

MEDICINA INTERNĂ

COMITETUL REDACȚIONAL

Redactor-șef

Prof. Dr. Leonida Gherasim

Redactor executiv

Prof. Dr. Ion Bruckner

Secretar de redacție

Conf. Dr. Dan Isacoff

Redactori:

Dr. Cristian Băicuș

Dr. Corina Homentcovschi

Dr. Ciprian Jurcuț

Dr. Octavian Pârnu

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Prof. Dr. Monica Acalovschi

Prof. Dr. Dan Andronescu

Prof. Dr. Eduard Apetrei

Prof. Dr. Aurel Babeș

Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru

Conf. Dr. Ștefan Blaj

Prof. Dr. Miron Bogdan

Prof. Dr. Horațiu Boloșiu

Prof. Dr. Emilian Carașca

Prof. Dr. Radu Căpâlneanu

Prof. Dr. Dan Cheța

Prof. Dr. Rodica Chiriac

Prof. Dr. Mircea Cintează

Prof. Dr. Tudorel Ciurea

Prof. Dr. Mihai Coculescu

Prof. Dr. Maria Covic

Prof. Dr. Radu Cristodorescu

Prof. Dr. Georgeta Datcu

Prof. Dr. Mircea Deac

Prof. Dr. Mircea Diculescu

Prof. Dr. Maria Dorobanțu

Prof. Dr. Ștefan Drăgulescu

Prof. Dr. D. D. Dumitrașcu

Prof. Dr. George Georgescu

Prof. Dr. Lia Georgescu

Prof. Dr. Dan Georgescu

Conf. Dr. Dan Andrei Gheorghe

Prof. Dr. Carmen Ginghină

Prof. Dr. Mircea Grigorescu

Prof. Dr. Nicolae Hâncu

Conf. Dr. Alexandru Inceze

Prof. Dr. Constantin Ionescu-

Târgoviște

Prof. Dr. Cezar Macarie

Conf. Dr. Gabriel Mircescu

Prof. Dr. Delia Mut-Popescu

Prof. Dr. Dan Nemeș

Prof. Dr. Nour Olinic

Prof. Dr. Dan Olteanu

Prof. Dr. Oliviu Pascu

Prof. Dr. Constantin Popa

Prof. Dr. Laurențiu M. Popescu

Prof. Dr. Eugen Popescu

Prof. Dr. Maria Rădoi

Prof. Dr. Carol Stanciu

Prof. Dr. Victor Stoica

Prof. Dr. Ioan Paul Stoicescu

Conf. Dr. Adrian Streinu-Cercel

Conf. Dr. Maria Șuță

Conf. Dr. Ștefăniță Tănăsescu

Conf. Dr. Coman Tănăsescu

Prof. Dr. Ioan Țintoiu

Prof. Dr. Gabriel Ungureanu

Prof. Dr. Marius Vintilă

Conf. Dr. Ana Maria Vlădăreanu

Prof. Dr. Mihai Voiculescu

Prof. Dr. Florea Voinea

Prof. Dr. Radu Voiosu

Prof. Dr. Ioana Zosin

Editor:

BENETT MEDICAL

Publicitate:

Benett Medical - office@benett.ro

Tehnoredactare computerizată:

Ionuț Ceapă

Toate drepturile asupra acestei publicații sunt rezervate Societății Române de Medicină Internă & Benett Medical ©2005

ISSN: 1220-5818

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE MEDICINĂ INTERNĂ

organizează

Al VI-lea CONGRES NAȚIONAL de MEDICINĂ INTERNĂ

în perioada 6-8 aprilie 2006, la Călimănești-Căciulata

- Termenul de trimitere a rezumatelor lucrărilor pentru acceptare și stabilire a modului de prezentare este **1 februarie 2006**. Rezumatele trimise după data menționată nu vor putea fi evaluate și prezentate.
- Autorii sunt rugați să precizeze modul preferat de prezentare al lucrării (poster sau oral), decizia finală privind acceptarea și modul de prezentare aparținând Comitetului Științific. Autorii vor fi informați despre decizia Comitetului Științific până la data de 1.03.2006.
- Pentru corespondență vă rugăm să ne comunicați adresa completă, inclusiv e-mail-ul când există, a autorului principal.
- Rezumatele (de maxim 250 cuvinte) vor fi trimise în două exemplare dactilografiate (litera 12) și pe suport electronic pe adresa:

Conf. Dr. Dan Isacoff

Clinica Medicală, Spitalul Colțea

Bd. I.C. Brătianu Nr. 1-3, București, sector 3, Cod poștal 030171

MEDICINA INTERNĂ
Volumul II, nr. 3, septembrie 2005

CUPRINS

I. EDITORIALE

Inhibitorii enzimei de conversie și insuficiența renală acută

Leonida Gherasim5

Tratamentul hepatitei cu virus D

Dan Isacoff7

II. REFERATE GENERALE

Insuficiența renală acută. Ce este nou în 2005?

Irina Buhăescu, Adrian Covic9

Sindromul hepato-pulmonar

R. Tîrziu, Cristina Tîrziu, Daniela Bartoș19

III. CONTRIBUȚII ORIGINALE

Evoluția pacienților cu hepatită cronică virală D sub tratament cu interferon

Dana Pașca, Dana Damian, O. Pascu, M. Grigorescu, V. Andreica, Corina Bocșan, Olimpia Chira,
Dana Dumitra, Alexandru Șerban, Teodor Zaharie25

Evaluarea neinvazivă a hipertensiunii portale și a hipertensiunii pulmonare asociată acesteia

Ioana Tudor, Adriana Gurchian, D. Spătaru, Dan Isacoff, I. Bruckner31

IV. ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

Noi orientări în tratamentul dislipidemiilor și în prevenția cardiovasculară (partea a I-a)

Leonida Gherasim39

Aspecte practice ale diagnosticului și tratamentului în hepatitele cronice virale

Ioan Ancuța49

V. PREZENTARE DE CAZ

Gastrita Menetrier

Vasile Andreica, Roxana Zaharie, Dana Pașca, Claudia Hagi, Emese Kovacs, Silviu Iobagiu,
Titus Șuteu, Daniela Dumitra, Sandu Șerban, Erica Chiorean, Margareta Rusu55

VI. RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI63

Lista reclamelor din acest număr62



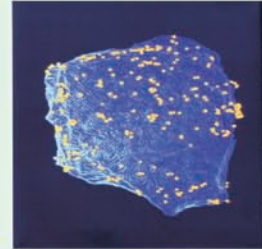
ERDOMED[®]

erdosteina

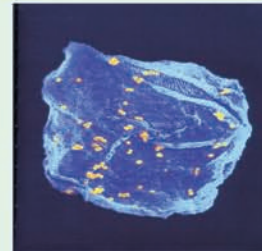


Mucomodulator
Antioxidant
Antibacterian*

A



B



Indicații:

- Exacerbări / Tratament cronic în Bronșite Cronice și BPOC
- Afecțiuni acute/cronice ale tractului respirator superior/inferior

Copii:
2 administrări /zi



Adulți:
1 cps x 2/zi



SSC
PHARMACEUTICALS
Tel: +4021-337.3281
Fax: +4021-336.5190

*Imagini de microscopie electronică înainte (A) și după (B) expunerea *Stafilococilor aurii* la 5μg/ml de metabolit 1 al ERDOMED (reduce capacitatea de aderare a *Stafilococilor aurii* la celulele mucoasei respiratorii).

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE ȘI INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Leonida Gherasim

Insuficiența renală acută (IRA) sau agravarea unei insuficiențe renale preexistente se întâlnește relativ frecvent în serviciile de cardiologie. Explicațiile pentru această situație sunt multiple: tratamentele din ce în ce mai agresive cu inhibitori ai enzimei de conversie (ACEI) și diuretice în insuficiența cardiacă; creșterea numărului de pacienți vârstnici cu patologie cardiacă și vasculară și care asociază patologie renourinară; numărul din ce în ce mai mare de proceduri de cardiologie intervențională la care pot interveni evenimente nefrotoxice (substanțe iodate); ateroembolia renală; numărul extrem de mare de pacienți hipertensivi, cu istoric de infarct miocardic, diabet zaharat, care urmează pe termen lung tratamente cu ACEI sau blocante de receptori de AT II (ARB). Dintre toate aceste situații, pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) sunt cei care dezvoltă mai frecvent IRA sau agravează brusc o IR preexistentă, în condițiile unui tratament cu ACEI.

Deteriorarea acută a funcției renale se produce, mai adesea, la câteva zile de la inițierea terapiei cu ACEI, dar și la pacienții cu terapie cronică cu ACEI pentru ICC. Frecvența apariției IRA sau agravarea IR preexistente nu este încă stabilită, dar câteva indicații sunt date de studiile clinice mari. În studiul CONSENSUS II (6090 de pacienți tratați cu Enalapril), creșterea creatininei serice cu $>0,5$ mg/dl a fost semnalată la 2,4% dintre pacienți. În studiul SOLVD (3379 de pacienți tratați cu Enalapril vs 3379 cu placebo, aproximativ 950 de zile), creșterea creatininei serice cu $>0,5$ mg/dl a fost semnalată la 16% din grupul Enalapril. De asemenea, în studiile TRACE (cu Trandolapril), ATLAS (cu Lisinopril), ELITE (cu Losartan), agravarea disfuncției renale a fost remarcată în proporții apropiate, respectiv 14%, 15,6% și 10,5%.

Cauzele pentru care apare agravarea disfuncției renale sau IRA la terapia cu ACEI trebuie căutate în modificările renale complexe din ICC. Rinichiul, este sediul unor modificări adaptative sau maladaptative produse de cel puțin 4 factori: factorii hemodinamici (scăderea debitului cardiac (DC), a fluxului sangvin renal (FSR) și a presiunii de perfuzie renală); activarea complexă neurohormonală (SNS, SRA, peptide natriuretice etc); comorbidități și acțiuni farmacologice ale medicației.

În ICC factorii hemodinamici și activarea neurohormonală produc modificări funcționale renale care mențin în limite normale funcția renală, dar în anumite condiții contribuie la degradarea sa. Scăderea DC și, disproporțional, a FSR și a presiunii de perfuzie renală conduc la activarea SRA, vasoconstricție predominantă pe artera eferentă (pentru menținerea presiunii de filtrare glomerulară) și creșterea reabsorbției tubulare de sodiu și apă. Mecanismele semnalate cu rol adaptativ pentru menținerea DC sunt în parte dereglate prin administrarea de ACEI. Aceștia reduc presiunea arterială medie (PAM) prin reducerea rezistenței vasculare sistemice (RVS), cresc moderat FSR și dilată predominant artera eferentă renală (anterior cu vasoconstricție prin AT II); ca urmare se produce o scădere a presiunii glomerulare și a RFG. Scăderea RFG este modestă și poate conduce la o creștere cu 10-20% a creatinemiei, ceea ce reflectă efectele benefice ale ACEI pe hemodinamica renală. În fapt însă, efectele benefice pe funcția renală ale ACEI în ICC presupun: debit cardiac adecvat,

Spitalul Universitar de Urgență
București

PAM >60-65 mmHg, absența depleției volemice, absența bolii vasculare renale. Când una sau mai multe dintre aceste condiții nu sunt realizate, ACEI pot produce IRA sau agravarea disfuncției renale preexistente. Anularea efectului benefic al vasoconstricției arterei eferente și a menținerii presiunii glomerulare și a RFG (produse prin AT II) de către ACEI, reprezintă numai unul din mecanismele principale prin care ACEI contribuie la afectarea funcției renale în ICC.

Cauzele care conduc la IRA la inițierea terapiei cu ACEI au fost sistematizate într-un statement al American Heart Association în 2001: 1) presiunea arterială medie insuficientă pentru o perfuzie renală adecvată; 2) depleție de volum, în special prin diuretice; 3) prezența bolii vasculare renale; 4) folosirea de agenți vasoconstrictori.

Menținerea unei perfuzii renale adecvate este esențială în ICC; ea realizează și RFG și FSR acceptabile, precum și eliminarea corespunzătoare de sodiu și apă. Pentru perfuzia renală adecvată, DC trebuie menținut cât mai aproape de normal; în ICC severe, cu DC mult scăzut, RFG este menținută prin vasoconstricția eferentei dependentă de AT II. Anularea vasoconstricției prin ACEI poate conduce la reducerea drastică a RFG și la creșterea consecutivă a retenției azotate. În plus, hipotensiunea arterială sistemică indusă de ACEI, poate contribui suplimentar la scăderea perfuziei renale și la disfuncția renală. În fapt, ameliorarea hemodinamicii cu toți parametrii săi în ICC reprezintă elementul esențial al menținerii în limite normale a funcției renale, inclusiv în condițiile administrării de ACEI.

Depleția de volum, prin tratamentul diuretic intensiv, și *administrarea concomitentă de ACE-I*, pot conduce adesea la apariția IRA. Mecanismul este comun: scăderea FSR și a presiunii de filtrare glomerulară. Creșterea moderată a creatininei în aceste condiții, este relativ frecvent semnalată în clinică, dar IRA severă oligoanurică este rară. În urmă cu 10 ani Manval și colaboratorii au semnalat că 33% din pacienții cu ICC sub terapie diuretică, și care au primit ACE-I, au dezvoltat IRA, în comparație cu numai 2% din pacienții care nu primiseră diuretic.

De regulă, după repleția volemică și eventual adăugare de cantități mici de sare, nivelul creatininei revine la normal.

Prezența unei boli vasculare renale care afectează FSR și presiunea de filtrare renală, reprezintă un risc important pentru dezvoltarea IR, după administrarea de ACE-I. Stenoza de arteră renală bilaterală sau stenoza renală pe rinichi unic sunt condițiile mai frecvent recunoscute. Îngustarea arteriolelor aferente (de ex. în HTA), sau ateroscleroza difuză a vaselor renale mici, sunt, de asemenea, posibile cauze de IR după ACE-I. Boala vasculară renală drept cauză de IR trebuie suspectată în special la pacienții cu determinări aterosclerotice multiple (periferice, carotidiene, coronare) și la care nivelul creatininei crește brusc.

Administrarea prelungită de AINS, cu efectele lor vasoconstrictoare renale, este înscrisă printre cauzele posibile de IRA după administrare de ACE-I, mai ales la persoanele hipertensive sau cu disfuncție renală limită de diverse cauze – ignorată.

Disfuncția renală de orice cauză (hipertensivă, diabetică, boală renală intrinsecă etc.), reprezintă un factor potențial major pentru dezvoltarea IRA după administrarea de ACE-I.

Pacienții cu IR cronică au în glomerulii restanți funcțional un proces adaptativ de hiperfiltrare. La acest proces un rol important îl are vasoconstricția arteriolei eferente mediate prin Ag II. Reducerea hiperfiltrării prin terapia cu ACE-I la acești pacienți, conduce inevitabil la scăderea RFG și creșterea creatininei serice. Fenomenul poate fi accentuat, evident, de prezența IC, mai ales când aceasta este severă sau cu evoluție îndelungată.

Tratamentul IRA din IC tratată cu ACE-I, depinde de recunoașterea precoce a complicației. Oliguria sau oligoanuria sunt semne inconstante, astfel încât explorările biologice (uree, creatinină, electroliți) sunt esențiale. IRA după ACE-I este aproape totdeauna reversibilă, dacă se corectează hipovolemia și scăderea severă a DC. Suspendarea ACE-I, eliminarea altor medicamente cu efecte nefrotactice, repleția volemică, eventual medicație vasodilatatoare renală (Dopamină doze 2-3 μ /kg/min), corectarea anemiei sunt măsuri comune care duc, în 3-7 zile, la normalizarea funcției renale. Completa restabilire a funcției renale probează natura „funcțională” și „reversibilă” a IRA din ICC.

Medicația cu ACE-I se poate relua, după corectarea tulburărilor hemodinamice (DC, TA) și a volumului circulant, precum și după evaluarea funcției renale de bază.

TRATAMENTUL HEPATITEI CU VIRUS D

Dan Isacoff

Virusul hepatitei D (VHD), descoperit în 1977, este un virus ARN defectiv care necesită prezența antigenului de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs) pentru replicare și infectarea altor hepatocite. Deși se poate replica independent în hepatocite, pentru propagare necesită prezența AgHBs. Moartea hepatocitelor apare prin efect citotoxic direct al VHD sau prin mecanism sub mediere imunologică. Au fost identificate trei genotipuri ale VHD. Genotipul I este cel mai frecvent distribuit în Europa, America de Nord, Orientul Mijlociu și Asia de Sud-Est. Genotipul II este întâlnit numai în Japonia și Taiwan, iar genotipul III în nordul Americii de Sud. Genotipul II al VHD are patogenicitate mai mică decât genotipul I, iar genotipul III este asociat frecvent cu hepatita fulminantă. Astfel, în afara determinării genotipului VHB, determinarea genotipurilor VHD are implicații epidemiologice și clinice.

Din cele 350 milioane de persoane care sunt purtători de AgHBs în întreaga lume, 5% au infecție cu VHD. VHD joacă rol important în apariția hepatitei fulminante și în evoluția hepatitei cronice B către ciroză.

În România, incidența infecției cu VHD este mare, după unele studii fiind întâlnită la 37,9% din pacienții cu AgHBs pozitiv. VHD are o activitate enzimatică săracă, posedă numai o ribozimă care produce o moleculă lineară prin clivarea ARN circular. Alte activități enzimatice sunt realizate de către hepatocite. Aceste caracteristici ale VHD fac dificilă eradicarea virusului cu tratament antiviral deoarece majoritatea țintelor terapeutice sunt constituenți proteici normali.

Tratamentul hepatitei cronice cu virus D este dificil deoarece există infecție concomitentă cu un virus ARN (VHD) și cu un virus ADN (VHB). În urmă cu 20 de ani trialurile clinice pilot au sugerat că interferonul- α ar inhiba replicarea VHD la unii bolnavi. Au fost efectuate mai multe studii cu interferonul- α administrat pentru perioade lungi. În aceste studii răspunsul biochimic, evaluat prin normalizarea alaninaminotransferazei (ALT) și clearance-ul seric al ARN al VHD a fost variat, uneori apărând de la începerea tratamentului, altele după terminarea acestuia. Rata răspunsului a fost proporțională cu doza de interferon, bolnavii care au primit 9 milioane unități (MU) având răspuns mai bun decât cei cu 3 MU. În studiile în care au fost reduse dozele de interferon după 4 luni recăderea a fost frecventă. Foarte rar a fost obținut răspuns complet, cel mai frecvent existând un răspuns incomplet cu ALT persistent normală în ciuda recrudescenței viremiei cu VHD. Răspunsurile biochimice și virusologice susținute s-au însoțit de clearance-ul AgHBs și de seroconversie la anti-HBs. Tratamentul îndelungat și continuu cu interferon, timp de 12 luni, s-a însoțit de pierderea AgHBs și s-a asociat cu ameliorarea fibrozei. Pacienții care răspund la tratamentul cu interferon au avut la examenul histopatologic scăderea semnificativă a injuriei și a marcării pentru antigenul hepatitei D (HDAg).

În ciuda multipleror încercări de a identifica factorii care prezic răspunsul la interferon prin analiza caracteristicilor pacienților (demografice, clinice, serologice, biochimice și his-

Spitalul Clinic Coltea - București,
Clinica Medicală

tologice) nu s-au găsit diferențe între responsivi și neresponsivi la tratament. Unii bolnavi cu infecție cu VHD și cu replicare activă a VHB în timpul tratamentului cu interferon au avut clearance al ADN al VHB și AgHBe din ser și au avut seroconversie la anti-HBe. Aceste modificări virale nu s-au însoțit de revenirea la normal a ALT. La bolnavii cu replicare activă a VHD și VHB, obținerea inhibiției VHB nu trebuie considerată succes terapeutic. Diagnosticul precoce al infecției cu VHD pare să determine un răspuns mai bun, iar vârsta tânără are influență negativă, deoarece copiii nu au prezentat răspuns clinic și histopatologic.

Tratamentul actual al hepatitei cronice D este reprezentat de interferon. Dozele mari de interferon (9-10 MU de 3 ori/săptămână) trebuie administrate pentru perioade lungi de timp. Inițierea tratamentului cu interferon trebuie să fie cât mai precoce, din faza de hepatită acută, deoarece suprainfecția cu VHD are evoluție cronică la 90% din cazuri. Bolnavii cu hepatită cronică și fără ciroză decompensată trebuie tratați cât mai rapid după diagnosticare. Răspunsul infecției cu VHD la tratamentul cu interferon poate apare tardiv, după 10 luni de tratament, în comparație cu infecția cu VHB și virusul hepatitei C (VHC) în care răspunsul apare după 3 luni de tratament. Din acest motiv, durata tratamentului cu interferon în hepatita cronică cu VHD este de cel puțin 12 luni, înainte de a fi etichetat pacientul ca neresponsiv. Întreruperea tratamentului cu interferon nu este dictată de dispariția din ser a ARN al VHD și a HDAg, deoarece acești markeri virali nu reflectă clearance-ul virusului. Întreruperea sigură a tratamentului se face numai după dispariția AgHBs.

În acest număr al revistei, Dana Pașca și colectivul de la Cluj raportează evoluția pacienților cu hepatită cronică virală D sub tratament cu interferon. Acest studiu demonstrează că răspunsul biochimic imediat este mai bun la bolnavii care au primit interferon timp de 12 luni, dar răspuns susținut la 6 luni de la întreruperea tratamentului există la mai puțin de jumătate din

aceștia. Bolnavii tratați 12 luni cu interferon au avut evoluție relativ favorabilă a scorului Knodell. Rezultatele studiului sunt concordante cu cele din literatura și ar fi avut valoare mult mai mare dacă existau informații în ceea ce privește replicarea VHB înainte și la terminarea tratamentului. Dispariția AgHBs din serul pacienților tratați pentru 12 luni cu doze mari de interferon pare să fie logică din moment ce bolnavii au avut ameliorare biochimică și histologică. În plus, consider că urmărirea clinică, biochimică și histologică a bolnavilor din acest studiu, pe o perioadă mai lungă, ar aduce date suplimentare în ceea ce privește evoluția hepatitei cronice virale cu virus D.

Scăderea dramatică a infecției cu VHD în țările dezvoltate pare să stea la baza scăderii interesului în progresul tratamentului hepatitei virale D. Interferonul pegylat, administrat într-o singură priză/săptămână, ar putea fi opțiunea terapeutică pentru tratamentul pe perioade lungi de timp al hepatitei cronice virale D.

Viitoarele terapii se vor baza pe cunoașterea mai bună a structurii VHD, ciclului de viață și a interacțiunii cu VHB. În ciclul de viață al virusului, un rol important îl are ribozima conținută de ARN al VHD și care *in vitro* este inhibată de diferite aminoglicozide. Din păcate, nici una din aceste aminoglicozide nu este eficientă *in vivo*, dar ar putea avea totuși potențial terapeutic anti-VHD.

Oligonucleotidele antisens pe replicarea ARN al VHD ar reduce nivelul replicării genomice și se află în studiu intens modelul de replicare a VHD în condiții foarte asemănătoare celor *in vivo*.

Inhibitorii prenilării, FTI-277 și FTI-2153, prenilarea prin preniltransferaze având rol în asamblarea VHD (de fapt numai a HDAg), ar reprezenta o nouă strategie terapeutică împotriva VHD.

Transplantul hepatic reprezintă opțiunea terapeutică pentru ciroza evoluată cu VHD, reinfecția cu VHD fiind mult mai rară decât în cazul VHB și VHC, iar hepatita recurentă are o formă mai ușoară.

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ. CE ESTE NOU ÎN 2005?

Irina Buhăescu, Adrian Covic

REZUMAT

Insuficiența renală acută (IRA) reprezintă o entitate clinico-biologică complexă, care a suscitat de-a lungul timpului un interes evident, reflectat de numeroasele titluri bibliografice din literatura de specialitate. Deși larg studiată, IRA continuă să reprezinte o adevărată provocare, atât în ceea ce privește descifrarea mecanismelor fiziopatologice, cât și în managementul preventiv și curativ, domenii în care investigațiile sunt astăzi mai energice decât niciodată. Lucrarea de față este un review al celor mai noi date din literatură privind IRA, în particular privind noile definiții și noile concepte fiziopatologice, modalitățile moderne de diagnostic și terapia actuală. Sunt discutate tendințele actuale ale terapiei conservatoare și de epurare extrarenală, precum și bazele conceptuale ale dezvoltării unor strategii terapeutice viitoare.

Cuvinte cheie: insuficiență renală acută, necroză tubulară acută, definiție, fiziopatologie, diagnostic, tratament, hemodializă, hemofiltrare continuă

Universitatea de Medicină și Farmacie
„Gr. T. Popa”, Iași
Centrul de Dializă și Transplant Renal
Iași, Spitalul „Dr. C.I. Parhon” Iași

Adresă pentru corespondență:
Dr. Irina Buhăescu
Centrul de Dializă și Transplant Renal
Iași, Spitalul „Dr. C.I. Parhon” Iași
Bd. Carol I nr. 50, Iași
Tel/Fax: +40-232-210940
E-mail: irinabuhaescu@yahoo.fr

Spectrul definițiilor actuale ale insuficienței renale acute (IRA) este foarte mare, martor al unui interes evident pentru acest subiect, reflectat de numeroasele referințe bibliografice din literatura de specialitate. IRA este un termen generic folosit pentru a defini o alterare „abruptă și susținută” a funcției renale, conducând la acumularea produșilor de catabolism azotat, dar și la alte numeroase anomalii metabolice, hidro-electrolitice și acido-bazice. Dacă definiția generică a IRA este relativ uniformă în literatură, nu același lucru se poate spune despre definiția „în cifre”, variind între niște limite foarte largi, de la creșteri severe ale valorilor creatininei (IRA necesitând dializă), până la creșteri modeste ale produșilor de retenție azotată (de exemplu, creșteri ale creatininei cu 0,3-0,5 mg/dl față de valoarea de bază)¹.

Ce mai poate apărea nou privind definiția IRA? Un consens, o definiție universală, o clasificare unică - acestea au fost obiectivele ultimilor ani de cercetare în domeniul IRA. **Tabelele 1 și 2** redau cea mai recentă definiție, respectiv, criteriile ultimei clasificări de consens a IRA (RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease), propuse de Conferința din 2004 a ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) Group.

Tabelul 1: Definiția recentă a IRA în funcție de valorile de bază ale funcției renale*

Valoarea de bază a creatininei	Creșterea (Δ) creatininei în IRA
<2,5 mg/dl (221 mol/l)	$\Delta = 0,5$ mg/dl (44,2 mol/l)
>2,5 mg/dl (221 mol/l)	$\Delta = 20\%$ sau mai mult

* Singri N, Ahja SN, Levin ML. Acute Renal Failure. J Am Med Ass, 2003; 289: 747- 751

Tabelul 2: Clasificarea RIFLE a IRA - 2004*

	Creatinina	Diureza
Risc	creatinină $\times 1,5$	<0,5 ml/kg/ora $\times 6$ ore
Injury	creatinină $\times 2$	<0,5 ml/kg/ora $\times 12$ ore
Failure	creatinină $\times 3$ sau >4 mg/dl, cu o creștere de 0,5 mg/dl	<0,3 ml/kg/ora $\times 24$ ore sau anurie $\times 12$ ore
Loss	IRA persistentă = absența reluării funcției renale după 4 săptămâni	
End stage kidney disease	Lipsa reluării funcției renale după 3 luni	

* Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta R, Palevski P, and the ADQI workgroup. Acute renal failure- definition, out-come measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative ADQI Group. Crit Care, 2004; 8:R204-R212

CAUZELE IRA

Cauzele majore ale IRA sunt redate de **Figura 1. Etiologia prerenală și necroza tubulară acută (NTA) ischemică**, entități care au același mecanism fiziopatologic, reprezintă majoritatea cauzelor de IRA (75%)². Din cauza acestei predominanțe etiologice, în multe lucrări termenul de NTA este folosit ca sinonim al IRA. *NTA de cauză toxică* reprezintă aproximativ 35% din cauzele de IRA iatrogenă¹. În mai bine de 50% din cazurile de NTA se poate vorbi de o etiologie multifactorială. *IRA de cauză renală* (vasculară, glomerulară, interstițială), reprezentând doar aproximativ 15% din IRA¹, și *IRA obstructivă* (1-10% din cazuri¹) sunt entități care trebuie confirmate printr-un demers diagnostic standard (anamnestic, examen de urină, ecografie, teste imunologice).

NOI CONCEPTE FIZIOPATOLOGICE ÎN IRA

În ultimii ani, cunoștințele privind mecanismele fiziopatologice ale IRA s-au îmbogățit cu noi concepte, în care un rol central revine inflamației interstițiale, leziunii „subletale” și apoptozei celulare.

Reducerea RFG în NTA se realizează pe două căi patogenice^{1,3-5}:

1. rolul componentei vasculare:

- *vasoconstricția intrarenală*, ce induce o prăbușire a presiunii de filtrare glomerulară a fost multă vreme considerată factorul fundamental al producerii leziunilor tubulare din IRA ischemică. Cu toate acestea, nici un vasodilatator nu și-a demonstrat până în prezent utilitatea în prevenirea/tratamentul NTA. Dopamina în doze mici este cel mai semnificativ exemplu. În ciuda unui efect dovedit de vasodilatație renală, dopamina nu și-a demonstrat valoarea în reducerea mortalității sau în recuperarea funcției renale⁶. De asemenea, studii recente utilizând peptidul atrial natriuretic – hormon sintetizat la nivel atrial care crește rata filtratului glomerular prin vasodilatație la nivelul arteriolei aferente și vasoconstricție la nivelul arteriolei eferente – au arătat lipsa unui efect benefic asupra recuperării funcției renale și asupra supraviețuirii generale.
- *vasodilatația* la nivelul medulei externe și acumularea intravasculară de leucocite sunt două mecanisme recent identificate ca având un rol major în fiziopatologia NTA⁷.
- *activarea și lezarea celulelor endoteliale, expresia crescută de molecule de adeziune și pierderea rolului de barieră endotelială*. Aceste fenomene conduc la potențarea interacțiunilor leucocitare cu celula endotelială

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ. CE ESTE NOU ÎN 2005?

(și, consecutiv, la producerea de leziuni suplimentare mediate de radicali liberi de oxigen și eicosanoizi) și la obstrucția mecanică a vaselor mici⁹

2. rolul componentei tubulare:

- *obstrucția tubulară* prin agregate formate din celule tubulare detașate de pe membrana bazală, proteine și glicoproteine⁸
- *reabsorbția transtubulară a filtratului secundară lezării ischemice a celulelor tubulare*⁹. Recent, se acceptă noțiunea de **leziune subletală**, corespunzând unei agresiuni medii, conducând la pierderea integrității citoscheletale și a polarității celulare, dispariția marginii în perie și internalizarea proteinelor membranei apicale.
- *inflamația interstițială*: celulele tubulare renale eliberează numeroase citokine proinflamatorii, incluzând TNF- α , IL-6, TGF- β , și citokine chemotactice. Descifrarea răspunsului inflamator al celulelor epiteliale și endoteliale renale la injuria ischemică va permite identificarea unor ținte moleculare pentru diverși agenți farmacologici capabili să protejeze sau să întrerupă leziunea tubulară ireversibilă¹⁰.

Parametrii urinari

În IRA pre-renală, vasoconstricția renală asociată stimulează reabsorbția tubulară de sodiu, funcția tubulară fiind, încă, în acest stadiu, conservată. În această situație, creșterea concentrației serice a produșilor de retenție azotată secundară reducerii ratei filtratului glomerular (RFG), se asociază cu un *pattern* foarte specific al parametrilor urinari:

- Frația de excreție a Na⁺ filtrat < 1%
- Scăderea concentrațiilor urinare ale Cl, Li, acid uric
- Osmolaritate urinară crescută
- Raport crescut al concentrațiilor urină/plasmă pentru uree și creatinină

Sunt situații în care acești parametrii urinari își pierd valoarea diagnostică pentru IRA funcțională:

- Tratament diuretic, glicozurie: scad reabsorbția tubulară de Na⁺
- Insuficiența renală cronică: pentru menținerea balanței Na⁺, se produce o scădere adaptativă a reabsorbției tubulare a Na⁺

Invers, în anumite forme de NTA (de exemplu, în NTA toxică asociată mioglobinuriei sau substanțelor de contrast iodate), chiar în prezența injuriei tubulare proximale, vasoconstricția precoce caracteristică induce o reabsorbție crescută a sodiului la nivelul tubului distal, a cărui funcție se menține intactă, rezultând o FE a Na⁺ < 1¹².

În afara acestor câteva excepții, parametrii urinari își mențin rolul esențial în diagnosticul diferențial precoce dintre IRA prerenală și NTA ischemică, permițând instituirea în timp util a unui tratament eficace.

Markeri biologici ai leziunii tubulare

Cercetări recente s-au concentrat pe găsirea unor *markeri* biologici specifici pentru injuria tubulară. Deși, încă la început, aceste cercetări promit să deschidă calea unor modalități diagnostice și terapeutice precoce în NTA - **Tabelul 3**.

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL IRA

Diureza

Modificările, chiar discrete, ale diurezei, pot preceda tulburările biochimice specifice IRA. Scăderea diurezei este un *marker* specific, deși nu obligatoriu¹¹, al IRA. Oliguria și anuria sunt asociate, cel mai frecvent, cu IRA prerenală și NTA ischemică. Pentru IRA post-renală și renală nu există un *pattern* specific al diurezei, putându-se întâlni toate formele (cu diureză păstrată, oligoanurie, și chiar forme poliurice).

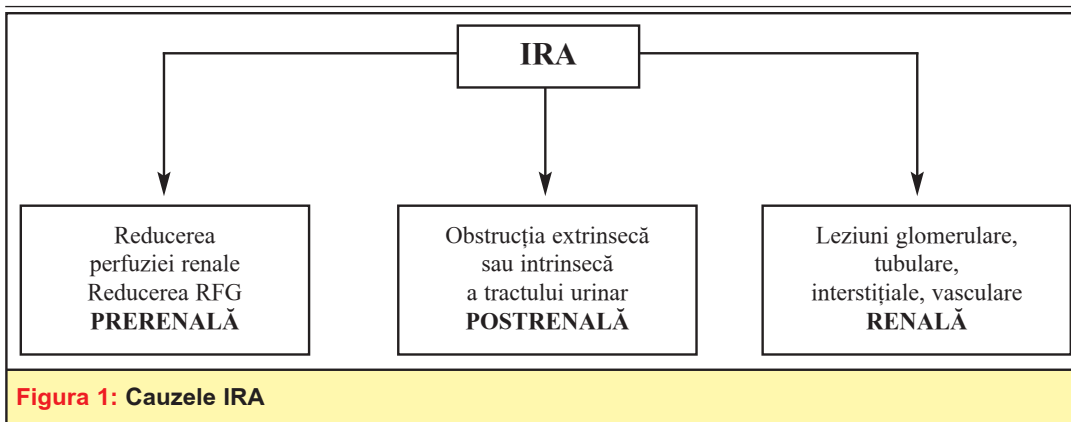


Figura 1: Cauzele IRA

Creatinina – marker infailibil al RFG?

Monitorizarea nivelelor serice ale creatininei (Cr_s) în IRA, deși foarte accesibilă clinicianului, are o sensibilitate limitată în evaluarea RFG din următoarele motive:

- Cr_s depinde în egală măsură de rata producției și de volumul de distribuție (deci nu numai de clearance-ul urinar)
- Cr_s nu reflectă cu acuratețe fluctuațiile importante ale RFG în IRA
- Interpretarea corectă a Cr_s este viciată de variațiile de calibrare ale diverselor modalități de determinare biochimică

Cistatina C – o alternativă ?

Recent, un nou marker biologic – cistatina C – a fost evaluat în privința sensibilității evaluării RFG în IRA. Rezultatele actuale sunt însă contradictorii. Unele studii concluzionează că această moleculă nu

este fiabilă în estimarea RFG^{13,14}, nivelurile ei serice fiind influențate și de alți factori, non-renali (tabagism, sex masculin, greutate, înălțime, nivele serice ale proteinei C reactive)¹⁵. În contrast, într-un studiu recent realizat de Herget et al. pe 85 de pacienți cu IRA spitalizați într-un serviciu de Reanimare¹⁶, cistatina C a identificat precoce (în medie, cu 1-2 zile mai devreme decât creatinina) reducerea RFG, și a demonstrat o excelentă valoare predictivă pozitivă a necesității terapiei de suplere renală. Sensibilitatea determinării precoce a reducerii ratei filtratului glomerular <80 ml/min/1,73 m² a fost semnificativ mai mare decât a creatininei în studiul lui Delanaye et al.¹⁷ Valoarea diagnostică a cistatinei a fost, de asemenea, evaluată într-un alt studiu¹⁸, realizat pe un număr limitat de pacienți cu IRA post-substanță de contrast, care a dovedit că determinările repetate ale nivelurilor serice de cistatină au identificat reducerea RFG mai precoce decât dozările creatininemiei. Totuși, sunt necesare studii viitoare care să stabilească rolul precis al cistatinei C în diagnosticul precoce al IRA.

Tabelul 3: Noi biomarkeri ai leziunii tubulare

Biomarker al leziunii tubulare	Referința bibliografică	Comentarii
IL-18	Parikh CR et al., 2004	Nivele urinare de IL-18 semnificativ mai crescute la pacienții cu NTA comparativ cu indivizii sănătoși (p <0,0001) și comparativ cu alte boli renale (infecții urinare, sindrom nefrotic, IRC)
Enzime tubulare Gama glutamiltranspeptidaza (GGT) N-acetyl-β-glucosaminidaza (NAG) Glutation S-transferaza (GST)	Westhuyzen J et al., 2003	Concentrații urinare de GGT, NAG și GST semnificativ mai mari la pacienții cu NTA (p <0,05) comparativ cu grupul de control Valorile serice ale creatininei cresc în medie 12 ore - 4 zile mai târziu (în medie 36 de ore)
KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)	Han WK et al., 2002	Expresie crescută a KIM-1 la nivelul celulelor epiteliale (decelata imunohistometric) proximale și nivele urinare semnificativ crescute în NTA, comparativ cu alte forme de IRA (p <0,01) sau IRC (p <0,01)

¹ Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. Am J Kidney Dis, 2004; 43: 405-414
² Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant, 2003; 18: 543-551
³ Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1: a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int, 2002; 62: 237-244

ACTUALITĂȚI 2005 ÎN TRATAMENTUL IRA

Progresele recente înregistrate în descifrarea mecanismelor fiziopatologice ale IRA au deschis calea unor noi strategii terapeutice, preventive și curative, interferând specific diversele verigi patogenice care conduc la alterarea filtrării glomerulare. Un concept nou este și acela al existenței unei *faze intermediare*, între etapa agresiunii tubulare, inițiatore a NTA, și etapele ulterioare de evoluție, până la faza de recuperare. Intervenția terapeutică preventivă trebuie să se facă, esențial, în această fază intermediară, caracterizată în principal de inițierea injuriei endotelului microvascularizației renale, promotorul unor leziuni care pot deveni ireversibile dacă factorul agresiv nu este oprit/contracarat¹.

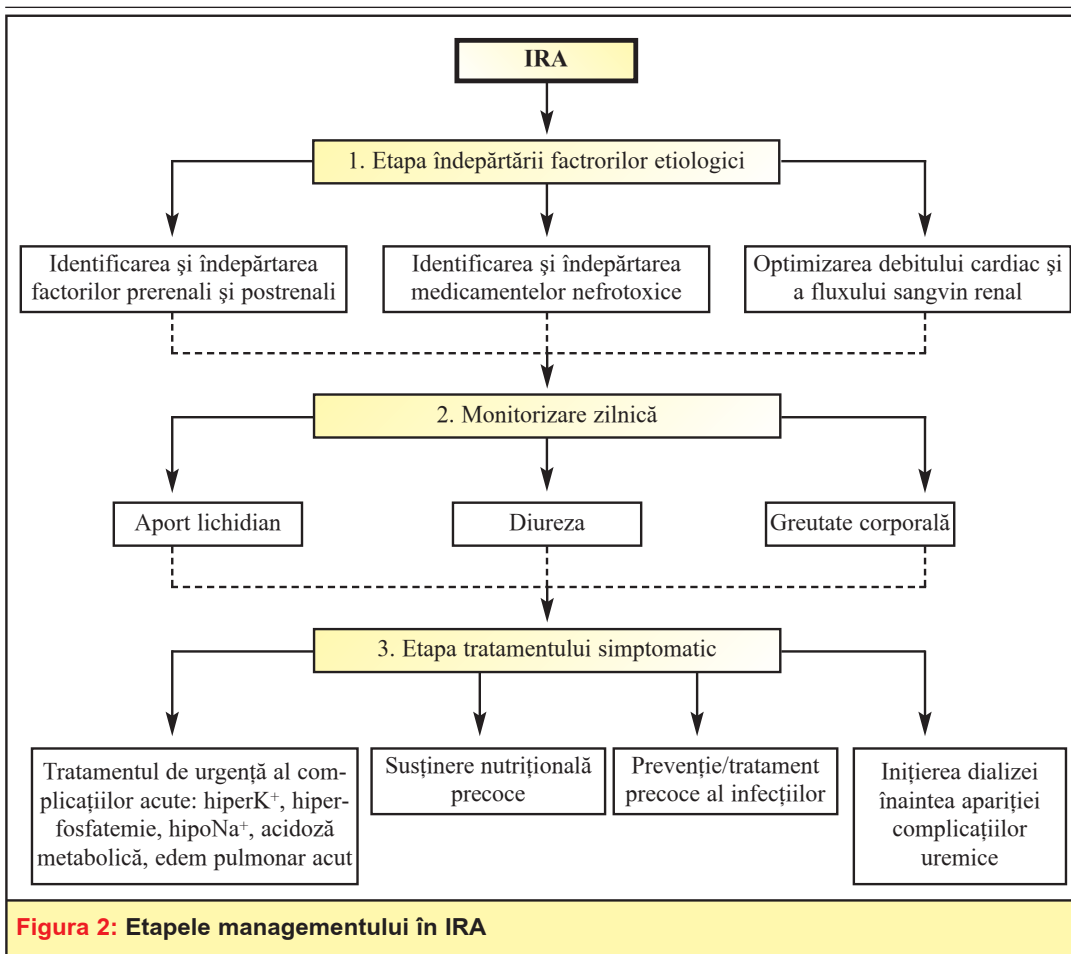
Managementul pacienților cu IRA trebuie să urmeze, obligatoriu, niște etape prioritare, redate în **Figura 2**¹

Hidratarea

Hidratarea parenterală precoce s-a demonstrat utilă în prevenția necrozei tubulare acute asociate rhabdomiolizei^{19,20} post-operatorii sau induse de substanțele de contrast iodate și Amfotericina B, precum și în prevenția precipitării intratubulare de cristale de Metotrexat, Sulfonamide sau Aciclovir²¹.

Valoarea preventivă și curativă a hidratării în IRA este dificil de evaluat. În majoritatea cazurilor, managementul pacienților cu IRA este complex, asociind hidratării (cu fluide variate, cristaloide și coloide) administrarea de diuretice și/sau Dopamină. Un studiu recent publicat, SAFE, a concluzionat că administrarea de ser fiziologic a fost superioară expansiunii de volum cu albumină în cazul pacienților cu IRA²². Rezultatele acestui studiu apar după o lungă perioadă

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ. CE ESTE NOU ÎN 2005?



de incertitudini, în care multiple meta-analize nu au putut tranșa superioritatea terapeutică a uneia din cele două forme de hidratare (cristaloide versus coloide)²³⁻²⁵.

Deși uzuale, sunt controversate...

• Diureticele

Utilizate după restabilirea unui volum circulant adecvat, diureticele pot induce reluarea precoce a diurezei în unele forme de IRA oligo-anurică.

Este însă utilizarea diureticelor indispensabilă în IRA? – iată o întrebare la care răspunsul este încă așteptat. Două studii recente asociau administrarea diureticelor de ansă în cazul pacienților cu IRA cu un risc crescut de mortalitate și cu o întârziere în reluarea funcției renale^{26,27}. Acest risc nu a fost pus însă în evidență într-un alt studiu realizat de Uchino et al. pe un număr semnificativ de pacienți cu IRA²⁸.

Ținând cont de rezultatele contradictorii de care dispunem astăzi, nu există un consens privind indicația administrării diureticelor în IRA.

• Dopamina

Interesul administrării Dopaminei în IRA rezultă din rolul vasodilatator al acesteia (la doze reduse, de

1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), favorizând vascularizația renală și, implicit, filtrarea glomerulară. Aceste potențiale avantaje nu au fost însă asociate cu o ameliorare a mortalității generale, nici cu favorizarea recuperării mai rapide a funcției renale, semnalându-se, de asemenea, complicații cardio-vasculare deloc neglijabile în cazul pacienților cu IRA^{29,30}.

• N-acetilcisteina

Rolul protectiv al Acetilcisteinei în unele forme de NTA (exemplu, în IRA asociată cu administrarea de substanțe de contrast iodate) a fost demonstrat de câteva meta-analize recente³¹⁻³³. Totuși, utilizarea Acetilcisteinei în asociere cu hidratarea face dificilă aprecierea rolului individual exact al acestei terapii în prevenția nefropatiei la substanțele contrast. În plus, Acetilcisteina influențează direct secreția tubulară de creatinină, putând reduce valorile serice ale creatininei independent de un efect protector asupra rinichiului.

• Blocantele canalelor de calciu

Utilizate cu oarecare succes în tratamentul profilactic al necrozei tubulare acute post-transplant³⁴, blocantele canalelor de calciu nu au dovedit aceeași efi-

ciență în alte numeroase studii, subiect al unei vaste meta-analize realizate de Ladefoged et al.³⁵ Rolul lor cert în IRA rămâne să fie aprofundat de studii viitoare.

- **Peptidele natriuretice**

Anaritide este un peptid natriuretic sintetic cu rol vasodilatator la nivelul arteriolei aferente și vasoconstrictor al arteriolei eferente. Rolul său în IRA rămâne controversat. *Anaritide* a fost utilizat fără un succes semnificativ în mai multe studii realizate pe pacienți cu IRA^{36,37} (fără beneficiu în ceea ce privește prognosticul renal, necesitatea de dializă, mortalitatea). Într-un studiu foarte recent, placebo-controlat, randomizat³⁸, realizat pe pacienți cu NTA de etiologie ischemică (post-chirurgie cardiacă), administrarea hormonului natriuretic atrial a dat rezultate promițătoare, scăzând semnificativ riscul de IRA severă, necesitând dializă.

- **Eritropoietina**

Utilizată cu succes ca inductor al eritropoiezei în terapia anemiei asociate insuficienței renale cronice, Eritropoietina (EPO) și-a dovedit recent proprietăți interesante pentru tratamentul IRA. Într-un studiu realizat pe modele animale, Sharples a demonstrat (cu argumente biochimice și histologice) că administrarea de EPO 300 U/kg reduce disfuncția glomerulară și tubulară asociate cu fenomenul de ischemie/reperfuție, probabil prin efect antiapoptotic și protector al celulelor tubulare la stresul oxidativ³⁹. De asemenea, un rol profilactic al EPO în NTA se profilează: într-un alt studiu pe modele animale, a fost evidențiat rolul protector contra NTA ischemice al administrării de EPO cu 3 zile anterior injuriei, rol protector superior administrării de EPO post-injurie⁴⁰. Aceste elemente deschid noi perspective cu implicații majore în tratamentul profilactic și curativ cu EPO al necrozei tubulare acute, însă studii viitoare vor trebui să investigheze rolul exact al unui astfel de tratament în patologia umană.

Terapia de suplere renală în IRA

- **Hemodializa intermitentă versus hemofiltrarea continuă**

Tratamentul ideal de suplere renală al pacienților cu IRA a fost mult timp subiect de controversă, în principal în ceea ce privește avantajele și dezavantajele principalelor două tehnici: hemodializa intermitentă (HI) și hemofiltrarea continuă (HC). O primă diferență evidentă este **durata**, de câteva ore pe zi în cazul HI, care este o tehnică înalt eficientă în epurarea toxinelor și poate fi asociată cu o ultrafiltrare energetică, și **continuă** în cazul HC, tehnică de epurare extra-renală blândă, trebuind să fie aplicată pe o perioadă lungă de timp pentru a deveni eficace. Mai bine tolerată din punct de vedere hemodinamic comparativ cu HI, HC necesită în schimb o anticoagulare continuă, crescând în mod semnificativ riscul hemoragic al pacienților cu IRA, prezentând deja tulburări ale hemostazei induse de uremia acută însăși. HI este o tehnică predominant **difuzivă**, utilizând o membrană de dializă low-flux și

un debit crescut al dializantului, ceea ce necesită producerea dializatului și tratarea apei on-line. În ceea ce privește HC, aceasta este o tehnică predominant **convectivă**, care utilizează o membrană high-flux și un dializat produs industrial, furnizat în pungi preformate. Monitorizarea HI trebuie să fie foarte atentă, în cadrul unei echipe de nursing bine antrenate, în timp ce HC este o tehnică mai puțin solicitantă.

Deși, multă vreme s-a discutat despre superioritatea hemofiltrării continue comparativ cu hemodializa intermitentă⁴¹, mai multe studii controlate^{42,43} și o metaanaliză recentă⁴⁴ au arătat că nu există diferențe semnificative de prognostic privind mortalitatea generală și recuperarea funcției renale. Aceste studii au sugerat că HC ar fi asociată cu o mai mare stabilitate hemodinamică, însă, deși statistic semnificativă, relevanța clinică a acestei diferențe este minoră⁴⁵. Stabilitatea hemodinamică în HC ar fi legată de vasoconstricția indusă de scăderea temperaturii corporale prin utilizarea unor fluide de substituție la o temperatură inferioară celei corporale. Pe de altă parte, complexitatea cazurilor de IRA, caracterizate de numeroase comorbidiții și de un risc crescut de mortalitate indus de acestea, face ca analiza comparativă a rezultatelor acestor două tehnici să fie extrem de dificilă, chiar imposibilă și nerealistă.

Anumite dezavantaje și avantaje ale acestor terapii (**Tabelul 4**) pot contribui însă la alegerea uneia dintre ele pentru un anumit pacient.

- **Tehnici hibride**

SLEDD (*slow, extended daily dialysis*) este o tehnică nou apărută, care încearcă să combine, pentru un maximum de beneficiu, avantajele HI și HC. Se utilizează un monitor de dializă convențional, iar dializatul este produs on-line, la un flux de 100-300 ml/min. Debitul sangvin este de 100-150 ml/oră, iar durata dializei este de 6-12 ore. Avantajele acestei tehnici sunt nelimitate: posibilitatea de a adapta durata, fluxul sangvin și al dializatului, ajustarea compoziției dializatului în bicarbonat, calciu, potasiu și sodiu, utilizarea unor doze mai reduse de anticoagulant comparativ cu HC sau chiar utilizarea unor forme alternative de anticoagulare (citrat)⁴⁶. Este o tehnică mai puțin costisitoare, deoarece utilizează aceeași infrastructură ca HI. În plus, pacientul nu este imobilizat continuu, ceea ce permite punerea în practică a diverselor strategii diagnostice și terapeutice. Există actualmente câteva studii controlate care au evidențiat rezultatele excelente ale acestei tehnici hibride în IRA, atât în ceea ce privește eficacitatea, cât și toleranța hemodinamică și riscul minor de complicații, rezultate așteptate în mod logic de la această metodă care combină avantajele HI și HC^{47,48}

- **Doza de dializă**

A fost demonstrat recent că prognosticul pacienților cu IRA care necesită terapie de suplere renală este influențat direct proporțional de doza de dializă:

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ. CE ESTE NOU ÎN 2005?

- prognostic superior în cazul pacienților tratați cu hemofiltrare continuă 35-45 ml/h/kg față de 20 ml/h/kg⁴⁹
- mai puține episoade hipotensive, un mai bun control al fenomenelor uremice și recuperare mai rapidă a IRA în cazul HD intermitente zilnice⁵⁰

Clark a realizat un model computerizat care permite stabilirea dozei individuale de dializă pentru un anumit pacient, pentru obținerea unui anumit nivel de control metabolic. Utilizând HI 4 ore/zi, zilnic, sau HC 24 de ore/zi cu un volum total de ultrafiltrat >50 l/zi, atingerea unui nivel adecvat de control metabolic în IRA se înregistrează după 5-6 zile⁵¹.

• Tipul de membrană

Impactul biocompatibilității membranei de dializă asupra prognosticului pacienților cu IRA a fost mult timp subiect de controversă. Câteva studii recente au arătat că utilizarea membranelor biocompatibile este asociată cu un prognostic superior privind mortalitatea generală și riscul infecțios comparativ cu utilizarea membranelor celulozice tipice⁵²⁻⁵⁴. Conform acestor studii, membranele de acetat de celuloză par să favorizeze o supraviețuire mai lungă decât membranele sintetice, în timp ce acestea din urmă sunt superioare membranelor de cuprofan. Datele disponibile astăzi sunt însă destul de limitate, și de aceea concluziile acestor studii trebuie interpretate cu prudență. Sunt necesare studii prospective, controlate care să verifice potențialele avantaje ale membranelor biocompatibile.

În ceea ce privește efectul tipului de membrană asupra pierderilor de proteine și aminoacizi, acesta este un subiect care necesită de asemenea investigații suplimentare, cu atât mai mult cu cât managementul nutrițional al pacienților cu IRA reprezintă o verigă extrem de importantă, influențând în mod major prognosticul¹. În prezent, dispunem de un singur studiu, în care s-a arătat că pierderea de aminoacizi este mai mare în cazul utilizării membranelor polisulfonice high-flux, comparativ cu membranele de cuprofan low-flux⁵⁵.

Terapii ale viitorului

Cercetări recente asupra celulelor stem hematopoietice au evidențiat capacitatea extraordinară a acestor celule de a traversa diferite țesuturi (creier, inimă, ficat, mușchi scheletic, endoteliu vascular) și de a se diferenția în acel mediu care le conferă semnale directe (de interacțiune epitelial-mezenchimală) sau indirecte (prin intermediul unor anumite citokine), în linii celulare specifice. Posibilitatea ca celulele stem medulare să aibă un rol potențial în regenerarea tubulară secundară necrozei tubulare acute a fost lung timp dezbătută. Există astăzi dovezi care demonstrează capacitatea reparatorie a celulelor stem în injuria ischemică tubulară. Într-un studiu experimental recent, realizat pe modele animale, Kale a evidențiat migrarea celulelor stem medulare, la o săptămână de la producerea leziunii de ischemie-reperfuție tubulară, exact în

Tabelul 4: Avantaje și dezavantaje ale HD intermitente și hemofiltrării continue în terapia IRA¹

	Avantaje	Dezavantaje
HD intermitentă	Risc hemoragic redus Eficiență superioară în hiperkaliemia severă Mai mult timp disponibil pentru diagnostic Mai ieftină	Control hemodinamic dificil Doza de dializă inadecvată Control inadecvat al hiperhidratării Suport nutrițional dificil Ineficiență în eliminarea citokinelor Activare potențială a complementului de către membranele non-biocompatibile Nerecomandată pacienților cu hipertensiune intracraniană
Hemofiltrarea continuă	Stabilitate hemodinamică Toleranță cardiacă superioară (mai puține aritmii) Suport nutrițional superior Control bun al hiperhidratării	Probleme de acces vascular Risc hemoragic crescut Imobilizare prelungită a pacienților Probleme tehnice (ruptura membranei, coagularea filtrului) Cost crescut (mai mare cu 400 USD/săptămâna decât HI)

¹ van Bommel E, bouvy n, So K, Zietse R, Vincent H, Briuning H, Weimar W. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arterio-venous hemodiafiltration. Am J Nephrol, 1995; 15: 192-200

segmentul afectat de la nivelul tubular proximal. Acest proces de migrare a fost asociat cu o durată mai scurtă de recuperare⁵⁶. De asemenea, într-un alt studiu experimental, injectarea de celule stem mezenchimale provenind de la un șoarece mascul a avut efect protector renal la șoarecele femel cărui i s-au indus leziuni tubulare severe prin administrarea de Cisplatină⁵⁷.

Mecanismul prin care măduva este stimulată să elibereze cantități crescute de celule stem în circulație nu este cunoscut, însă se presupune că rinichiul ischemizat produce un factor sau mai mulți factori specifici care acționează ulterior la nivel medular. Este puțin probabil ca rolul benefic al acestor celule să fie legat de diferențierea lor în celule tubulare funcționale, deoarece acesta este un proces de durată, însă se discută că simpla lor prezență la nivel tubular realizează un efect de *barieră*, diminuând retrofiltrarea tubulară a filtratului glomerular. De asemenea, o întrebare importantă la care deocamdată nu s-a găsit răspunsul este dacă există pentru fiecare tip de celulă renală un anumit tip de celulă stem sau, dimpotrivă, există un singur tip de celulă stem capabilă de a se diferenția în diferitele tipuri de celule renale⁵⁸.

Aceste studii animale deschid perspectiva unor noi tratamente moderne ale necrozei tubulare acute, bazate pe dezvoltarea unor strategii capabile să stimuleze proliferarea, mobilizarea și migrarea celulelor stem la nivel renal.

REFERATE GENERALE

Bibliografie

- 1 N. Lameire. Recent advances in acute renal failure. *Rev Port Nefrol Hipert*, 2005; 19(1): 15-30
- 2 Lameire NH, Vanholder R. Pathophysiology of ischaemic acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004; 181:1-20
- 3 Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 2199-2210
- 4 Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int*, 2004; 66(2): 460-485
- 5 De Broe ME, Bonventre JV, Molitoris BA, Haller H. Evolving basic concepts in ischemic injury. *Kidney Int*, 2004; 66(2): 479
- 6 Denton MD, Chertow GM, Brady HR: „Renal dose“ dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int*, 1996, 49: 4-14
- 7 Bonventre J, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2199-2210
- 8 Zuk A, Bonventre JV, Brown D, Matlin KS/ Polarity, integrin and extracellular matrix dynamics in the post-ischemic rat kidney. *Am J Physiol*, 1998, 275: C711-C731
- 9 Marrs JA, Gopallakrishnan S, Bacallao RL. Tight junction and adherens junction dysfunction during ischemic injury. In *Acute renal failure: a companion to Brenner and Rector's The kidney*, edited by Molitoris BA, Finn WF, Philadelphia, WB Saunders, 2001, 132-142
- 10 Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease. *Kidney Int*, 2004, 66(2): 480-5
- 11 Miller PD, Krebs RA, Neal BJ, McIntyre DO. Polyuric prerenal failure. *Arch Intern Med*, 1980; 140(7): 907-909
- 12 Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med*, 2002; 137(9):744-752
- 13 Schuck O, Teplan V, Jabor A, Stollova M, Skibova J. Glomerular filtration rate in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin levels. *Nephron Clin Pract*, 2003; 93(4): c146-c151
- 14 Schuck O, Teplan V, Sibova J, Stollova M. Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004; 42(2):93-97
- 15 Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan G et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*, 2004; 65(4): 1416-1421
- 16 Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruk F, Janssen O et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*, 2004; 66(3): 1115-1122
- 17 Delanaye P, Lambertmont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasma cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med*, 2004, 30(5): 980-3
- 18 Rickli H, Benou K, Amman P, Fehr T, Brunner La Rocca HP, Petridis H et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol*, 2004; 61(2): 98-102
- 19 Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *New Engl J Med*, 1990; 322(12): 825-829
- 20 Gunal AL, Celiker H, Dogukan A, Ozalp G, Kirciman E, Simsekli H et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15(7): 1862-1867
- 21 Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, 2003; 9(6): 481-490
- 22 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 2004; 350(22): 2247-2256
- 23 Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids versus colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*, 1999; 27(1): 200-210
- 24 Waikar SS, Chertow GM. Crystalloids versus colloids for resuscitation in shock. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2000; 9(5): 501-504
- 25 Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological and clinical evidence. *Can J Anaesth*, 2004; 51(5): 500-513
- 26 Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA*, 2002; 288(20): 2547-2553
- 27 Mehta RL, Chertow GM. Diuretics in critically ill patients with renal failure. *JAMA*, 2003; 289(11): 1379-1381
- 28 Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med*, 2004; 32(8): 1660-1677
- 29 Kellum JA, Dekker M. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 2001; 29(8): 1526-1531
- 30 Denton MD, Chertow GM, Brady HR. renal dose dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int*, 1996; 50(1): 4-14
- 31 Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetyl cysteine in patients with chronic kidney disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(1): 1-9
- 32 Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: metaanalysis. *Lancet*, 2003; 362(9384): 598-603
- 33 Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Metaanalysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol*, 2003; 92(12): 1454-1458
- 34 Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, 2003; 9(6): 486-491
- 35 Ladefoged SD, Andersen CB. Calcium channel blockers in kidney transplantation. *Clin Transplantation*, 1994; 8: 128-133
- 36 Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisburg RS, fenvez AS, Lafayette RA et al. Anaritide in acute tubular necrosis. *New Engl J Med*, 1997; 336(12): 828-834
- 37 Lewis J, Salem MM, Chertow GM, Weisberg LS, Mc Grew F, Marbury TC et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. *Am J Kidney Dis*, 2000; 36(4): 767-774
- 38 Sward K, Valsson F, Odecrantz P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med*, 2004; 32(6): 1310-1315
- 39 Sharples EJ, Patel N, Brown P et al. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15(8): 2115-2124
- 40 Patel NS, Sharples EJ, Cuzzocrea Z et al. Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo. *Kidney Int*, 2004; 66(3): 983-989
- 41 Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Dialysis strategies in critically ill acute renal failure patients. *Curr Opin Crit Care*, 2003; 9(4):491-495
- 42 Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis of acute renal failure. *Kidney Int*, 2001; 60(3): 1154-1163
- 43 Manns B, Doig CJ, Lee H et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resources implications of renal recovery. *Crit Care Med*, 2003; 31(2): 449-455
- 44 Tonelli M, Manns B, Feller Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis*, 2002; 40(5): 875-885
- 45 Mehta RL. Continuous renal replacement therapies in the acute renal failure setting: current concepts. *Adv Ren Replac Ther*, 1997; 4(81-92)

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ. CE ESTE NOU ÎN 2005?

- 46 Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Dialysing the patient with acute renal failure in the ICU: the emperor's clothes? *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 2570-2573
- 47 Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JI. Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis*, 2000; 36: 294-300
- 48 Kumar VA, Yeun JI, Depner TA, Don BR. Extended daily dialysis versus continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two year single center report. *Int J Artif Organs*, 2004; 27: 371-379
- 49 Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*, 2000; 235: 26-30
- 50 Schiff H, Lang SM, Fisher R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *New Engl J Med*, 2002; 346: 305-310
- 51 Clark W, Mueller B, Kraus M, Macias W. Extracorporeal therapy requirements for patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8:804-812
- 52 Jaber BL, Lau J, Schmid CH, Karsou SA, Levey AS, Pereira BS. Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: a meta-analysis. *Clin Nephrol*, 2002; 57: 274-282
- 53 Subramanian S, Venkataraman R, Kellum JA. Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a metaanalysis. *Kidney Int*, 2002; 62: 1819-1823
- 54 Teehan GS, Liangos O, Jaber BL. Update of dialytic management of acute renal failure. *J Intensive Care Med*, 2003; 18: 130-138
- 55 Hynote ED, Mc Camish MA, Depner TA, Davis PA. Aminoacid losses during hemodialysis: effects of high-solute flux and parenteral nutrition in acute renal failure. *J Parent Enter Nutr*, 1995; 19:15-21
- 56 Kale S, Karihaloo A, Clarck P et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest*, 2003; 112: 42-49
- 57 Morigi M, Imberti B, Zoja C, Corna D, Tomasoni S, Abbate M et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 1794-1804
- 58 Ito T. Stem cells of the adult kidney: where are you from? *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18: 641-644

indapamid

COMPRIATE FILMATE CU ELIBERARE PRELUNGITĂ

1,5 mg

ANTIHIPERTENSIV
DE PRIMĂ INTENȚIE



Formulări retard
LaborMed
PHARMA
Tratează cu încredere

RO-IND/TRM-MPP-05/01

eXmedico

ANTIISCHEMIC ȘI ANTIANGINOS
EFICIENT

trimetazidină

COMPRIATE FILMATE CU ELIBERARE MODIFICATĂ 35 mg

LaborMed Pharma. Tratează cu încredere!

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

SINDROMUL HEPATO-PULMONAR

R. Tîrziu¹, Cristina Tîrziu², Daniela Bartoș²

REZUMAT

Manifestările respiratorii la pacienții cu boală hepatică severă și/sau hipertensiune portală nu sunt o raritate în practica medicală. Atunci când acestea nu au un substrat restrictiv și nici nu există o patologie concomitentă cardio-pulmonară care să le poată justifica, în fața clinicianului apare o provocare diagnostică nouă. În aceste cazuri trebuie avută în vedere patologia vasculară pulmonară ce poate însoți hipertensiunea portală: sindromul hepato-pulmonar și hipertensiunea porto-pulmonară. Asemănătoare clinic, cele două entități se deosebesc fundamental în ceea ce privește substratul lor anatomo-patologic: vasodilatația arteriolară intrapulmonară în primul caz și respectiv vasoconstricția în cel de-al doilea. Există în prezent un protocol accesibil de diagnostic al ambelor entități astfel încât, primul și cel mai important pas pentru un diagnostic corect, este ridicarea suspiciunii clinice de afectare vasculară pulmonară. Articolul de față se concentrează asupra sindromului hepato-pulmonar urmărind etiologia, patogeneza, diagnosticul și modalitățile terapeutice actuale.

Cuvinte cheie: hipertensiune portală, boală hepatică severă, vasodilatație arteriolară pulmonară, transplant hepatic

¹ CMDTA Academician St. Milcu, București

² Spitalul Clinic de Urgență, București

INTRODUCERE

Simptomele respiratorii sunt relativ frecvente la pacienții cu ciroză hepatică, cel mai adesea acestea având substrat restrictiv (ascită voluminoasă, hidrotorax, infecții pulmonare). Există însă între acești pacienți un subset care prezintă hipoxemie arterială de cauză aparent neprecizată. Această constatare a fost făcută de aproape 100 de ani, dar abia în anul 1977 Kennedy TC și Knudson RJ¹ au avansat conceptul de sindrom hepato-pulmonar (SHP) considerând că dilatațiile vasculare intrapulmonare sunt cele ce declanșează anomaliile schimburilor gazoase la acești pacienți.

Cercetările recente confirmă faptul că substratul acestor tulburări respiratorii ar fi reprezentat de modificări vasculare intrapulmonare apărute la pacienții cu hipertensiune portală.

În ultimii ani SHP pare să fi intrat tot mai mult în atenția clinicienilor fiind raportat cu o prevalență din ce în ce mai mare. Acest lucru ar putea fi explicat pe de o parte prin creșterea înțelegerii mecanismelor de producere și a capacității de diagnostic, cât și prin aceea a schimbării viziunii privind prognosticul acestei complicații devenită din contraindicație o indicație per se de transplant hepatic.

DEFINIȚIE. EPIDEMIOLOGIE

SHP se consideră a fi prezent la pacienții la care se întâlnește triada^{2,3}:

- ◆ Afectare hepatică sau hipertensiune portală;
- ◆ Creșterea gradientului alveolo-arterial la respirația în aerul ambiental;
- ◆ Demonstrarea anomaliilor vasculare pulmonare, respectiv a dilatațiilor vasculare intrapulmonare.

Prevalența SHP este raportată mult diferit (4-47%) probabil datorită lipsei în trecut a unor criterii unitare de diagnostic, cât și a metodelor diferite de diagnostic.

Tabelul 1: Afecțiuni pulmonare asociate cu SHP

Ciroza hepatică indiferent de etiologie
Colangita sclerozantă primară
Boala Wilson
Hemocromatoza
Atrezie biliară
Boala Gaucher
Hipertensiune portală noncirotică
Schistosomiaza
Hiperplazie nodulară regenerativă
Rejet al grefei hepatice
Histiocitoza cu celule Langerhans

Hipoxemia ușoară se întâlnește la o mare parte dintre pacienții ciroțici, totuși o $P_aO_2 < 60$ mmHg nejustificată de afecțiuni cardio-pulmonare concomitente trebuie să ridice clinicianului suspiciunea de SHP⁴.

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia SHP nu este unitară, afecțiuni hepatice și extrahepatice de diverse etiologii putându-se complica cu SHP. Dacă în primii ani care au urmat introducerii noțiunii de SHP se credea că acesta apare întotdeauna asociat cu o afecțiune hepatică, ulterior au fost raportate cazuri de SHP spre exemplu la pacienți cu hipertensiune portală prehepatică. Totodată au fost întrunite criteriile de diagnostic pentru SHP în situații la care există afecțiuni hepatice, dar nu și hipertensiune portală (**Tabelul 1**)⁵. Datorită incidenței foarte mari a cirozei hepatice se explică faptul că, cel mai adesea, apariția SHP a fost raportată la acești pacienți.

PATOGENEZA

În SHP se întâlnește un spectru de modificări ale schimburilor gazoase care ar putea fi subîmpărțite în⁶:

- ◆ Dezechilibrul raportului ventilație-perfuzie;
- ◆ Dezvoltarea șunturilor intrapulmonare;
- ◆ Scăderea capacității de difuziune a oxigenului.

La baza tuturor acestor modificări se consideră că se află vasodilatația intrapulmonară⁷. Un număr de factori par a interveni în geneza și întreținerea vasodilatației pulmonare:

- ◆ Incompetența ficatului afectat de a îndepărta din circulație agenții vasodilatatori pulmonari;
- ◆ Producerea de către ficat a unor substanțe circulante cu potențial vasodilatator;
- ◆ Inhibarea de către ficat a agenților vasoconstrictori circulanți.

Agenții vasodilatatori posibil implicați sunt numeroși, dar se pare că rolul principal în acest proces ar fi deținut de oxidul nitric^{8,9}. Studii efectuate au arătat creșterea concentrației de oxid nitric (NO) în aerul expirat la pacienții cu SHP, dar această situație a fost întâlnită și la subiecți cu ciroză hepatică și fără SHP, ceea ce sugerează acțiunea concomitentă și a altor vasodilatatori. Pe modele experimentale s-a demonstrat creșterea activității nitric oxid sintetazei endoteliale (eNOS) în arteriolele pulmonare intralobare, cât și afectarea la acest nivel a vasoconstricției induse de fenilefrină.

Confirmarea creșterii sintezei de NO este adusă de constatarea acumulării crescute intravasculare pulmonare a macrofagelor, la nivelul acestora constatându-se aproape dublarea activității nitric oxid sintetazei inductibile (iNOS). Pare posibil ca acumularea intravasculară de macrofage să fie secundară translocării bacteriene intestinale, dat fiind normalizarea

SINDROMUL HEPATO-PULMONAR

(experimentată) a nivelului iNOS după tratamentul cu Norfloxacină.

Un alt agent inflamator ce ar putea induce vasodilatație pulmonară este factorul α de necroză tumorală (TNF- α) a cărui concentrație a fost găsită crescută la animalele de experiență cu SHP, iar antagonizarea acestuia a determinat ameliorarea hipoxemiei.

Conceptele patogenice anterior menționate sunt rezultatul studiilor efectuate pe animalele de laborator și în ce măsură modificările se suprapun peste cele întâlnite la om rămâne de evaluat în continuare.

Există studii care au arătat că alături de vasodilatația pulmonară excesivă la pacienții cu SHP există o alterare a reflexului vasoconstrictor hipoxic fiziologic fără a exista până în acest moment o explicație satisfăcătoare în acest sens.

TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic în SHP este o combinație de semne sau simptome ce reflectă disfuncția pulmonară și hepatică. Majoritatea pacienților (peste 80%) se prezintă cu simptome datorate disfuncției hepatice, dar există și situații în care dispneea este simptomul inițial ce aduce pacientul la medic^{10,12}. Nu există corelație constantă¹⁰ între indicatorii biochimici ai disfuncției hepatice sau clasa Child-Pugh și riscul de a dezvolta SHP și de asemenea nici corelație cu severitatea hipoxemiei atunci când aceasta este prezentă.

Disfuncția hepatică

Apariția SHP nu se corelează cu etiologia afecțiunii hepatice și nici cu anomalii biochimice. Totuși, s-a constatat că unele dintre modificările hemodinamice caracteristice acestor pacienți sunt mai pregnante la cei ce asociază SHP:

- angioamele stelate par a se întâlni în număr mai mare la acei pacienți la care anomaliile schimburilor gazoase sunt mai pregnante;
- sindromul hiperkinetic, reflectat prin creșterea frecvenței cardiace și a debitului cardiac, este și el mai exprimat la pacienți cu SHP (debit cardiac de repaus adesea peste 7 l/minut).

Disfuncția pulmonară

Manifestările din partea aparatului respirator sunt:

- Dispneea, în special de efort
- Platipneea
- Ortodeoxia
- Cianoza
- Hipocratismul digital

Platipneea reprezintă dispneea apărută (sau agravată) la trecerea pacientului din clinostatism în ortostatism, iar ortodeoxia este definită prin desaturarea în oxigen cu minim 10% în aceleași circumstanțe. Platipneea și ortodeoxia apar în peste 85% dintre cazurile cu SHP și prezența lor în contextul unei afecțiuni hepatice ce evoluează cu hipertensiune portală

ridică suspiciunea de SHP. Cu toate acestea, ortodeoxia poate fi întâlnită într-o serie de alte afecțiuni pulmonare (postpneumectomie, embolie pulmonară recurentă, afecțiuni pulmonare cronice), precum și la 5% dintre pacienții cu ciroză hepatică și fără SHP.

Prezența platipneei și ortodeoxiei se explică prin faptul că vasele ce prezintă anomaliile cele mai frecvente sunt localizate predominant la bazele pulmonare și, sub efectul presiunii hidrostatice, tind să se dilate suplimentar în ortostatism determinând creșterea și încetinirea circulației sângelui la acest nivel și astfel agravarea hipoxemiei.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Dilatațiile vasculare intrapulmonare reprezintă marca anatomo-patologică a SHP și pot fi identificate prin 3 metode diagnostice: ecocardiografia cu contrast, scintigrafia pulmonară cu albumină marcată cu Tc⁹⁹ și arteriografia pulmonară (Tabelul 2).

Radiografia pulmonară este în general normală sau prezintă modificări minime de tipul accentuării desenului interstițial bazal, adesea interpretat eronat ca afecțiune pulmonară interstițială.

Probele funcționale respiratorii sunt normale, dar există o alterare moderat-severă a capacității de difuziune a bioxidului de carbon. Presiunea parțială arterială a oxigenului la respirația în aer ambiental este scăzută (în general sub 80 mmHg), iar gradientul alveolo-arterial în oxigen este crescut (peste 20 mmHg). La trecerea din clinostatism în ortostatism există o scădere a saturației în oxigen de minim 10%.

Ecocardiografia cu contrast reprezintă adesea metoda preferată de diagnostic a SHP atunci când există o suspiciune în acest sens.

Tabelul 2: Diagnosticul paraclinic în SHP

Metoda	Avantaje	Dezavantaje
Ecocardiografia cu contrast	facilă, ieftină	nu diferențiază vasodilatația de șunturi
	diferențiază șunturile intracardiac de cele intrapulmonare	nu permite estimarea severității leziunilor
Scintigrafia cu albumina marcată cu tehneciu	permite estimarea severității leziunilor	nu diferențiază șunturile intracardiac de cele intrapulmonare
Arteriografia pulmonară	permite stabilirea exactă a tipului de modificări	invazivă
	permite măsuratori hemodinamice	

REFERATE GENERALE

În mod normal, substanța de contrast apare numai la nivelul cordului drept, fiind filtrată la nivelul circulației pulmonare⁴. În prezența șunturilor dreapta-stânga se produce opacifierea și la nivelul cordului stâng. Diferența între șunturile intracardiac și cele intrapulmonare se face prin măsurarea timpului de opacifiere (primele 2-3 bătăi cardiace în cazul șunturilor intracardiac și mai tardiv în cazul celor intrapulmonare).

Utilizarea comparativă a ecocardiografiei transtoracice și transesofagiene a demonstrat că aceasta din urmă este mai sensibilă datorită vizualizării directe a substanței de contrast în venele pulmonare la vărsarea acestora în atriu drept. Deși metoda este mai sensibilă, ea comportă un oarecare risc hemoragic la pacienții având varice esofagiene, astfel încât utilizarea sa este recomandată la pacienții cu suspiciune de SHP și la care ecocardiografia transtoracică este normală sau furnizează rezultate incerte.

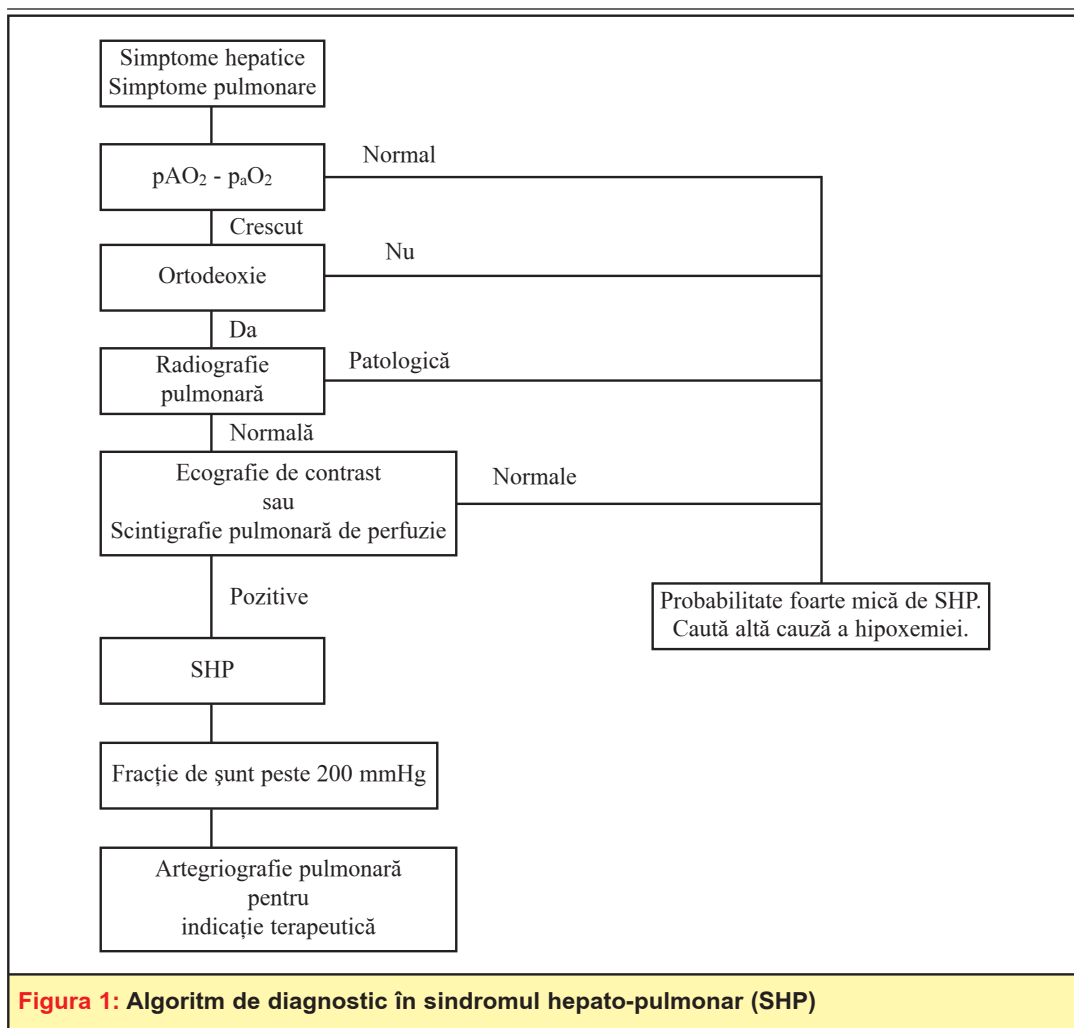
Dezavantajul ecocardiografiei cu contrast ca metodă diagnostică constă în aceea că nu permite eva-

luarea severității modificărilor vasculare pulmonare, nu permite diferențierea între vasodilatație și șunturi intrapulmonare și poate da rezultate fals pozitive în cazul vasodilatației pulmonare.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie utilizează microagregate de albumină ce depășesc 20μ în diametru astfel încât să fie reținute la nivelul capilarelor pulmonare dacă acestea au dimensiuni normale ($8-15 \mu$). Dacă secundar injectării substanței radioactive se obține captare renală/cerebrală aceasta indică indirect trecerea substanței printr-un șunt intrapulmonar sau intracardiac¹³.

Metoda permite aprecierea severității anomaliilor vasculare pulmonare prin calcularea raportului dintre radioactivitatea sistemică și cea inițială. Ea nu permite însă diferențierea între vasodilatația pulmonară și șunturile intrapulmonare.

Arteriografia pulmonară reprezintă metoda cea mai fidelă de diagnostic. Dacă se au în vedere caracterile sale invazive și faptul că pacienții au adesea



SINDROMUL HEPATO-PULMONAR

anomalii de coagulare datorate bolii hepatice, se înțelege faptul că este rezervată ca metodă specială de diagnostic. Este recomandată în general pentru excluderea cauzelor alternative de hipoxemie de tipul hipertensiunii pulmonare și a emboliei pulmonare.

Într-un studiu¹⁰ pe un număr de 7 pacienți cu SHP s-au constatat 2 modele arteriografice:

- ◆ *Tipul 1 (minimal pattern)* a fost caracterizat prin anomalii difuze fine de tip „spider“. Clinic era asociat cu hipoxemie severă și ortodeoxie, dar cu răspuns bun la administrarea de oxigen 100%. Acest tip ar putea evolua spre o formă mai severă (*advanced pattern*) caracterizat prin anomalii vasculare mai accentuate, spongioase, difuze, cu răspuns mai puțin bun la administrarea de oxigen.
- ◆ *Tipul 2* se caracterizează prin comunicații arterio-venoase mai mari, localizate la distanță față de unitatea de schimb gazos; are un răspuns slab la administrarea de oxigen.

Măsurarea fracției de șunt se face prin măsurarea p_aO_2 în timp ce pacientul respiră pe gură timp de 20 de minute oxigen pur. Se calculează după formula:

$$Q_s = \frac{(pAO_2 - p_aO_2) \times 0,003}{[(pAO_2 - p_aO_2) \times 0,003] + 5}$$

unde Q_s = debit de șunt

Q_t = debit total

pAO_2 = presiune parțială alveolară în O_2

p_aO_2 = presiune parțială arterială a O_2 .

Valoarea normală este de 5% și crește cu 5% pentru fiecare scădere cu 100 mmHg sub 600 mmHg a p_aO_2 .

PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Prognosticul SHP

Acesta este sever, mortalitatea la 3 ani fiind raportată de către unii autori la 40%. Deși datele privind evoluția spontană a SHP sunt insuficiente, este de menționat că nu a fost raportat nici un caz de rezoluție spontană a acestuia. Se consideră de asemenea că pacienții cu afectare hepatică și hipoxemie arterială au o speranță de viață mai mică decât a celor fără hipoxemie și cu același grad al disfuncției hepatice.

Tratamentul SHP

Pe baza datelor actuale clinice și experimentale, există câteva potențiale ținte terapeutice pentru terapia medicală SHP (Tabelul 3)²²⁻²⁶:

- ◆ Blocarea producerii/eliberării de endotelină la nivel hepatic;
- ◆ Modularea producției de oxid nitric în special la nivel pulmonar;

Tabelul 3: Tratamentul medical în SHP

Agentul terapeutic	Anul publicării	Număr cazuri	Rezultat
Fenilefrina	1977	2	Fără ameliorare
Plasmafereza	1990	6	Fără ameliorare
Analogi de somatostatina	1992	3	Fără ameliorare
Indometacin	1993	6	Fără ameliorare
Albastru de metilen	1994	1	Ameliorare
Albastru de metilen	2000	7	Ameliorare acută
Norfloxacin	2001	1	Ameliorare
L-NAME	2003	1	Ameliorare

- ◆ Contracarea producției excesive și efectelor $TNF-\alpha$.

Administrarea de albastru de metilen (capabil de a inhiba activarea de către oxidul nitric a guanilatciclazei) s-a însoțit de ameliorarea hipoxemiei la un număr redus de pacienți, dar datele în acest sens nu sunt suficiente¹⁴.

Într-un studiu publicat în 2003, Bussino și colaboratorii¹⁵ au raportat evoluție favorabilă la un pacient după administrarea inhalatorie de N(G)-nitro-L-arginin-metil ester (L-NAME), un inhibitor al sintezei de oxid nitric.

Terapiile anti-TNF cu Pentoxifilin sau anticorpi monoclonali precum și cele de decontaminare intestinală cu Norfloxacină au avut rezultate descurajatoare.

Șuntul transhepatic prin abord jugular s-a însoțit de ameliorare a hipoxemiei la un număr redus de pacienți, totuși rezultatele sunt variabile și procedura nu are recomandări certe¹⁶.

La momentul actual, singurul tratament eficient în SHP este considerat a fi transplantul hepatic. Mult timp după delimitarea noțiunii de SHP, hipoxemia severă era considerată contraindicație pentru transplantul hepatic datorită persistenței hipoxemiei arteriale posttransplant¹⁷. Cu toate acestea, experiența anilor următori a arătat ameliorarea oxigenării și regresia șunturilor pulmonare posttransplant¹⁸⁻²⁰, astfel încât în prezent SHP este considerat indicație *per se* de transplant hepatic chiar și la pacienții cu funcție hepatică stabilă.

Nu există studii randomizate privind rolul transplantului hepatic în tratamentul SHP. Un studiu observațional²¹ pe 74 de pacienți evaluați cardiorespirator extensiv pre- și posttransplant, a arătat că ameliorarea disfuncției respiratorii este prezentă la majoritatea pacienților, trei dintre pacienți cu ciroză hepatică stabilă fiind transplantați tocmai pentru hipoxemie progresivă. Un alt studiu observațional pe 24 de pacienți²⁰ a arătat și el ameliorarea funcției respiratorii posttransplant, dar a raportat mortalitate crescută postoperatorie (40%).

Recuperarea postransplant este variabilă ca amplitudine și eșalonare în timp. Parametrii pretransplant care se asociază cu un prognostic nefavorabil sunt presiunea parțială a oxigenului arterial sub 50 mmHg și o fracție de șunt de peste 20%. Timpul necesar rezoluției SHP este raportat a fi de câteva zile până la 1 an, această variabilitate mare putând fi însă afectată de schemele de evaluare postransplant folosite. Este de asemenea posibil ca ameliorarea oxigenării postransplant să fie mai mare și mai rapidă atunci când substratul anatomic principal este vasodilatația pulmonară decât în cazul existenței șunturilor intrapulmonare, dar această ipoteză necesită verificări suplimentare.

ÎN CONCLUZIE

SHP trebuie să intre uzual în variantele de diagnostic la un pacient cu afectare hepatică și/sau hipertensiune portală la care se constată hipoxemie arterială semnificativă ce nu are substrat restrictiv și nici nu este justificată de afecțiuni cardio-pulmonare concomitente. În prezent, criteriile de diagnostic în SHP sunt standardizate, iar diagnosticul paraclinic, odată ridicată suspiciunea clinică, este accesibil. În tratamentul SHP, singura metodă care și-a demonstrat în mod cert eficiența este transplantul hepatic.

Bibliografie

- Kennedy TC, Knudson RJ- Exercised-induced hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis-*Chest*, 72: 305-9, 1977
- Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP- Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome-*Lancet*, 363:1461, 2004
- Krowka MJ, Cortese DA- Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations-*Chest*, 105: 1528, 1994
- Lange PA, Stoller JK- The hepatopulmonary syndrome- *Ann Intern Med*, 122:521, 1995
- www.uptodate/hepatopulmonary syndrome, 2005
- Andrivet P, Cadranel J et al.-Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency: effects of indomethacin-*Chest*, 103: 500, 1993
- BerhelotP, Walker JG et al.-Arterial changes in the lung in cirrhosis of the liver-lung spider nevi-*N Engl J Med*, 274:291, 1966
- Fall on MB, Abrams GA et al- The role of the endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome- *Gastroenterology*, 113:606,1997
- Roll a G, Brussino L et al.- Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis- *Hepatology*, 26: 842, 1997
- Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA -Ginical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue- *Chest*, 104:515, 1993
- Vachery F, Wisman GA et al.- Hypoxemia in patients with cirrhosis: Relationship wit liver failure and hemodynamic alterations-*JHepatol*, 27: 492,1997
- Krowka MJ, Wiseman GA et al.- Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, p_aO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning- *Chest*, 118: 615,2000
- Wolfe JD, Tashkin DP et al.-Hyp ox emi a in cirrhosis: Detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method- *Am J Med*, 63:746, 1977
- Schenk P, Madl C et al. - Methylene Blue Improves the Hepatopulmonary Syndrome, *Ann Intern Med*, 133:701, 2000
- Brussino L, Bucca C et al. - Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N (G)- nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome-*Lancet*, 362:43,2003
- Selim KM, Akriviadis EA et al- Transjugularintrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome-*Am J Gastroenterol*, 93:455,1998
- Van Thiel DH, Schade RR et al. - Medical aspects of liver transplantation- *Hepatology*, 4(suppl):79, 1984
- Stoller JK, Moodie D, Schiavone WA- Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation-*Hep at ology*, 11: 54, 1990

EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ D SUB TRATAMENT CU INTERFERON

Dana Pașca¹, Dana Damian¹, O. Pascu¹, M. Grigorescu¹,
V. Andreica¹, Corina Bocșan², Olimpia Chira¹, Dana Dumitra¹,
Alexandru Șerban¹, Teodor Zaharie¹

REZUMAT

Scopul studiului: aprecierea evoluției pacienților cu hepatită cronică virală D sub tratament cu Interferon.

Material și metodă. Am luat în studiu 32 pacienți cu hepatită cronică virală D diagnosticați pe criterii clinice, biochimice, serologice și histologice. Bolnavii au fost evaluați biochimic la începutul tratamentului, la sfârșitul tratamentului și la 6 luni de la încheierea tratamentului. Fiecărui pacient i s-a efectuat o puncție biopsie hepatică (PBH) înainte de inițierea terapiei. La 8 din cei 32 pacienți s-a repetat PBH și după încheierea tratamentului. Pacienții au fost împărțiți în două loturi în funcție de tratamentul administrat: IFN 3×10 MU/săptămână - 6 luni (lotul I) și IFN 3×10 MU/săptămână - 12 luni (lotul II).

Rezultate. Din cei 32 pacienți, 13 au urmat tratament pe durată scurtă (lotul I) și ceilalți 19 pe durată lungă (lotul II).

La inițierea tratamentului, 53,13% din pacienți aveau transaminaze de peste 2×VN. Proporția pacienților cu transaminaze de peste 2×VN a fost mai mare în lotul I (69,23%), comparativ cu lotul II (42,11%), dar fără diferență semnificativă.

Răspunsul biochimic imediat a fost înregistrat la 37,5% din cazuri (52,63% la lotul II vs. 15,38% la lotul I, $p = 0,077$).

Răspunsul biochimic susținut la 6 luni a fost prezent doar la 14,28% din cazuri (20% la lotul II vs. 9,09% la lotul I, $p = 0,92$).

La pacienții urmăriți histologic am constatat creșterea semnificativă a mediei indicelui necroinflamator de la 8,76 la 10,5 pct ($p = 0,012$) la lotul I, comparativ cu lotul II, unde media indicelui necroinflamator s-a redus (dar nesemnificativ statistic). Media fibrozei a progresat la lotul I de la 2,69 la 3,2 pct ($p = 0,0015$) și a regresat la lotul II de la 1,89 la 1,66 pct ($p = 0,0001$).

Concluzii. Răspunsul biochimic imediat a fost prezent la o treime din pacienți (37,5%) rezultate mai bune obținându-se la pacienții tratați 12 luni. Răspunsul biochimic susținut la 6 luni s-a înregistrat într-un procent mic de cazuri (14,28%). Activitatea necroinflamatorie s-a agravat la pacienții tratați doar 6 luni și s-a ameliorat ușor la lotul tratat 12 luni. S-a înregistrat progresia fibrozei la pacienții tratați 6 luni și regresia acesteia în lotul tratat 12 luni. Studiul nostru sugerează superioritatea strategiei terapeutice de 12 luni.

Cuvinte cheie: hepatită cronică virală D, răspuns biochimic, activitate necroinflamatorie, fibroză

¹ Clinica Medicală III, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

² Catedra de Farmacologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Adresa pentru corespondență:

Dr. Dana Pașca, Clinica Medicală III
str. Croitorilor 19-21, Cluj Napoca
Tel./fax: 0264-433427
E-mail: danapasca@email.ro

INTRODUCERE

Hepatita cronică virală D reprezintă o importantă problemă de sănătate publică în țara noastră, atât prin dimensiunea infecției virale D, cât și prin costul ridicat al tratamentului.

Datele publicate situează România printre țările cu prevalență ridicată a infecției virale D, aceasta fiind raportată la 37,9% din cazurile cu hepatită cronică Ag HBs pozitivă¹. Marea majoritate a cazurilor de infecție virală D sunt Ag HBe negative¹.

Hepatita cronică virală D este dificil de tratat². Răspunsul la tratamentul cu Interferon 2-*alfa*, singurul demonstrat ca eficient, variază în funcție de doză și durata tratamentului³. Schema de tratament actuală este de 3 × 9-10 MU/săptămână, timp de minim 12 luni. Terapia mai scurtă de 12 luni sau în doze mai mici utilizată în trecut are eficiență mai redusă²⁻³.

Scopul acestui studiu constă în aprecierea răspunsului biochimic și histologic la pacienții cu hepatită cronică virală D sub tratament cu Interferon (IFN).

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au luat în studiu 32 pacienți cu hepatită cronică virală D diagnosticați în Clinica Medicală III Cluj-Napoca pe criterii clinice, biochimice, serologice și histologice. Determinarea serologică a prezenței markerilor virali (Ac-antiVHC, AgHBs și Ac-antiVHD) s-a făcut prin teste ELISA de generația a 3-a (Sanofi Diagnostics Pasteur). Transaminazele s-au dozat folosind metoda cinetică (cu limite între 0-37 U/l pentru AST și 0-42 U/l pentru ALT).

Bolnavii au fost evaluați biochimic la începutul tratamentului, la sfârșitul tratamentului și 22 dintre ei și la 6 luni de la încheierea tratamentului. S-a apreciat răspunsul biochimic imediat (definit prin normalizarea transaminazelor la sfârșitul tratamentului) și răspunsul biochimic susținut la 6 luni (definit prin menținerea transaminazelor normale la 6 luni de la oprirea tratamentului).

Fiecărui pacient i s-a făcut puncție biopsie hepatică înainte de inițierea terapiei. La 8 din cei 32 pacienți s-a repetat biopsia hepatică și după încheierea tratamentului (intervalul mediu dintre biopsii fiind de 2,5 ani).

Puncția biopsie hepatică s-a efectuat percutanat obținându-se un eșantion reprezentativ. Aprecierea histologică s-a făcut folosind scorul Knodell⁴. S-au evaluat separat indicii necroinflamator și fibroza. În funcție de valoarea indicelui necroinflamator, hepatita a fost considerată minimală (1-3), ușoară (4-8), moderată (9-12) și severă (peste 13)⁵. Fibroza a fost apreciată ca absentă (0), ușoară (1) și severă³. Evoluția activității necroinflamatorii s-a considerat favorabilă dacă media indicelui necroinflamator a scăzut. În mod simi-

lar, s-a apreciat că fibroza a regresat dacă media fibrozei a scăzut între cele două biopsii.

Cei 32 pacienți luați în studiu au fost împărțiți în două loturi în funcție de durata tratamentului administrat: IFN 3×10 MU/săptămână, 6 luni (lotul I) și IFN 3×10 MU/săptămână, 12 luni (lotul II). Terapia s-a administrat pe o perioadă de 6 sau 12 luni în funcție de protocoalele naționale de tratament aflate în vigoare în perioada de timp în care pacienții au fost incluși în studiu. (1997-2003).

Răspunsul biochimic imediat și răspunsul biochimic susținut la 6 luni s-au apreciat atât global, cât și în funcție de tratamentul aplicat.

La toți pacienții luați în studiu consumul mediu de alcool a fost sub 50 g/zi.

Studiul de față folosește atât metodele de statistică descriptivă, cât și cele de statistică inferențială. În cadrul statisticii descriptive s-au folosit indicii de dispersie și centralitate. Pentru testarea ipotezelor propuse s-au utilizat testele Student (în cazul relațiilor dintre câmpuri de tip calitativ și câmpuri de tip cantitativ) și testul χ^2 . Acesta a fost ales pentru verificarea ipotezelor de existență a unei asocieri între variabilele de tip calitativ. Toate testele statistice aplicate au avut ca valoare prag aleasă $p \leq 0,05$. Pentru prelucrarea datelor s-a folosit programul „Statistica“.

În studiu au fost respectate criteriile deontologice ale Declarației de la Helsinki.

REZULTATE

Din cei 32 pacienți luați în studiu, 13 au urmat tratament cu IFN timp de 6 luni (lotul I) și ceilalți 19 au urmat tratament pe o perioadă de 12 luni (lotul II).

Caracteristicile demografice și biochimice ale pacienților la inițierea terapiei sunt prezentate în **Tabelul 1**.

Vârsta medie a pacienților a fost de 36,9 ani (minim 17 ani și maxim 59 ani), iar repartiția pe sexe arată o ușoară predominanță a bărbaților (62,5%), neexistând însă diferențe semnificative între cele două loturi.

La inițierea tratamentului, mai mult de jumătate din bolnavi (53,13%) aveau transaminaze de peste 2× valorile normale. Proporția pacienților cu transaminaze de peste 2× valorile normale a fost mai mare în lotul I comparativ cu lotul II, dar fără diferență semnificativă între cele două loturi (**Tabelul 1**).

Din punct de vedere a activității necroinflamatorii, majoritatea pacienților (87,5%) aveau hepatită ușoară sau moderată. Această predominanță a formelor de hepatită ușoară sau moderată a fost prezentă la ambele loturi studiate, diferențele nefiind semnificative statistice ($p > 0,05$). Media indicelui necroinflamator a fost de 8,9, ușor mai mare la pacienții din lotul II față de cei din lotul I, dar fără diferență semnificativă între loturi (**Tabelul 2**).

EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ D SUB TRATAMENT CU INTERFERON

Din punct de vedere al fibrozei, mai mult de jumătate din bolnavi (62,5%) aveau fibroză severă în momentul diagnosticului, procentul fiind mai mare la pacienții din lotul I, dar fără diferență semnificativ statistică între loturile studiate. Media fibrozei a fost mai mare la lotul I (2,69) comparativ cu lotul II (1,89) ($p < 0,05$) (Tabelul 2).

Caracteristicile demografice, biochimice (transaminaze) și histologice ale pacienților la inițierea tratamentului sunt similare în cele două loturi studiate.

Răspunsul biochimic

Răspunsul biochimic imediat (la sfârșitul tratamentului) a fost prezent la aproximativ o treime din bolnavi (37,5%), rezultate mai bune obținându-se la pacienții tratați 12 luni (52,63%) comparativ cu cei tratați 6 luni (15,38%) ($p > 0,05$) (Tabelul 3).

Răspunsul biochimic susținut la 6 luni a fost înregistrat într-un procent și mai mic de cazuri (14,28%), rezultate mai bune obținându-se tot la pacienții tratați 12 luni (20%), comparativ cu cei tratați 6 luni (9,09%) ($p = 0,92$) (Tabelul 3).

Răspunsul histologic

La pacienții urmăriți histologic am constatat creșterea semnificativă a mediei activității necroinflamatorii de la 8,76 la 10,5 la pacienții tratați doar 6 luni, comparativ cu cei tratați 12 luni, unde media indicelui necroinflamator s-a redus de la 9 la 8,33, dar nesemnificativ statistic. (Figura 1).

Media fibrozei a progresat semnificativ statistic la lotul I de la 2,69 la 3,2 ($p < 0,05$) și a regresat semnificativ statistic la lotul II de la 1,89 la 1,66 ($p < 0,05$) (Figura 2).

DISCUȚII

Studiul relevă prezența hipertransaminazemiei la start, la valori de peste $2 \times$ normalul la mai mult de jumătate din pacienți (53,13%), în concordanță cu datele din literatură care subliniază activitatea bolii hepatice produsă de infecția cu virusul hepatic D⁶. În mai multe studii care urmăresc evoluția hepatitei cronice virale D sub tratament, analiza caracteristicilor biochimice ale loturilor la startul tratamentului indică prezența citolizei exprimate^{7,8}.

Apreciind activitatea necroinflamatorie, s-a constatat că majoritatea pacienților (87,5%) aveau hepatită ușoară sau moderată în momentul diagnosticului, un procent mic de cazuri (12,5%) având hepatită severă. Aceste date sunt în contrast cu cele existente în literatură, unde proporția formelor de hepatită severă este mult mai mare. Se raportează că până la 90% din pacienții cu hepatită cronică virală D au activitate necroinflamatorie severă la diagnostic și aceștia progresează în general rapid spre ciroză și doar 10% din cazuri au activitate necroinflamatorie ușoară⁹. La pacienții luați în studiul de față s-a găsit media

Tabelul 1: Caracteristicile demografice și biochimice ale pacienților la inițierea terapiei

	Global	IFN 6 luni (lotul I)	IFN 12 luni (lotul II)
Nr. pacienți	32	13	19
Vârsta (ani)	36,9±12,3	37,7±12,2	36,3±2,7
		P = 0,758	
Sex (masculin) (nr,%)	20 (62,5%)	8 (61,5%)	12 (63,16%)
		P = 0,929	
AST și ALT $2 \times$ VN	17 (53,13%)	9 (69,23%)	8 (42,11%)
		P = 0,1310	
AST și ALT $1-2 \times$ VN	15 (46,88%)	4 (30,77%)	11 (57,89%)

Tabelul 2: Caracteristicile histologice ale pacienților la inițierea terapiei

		Global	IFN 6 luni (lotul I)	IFN 12 luni (lotul II)
Activitatea necroinflamatorie	Minimală	0	0	0
	Ușoară	16 (50%)	7 (53,85%)	9 (47,37%)
	Moderată	12 (37,5%)	5 (38,46%)	7 (36,84%)
	Severă	4 (12,5%)	1 (7,69%)	3 (15,79%)
		P = 0,788		
Media activității necroinflamatorii	8,90 3,10	8,76 3,6	9 2,80	
		P = 0,840		
Fibroza	Absentă	1 (3,13%)	0	1 (5,26%)
	Ușoară	11 (34,38%)	2 (15,38%)	9 (47,37%)
	Severa	20 (62,5%)	11 (84,62%)	9 (47,37%)
		P = 0,095		
Media fibrozei	2,21 1,03	2,69 0,75	1,89 1,1	
		P = 0,03		

indicelui necroinflamator de $8,9 \pm 3,10$ puncte. În alte studii care cuantifică această medie a indicelui necroinflamator înainte de tratament valorile găsite sunt ceva mai mari ($10,9 \pm 2,9$; $12,5 \pm 2,3$)⁷. Și acest element arată că la pacienții luați în studiu activitatea necroinflamatorie este mai „blandă” decât cea descrisă în literatură în cazul hepatitei D.

Referitor la fibroză, mai mult de jumătate dintre bolnavi (62,5%) aveau fibroză severă înainte de tratament și un procent foarte mic de cazuri (3,13%) aveau fibroză absentă. Aceste date sunt concordante cu cele

Tabelul 3: Răspunsul biochimic imediat și susținut la 6 luni (global și pe loturile studiate)

	Global	IFN 6 luni (lotul I)	IFN 12 luni (lotul II)
Răspuns biochimic imediat (nr, %)	12 (37,5%)	2 (15,38%)	10 (52,63%)
	P = 0,77		
Răspuns biochimic susținut (nr, %)	3 (14,28%)	1 (9,09%)	2 (20%)
	P = 0,92		

CONTRIBUȚII ORIGINALE

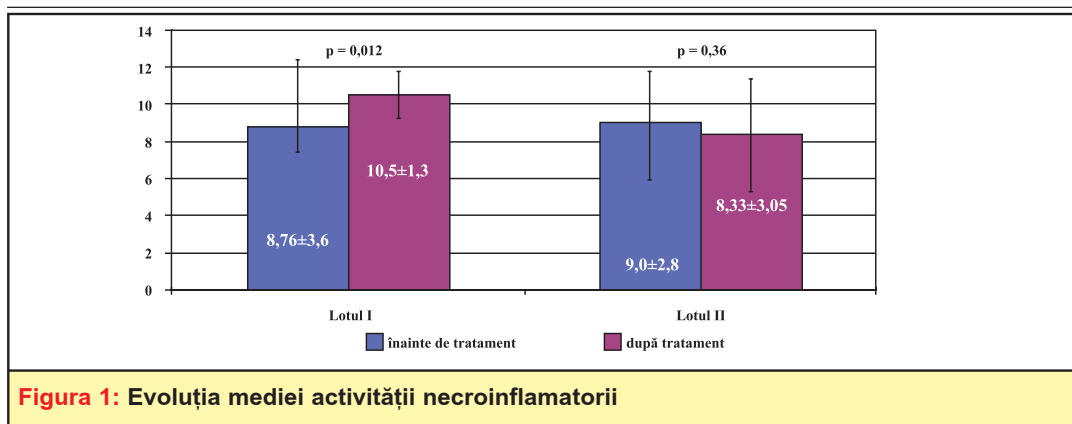


Figura 1: Evoluția mediei activității necroinflamatorii

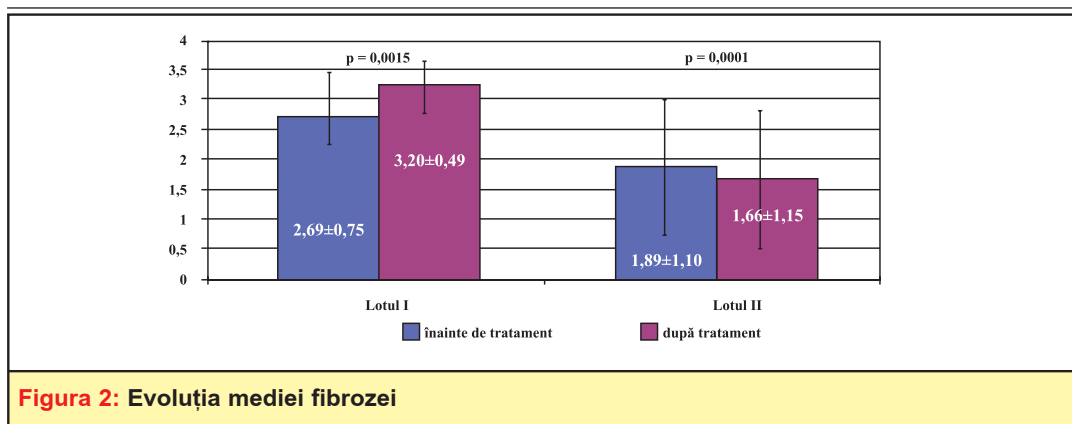


Figura 2: Evoluția mediei fibrozei

existente în literatură unde fibroza severă domină tabloul histologic al hepatitei cronice virale D^{2,7,9,10}.

Analizând caracteristicile demografice (vârstă, sex), biochimice, și histologice ale pacienților constatăm că între cele două loturi studiate nu există diferențe semnificative statistice.

Răspunsul biochimic imediat a fost înregistrat la o treime din bolnavi (37,5%), rezultate mai bune obținându-se la pacienții tratați 12 luni (52,63%) comparativ cu cei tratați 6 luni (15,38%). Rezultate similare sunt descrise în studii anterioare, tratamentul cu IFN în doze mari pe perioadă de 12 luni fiind net supe-

rior tratamentului cu doze mai mici sau pe perioadă mai scurtă^{7,11} (Tabelul 4).

Se cunoaște faptul că în hepatita cronică virală D răspunsul susținut este neobișnuit^{2,11}. În studiul de față, rata de răspuns biochimic susținut la 6 luni a fost doar de 14,28% din cazuri, mai mare la pacienții tratați 12 luni (20%) comparativ cu cei tratați 6 luni, unde rezultatele au fost dezamăgitoare (9,09% din cazuri).

S-a apreciat de asemenea, evoluția histologică a pacienților după tratament urmărind separat activitatea necroinflamatorie și fibroza. Media indicelui necroinflamator a crescut semnificativ statistic la pacienții din lotul I ceea ce presupune că un tratament de scurtă durată nu reușește să influențeze favorabil activitatea histologică a bolii. În schimb, tratamentul cu IFN pe o perioadă de 12 luni a condus la o ușoară ameliorare a activității necroinflamatorii.

Rezultate similare s-au obținut și în ceea ce privește comportamentul fibrozei. La pacienții tratați doar 6 luni fibroza a progresat, pe când la cei tratați 12 luni s-a obținut regresia semnificativ statistică a acesteia. Ca urmare, tratamentul cu IFN în doze mari pe o perioadă de 12 luni a dus la o îmbunătățire a indicilor histologici (activitate necroinflamatorie și fibroză),

Tabelul 4: Răspunsul biochimic și virusologic la pacienți cu hepatită cronică virală D tratați cu interferon

Nr. pacienți	Schema de tratament	Sfârșitul tratamentului		Sfârșitul perioadei de urmărire	
		ARN VHD negativ	ALT normal negativ	ARN VHD	ALT normal
14	3×9 MU/săpt. 12 luni	10 (71%)	10 (71%)	0 (0%)	5 (36%)
14	3×3 MU/săpt. 12 luni	5 (36%)	4 (28%)	0 (0%)	0 (0%)
14	netratați	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)

EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ D SUB TRATAMENT CU INTERFERON

rezultate pe care nu le-am obținut la bolnavii tratați doar 6 luni. Literatura descrie de asemenea, ameliorări ale leziunilor histologice la pacienții care înregistrează răspuns biochimic și virusologic după tratament cu IFN^{11,12}.

CONCLUZII

1. Tratamentul cu IFN în hepatita cronică virală D are în general rezultate modeste.
2. Răspunsul biochimic imediat a fost prezent la o treime din pacienți (37,5%), rezultate mai bune obținându-se la pacienții tratați 12 luni.






3. Răspunsul biochimic susținut la 6 luni s-a înregistrat într-un procent mic de cazuri (14,28%), rezultate mai bune obținându-se tot la pacienții tratați 12 luni.
4. Activitatea necroinflamatorie s-a agravat la pacienții tratați doar 6 luni și s-a ameliorat ușor la lotul tratat 12 luni.
5. S-a înregistrat progresia fibrozei la pacienții tratați 6 luni și regresia acesteia la lotul tratat 12 luni.
6. La pacienții tratați 12 luni s-a obținut răspuns biochimic și histologic mai bun comparativ cu cei tratați doar 6 luni.

Bibliografie

- 1 Grigorescu M, Pascu O., Acalovschi M., Radu C. What is the actual prevalence of the D infection in chronic hepatitis and liver cirrhosis in Romania? *Romanian Journal of Gastroenterology* 2003; vol 12, 179-182
- 2 Niro G., Rosina F., Rizzeto M. Treatment of hepatitis D. *Journal of viral hepatitis*, 2005;12, 2-9
- 3 Strain R. Strain M. Hepatita cronică virală D. În: Grigorescu M (ed). *Tratat de hepatologie*. București. Ed. Medicală Națională, vol 5,2004: 458-468
- 4 Knodell RgRG, Ishak KgKG, Black WcWC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-35.
- 5 Desmet VjVJ, Gerber M, Hofnagle JhJH. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
- 6 Rizzeto M., Verme G., Recchia S. et al. Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of delata antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann intern Med* 1983; 98:437
- 7 Farci P., Roskams T., Chessa L. et al. Long term benefit of Interferon alfa therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-1749
- 8 Wolters LmLM., Van Nunen AbAB., Honkoop P. Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus. *J Viral Hepat.* 2000;7: 428-434
- 9 Ormeci N. Short and long term effects of treatment of chronic hepatitis B and delat virus by IFN. *Fundamental and Clinical pharmacology* 2003;17:651-658
- 10 Rizzeto M., Rosina F. Treatment of hepatitis D. In Zuckerman Al. Thomas HC, eds. *Viral hepatitis*. Edinburgh: Churchill Livingstone,1997:387-393
- 11 Farci P., Mandas A., Coiana A. Treatment of chronic hepatitis D with Interferon alpha -2a. *N Engl J Med* 1994;330:88-94
- 12 Kleiner D., Di Bisceglie AmAM, Axiotis CaCA, Hoofnagle JhJH. Prolonged alpha interferon therapy for chronic delat hepatitis:effect of liver hstopathology. *Prog Clin Biol Res* 1993;385:365-371



Chiar și prețul este o ușurare

-  **Experiență internațională: peste 11 milioane pacienți-ani în peste 100 de țări¹**
-  **Succes terapeutic deplin² - 67% pacienți cu Movalis față de 45% cu alte AINS**
-  **Tolerabilitate excelentă³ - Profil gastro-intestinal favorabil**
-  **Disponibil în toate formele farmaceutice: tablete, supozitoare, fiole**
-  **Preț accesibil**



Acest produs se eliberează numai pe bază de prescripție medicală. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați sumarul caracteristicilor produsului disponibil la cerere.

¹Data on file

²Gagnier P; Singh G; Reed JI; Kobe M; Arnold P; Hwang E. The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in a usual care setting. The results of the IMPROVE trial. EULAR 2001, Ann Eur Cong of Rheumatology, Prague, 13 - 16 Jun 2001 Ann Rheum Dis 60 (Suppl 1), 235-236 (2001).

³Gurkirpal Singh; MD, Stephan Lanes, PhD, George Triadafilopoulos, MD: Risk of Serious Upper Gastrointestinal and Cardiovascular Thromboembolic Complications with Meloxicam; Am J Med. 2004; 117:100-106

EVALUAREA NEINVAZIVĂ A HIPERTENSIUNII PORTALE ȘI A HIPERTENSIUNII PULMONARE ASOCIATĂ ACESTEIA

Ioana Tudor, Adriana Gurchian, D. Spătaru, Dan Isacoff, I. Bruckner

REZUMAT

Spitalul Clinic Colțea, Clinica Medicală
București

Scopul lucrării: evaluare ecografică a hipertensiunii portale (HTpo) și a hipertensiunii pulmonare (HTP) asociată acesteia în HTpo intrahepatică și HTpo extrahepatică.

Material: lot A – 11 bolnavi cu ciroză hepatică și HTpo; lot B – 12 bolnavi de la Clinica de Hematologie cu splenomeglie >20 cm și HTpo secundară; lot martor – 10 pacienți fără afecțiuni hepatice, pulmonare sau cardiace.

Metoda: anamneza, examen clinic, probe de laborator, radiografie pulmonară, EKG, ecocardiografie și ecografie abdominală duplex.

Rezultate: 1. diametrul venei porte (VP) a fost ≥ 13 mm în loturile de bolnavi (16 ± 3 mm în lotul A și 17 ± 4 mm în lotul B), față de lotul martor, unde a fost ≤ 12 mm (8 ± 3 mm); VP nu a avut variație respiratorie la nici un bolnav din loturile A și B, dar la toți pacienții din lotul martor; 2. viteza fluxului în VP în lotul A a fost ≤ 14 cm/s (12 ± 2 cm/s), față de lotul martor, unde a fost ≥ 16 cm/s (18 ± 2 cm/s); în lotul B vitezele de flux în VP au fost mai mari, comparabile cu cele din lotul martor (23 ± 7 cm/s); 3. timpul de accelerație în artera pulmonară (TA) a fost mai mic, atât în lotul A (130 ± 14 ms, $p = 0,0002$), cât și în lotul B (130 ± 12 ms, $p = 0,0007$), comparativ cu lotul martor (150 ± 9 ms); 4. presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPS) a fost mai mare la bolnavii cu HTpo, în lotul A = 31 ± 9 mmHg ($p = 0,002$), în lotul B = 31 ± 8 mmHg ($p = 0,0003$), față de lotul martor (19 ± 4 mmHg); 5. TA ≤ 120 ms și PAPS ≥ 36 mmHg s-au găsit la 4 din cei 11 bolnavi din lotul A (27%) și la 2 din cei 12 bolnavi din lotul B (14%); 6. presiunea în atriu drept (PAD) a fost mai mare la bolnavii cu HTpo (11 ± 4 mmHg, $p = 0,0004$), atât în lotul A, cât și în lotul B, față de lotul martor, unde, evident, a fost în limite normale (5 mmHg); 83% din bolnavii cu HTpo au avut PAD ≥ 10 mmHg.

Concluzii: 1. în HTpo, atât în cea din ciroză, cât și în cea asociată splenomegaliei, diametrul VP este mai mare decât în lotul martor (≥ 13 mm vs. ≤ 12 mm) și nu prezintă variație respiratorie; 2. viteza fluxului în VP este mai mică în HTpo din ciroză decât la lotul martor (≤ 14 cm/s vs. ≥ 16 cm/s), dar în HTpo asociată splenomegaliei vitezele fluxului portal sunt mai mari, putând ajunge și la 30 cm/s; 3. TA a fost mai mic, iar PAPS-ul mai mare la bolnavii cu HTpo față de lotul martor, cu valori similare între cei cu ciroză și cei cu splenomegalie; 4. TA ≤ 120 ms (și deci presiune medie în artera pulmonară ≥ 25 mmHg) și PAPS ≥ 36 mmHg s-au întâlnit la 27% din bolnavii cu ciroză și la numai 14% din cei cu splenomegalie.

INTRODUCERE

Afectarea cronică hepatică reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în întreaga lume, cu implicații financiare importante datorită complicațiilor și spitalizărilor frecvente. Principalele manifestări clinice se datorează hipertensiunii portale, definită ca un gradient de presiune între vena portă și venele hepatice de peste 10 mmHg³.

În ultimii ani, ca rezultat al progreselor tehnice și succesului tot mai mare al transplantului de ficat, a crescut importanța complicațiilor vasculare pulmonare ale bolii hepatice, și anume hipertensiunea porto-pulmonară și sindromul hepato-pulmonar. În prezent, se consideră că aceste complicații, deși cu o prevalență scăzută (20% pentru sindromul hepato-pulmonar și 5% pentru hipertensiunea porto-pulmonară)⁶, influențează atât supraviețuirea, cât și indicația pentru transplant hepatic.

Una dintre prioritățile cercetării în domeniu o reprezintă și găsirea de noi metode de evaluare non-invazivă a hipertensiunii portale, care să poată înlocui cu succes gradientul de presiune venos hepatic (HVPG)⁴.

Studiul nostru încearcă să evalueze, prin ecografie duplex, atât hipertensiunea portală, cât și hipertensiunea pulmonară asociată acesteia, la bolnavii cu ciroză hepatică și la bolnavii cu hipertensiune portală de cauză non-cirotică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiate două loturi de bolnavi: lotul A, format din 11 bolnavi (raport F/B = 1/2, vârsta medie 59 ± 13 ani), internați în Clinica Medicală Colțea cu diagnosticul de ciroză hepatică și hipertensiune portală; structura lotului în funcție de etiologia bolii și clasa Child-Pugh este arătată în **Figura 1**.

Lotul B a fost format din 12 bolnavi (raport F/B = 1, vârsta medie 59 ± 14 ani) internați în Clinica de Hematologie Colțea, având în comun splenomegalie

peste 20 cm și hipertensiune portală secundară. Fiecare dintre aceste loturi a fost comparat cu un lot martor format din 10 pacienți fără afecțiuni hepatice, pulmonare, cardiace sau digestive care ar fi putut influența rezultatele.

Au fost excluși din studiu bolnavii cu boli pulmonare cronice, afecțiuni cardiace cu hipertensiune pulmonară, boala tromboembolică pulmonară, hepatocarcinom, tromboză de vena portă și/sau splenică.

Diagnosticul de ciroză cu hipertensiune portală s-a pus prin anamneză și examen clinic, etiologia și clasa funcțională s-a stabilit prin probe de laborator, evaluarea hipertensiunii pulmonare s-a făcut prin radiografie pulmonară, EKG, ecocardiografie și ecografie Doppler, iar cea a hipertensiunii portale prin ecografie duplex abdominală. Examinarea ecografică s-a făcut cu un aparat ATL – HDI 1500, cu sondă microconvexă de 2,5 MHz.

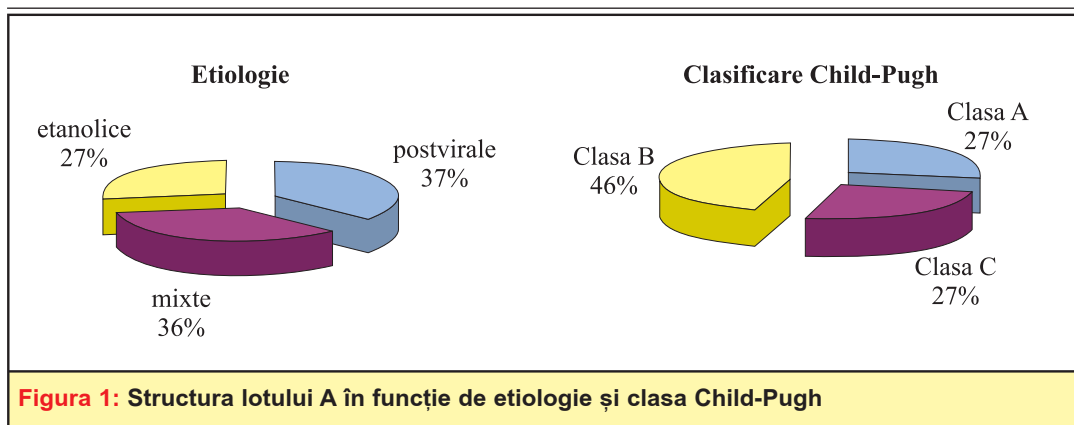
Ecocardiografie s-au urmărit: timpul de accelerare în artera pulmonară (TA), măsurat din fereastra parasternală, ax scurt la bază, prin examen Doppler pulsant, cu eșantionul la nivelul valvelor pulmonare (**Figura 2**); TA introdus în formula

$$PAPm = 79 - 0,45 TA$$

dă presiunea medie în artera pulmonară (PAPm), astfel încât, la TA = 120 ms, PAPm este peste 25 mmHg. Presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPS) a fost determinată prin metoda regurgitării tricuspide: se măsoară viteza maximă a jetului regurgitant prin examen Doppler continuu la nivelul valvei tricuspide, care, introdusă în formula lui Bernoulli simplificată

$$\Delta P = 4v^2$$

dă gradientul de presiune dintre ventriculul drept și atrul drept (**Figura 3**). Presiunea în atrul drept (PAD) se apreciază în funcție de colapsul inspirator al venei cave inferioare (VCI), astfel: dacă VCI are un



HIPERTENSIUNEA PORTALĂ ȘI HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ASOCIATĂ

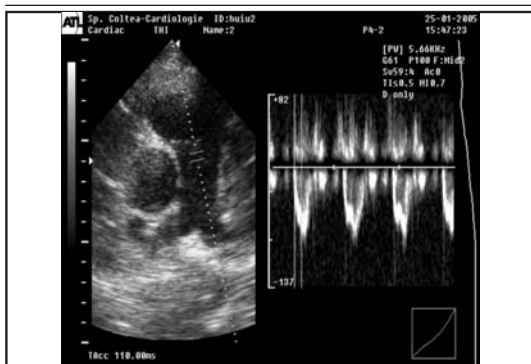


Figura 2: Timpul de accelerare în artera pulmonară (TA)

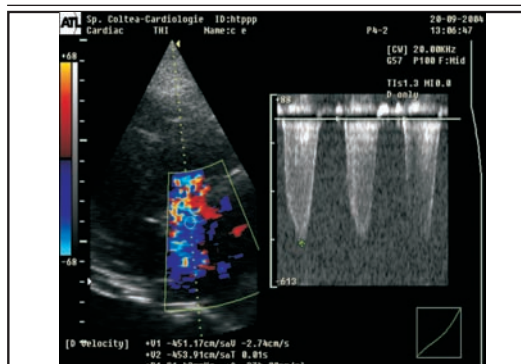


Figura 3: Gradientul de presiune dintre VD și AD

colaps inspirator $\geq 50\%$, atunci PAD este normală (5 mmHg), dacă colapsul inspirator este $< 50\%$, PAD este 10 mmHg, iar dacă colapsul inspirator este absent, PAD este 15 mmHg. Astfel încât, presiunea din ventriculul drept, care este egală cu PAPS, va fi $\Delta P + PAD$.

Evaluarea venei porte s-a făcut prin examen duplex (bidimensional-2D și Doppler pulsat) la nivelul confluentului port (**Figura 4**). S-a măsurat diametrul venei porte și s-a urmărit variația respiratorie a venei splenice retropancreatic; s-a determinat viteza fluxului portal, folosind corecția angulară a aparatului și încercând o aliniere cât mai corectă la flux, în funcție de anvelopa obținută; s-au făcut câte 5 măsuratori pentru fiecare pacient și s-a luat în calcul media acestora.

REZULTATE

Așa cum se observă în **Figura 5**, diametrul venei porte a fost peste 13 mm în loturile A și B de studiu (16 ± 3 mm în lotul A și 17 ± 4 mm în lotul B), față de lotul martor, unde vena portă nu a depășit 12 mm (8 ± 3 mm); în plus, ceea ce este mai important, vena splenică nu a avut variație respiratorie în loturile cu hipertensi-

une portală, lucru care nu s-a observat în lotul martor.

Viteza fluxului în vena portă a fost, în lotul A, sub 14 cm/s (12 ± 2 cm/s). În schimb, la bolnavii din lotul B, cu hipertensiune portală secundară splenomegaliei, viteza fluxului portal a fost mare, ajungând și la 30 cm/s (23 ± 7 cm/s). În lotul martor, viteza în VP a fost peste 16 cm/s (18 ± 2 cm/s) – **Figura 6**.

Timpul de accelerație în artera pulmonară a fost mai mic (și deci PAPm mai mare) în cele două loturi de bolnavi cu hipertensiune portală (**Figura 7**): în lotul A = 130 ± 14 ms, în lotul B = 130 ± 12 ms, față de lotul martor, unde TA a fost 150 ± 9 ms; de remarcat că diferențele sunt înalt semnificative statistic, $p = 0,0002$ pentru lotul A și $p = 0,0007$ pentru lotul B.

Și presiunea sistolică în artera pulmonară a fost mai mare la bolnavii cu hipertensiune portală, cu diferențe semnificative statistic (**Figura 8**). În lotul A, PAPS a fost 31 ± 9 mmHg, cu $p = 0,002$, iar în lotul B, PAPS a fost 31 ± 8 mmHg, cu $p = 0,0003$, față de lotul martor, unde PAPS a fost 19 ± 4 mmHg. Am constatat PAPm ≥ 25 mmHg (TA ≤ 120 ms) și PAPS ≥ 36 mmHg la 36% din bolnavii cu hipertensiune portală cirotică și la numai 17% din bolnavii cu splenomegalie (**Figura 9**).

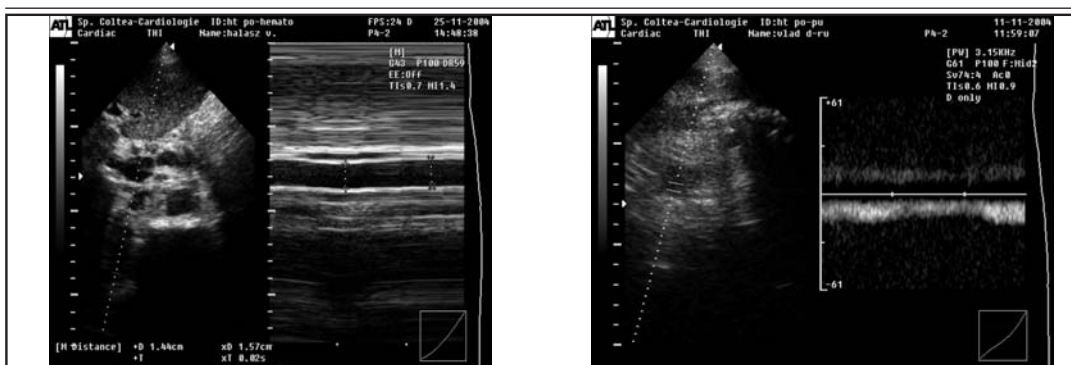
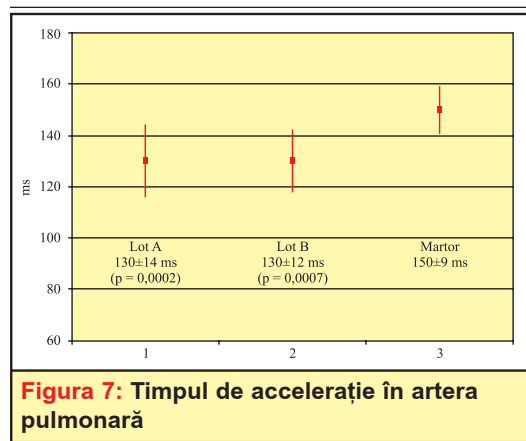
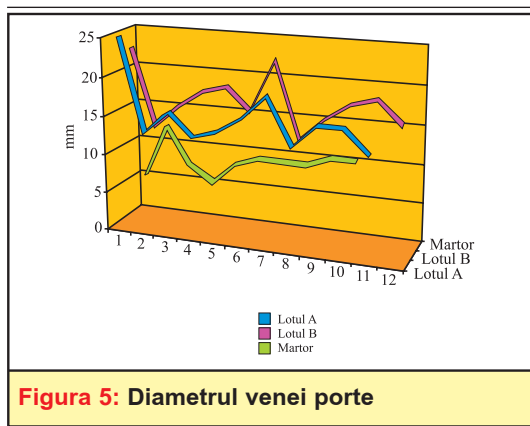


Figura 4: Examen duplex (bidimensional – 2D și Doppler pulsat) la nivelul confluentului port



Presiunea în atricul drept a fost 11 ± 4 mmHg la bolnavii cu hipertensiune portală, diferența față de lotul martor, la care PAD a fost normală (5 mmHg), având semnificație statistică ($p = 0,0004$). S-au observat presiuni în atricul drept peste 10 mmHg la 73% din bolnavii cu HTpo cirotică și la 83% din bolnavii cu HTpo secundară splenomegaliei (Figura 10).

DISCUȚII

Presiunea în sistemul venos port este rezultatul interacțiunii dintre fluxul sangvin portal și rezistența vasculară care se opune acestui flux, relație exprimată prin legea lui Ohm

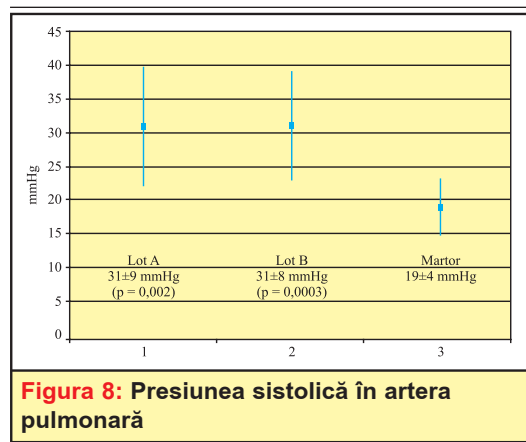
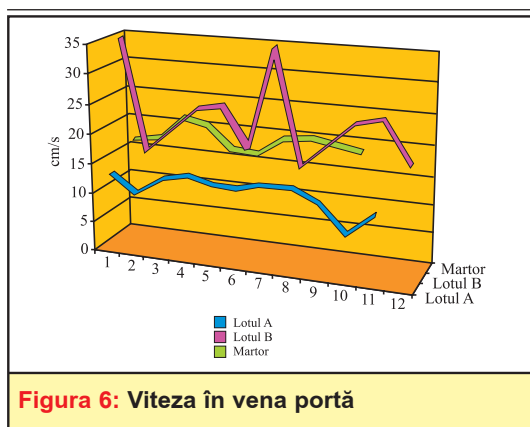
$$\Delta P = Q \times R,$$

unde Q este debitul fluxului portal, iar R este rezistența vasculară în sistemul venos port. Presiunea în vena portă poate crește deci, fie prin creșterea rezistenței la flux, așa cum se întâmplă la bolnavii cu ciroză hepatică, fie prin creșterea fluxului portal. La bolnavii din lotul B, hipertensiunea portală și vitezele mari din

vena portă se explică prin debit crescut din vena splenică. Probabil că examenul Doppler la nivelul venei porte ar putea diferenția hipertensiunea portală cu splenomegalie din ciroza hepatică, de hipertensiunea portală secundară splenomegaliei din bolile hematologice (splenomegalia – cauză sau efect al hipertensiunii portale?), mai ales că acești bolnavi au și afectare hepatică în cadrul bolii de bază sau chiar infecție cu virusuri hepatitice care îngreunează diagnosticul diferențial numai pe date clinice și de laborator.

Măsurarea diametrului și a vitezei portale, precum și variația acestor parametri cu respirația, postura și statusul prandial, au mai fost investigate în scopul diagnosticării cirozei hepatice și a hipertensiunii portale. La persoanele sănătoase, diametrul și viteza fluxului portal sunt mai mari postprandial și în inspir profund, variație care nu se observă însă la bolnavii cu ciroză hepatică. Măsurătorile se fac à jeun, în decubit dorsal și în condiții de respirație normală.

Limita superioară pentru diametrul venei porte la persoanele normale se admite a fi în jur de 12 mm ($10,5 \pm 2$ mm)¹; un diametru al venei porte peste 13 mm indică hipertensiune portală cu un grad înalt de



HIPERTENSIUNEA PORTALĂ ȘI HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ASOCIATĂ

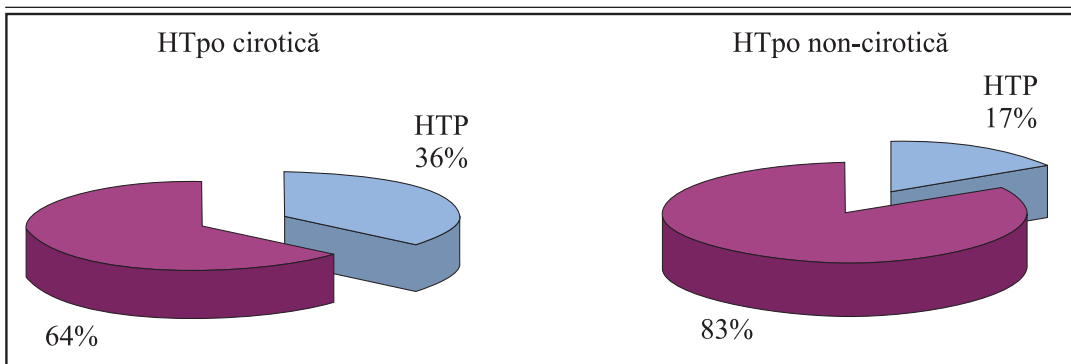


Figura 9: Frecvența hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu hipertensiune portală cirotică și non-cirotică

specificitate (100%), dar cu sensibilitate redusă (45-50%), deoarece, în condițiile în care se dezvoltă circulație colaterală, dimensiunea venei porte scade, putând să ajungă în limite normale. Din acest motiv, diametrul venei porte nu se corelează cu severitatea cirozei sau a hipertensiunii portale. Sensibilitatea metodei poate fi crescută prin evaluarea răspunsului venei splenice la manevrele respiratorii: în inspir profund diametrul venei splenice trebuie să crească cu 70-100% la persoanele normale; o creștere sub 70% indică hipertensiune portală cu o sensibilitate de 80% și o înaltă specificitate². Diametrul venei porte scade semnificativ după 21 zile de tratament cu beta-blocante, putând fi un bun parametru de urmărire a eficienței tratamentului.

Valorile normale pentru viteza fluxului portal sunt cuprinse între 16-20 cm/s; în hipertensiunea portală din ciroză, fluxul portal are viteze mai mici, 10-12,5 cm/s¹. Calibrul crescut al venei porte și vitezele reduse contribuie la menținerea fluxului portal, cel puțin în primele faze ale hipertensiunii portale, până când se dezvoltă șunturile porto-sistemice. După acest stadiu, fluxul în vena mezenterică superioară și în vena

splenică are tendința de a crește, sugerând un status hiperdinamic ce apare în circulația splanhnică, cu scopul de a menține fluxul portal în fazele avansate de hipertensiune portală, în ciuda creșterii rezistenței sinusoidale.

Ecografia este o metodă utilă pentru evaluarea sistemului venos portal și pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune portală, dar nu este o metodă perfectă. Examinarea ecografică a venei porte implică o serie de dificultăți tehnice: interpunerea gazelor din tubul digestiv, poziția anatomică a venei porte care face dificilă alinierea la flux, dependența parametrilor măsurăți de respirație, postura și statusul prandial, astfel încât există o mare variabilitate intra- și interexaminator și o reproductibilitate redusă a datelor. Absența semnelor descrise anterior nu exclude hipertensiunea portală, cum nu exclude nici prezența cirozei hepatice.

Asocierea hipertensiunii arteriale pulmonare cu disfuncția hepatică a fost descrisă prima dată în 1951. La Congresul Societății Europene de Pneumologie ținut la Florența în anul 2000, s-a hotărât adoptarea unor recomandări în ceea ce privește afecțiunile vas-

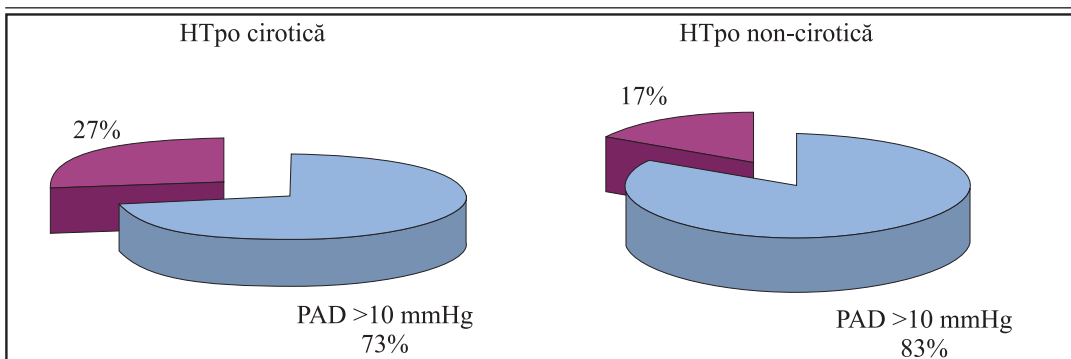


Figura 10: Frecvența creșterii presiunii în atriu drept la bolnavii cu hipertensiune portală cirotică și non-cirotică

CONTRIBUȚII ORIGINALE

culare hepato-pulmonare, recomandările ERS-EASL (European Respiratory Society – European Association for Study of the Liver), elaborate în două etape – aprilie 2002 și ianuarie 2003^{5,6}. Conform acestor recomandări, există trei *pattern*-uri ale hemodinamicii pulmonare în hipertensiunea portală, descrise prin cateterism al cordului drept (**Figura 11**):

1) hipertensiunea pulmonară prin *status circulator hiperdinamic*. În această situație există o creștere minimă a presiunii în artera pulmonară ($25 < \text{PAPm} < 35$ mmHg), ca răspuns la creșterea debitului cardiac, în condițiile în care rezistența vasculară pulmonară și presiunea în capilarele pulmonare sunt mici;

2) hipertensiune pulmonară prin *creșterea volumului venos pulmonar* (de exemplu prin disfuncție de ventricul stâng, mai frecvent întâlnită în ciroza alcoolică). Aceasta determină creșterea presiunii în capilarul pulmonar și o ușoară creștere a rezistenței vasculare pulmonare;

3) *hipertensiune portopulmonară*, caracterizată prin modificări morfologice ale arterei pulmonare identice cu cele din hipertensiunea pulmonară primitivă: vasoconstricție, proliferare endotelială și a musculaturii netede, arteriopatie plexogenică, tromboza in situ și/sau fibroză. Hemodinamica pulmonară în HTPP precoce este unică, cu o creștere marcată a presiunii medii în artera pulmonară, a rezistenței vasculare pulmonare și a debitului cardiac. Pe măsură ce rezistența vasculară pulmonară crește, se dezvoltă insuficiența ventriculară dreaptă și debitul cardiac scade.

Criteriile ERS-EASL de diagnostic al HTPP sunt^{5,6}:

- prezența hipertensiunii portale (nu este obligatorie prezența afecțiunii hepatice)
- PAPm > 25 mmHg
- PCP < 15 mmHg
- RVP crescută (> 240 dynes.s.cm⁻⁵)

Ecocardiografia Doppler transtoracică este o metodă simplă și sensibilă de determinare a presiunii sistolice în artera pulmonară, prin metoda regurgitării tricuspidiene, precum și a presiunii medii, prin timpul de accelerație în artera pulmonară. De asemenea, se poate determina debitul cardiac și poate fi apreciată presiunea venoasă centrală (prin variația respiratorie a venei cave inferioare), date care dau informații legate de statusul hiperdinamic; poate fi apreciată funcția ventriculului stâng, permițând excluderea bolnavilor cu hipertensiune pulmonară prin volum venos pulmonar crescut. Prin toate aceste date, ecocardiografia permite evaluarea hipertensiunii pulmonare la un bolnav cu hipertensiune portală și poate ridica suspiciunea de HTPP prin excluderea celorlalte tipuri de hemodinamică pulmonară, diagnosticul urmând a fi confirmat prin cateterism cardiac.

În studiul nostru, 36% dintre bolnavii cu hipertensiune portală cirotică și 17% dintre cei cu splenomegalie au avut hipertensiune pulmonară, cu PAPm ≥ 25 mmHg și PAPS > 35 mmHg, determinate ecografic. Deoarece majoritatea bolnavilor cu hipertensiune portală (peste 70%) au avut presiuni mari în atricul drept, iar hipertensiunea pulmonară este ușoară (PAPS-ul nu depășește 40 mmHg), credem că hipertensiunea pul-

	PAPm	RVP	DC	PCP
Status hiperdinamic				
Exces de volum				
HTPP				

PAPm = presiune medie în artera pulmonară; RVP = rezistența vasculară pulmonară; DC = debit cardiac; PCP = presiune în capilarele pulmonare

Figura 11: Cele trei *pattern*-uri de hemodinamică pulmonară asociate hipertensiunii portale

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ ȘI HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ASOCIATĂ

monară asociată hipertensiunii portale din studiul nostru se datorează statusului hiperdinamic și nu este vorba de o HTPP propriu-zisă. Din păcate, nu am avut posibilitatea să facem cateterism acestor bolnavi și nu avem confirmarea acestei teorii.

Din practica clinică reiese necesitatea unui algoritm de diagnostic al HTPP. Profesorul Krowka de la Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, a stabilit un asemenea algoritm, publicat în „Advances in Pulmonary Hypertension“ în 2004⁵:

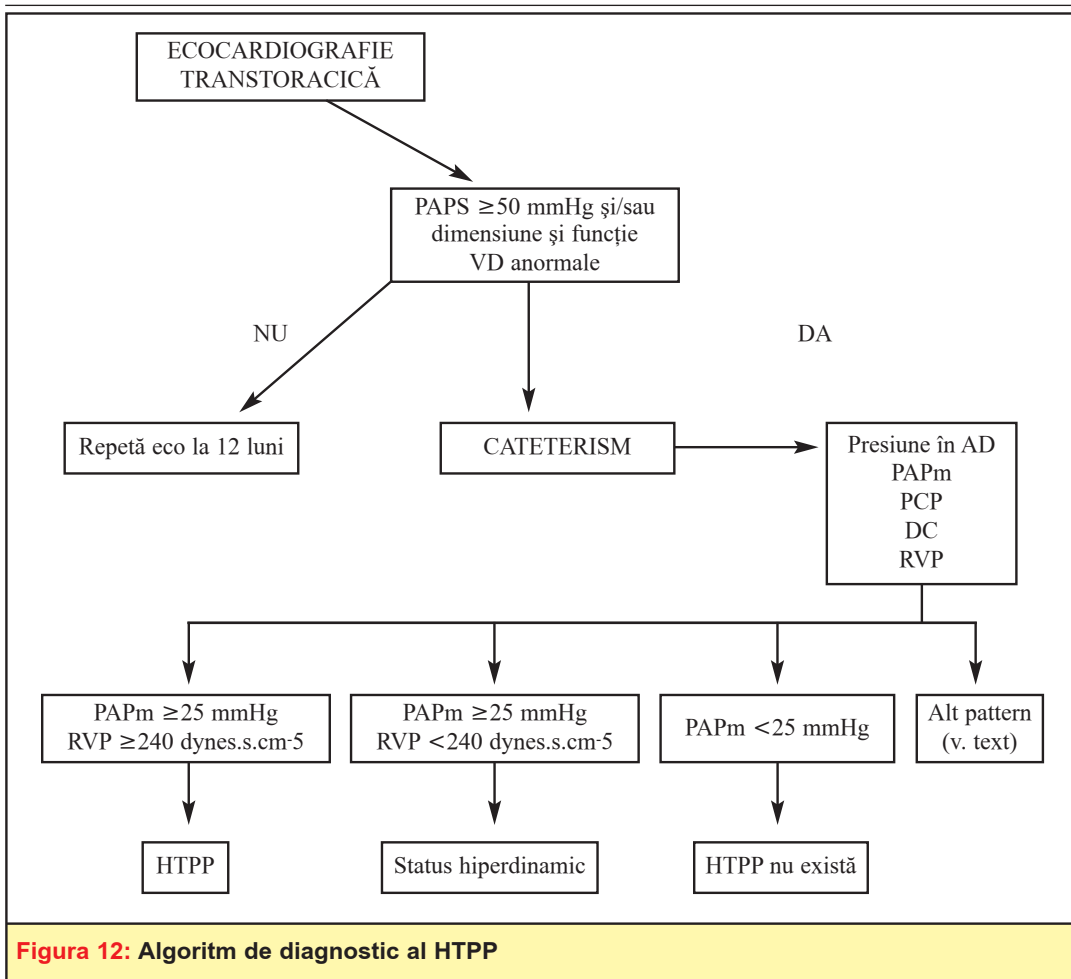


Figura 12: Algoritm de diagnostic al HTPP

Bibliografie

- 1 Barry B. Goldberg – Textbook of Abdominal Ultrasound, 1993
- 2 Zwiebel, Pellerito – Introduction to Vascular Ultrasonography, Fifth Edition, 2005
- 3 Suchat Wongcharatrawee, Roberto J.

- 4 Groszmann – „Diagnosing portal hypertension“, Baillière’s Clinical Gastroenterology vol 14, No.6, pp.881-894, 2000
- 5 Jaime Bosch, Juan Carlos Garcia-Pagán – „Complications of cirrhosis. Portal hypertension“, Journal of Hepatology 2000; 32; 141-156
- 6 Michael J. Krowka – „Portopulmonary

- Hypertension: Understanding Pulmonary Hypertension in the Setting of Liver Disease“, Advances in Pulmonary Hypertension vol. 3, No. 2, 2004
- R. Rodriguez-Roisin, M.J. Krowka, Ph. Hervé, M.B. Fallon – „Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders“, European Respiratory Journal 2004; 24; 861-880



LIPANTHYL[®]

supra fenofibrat 160 mg



Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

CEL MAI MARE STUDIU CLINIC RANDOMIZAT CU PACIENȚI DIABETICI (DIABET ZAHARAT TIP 2)*

Obiectiv

Examinarea ipotezei conform căreia **LIPANTHYL[®]** va reduce evenimentele cardiovasculare la pacienții cu Diabet Zaharat tip 2, prin modificarea lipidelor.

Caracteristici

- 9795 pacienți: 6170 bărbați și 3625 femei
- vârsta: 50-75 ani
- colesterol total între 115-250 mg/dl
- trigliceride > 88 mg/dl
- raportul între CT/HDL-C > 4
- pacienți cu valori lipidice care nu ar fi indicat inițierea unui tratament normolipemiant
- prevenție primară (78%) și secundară
- 63 de centre în Australia, Finlanda și Noua Zeelandă

ÎN CURÂND
noiembrie 2005

Metoda

Acest studiu dublu-orb cu control placebo a randomizat pacienții pe **LIPANTHYL[®]** (200 mg/zi) sau placebo. Randomizarea s-a sfârșit în noiembrie 2000. Pacienții sunt urmăriți pe minim 5 ani.

Scopul principal

Evaluarea incidenței primului infarct miocardic sau a mortalității cardiovasculare.

Scopurile secundare

Urmărirea:

- evenimentelor cardiovasculare majore
- evenimentelor cardiovasculare totale
- mortalității cardiovasculare
- stroke-ului hemoragic și nonhemoragic
- procedurilor de revascularizare coronariană și periferică
- mortalității de altă cauză
- mortalității totale



* A C Keech *Cardiovascular Diabetology* 2004, 3:9

NOI ORIENTĂRI ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR ȘI ÎN PREVENȚIA CARDIOVASCULARĂ (PARTEA A I-A)

Leonida Gherasim

REZUMAT

Spitalul Universitar de Urgență
București

Terapia hipolipemiantă a devenit în ultimii ani terapia majoră în prevenția primară și secundară a bolii coronare, dar și a altor determinări ale aterosclerozei (stroke, boală arterială periferică, etc). În prezent sunt disponibile și sunt utilizate în clinică mai multe clase de medicamente, cu efecte de intensitate variată asupra metabolismului lipoproteinelor. (**Tabelul 1**)

Dintre medicamentele hipolipemiante, statinele s-au dovedit, în multiple studii randomizate, controlate, începând cu studiul 4 S, că reduc consecințele clinice ale aterosclerozei la pacienții cu boală coronară. Au fost aduse astfel dovezi pentru reducerea decesului de cauză cardiovasculară, a infarctului miocardic nonfatal, a stroke-ului non fatal, a spitalizărilor pentru angină și insuficiență cardiacă, precum și a necesarului de revascularizare miocardică¹.

Statinele, administrate în doze adaptate, în raport cu nivelul de risc, scad semnificativ colesterolul total (CT) și LDL-C, cresc moderat HDL-C și scad, de asemenea moderat TG. Studiile din ultimii ani au subliniat rolul statinelor în scăderea nivelului apoB și a CRP, ca și importanța efectelor pleiotrope ale acestora în aterogeneză și în regresia leziunilor vasculare constituite². The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP) publicat în 2001 și reactualizat în 2004, a subliniat ținta LDL-C ca element principal al tratamentului hipolipemiant, intensitatea terapiei cu statine fiind corelată la nivelul de risc al pacientului^{1,3}. Scăderea LDL-C <100 mg/dl, a fost definită în ghidul ATP III (2001), ca țintă de tratament pentru prevenția secundară în BCI definită (dovedită), dar și pentru echivalențele de risc pentru BCI. În acestea din urmă au fost incluse: boala arterială periferică (BAP), anevrismul de aortă abdominală, boală carotidiană (AVC, AIT) sau obstrucție carotidiană >50%, diabetul zaharat și prezența a mai mult de 2 factori de risc (FR) cu un risc estimat la 10 ani >20% (scor Framingham).

Cuvinte cheie: statine, risc coronarian, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol

Dozele standard de statine, folosite în monoterapie în practica clinică, (Tabelul 2), scad LDL-C cu aproximativ 30-40%, uneori insuficient pentru a realiza nivele de LDL-C <100 mg/dl la pacienții cu risc cardiovascular înalt. Studiile epidemiologice au arătat că există o relație logaritmică între nivelul LDL-C și riscul de BCI. Astfel, la orice nivel de LDL-C, pentru o modificare de 1 mg/dl la LDL-C, modificarea riscului relativ de BCI este aceeași³. Pe plan clinic – demonstrat pe studiile clinice controlate – pentru fiecare reducere cu 10% a nivelului LDL-C, se produce o reducere echivalentă de aprox. 10% a evenimentelor coronare majore.

Două elemente esențiale, observate în ultimii ani, tind să pună sub semnul întrebării, dozele „standard” de statine în prevenția secundară a BCI și a echivalențelor de risc pentru boala coronară:

1. Proporția de pacienți „din viața reală” care realizează nivelele țintă ale LDL-C stabilită de ATP III (<100 mg/dl) și care pare a fi de maxim 50%.
2. Rezultatele unor studii clinice importante (HPS, PROVE-IT, TNT, ALLIANCE) care au arătat că scăderea LDL-C cu mult sub 100 mg/dl – folosind doze mari de statine produc o scădere suplimentară a riscului de evenimente cardiovasculare majore. Pe baza acestor date ATP III revizuit (2004) a recomandat că la pacienții cu boală cardiovasculară definită și risc înalt și foarte înalt, nivelul LDL-C de atins

(„o țintă optimă”) să fie <70 mg/dl – nivel de la care riscul cardiovascular devine mic³.

Rezultatele relative obținute cu terapia hipolipemiantă curentă în scăderea LDL-C la valorile țintă, definite de NCEP ATP III și de Societatea Europeană de Cardiologie – au fost semnalate în numeroase studii. Astfel în EUROASPIRE II (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) efectuat în 15 țări Europene și cuprinzând 5556 pacienți cu boală coronară definită (istoric de IM, PCI, by-pass aorto-coronarian), aprox. 50% din cei tratați cu medicație hipolipemiantă aveau colesterol total ≥ 195 mg/dl (≥ 5 mmol)⁴. Într-un alt studiu dintre cei cu 4137 pacienți tratați cu medicație hipolipemiantă, numai 39% realizau ținta LDL-C, recomandată de NCEP ATP III; de subliniat că ținta LDL-C s-a obținut în proporție mai mare (70%) la pacienții cu risc scăzut, dar numai la 18% din cei cu boală coronariană definită⁵.

Recomandările NCEP ATP III-2001 – privind ținta LDL-C în raport cu nivelul de risc, au fost modificate în 2004, în special pe baza rezultatelor HPS și PROVE-IT, confirmate ulterior de studiul TNT. (Tabelul 3). Conform ultimelor recomandări ATP III (2004), ținta LDL-C ≤ 70 mg/dl este o „opțiune terapeutică” la pacienții cu boală coronară sau non coronară aterosclerotică și risc foarte înalt ($\geq 20\%$ scor Framingham). Baza acestor recomandări sunt rezultatele studiului HPS la care tratamentul cu Simvastatin 40 mg/zi a produs o reducere cu 25% a evenimentelor cardiovasculare, similară atât pentru sublotul inițial cu LDL-C <100 mg/dl, cât și la sublotul cu LDL-C >100 mg/dl⁶. La fel, în studiul PROVE-IT, la un lot de 4162 pacienți cu sindrom coronarian acut, la o scădere severă a LDL-C la 62 mg/dl, sub tratament cu Atorvastatin 80 mg/zi, s-a obținut o reducere suplimentară cu 16% a evenimentelor cardiovasculare majore, comparativ cu Pravastatin 40 mg/zi la o scădere a LDL-C la 95 mg/dl⁷. În studiul TNT, efectuat la pacienți cu boală coronară stabilă și LDL-C <130 mg/dl dozele mari de Atorvastatin (80 mg/zi vs 10 mg/zi) au realizat valori LDL-C de 77 mg/dl vs 101 mg/dl și o reducere cu 22% a riscului relativ de evenimente cardiovasculare majore⁸.

Toate aceste date sugerează două concluzii:
1. Dozele crescute de medicație hipolipemiantă – inclusiv dozele standard de statine – la pacienții cu risc cardiovascular, realizează nivelele țintă LDL-C (ATP 2001) sau nivelele recomandate de Societatea Europeană de Cardiologie, numai la 50% dintre pacienții tratați; această situație se întâlnește în special la cei cu risc cardiovascular înalt. Limitele terapiei hipolipemiantă, nu pot fi atribuite exclusiv medicației.

2. Noile recomandări NCEP-ATP III actualizate (2004) privind ținta LDL-C pentru categoriile de risc foarte înalt, înalt și moderat înalt (Tabelul 3), conduc la lărgirea numărului de pacienți cardiovasculari care

Tabelul 1: Medicamente afectând metabolismul lipoproteinelor

Clasa de medicamente	Scăderea LDL-C	Creșterea HDL-C	Scăderea TG
Statine	++++	++	++
Rezine	++	+	-
Inhibitori ai absorbției colesterolului	++	+	+
Ac. Nicotinic	++	++++	+++
Ac. Fibric	+/-	++	++++
Fish oil	-	++	++

Tabelul 2: Dozele „standard” de statine (ATP III – 2004)

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

NOI ORIENTĂRI ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR ȘI ÎN PREVENȚIA CARDIOVASCULARĂ

necesită tratament, dar și la folosirea de mijloace terapeutice mai active, mai eficiente, pentru a realiza țintele LDL-C optime.

Cauzele care conduc la relativa discrepanță dintre recomandările ghidurilor și rezultatele din practica reală sunt multiple și privesc în principal terapia cu statine, clasa de medicație hipolipemiantă cea mai folosită și cea mai eficientă pentru atingerea țintei primare LDL-C. Aderența (compliance) pacienților la tratamentul cu statine, pare a fi o cauză importantă. În studiul AUDIT (Analysis of Understanding of Diabetes and Dyslipidemia; Improving Treatment) prezentat în 2004 la American Diabetes Association Meeting, 46% dintre medicii interogați au considerat că aderența pacientului la tratament este cauza cea mai probabilă a neatingerii „țintelor” recomandate⁹. Prescripția medicală propriu zisă (probabil inadecvată) și urmărirea parametrilor lipidici sub tratament, constituie de asemenea o cauză majoră¹⁰. Medicii, ca și pacienții, se tem la prescrierea statinelor în doze mai mari, de toxicitatea acestora și de reacțiile adverse la medicație. Această teamă nu este justificată, după cum o arată studiile clinice care au folosit doze mari de statină (PROVE-IT, TNT, ALLIANCE). De multe ori, nu se urmărește la 4-6 săptămâni de la inițierea terapiei cu statine efectele acestora asupra parametrilor lipidici – în special LDL-C și nu se adaptează dozele în raport cu nivelul de risc.

Eficacitatea limitată a statinelor în doze mici și în doze standard este un fapt real de care trebuie să se țină seama. Majoritatea efectelor de scădere a LDL-C se realizează, la toate statinele, la doze mici. Pentru fiecare dublare a dozei, LDL-C descrește cu numai 6%, astfel încât la triplarea dozei scăderea de LDL-C este de aproximativ 12%, iar la creșterea dozei de 4 ori, scăderea de LDL-C este de numai 18%¹¹. Această demonstrație s-a făcut încă din 1998 pentru Atorvastatin și Simvastatin, dar se regăsește la toate statinele. Astfel dozele de Simvastatin de 10 mg, 20 mg, 40 mg au redus LDL-C în medie (față de nivelul de bază) respectiv cu 28%, 35% și 41%, în timp ce pentru Atorvastatin la doze de 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, scăderile de LDL-C au fost respectiv, de 38%, 46%, 52%, 54%¹⁰.

NOI STRATEGII LA REGIMUL DE STATINE, ÎN TRATAMENTUL DE PREVENȚIE PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ

Majoritatea pacienților cu determinări aterosclerotice, unice sau multiple, au un nivel de bază a LDL-C peste 130 mg/dl. În raport cu recomandările ATP III (2001 și 2004), pacienții de acest tip, au risc înalt sau foarte înalt și ar trebui să primească în primul rând statine, în doze eficiente pentru a realiza nivele serice de LDL-C sub 100 mg/dl. Majoritatea, după aplicarea

Tabelul 3: Recomandările NCCP ATP III (2004) pentru ținta LDL-C în raport cu categoriile de risc

Categoria de risc	Ținta LDL-C
Risc înalt: BCI și echivalente de risc cu BCI; risc >20% (la 10 ani)	<100 mg/dl (2,6 mmol/l) <70 mg/dl (1,8 mmol/l) opțional, la risc foarte înalt
Risc moderat înalt (>2FR); risc 10-20% la 10 ani	<130 mg/dl (3,4 mmol/l) <100 mg/dl (2,6 mmol/l) opțional
Risc moderat ≥2 FR risc <10% la 10 ani	<130 mg/dl (3,4 mmol/l)
Risc scăzut: 0-1FR	<160 mg/dl (4,1 mmol/l)

măsurilor dietetice adecvate și a terapiei cu statine în doze standard, realizează o scădere a LDL-C de 40-50%, și ating ținta LDL-C (<100 mg/dl); o parte dintre pacienți nu răspund adecvat la acest regim de monoterapie. Pentru acest tip de pacienți, devine necesară o nouă strategie, care presupune fie monoterapie cu statine în doze mari, fie o terapie duală (de regulă o statină plus un alt tip de drog hipolipemiant)¹¹⁻¹³.

O parte din pacienții cu risc înalt și foarte înalt și în special pacienții diabetici sau cu sindrom metabolic, au dislipidemie aterogenă, cu LDL-C aproape normal, dar cu HDL-C scăzut și TG mult crescute. Pentru aceștia, deși ținta LDL-C este prioritară, devin necesare alte alternative terapeutice, adăugate statinelor (terapie duală): statine plus fibrați sau statine plus derivați de acid nicotinic¹⁴. Alte alternative terapeutice sunt de asemenea necesare la pacienții cu hipercolesterolemie primară (familială sau nonfamilială heterozigotă), cu hiperlipidemie mixtă sau cu toxicitate sau reacții adverse, serioase la statine¹¹.

Studiile clinice mari din ultimii ani (PROVE-IT, TNT) au relevat că sunt importanți și alți factori lipidici și non lipidici, în afară de LDL-C pentru prevenția cardiovasculară și care pot fi ținte terapeutice^{7,8}. Astfel ATP III, a subliniat rolul apolipoproteinei B (apo-B) și a non HDL-C, ca factori potențiali aterogeni¹. Nivelul apo-B este o măsură a tuturor particulelor aterogene, inclusiv a particulelor mici și dense de LDL-C, iar

Tabelul 4: Ținte terapeutice pentru LDL-C, non HDL-C și apo-B total

Categoriile de risc	Țintă (mg/dl)		
	LDL-C	Non HDL-C	apo-B total
Risc înalt	<100 <70 opțional	<130 <100 opțional	<90
Risc moderat înalt	<130 <100 opțional	<160	<110
Risc moderat	<130	<160	<110
Risc scăzut	<160	<190	<130

nivelul non HDL-C reprezintă o măsură a tuturor lipoproteinelor conținând apo B-100. Nivelele totale apo-B și non-HDL-C pot reprezenta astfel ținte terapeutice noi în tratamentul dislipidemiilor¹⁵. De altfel ATP III a subliniat că nivelul non HDL-C, reprezintă o țintă secundară a terapiei la persoanele cu TG crescute. Reducerea apo-B și non-HDL-C se poate realiza cu statine, scăderea fiind dependentă de doză. Țintele terapeutice pentru LDL-C, non HDL-C și apo-B total au fost formulate de Grundy și colab.⁵. (Tabelul 4)

Rolul proceselor inflamatorii în ateroscleroză și în complicațiile ischemice asociate acestora sunt bine stabilite. CRP factorul proinflamator cel mai cunoscut, are nivele plasmatiche crescute în ateroscleroza coronară, carotidiană, în boala arterială periferică, precum și în leziunile aterosclerotice active CRP este un indicator de risc pentru evenimente cardiovasculare viitoare (de ex., coronariene) și un factor de risc independent față de alți factori de risc cunoscuți¹⁶. Riscul de evenimente este mare atunci când nivelele plasmatice ale hsCRP sunt >3 mg/l și este dublu față de situația când hsCRP este <1,0 mg/l¹⁷. Valoarea predictivă a CRP este moderată comparativ cu factorii de risc clasici, dar după unii autori CRP ar fi un factor de risc superior LDL-C¹⁸. Tratamentul cu statine, prin efectele sale pleiotrope, reduce nivelele CRP². Studiile cu Pravastatin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin și Rosuvastatin au arătat o reducere medie a concentrației CRP cu 15%-40%, la aproximativ 6 săptămâni de la inițierea terapiei². Sub tratamentul cu statine reducerile de CRP și LDL-C sunt parțial paralele, dar pot fi și neconcordante. În studiul PROVE-IT, nivelul hsCRP care a fost de 12,3 mg/l, la începutul tratamentului, a scăzut la valori de 2,1 mg/l în grupul cu Pravastatin (40 mg/zi) și la 1,3 mg/l în grupul cu Atorvastatin (80 mg). Concordant cu aceasta s-a găsit o reducere cu 16% a riscului relativ pentru evenimente cardiovasculare majore⁷. Protecția maximă față de deces și evenimentele cardiovasculare majore, a fost realizată atunci când hsCRP a scăzut sub 2 mg/l și când ambele ținte terapeutice (LDL-C și CRP) au fost atinse^{17,19}. Scăderea nivelului CRP a devenit astfel, unul din markerii de eficiență a terapiei hipolipemice în special pentru statine, dar și unul din obiectivele importante urmărite în prevenția cardiovasculară.

Pe baza datelor anterior prezentate se conturează astfel două strategii pentru optimizarea prevenției secundare, cel puțin la pacienții cu determinări aterosclerotice și risc înalt și foarte înalt: 1) monoterapie cu statine în doze mari; 2) terapie duală-combinată (cu statine și un alt tip de hipolipemice). O trecere în revistă a acestor strategii, în lumina studiilor clinice, este necesară în etapa actuală.

Terapia cu statine în doze mari

Aceasta a devenit o alternativă la tratamentul cu doze standard în ultimii 5 ani, de când au fost publicate în 2001 rezultatele studiului MIRACL și în 2002 rezul-

tatele studiului HPS (Heart Protection Study). Ulterior au apărut studii importante ca PROVE-IT, TIMI 22, TNT, ARBITER, REVERSAL, ALLIANCE, care toate au demonstrat eficacitatea și siguranța dozelor mari de statine față de dozele zise convenționale^{7,8,20-22}. Rezultatele, statistic semnificative, au privit în primul rând scăderea LDL-C la nivelele țintă sau optime (conform ATP III revizuit), îmbunătățirea altor parametri lipidici, precum și reducerea riscului pentru evenimente cardiovasculare sau mortalitate.

În studiul MIRACL (Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndrome) s-au urmărit, pentru o perioadă scurtă (16 săptămâni) efectele Atorvastatinului în doze mari (80 mg/zi) comparativ cu placebo, la pacienții cu istoric de sindrom coronarian acut (angină instabilă, IM fără supradenivelare de ST) și colesterol total \leq 270 mg/dl²³. Rezultatele studiului au demonstrat că tratamentul cu Atorvastatin 80 mg/zi, inițiat la 24-96 ore după un sindrom coronarian acut reduce concentrația LDL-C la o medie de 72 mg/dl versus 124 mg/dl în lotul placebo. În același timp riscul relativ de deces, IM non fatal, oprire cardiacă și ischemie recurentă, a scăzut cu 16% ($p = 0,048$). Deși studiul MIRACL a examinat eficacitatea și siguranța dozelor mari de statină, pe termen scurt, el a constituit un deschizător de drumuri, împreună cu HPS.

Studiul Heart Protective Study (HPS) este un studiu care a folosit o doză moderată de Simvastatin (40 mg/zi), dar pentru perioade în care a fost efectuat, doza de statină a fost considerată relativ mare (studiu a fost publicat în 2002 și urmărirea pacienților a fost de aprox. 5 ani)⁶.

HPS a evaluat efectele pe termen lung al terapiei hipocolesterolizante cu Simvastatină 40 mg/zi, asupra mortalității vasculare și nonvasculare, ca și asupra morbidității majore la o populație de 20536 pacienți (10269 pacienți cu tratament activ). Pacienții aveau vârsta între 40 și 80 ani, CT cel puțin 135 mg/dl și erau considerați a avea risc de deces prin boală coronară sau prin alte condiții asociate.

În perioada de studiu LDL-C a scăzut cu aprox. 1 mmol/l (36 mg) pentru diverse subcategorii: bărbați, femei, vârste >65 sau <65 ani, CT >193 mg/dl (5 mmol/l) sau <193 mg/dl (5 mmol/l), LDL >116 mg/dl (3 mmol/l) sau <116 mg/dl. În grupul tratat cu Simvastatin comparativ cu placebo, s-a constatat o reducere semnificativă a mortalității vasculare cu 17% ($p < 0,0001$), a mortalității de cauză coronară cu 18% ($p < 0,0005$), a incidenței primului IM nonfatal cu 38% ($p < 0,0001$), a incidenței primului *stroke* cu 25% ($p < 0,001$). La subgrupul de pacienți diabetici, populație cu risc înalt, reducerea mortalității vasculare a fost de asemenea semnificativă (24%), $p < 0,02$. Complanța la tratament a fost foarte bună, iar reacțiile adverse puțin semnificative.

NOI ORIENTĂRI ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR ȘI ÎN PREVENȚIA CARDIOVASCULARĂ

Studiul HPS, prin rezultatele sale, folosind o doză zilnică de Simvastatină 40 mg, a evidențiat două aspecte importante:

- reducerea importantă (aprox. 36 mg/dl a LDL-C însoțită de reducerea semnificativă a riscului de evenimente vasculare majore, la pacienți cu risc individual înalt, în tratament de lungă durată cu Simvastatin;
- eficiența asupra parametrilor lipidici și asupra riscului cardiovascular, a tratamentului cu Simvastatină 40 mg/zi, indiferent de nivelele inițiale ale CT și LDL-C

Se demonstrează astfel, pentru prima oară, eficiența tratamentului cu statine, la pacienți cu nivele de LDL-C relativ scăzute (<116 mg/dl).

Studiul PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy trial) a fost un studiu extrem de important care a comparat efectele terapiei cu statine – doze mari – la pacienți cu SCA⁷. 4162 pacienți cu SCA sub 10 zile de la debut au primit Atorvastatin (80 mg/zi) sau Pravastatin (40 mg/zi) și au fost urmăriți în medie, 2 ani. Pacienții aveau colesterol total la înrolare ≤ 200 sau < 240 mg/dl, depinzând de terapie. Tratamentul intensiv cu Atorvastatin a redus concentrația de LDL-C la o valoare medie de 62 mg/dl, în timp ce terapia moderată cu Pravastatin a redus LDL-C la o valoare medie de 95 mg/dl ($p < 0,001$). Valorile medii ale CRP au fost reduse de la 12,3 mg/l – pretratament – la 1,3 mg/l în grupul Atorvastatin și 2,1 mg/l în grupul Pravastatin. Ameliorarea parametrilor biologici urmăriti s-a asociat cu o reducere semnificativă de 16%, a *end point*-ului compozit primar: deces de orice cauză, IM, angina instabilă necesitând spitalizare, revascularizare și/sau *stroke*. Curba Kaplan-Meier pentru *end point*-ul primar s-a separat precoce (30 zile) și a atins o semnificație statistică la 180 zile după randomizare. Beneficiul dozelor mari de Atorvastatină s-a regăsit la numeroase subgrupe, inclusiv bărbați și femei, angină instabilă și infarct miocardic, diabetici și nondiabetici. Beneficiul clinic a fost mai mare la pacienții cu LDL-C > 125 mg/dl pretratament, decât la cei cu LDL-C < 125 mg/dl.

Studiul PROVE-IT este important sub multiple aspecte:

- Demonstrează eficacitatea dozelor mari de Atorvastatin vs doze medii de Pravastatin în SCA și în scăderea LDL-C la nivele țintă opționale (< 70 mg/dl), asociată cu reducerea evenimentelor cardiovasculare
- Demonstrează efectele favorabile ale Atorvastatinului, chiar la grupele de pacienți cu valori ale LDL-C sub 100 mg/dl (Pravastatin 92 mg/dl)
- Sugerează, că cel puțin o parte din efectele favorabile ale dozelor mari de Atorvastatin, în

condițiile inflamatorii ale SCA, sunt datorate efectelor pleiotrope ale statinelor.

Rezultatele studiului PROVE-IT privesc efectele favorabile ale dozelor mari de statine în SCA și nu pot fi extrapolate fără dovezi, la pacienții cu BCI stabilă.

Studiul TNT (Treatment to New Targets), a adus dovezi pentru terapia cu doze mari de statine (Atorvastatin 80 mg/zi) la pacienții cu boală coronară, stabilă⁸. 10 003 pacienți cu boală coronară stabilă au fost randomizați pentru studiu. La sfârșitul fazei *run-in* (săpt. 0), pacienții cu LDL-C < 130 mg/dl au fost randomizați fie pentru tratament cu Atorvastatin 80 mg/zi (4995 pacienți), fie pentru Atorvastatin 10 mg/zi (5006 pacienți). Perioada de urmărire medie a fost de 4,9 ani. Rezultatele în cele două grupe de tratament sunt importante sub raportul parametrilor lipidici și ale obiectivelor clinice primare și secundare. Valorile medii ale LDL-C, în timpul studiului au fost de 77 mg/dl la pacienții primind Atorvastatin 80 mg și de 101 mg/dl pentru cei primind 10 mg Atorvastatin. Grupul de pacienți care au fost tratați cu Atorvastatin 80 mg/zi – comparativ cu grupul cu 10 mg/zi – a avut o reducere de 22% a riscului relativ pentru obiectivul primar (deces prin boală coronară, IM non fatal, resuscitate pentru oprire cardiacă, *stroke* fatal sau non fatal). Au fost constatate, de asemenea și alte reduceri semnificative ale riscului pentru orice fel de evenimente coronare, cerebrovasculare sau orice tip de evenimente cardiovasculare.

În parte asemănător cu studiul PROVE-IT, studiul TNT semnalează trei aspecte majore:

Tratamentul cu doze mari de statine (Atorvastatin 80 mg/zi) pentru a reduce LDL-C sub 100 mg/dl, se asociază cu un beneficiu clinic semnificativ statistic la pacienții cu boală coronară stabilă.

Relația cantitativă dintre reducerea LDL-C și reducerea riscului pentru boală coronară – demonstrată și în studiile anterioare de prevenție cardiovasculară – acționează și la nivele mici de LDL-C.

Beneficiile clinice ale reducerii LDL-C sub 100 mg/dl se extind dincolo de evenimentele coronare; terapia intensivă cu Atorvastatin a redus riscul relativ de evenimente cerebrovasculare (exceptând *stroke*-ul hemoragic) cu 23%. Rezultate asemănătoare au fost semnalate și la analizele studiului HPS.

Efectele favorabile ale terapiei intensive (doze mari) cu statine, în boala coronară sau în alte manifestări aterosclerotice, au fost evidențiate nu numai pe obiective clinice sau pe parametrii lipidici, dar și folosind markeri „surogați“ pentru evenimente cardiovasculare.

În studiul ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) s-au comparat efectele terapiei intensive (Atorvastatin 80 mg/zi versus terapia moderată cu Pravastatin 40 mg/zi) asupra grosimii intimă-medie

carotidiană, la pacienți cu istoric de boală cardiovasculară (20). În afară de scăderea semnificativă a LDL-C (de la 152 mg/dl la 76 mg/dl pentru Atorvastatin versus 110 mg pentru Pravastatin) s-a găsit la 12 luni, o scădere semnificativă a grosimii intimă-medie cu Atorvastatin, comparativ cu Pravastatin ($p = 0,03$). Schimbări ale mediei grosimii intimă-medie au fost semnificativ influențate de gradul reducerii LDL-C.

În studiul REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Agresive Lipid Lowering) s-au comparat efectele terapiei intensive (Atorvastatin 80 mg/zi) cu cele ale terapiei moderate hipolipemiante (Pravastatin 40 mg/zi) asupra progresiei aterosclerozei la 502 pacienți cu boală coronară dovedită²¹. Tratamentul a durat în medie 18 luni și la sfârșitul perioadei de tratament, pacienții au fost din nou coronarografiți și s-a efectuat ultrasonografie intravasculară (IUVS). Obiectivul primar al studiului l-a constituit modificări în volumul total al ateromului. Volumul ateromului în grupul cu Atorvastatin a scăzut, în medie cu 0,4% dar a crescut în grupul cu Pravastatin (în medie cu 2,7%); compararea modificărilor de volum a ateromului a fost semnificativă ($p = 0,02$). Studiul REVERSAL a relevat astfel o reducere semnificativă în progresia aterosclerozei, la un grup de coronarieni, prin terapie intensivă hipolipemiantă comparativ cu terapia moderată.

Concluziile studiului REVERSAL sunt confirmate de studiu recent, care compară efectele terapiei regressive hipolipemiante (80 mg Simvastatin) și convenționale (20 mg Simvastatin), asupra leziunilor aterosclerotice folosind rezonanța magnetică nucleară (MRI)²⁵. Au fost urmărite, în medie 18 luni, 93 plăci aterosclerotice și 57 plăci carotidiene. S-au realizat analize morfometrice după explorări succesive. Obiectivul primar al explorării MRI au fost modificările pereților vasculari ca un surrogat al progresiei aterosclerozei. După 12 luni de tratament, s-au găsit modificări regressive semnificative la nivel aortic și carotidian. Pentru tratamentul convențional scăderea de LDL-C a fost de 36%, iar pentru Simvastatin 80 mg/zi a fost de 46%. Pacienții la care valorile LDL-C au fost ≤ 100 mg/dl, au avut o mai mare reducere a mărimii plăcii ateromatoase, în comparație cu cei care nu au realizat acest nivel țintă.

Studiul A to Z (Early Intensive vs a Delayed Consecutive Simvastatin Strategy in Patients with Acute Coronary Syndrome), nu a confirmat rezultatele studiului PROVE-IT²⁶. S-au comparat efectele terapiei hipolipemiante precoce, intensive cu terapia moderată, asupra recurenței evenimentelor după SCA. Statina folosită pentru terapia intensivă a fost Simvastatină 80 mg/zi vs 20 mg/zi pentru terapia moderată (pacienți înrolați 4497). Tratamentul precoce și intensiv cu Simvastatină a scăzut concentrația LDL-C de la o medie bazală, de 112 mg/dl la o medie posttratament de 66 mg/dl, iar tratamentul cu doză moderată a scăzut valo-

rile LDL-C de la 111 mg/dl la 81 mg/dl posttratament ($p < 0,001$). Obiectivul primar al studiului (decesul cardiovascular, IM non fatal și reinternarea pentru SCA și/sau *stroke*) a scăzut (comparativ între cele două modalități de tratament) cu 2,3% (24 luni), nesemnificativ ($p = 0,14$).

Deși rezultatele *end point*-ului primar nu au diferit semnificativ, la analiza posttratament s-a demonstrat o separare semnificativă între grupele de tratament, începând din luna a 4-a a terapiei și persistând până la sfârșitul perioadei de tratament (reducerea riscului relativ cu 25%, $p = 0,02$).

Inconsistența rezultatelor dintre PROVE-IT și A to Z, a fost explicată, parțial, prin design-ul diferit al celor două studii. Totuși studiul A to Z, a adus argumente suplimentare punctului de vedere, după care reducerea evenimentelor coronare nu este dependentă în întregime de concentrația LDL-C, și că este influențată și de alte efecte ale statinelor.

Folosirea dozelor mari de statine, a reactualizat problema siguranței statinelor și a efectelor lor adverse²⁷⁻²⁹. Pentru dozele convenționale, frecvența efectelor adverse semnificative este mică, dar acestea tind să fie dependente de doză²⁷. Creșterea moderată a transaminazelor serice, creșterea enzimelor musculare (creatin kinaza CK), dureri musculare fără creșterea CK, rhabdmioliza cu insuficiență renală și mai recent proteinuria minimă, sunt cele mai frecvente efecte adverse care pot limita folosirea dozelor mari de statine.

Creșterea transaminazelor serice este relativ rară, atât pentru dozele convenționale de statine, cât și la dozele mari. Ea a fost semnalată la mai puțin de 0,2% dintre pacienții tratați³⁰. Valori ale acestora mai mari de 3 ori decât valorile normale obligă la oprirea tratamentului. În studiul PROVE-IT, la grupul cu Pravastatin 40 mg/zi, creșterea transaminazelor serice ($> \times 3N$) a fost semnalată la 1,1% dintre pacienți, dar la 3,3% în grupul cu Atorvastatin 80 mg/zi ($p < 0,001$)⁷. În studiul TNT, creșterea semnificativă a transaminazelor ($> \times 3$ normalul) a fost de 0,2% pentru grupul cu Atorvastatin 10 mg/zi dar de 1,2% pentru grupul cu Atorvastatin 80 mg/zi ($p < 0,001$)⁸. Nu sunt date până în prezent care să sugereze că statinele pot produce o boală progresivă hepatică. Administrarea lor în doze mari, este limitată, la pacienții cu istoric de boală hepatică și la cei purtători de virus hepatitic B sau C sau cu hepatită virală cronică confirmată.

Creșterea enzimelor musculare și miopatia sunt foarte rare în timpul terapiei cu statine. Pentru Simvastatină, evaluarea la peste 25 000 pacienți tratați, a semnalat o incidență a miopatiei de 0,02% la doza de 10 mg și de 0,07% pentru 40 mg/zi^{30,31}. În studiul PROVE-IT mialgia sau creșterea nivelelor CK s-a găsit la 2,7% dintre pacienții tratați cu Pravastatin și de 3,3% la cei tratați cu Atorvastatin 80 mg/zi ($p = 0,23$).

Nu a fost semnalat nici un caz de rabdomiolază⁷. Pentru Rosuvastatin, miopatia severă a fost semnalată la 0,3 pentru 100 000 prescripții, ușor crescută față de 0,06 raportată pentru Atorvastatin în același interval de timp. Food and Drug Administration a raportat între anii 1997 și 2000, 871 cazuri de miopatie severă asociată cu statine, din care 38 cazuri au fost fatale²⁸. În general miopatia severă la statine, inclusiv la dozele mari, este rară și nu reprezintă o limitare în folosirea clinică a statinelor.

Mai recent, mai ales după Rosuvastatin, a fost semnalată apariția proteinuriei, probabil datorată inhibiției induse de statine a reabsorbției proteinelor în tubul proximal. Proteinuria tubulară indusă de statine, este considerată de FDA ca o condiție benignă, reversibilă; apariția sa poate fi asociată și cu prezența unei afectări renale „oculte” întâlnită frecvent la grupele de pacienți care folosesc statine. Până în prezent nu există date care să sugereze că proteinuria tubulară asociată cu Rosuvastatin sau alte statine, poate să conducă la afectare renală sau insuficiență renală cronică. Pe de altă parte, Rosuvastatin nu produce insuficiență renală acută, independent de miopatie severă.

Riscul de miopatie, deși foarte rar, necesită o supraveghere atentă. Există câteva condiții care cresc riscul de miopatie și care obligă la eliminarea tratamentului cu statine și folosirea lor în doze mici²⁷: vârsta avansată (în special peste 80 ani), boli multisistemice (IRC, în special în DZ), perioada perioperatorie, abuzul de alcool (care el însuși predispoze la miopatie), medicație multiplă (de ex., Gemfibrozil, Ciclosporină, antibiotice macrolide, Verapamil).

În sinteză, terapia cu statine în doze mari, ca și în doze standard, este o terapie care conferă siguranță pe lângă eficiență. Urmărirea reacțiilor adverse și întreruperea terapiei sunt dependente de severitatea lor și de beneficiul expectat prin terapie.

O alternativă la folosirea dozelor mari de statine este reprezentată de introducerea în tratament a unei statine de apariție mai recentă – Rosuvastatină – care s-a demonstrat a fi superioară Atorvastatinei, Pravastatinei și Simvastatinei în reducerea nivelelor LDL-C și atingerea țintei LDL-C³³.

Rosuvastatina este un compus sintetic cu efect puternic de inhibiție a 3 hidroxi-3 metil glutaril coenzima A (HMG-COA). Este hidrofil și are cel mai lung timp de înjumătățire (19 ore) dintre toate statinele. Rosuvastatina are minime interacțiuni cu citocromul P450, ceea ce explică și minimele interacțiuni cu alte medicamente și compuși metabolizați de acest sistem. Câteva studii au arătat că Rosuvastatina în doze mici – moderate (10-20 mg/zi) reduce LDL-C cu până la 63%, crește HDL-C cu până la 14% și scade TG cu până la 18%^{32,33}. De asemenea, mai multe studii au demonstrat că Rosuvastatina este superioară altor statine în creșterea HDL-C și atingerea țintelor LDL-C recomandate de NCEP-ATP III. Ca și alte statine,

Rosuvastatina are efecte pleiotrope, privind inflamația și disfuncția endotelială^{33,34}.

Studiul STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), a fost studiul inițial și important pentru efectele Rosuvastatinei³⁵. 2431 adulți cu hipercolesterolemie (LDL-C \geq 160 și $<$ 250 mg/dl; TG $<$ 400 mg/dl) au fost randomizați pentru tratamentul cu Rosuvastatină 10, 20, 40 sau 80 mg; atorvastatină 10, 20, 40 sau 80 mg; Simvastatină 10, 20, 40 sau 80 mg; Pravastatină 10, 20 sau 40 mg. La 6 săptămâni, analiza comparativă a arătat că Rosuvastatina în doză de 10 la 80 mg a redus LDL-C în medie cu 8,2% mai mult decât Atorvastatina (10 la 80 mg), cu 26% mai mult decât Pravastatina (10 la 40 mg) și cu 12% la 18% mai mult decât Simvastatina (10 la 80 mg); rezultatele au fost statistic semnificative ($p <$ 0,001). Efectele comparative pe HDL-C, TG și colesterol total, au fost superioare pentru Rosuvastatină. De asemenea, Rosuvastatina 10 mg/zi a realizat ținta LDL-C (NCEP-ATP III) la 82% dintre pacienți, practic similar cu Atorvastatina 40-80 mg/zi și Simvastatina 80 mg/zi. Numărul și natura reacțiilor adverse a fost, în general, aceeași cu cele semnalate și în alte studii cu statine, confirmând siguranța terapiei cu Rosuvastatină. Rezultatele globale ale studiului STELLAR asupra dislipidemieii au fost confirmate și de un substudiu, la 811 pacienți cu sindrom metabolic și dislipidemie aterogenă³⁶.

În studiul MERCURY I (Measuring Effective Reduction in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy) s-au urmărit efectele trecerii pe doze mici de Rosuvastatină, de la dozele comun folosite de Atorvastatină, Simvastatină sau Pravastatină³⁷. Eficacitatea diverselor scheme cu statine a fost apreciată prin procentul de pacienți cu risc înalt, care au atins ținta LDL-C stabilită de Ghidul european de prevenție ($<$ 115 mg/dl). Studiul s-a realizat pe 3142 pacienți hipercolesterolemici cu boală coronară, ateroscleroză sau DZ tip 2. A fost găsită o ameliorare semnificativă a țintei LDL-C pentru pacienții care au schimbat la Rosuvastatină 10 mg, comparativ cu pacienții care au rămas pe Atorvastatină 10 mg (86% vs 80%, $p <$ 0,05), Simvastatină 20 mg (86% vs 72%, $p <$ 0,0001) și Pravastatină 40 mg (88% vs 66%, $p <$ 0,0001). Studiul, care a demonstrat că o statină mai eficientă este o strategie efectivă pentru a atinge ținta lipidică, este continuat cu MERCURY II, în SUA.

În prezent este inițiat un program complex de studii clinice, în care este implicată Rosuvastatina. Programul GALAXY cuprinde 17 studii, cu 3 zone principale de interes: profilul lipidic aterogenic și studiul markerilor inflamatori; studii de ateroscleroză și studii privind reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare. Din prima categorie, în afara studiilor STELLAR și MERCURY I și II, mai fac parte: DISCOVERY și ECLIPSE (atingerea țintelor lipidice), ORBITAL (strategii pentru ameliorarea complianței),

COMETS (statinele și sindromul metabolic), LUNAR (statinele în sindromul coronarian acut), POLARIS și PULSAR (statinele în dozele mari și mici), EXPLORER (tratamentul combinat Rosuvastatina plus ezetimibe). Rezultatele acestor studii cu rosuvastatină, ca și a altora folosind statinele cu largă întrebuințare astăzi, vor aduce informații suplimentare, necesare pentru

rezolvarea unor probleme actuale, ca de exemplu identificarea celei mai eficace statine în realizarea nivelurilor lipidice recomandate de ghiduri sau folosirea terapiei cu statine la pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare și la care există dovezi limitate de beneficiu clinic.

Bibliografie

- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 106, 3143-421.
- Gotto AM Jr. Statins and C-reactive protein: considering a novel marker of cardiovascular risk. *Prev. Cardiol* 2002, 5, 200-203.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004, 110, 227-239.
- EUROASPIRE Group. Coronary Prevention Guidelines- the clinical reality. A comparison of EUROASPIRE I and II surveys in 9 countries. *Lancet* 2001, 357, 995-1001.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000, 160, 459-67.
- Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360, 7-22.
- Cannon CHP et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med* 2004, 350.
- La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005, 352.
- Leiter LL, Betteridge J and the AUDIT Investigators. The AUDIT Study: a worldwide survey of physician attitudes about diabetic dyslipidemic 64th Annual Scientific Session of ADA, 2004, Orlando.
- Landerdale SA, Sheehan AN. Intensive lipid lowering therapy in patients with coronary heart disease. *Ann Pharmacother* 2005, 39, 329-34.
- Grundy SM. Alternative approaches to cholesterol lowering therapy. *Am J Cardiol* 2002, 90, 1135-1138.
- Gherasim L. Tratamentul dislipidemiilor si al conditiilor patologice cardiovasculare asociate in lumina recomandarilor NCEP-ATP III. *Med Interna* 2004 (seria noua) 1.
- Ballentyne CH. Changing lipid-lowering guidelines: whom to treat and how to go. *Europ Heart J* 2005, 7, Suppl A, A12-A19.
- American Diabetes Association: Dislipidemia management in adults with diabetes. *Diab Care* 2004, 27(Suppl 1), S68-S71.
- Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high density lipoprotein and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002, 106, 2526-29.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2002, 107, 363-369
- Ridker PM, Cannon ChC, Morow D et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-Reactive Protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005, 252, 20-28.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004, 350, 1387-1397.
- Ridker PM, Morow D, Rose LM et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-Reactive Protein <2 mg/dl. An analysis of the PROVE-IT TIMI-22 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45, 1644-1648.
- Taylor AJ, Sulenberger LE, Hynn JL et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER 2). *Circulation* 2004, 110.
- Nissen SE, Tuzen EH, Schoenhagen P et al. REVERSAL Investigators. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 1071-1080.
- Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 1772-9.
- Schwartz CG, Olsson AG et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL, a randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 385, 1711-1718.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ et al. ARBITER- arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol- a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima media thickness. *Circulation* 2002, 106, 2055-60.
- Corti R, Fuster ZA et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerosis lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46, 106-112.
- De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs. a delayed consecutive strategy in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004, 292, 1307-16.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairez-Merz CN et al. American College of Cardiology: American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC, AHA, NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002, 106, 1024-28.
- Omar HA, Wilson JP- FDA adverse event reports on statin associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacoth.* 2002, 36, 288-295.
- Grundy SM. The Issue of statin safety. Where do we stand? *Circulation* 2005, 111.
- Davidson MH. Combination Therapy for Dyslipidemia: safety and regulatory consideration. *Am J Cardiol* 2002, 90 (suppl), 50K-60K.
- Evans M, Rees A- the myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13, 415-20.
- Olsson AG, Mc Taggart F, Razia A. Rosuvastatin: a high effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drugs Rev* 2002, 20, 303-328.
- Brown WV, Bays HE, Hassman DR et al for the Rosuvastatin Study Group. Efficacy and Safety of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind 52-week trial. *Am Heart J* 2002, 144, 1036-1043.

NOI ORIENTĂRI ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR ȘI ÎN PREVENȚIA CARDIOVASCULARĂ

- 34 Schneck DW, Knapp RH, Ballantyne CM et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. *Am J Cardiol* 2003, 91, 33-41.
- 35 Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al for the STELLAR Study Group-Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin versus Atorvastatin, Simvastatin and Pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003, 92, 152-160.
- 36 Deedwania PC, Hunninghane DB, Bays HE et al. Effects of Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin and Pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristic of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005, 95, 360-366.
- 37 Schuster H, Barter PJ, Stender S et al for the MERCURY study group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy. (MERCURY I) Study. *Am Heart J* 2004, 147, 705-12.

mononitron®

isosorbid - 5 - mononitrat

redă libertatea inimilor



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

mononitron® EP 60mg

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

sicomed®

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

ASPECTE PRACTICE ALE DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

Ioan Ancuța

REZUMAT

Clinica de Medicină Internă, Spitalul
„Cantacuzino” București

Hepatitele cronice cu virusuri hepatice B, C și D reprezintă o problemă de sănătate publică datorită pe de o parte anvergurii numărului mare de bolnavi și pe de altă parte prin complicațiile redutabile generate în timpul evoluției (ciroza hepatică, carcinom hepatocelular). Diagnosticul și tratamentul au importanță majoră. De obicei, diagnosticarea se face cu totul întâmplător la controlul de rutină efectuat de medicul de familie, cu ocazia decelării testelor hepatice modificate. În aceste condiții, am considerat oportun o sinteză a diagnosticului și tratamentului hepatitelor cronice virale pentru medicii de familie. În țara noastră, infecția cronică cu virus hepatitic B se estimează a avea o prevalență de 6%, iar pentru virusul C de 5%.

Cuvinte cheie: hepatite cronice, Interferon, Lamivudină, Ribavirină

PRINCIPALA CALE DE TRANSMITERE

Aceste virusuri se transmit în principal pe orizontală, și anume: intervenții chirurgicale și stomatologice, acupunctură, administrări parenterale (i-v, i-m), transmitere pe cale sexuală, precum și tatuajele și *piercing*-ul. Transmiterea pe verticală este estimată ca fiind de 5% pentru virusurile B și C, iar în particular, pentru virusul hepatitic B, transmiterea este frecvent sexuală, mai ales pentru cel cu Ag HBe+.

MANIFESTĂRILE CLINICE

În hepatitele cronice de etiologie virală acestea pot lipsi. Boala evoluează asimptomatic o lungă perioadă de timp. De multe ori, identificăm clinic complicația bolii și anume ciroza hepatică. Astenia, fatigabilitatea și acuzele dispeptice sunt simptome subiective și sunt relativ modeste ca intensitate. Manifestările generale pot fi expresia clinică a patologiei extrahepatice a virusului (manifestări cutanate, hematologice, endocrine, renale, neuromusculare). De exemplu, vasculita crioglobulinemică este manifestare extrahepatică a unei hepatite cronice virale B sau C. De cele mai multe ori, depistarea virusului este întâmplătoare la controlul de rutină.

EXPLORARE PARACLINICĂ

Testele biochimice hepatice uzuale sunt: ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, bilirubina, GGT (gamaglutamiltranspeptidaza). Identificarea unui sindrom de hepatocitoliză impune cercetarea *markerilor* virali de către medicul de familie, chiar în condițiile existenței unui consum recunoscut de alcool sau de medicamente hepatotoxice. Dacă pentru virusul hepatitic B, o citoliză hepatică este relativ exprimată, pentru virusul hepatitic

C, acest lucru nu este valabil putând exista transaminaze normale (30% din cazuri), dar cu proces activ de replicare virală. Transaminazele normale nu înseamnă privarea de tratament. Transaminazele nu au valoarea prognostică și nici corelație cu evoluția histologică.

SCREENINGUL

Screeningul pentru hepatitele cronice virale la pacienți la care s-au identificat transaminaze crescute constă în efectuarea *markerilor* virali. Pentru hepatita cronică cu virus B se cere efectuarea de către laborator a AgHBs, iar pentru virusul C se cer anticorpii anti HVC. Identificarea AgHBs necesită detalierea tipului de virus B. Astfel, odată identificat se pot cere următorii *markeri* virali funcție de care stabilim dacă este un virus B sălbatic sau mutant sau asociat în coinfecție cu virus Delta: AgHBe, anticorpii anti-HBe, anticorpii anti-Delta.

Varianta sălbatică de virus B are următorii *markeri* virali: AgHBs pozitiv, AgHBe pozitiv, anticorpii anti-HBe negativi.

Varianta mutantă de virus B are următorii *markeri* virali: AgHBs pozitiv, AgHBe negativ, anticorpii anti-HBe pozitivi. Acești *markeri* pentru virusul B asociat sau nu cu virusul Delta impun regimul dozelor de interferon standard sau pegylat (Roferon sau Pegasys) și durata terapiei.

Depistarea *markerilor* virali pozitivi și a transaminazelor crescute de către medicul de familie necesită trimiterea la medicul specialist gastroenterolog, infecționist sau internist în vederea efectuării puncției biopsie hepatică (PBH).

Puncția biopsie hepatică decelează modificări structurale și anume prezența infiltratului necroinflamator portal și periportal. Evaluarea modificărilor structurale se exprimă prin scorurile Knodell și Metavir utilizate astăzi standard. Scorul Knodell evi-

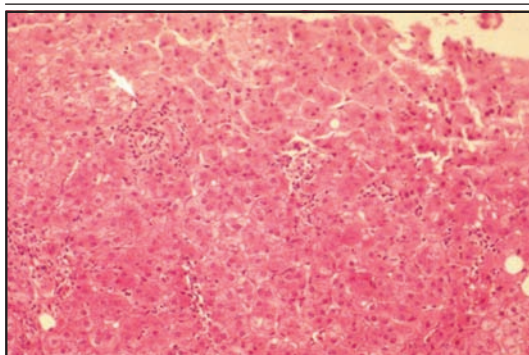


Figura 1: Hepatită cronică B. Infiltrat inflamator portal. Knodell 8p.
(Dr. Gabriela Predescu-Laborator Anatomie-Patologică, spital „Cantacuzino“)

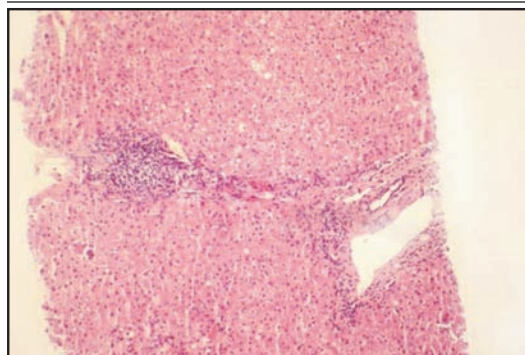


Figura 2: BRIDGING NECROSIS. Hepatita cronică cu virus C: Knodell 10p și Metavir A2/F3.
(Dr. Gabriela Predescu-Laborator Anatomie-Patologică, spital „Cantacuzino“)

ASPECTE PRACTICE ALE DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

dențiază necroza focală și degenerescența hepatocitară, inflamația portală și fibroza (număr de puncte); scorul Metavir se exprimă prin: A-activitatea necroinflamatorie- scor 0-3/F- fibroza- scor 0-4.

În paralel cu punctia biopsie hepatică se va efectua viremia pentru tipul de virus implicat. Astfel, pentru virusul B se determină ADN-VHB (limita de detecție 200 copii/ml), iar pentru virusul C, ARN-VHC (limita de detecție 600 ui/ml).

TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE VIRALE

Criteriile de includere în tratamentul antiviral pentru hepatita cronică C:

- ALT normale sau $>1,5 \times$ normalul
- Ac anti HVC +
- ARN-VHC >600 ui/ml
- PBH (Knodell min 7p și Metavir F0-F3 și A0-A3).
- Coinfecția cu virus B
- Vârsta maximă 65 de ani
- Vasculita crioglobulinemică sau glomerulonefrita cu virus C (dacă există).

Se observă că dacă viremia ARN-VHC este peste limita de detecție 600 ui/ml și transaminaza este NORMALĂ la virusul hepatitic C, tratamentul se poate efectua. Transaminazele normale nu înseamnă privirea de tratament dacă viremia este detectabilă.

Criteriile de includere în tratamentul antiviral pentru hepatita cronică B:

- ALT $>1,5 \times$ normalul
- AgHBs+/AgHBe+/Ac antiHBe- (virusul sălbatic)
- Ag HBs+/AgHBe-/Ac antiHBe+ (virusul mutant)
- Ac antiDelta+/-
- ADN-HVB $>100\ 000$ copii/ml
- Knodell >7 p
- Vârsta maximă 65 ani
- GN membranoproliferativă în context HVB (dacă există)

Pentru hepatita cronică cu virus C tratamentul se face cu interferon pegylat asociat cu Ribavirină. Pegilarea cu polietilenglicol a moleculei de interferon a adus avantaje evidente pe biodistribuție, mai ales pentru Pegasys (cu greutate de 40kD) față de interferonul pegylat de 12kD (PegIntron). Pegasys, având volum de distribuție mic se administrează în doză unică de $180\ \mu\text{g}$ /săptămână indiferent de greutatea corporală. Pegasys asigură o concentrație constantă și crescută săptămânală datorită clearance-ului renal scăzut și al metabolizării sale hepatice. Prin aceste caracteristici de farmacocinetică se obține o supresie eficientă a replicării virale și deci un răspuns favorabil la tratament.

Asociat interferonului pegylat se utilizează Ribavirina – analog guanozinic (Copegus). Dozarea Ribavirinei este în funcție de greutatea corporală: 50-64 kg (800 mg/zi); 65-85 kg (1000 mg/zi); >85 kg (1200 mg/zi).

Durata terapiei pentru hepatita cronică cu virus C este de 1 an (48 săptămâni). Evaluarea răspunsului virologic se realizează prin determinarea viremiei (ARN-VHC) după primele 12 săptămâni. Un răspuns virologic precoce favorabil se obține dacă viremia scade cu 2 log 10. Dacă după 12 săptămâni (3 luni) de tratament ARN-VHC nu scade cu 2 log 10 se consideră că bolnavul nu răspunde la tratament și terapia se întrerupe. Determinarea încărcăturii virale la 12 săptămâni (3 luni) arată predictibilitatea răspunsului la tratamentul cu Pegasys. Așadar, la cazurile *non-responder* nu are sens continuarea terapiei până la 48 săptămâni (1 an) pentru că nu se va obține un răspuns virologic susținut dacă după 12 săptămâni de terapie viremia nu a scăzut cu 2 log 10.

Pentru hepatita cronică cu virus B tratamentul se face cu interferon standard (Roferon) după cum urmează:

1. Hepatita cronică cu AgHBe+ (virus sălbatic): administrarea a 4,5 MU Roferon de trei ori pe săptămână timp de 4-6 luni.
2. Hepatita cronică cu AgHBe- (virus mutant): administrarea a 4,5 MU Roferon de trei ori pe săptămână timp de 12 luni
3. Hepatita cronică B (AgHBe-/+) + D: administrarea a 9 MU Roferon de trei ori pe săptămână timp de 12 luni.

În afară de interferon pentru terapia hepatitei cronice cu virus B se utilizează analogi nucleozidici (Lamivudina) în doză de 100 mg/zi minim 1 an. Tratamentul cu Lamivudină este rezervat cazurilor rezistente sau cu recăderi la interferon și nu este utilizată în asociere B+D.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU INTERFERON

În general, Pegasys este bine tolerat. În ziua injectării pot apărea febră, mialgii, frisoane. S-au consemnat astenie și fatigabilitate în grad variabil.

Principala metodă de monitorizare a dozei de Pegasys și a interferonului standard este hemoleucograma, leucopenia și trombocitopenia fiind principalele modificări ale acesteia. Dacă neutrofilele sunt $<750/\text{mm}^3$ se reduce doza de Pegasys la jumătate și se stopează la $<500/\text{mm}^3$ până la restabilirea valorii de $1000/\text{mm}^3$.

Dacă trombocitele sunt $<50\ 000/\text{mm}^3$ se reduce doza de Pegasys la jumătate și se stopează la $<25\ 000/\text{mm}^3$.

Complianța și aderența pacientului la tratament sunt factori importanți pentru o terapie de succes. De asemenea, medicul de familie și specialistul trebuie să conlucreze pentru a lămurii pacientul în privința a ce înseamnă boala pe termen lung cu toate complicațiile și pe de altă parte, informarea cu privire la tratamentul efectiv și la reacțiile adverse ale terapiei.

virale a ARN-VHC asociat PBH stabilește conduita terapeutică.

HVC postransplant

Reinfecția se produce la toți bolnavii transplantați. Infecția postransplant depinde de ARN-VCH din momentul transplântului, vârsta înaintată a donatorului, imunosupresia de transplant. Profilaxia infecției se face cu interferon pegylat asociat cu Ribavirină timp de 48 săptămâni.

SITUAȚII PARTICULARE

HVC cu transaminaze normale

Acest grup este estimat la 30% din cazuri. Pentru a considera un caz de infecție cu virus C că are transaminaze normale trebuie ca detremnările lunare să fie normale timp de 6 luni. O singură valoare normală nu este luată în considerație având în vedere caracterul fluctuant al ALT în infecția virală cu virus C. Histologia la acești bolnavi este modificată semnificativ la 305 din cazuri. De aceea, PBH este singura care poate stabili gradul lezional. Determinarea încărcăturii

CONCLUZII

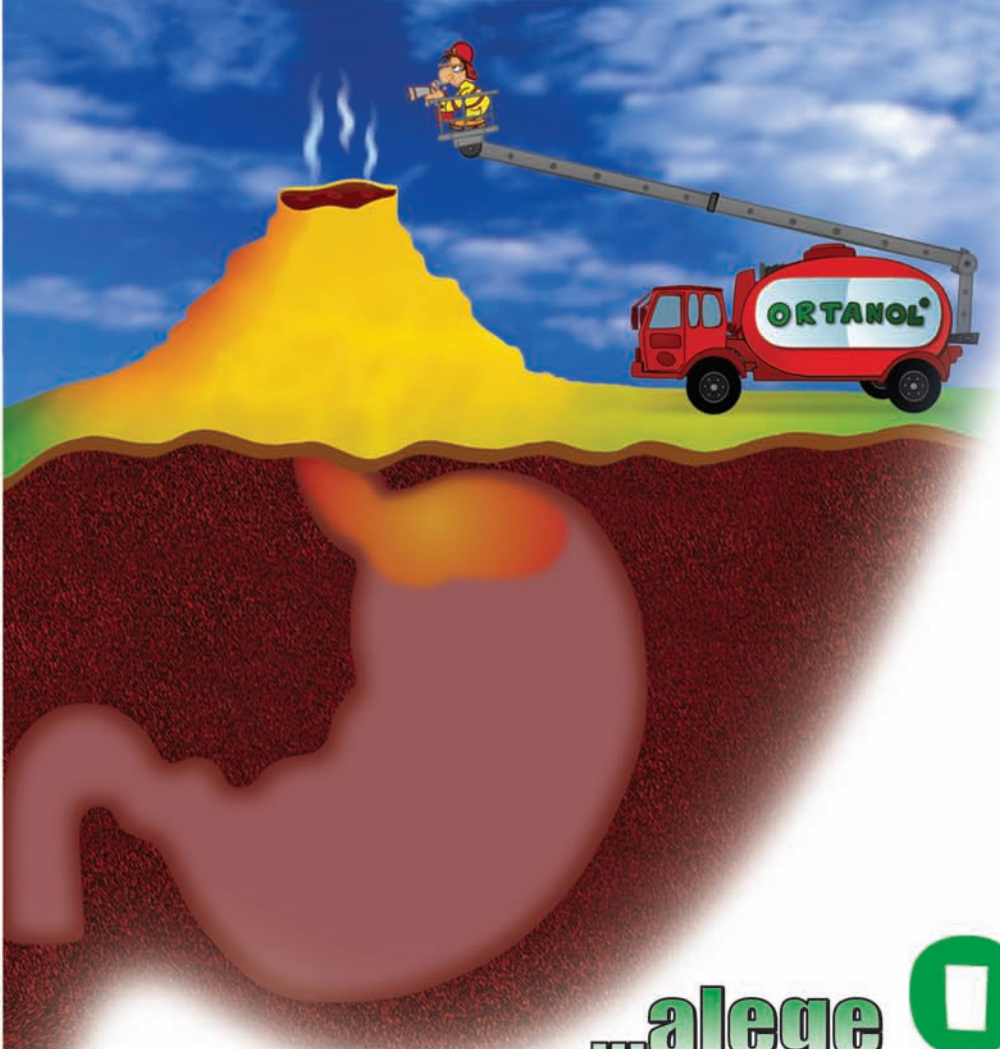
Tratamentul cu Pegasys este bine tolerat, reacțiile adverse fiind minime, având eficiență atât în cazurile de hepatită C clasice, cât și în situațiile particulare. În cazul hepatitei cronice cu virus B, tratamentul de primă linie este interferonul și numai în cazul în care se constată ineficiența acestuia, se va trata cu analogi nucleozidici.

Bibliografie

- 1 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 106, 3143-421.
- 2 Gotto AM Jr. Statins and C-reactive protein: considering a novel marker of cardiovascular risk. *Prev. Cardiol* 2002, 5, 200-203.
- 3 Grundy SM, Cleeman Jr, Merz CN et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004, 110, 227-239.
- 4 EUROASPIRE Group. Coronary Prevention Guidelines- the clinical reality. A comparison of EUROASPIRE I and II surveys in 9 countries. *Lancet* 2001, 357, 995-1001.
- 5 Pearson TA, Laurora I, Chu H et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000, 160, 459-67.
- 6 Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360, 7-22.
- 7 Cannon ChP et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med* 2004, 350.
- 8 La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005, 352.
- 9 Leiter LL, Betteridge J and the AUDIT Investigators. The AUDIT Study: a worldwide survey of physician attitudes about diabetic dyslipidemic 64th Annual Scientific Session of ADA, 2004, Orlando.
- 10 Landerdale SA, Sheehan AN. Intensive lipid lowering therapy in patients with coronary heart disease. *Ann Pharmacother* 2005, 39, 329-34.
- 11 Grundy SM . Alternative approaches to cholesterol lowering therapy. *Am J Cardiol* 2002, 90, 1135-1138.
- 12 Gherasim L Tratamentul dislipidemiilor si al conditiilor patologice cardiovasculare asociate in lumina recomandarilor NCEP-ATP III. *Med Interna* 2004 (seria noua) 1.
- 13 Ballentyne CH. Changing lipid-lowering guidelines: whom to treat and how to go. *Europ Heart J* 2005, 7, Suppl A, A12-A19.
- 14 American Diabetes Association: Dislipidemia management in adults with diabetes. *Diab Care* 2004, 27(Suppl 1), S68-S71.
- 15 Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high density lipoprotein and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002, 106, 2526-29.
- 16 Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention.
- 17 Ridker PM, Cannon ChC, Morow D et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-Reactive Protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005, 252, 20-28.
- 18 Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004, 350, 1387-1397.
- 19 Ridker PM, Morow D, Rose LM et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dl and C-Reactive Protein < 2 mg/dl. An analysis of the PROVE-IT TIMI-22 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45, 1644-1648.
- 20 Taylor AJ, Sulenberger LE, Hynn JL et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER 2). *Circulation* 2004, 110.
- 21 Nissen SE, Tuzen EH, Schoenhagen P et al. REVERSAL Investigators. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 1071-1080.
- 22 Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 1772-9.
- 23 Schwartz CG, Obsson AG et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL, a randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 385, 1711-1718.

ASPECTE PRACTICE ALE DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

- 24 Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ et al. ARBITER- arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol- a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima media thickness. *Circulation* 2002, 106, 2055-60.
- 25 Corti R, Fuster ZA et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerosis lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46, 106-112.
- 26 De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs. a delayed consecutive strategy in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004, 292, 1307-16.
- 27 Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairez-Merz CN et al. American Colledge of Cardiology: American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC, AHA, NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002, 106, 1024-28.
- 28 Omar HA, Wilson JP- FDA adverse event reports on statin associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacoth.* 2002, 36, 288-295.
- 29 Grundy SM. The Issue of statin safety. Where do we stand? *Circulation* 2005, 111.
- 30 Davidson MH. Combination Therapy for Dyslipidemia: safety and regulatory consideration. *Am J Cardiol* 2002, 90 (suppl), 50K-60K.
- 31 Evans M, Rees A-the myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipiodol* 2002, 13, 415-20.
- 32 Olsson AG, Mc Taggart F, Razia A. Rosuvastatin: a high effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drugs Rev* 2002, 20, 303-328.
- 33 Brown WV, Bays HE, Hassman DR et al for the Rosuvastatin Study Group. Efficacy and Safety of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind 52-week trial. *Am Heart J* 2002, 144, 1036-1043.
- 34 Schneck DW, Knapp RH, Ballantyne et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. *Am J Cardiol* 2003, 91, 33-41.
- 35 Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al for the STELLAR Study Group- Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin versus Atorvastatin, Simvastatin and Pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003, 92, 152-160.
- 36 Deedwania PC, Hunninghane DB, Bays HE et al. Effects of Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin and Pravastatin on atherogenia dyslipidemia in patients with characteristic of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005, 95, 360-366.
- 37 Schuster H, Barter PJ, Stender S et al for the MERCURY study group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy. (MERCURY I) Study. *Am Heart J* 2004, 147, 705-12.



Când nu-ți
arde
de glumă...

...alege **Ortanol**®!

- ✦ Singurul omeprazol disponibil în toate dozele
- ✦ Maximă flexibilitate în administrare
- ✦ Toate categoriile de vârstă (10 mg: de la 1 an)
- ✦ Singurul omeprazol generic aprobat de FDA
- ✦ Inovație în formularea farmaceutică

Capsule gastrorezistente:

Ortanol S : 10 mg x 14

Ortanol : 20 mg x 14

Ortanol : 40 mg x 7



✦ 10 mg: eficiența dozei de întreținere administrată în siguranță pe termen lung (ani)

✦ 20 mg: controlul sigur al simptomelor în bolile produse de acid

✦ 40 mg: garanția vindecării rapide în bolile produse de acid



o nouă companie Sandoz

Lek Pharmaceuticals d.d. reprezentat în România de Lek PharmaTech SRL
Calea 13 Septembrie nr. 90, București, tel: 021 - 403.4558, fax 021 - 403.4569

GASTRITA MENETRIER

Vasile Andreica, Roxana Zaharie, Dana Pașca, Claudia Hagiu,
Emese Kovacs, Silviu Iobagiu, Titus Șuteu, Daniela Dumitra,
Sandu Șerban, Erica Chiorean, Margareta Rusu

REZUMAT

Prezentăm observația clinică a unei paciente în vârstă de 60 de ani care s-a internat pentru dureri epigastrice, grețuri, vărsături, diaree. Analizele biochimice au relevat hipoproteinemie importantă, iar gastroscopic s-au evidențiat la nivelul corpului gastric și antrului, pliuri gastrice mult îngroșate care nu dispăreau după insuflarea de aer și din care s-au prelevat biopsii; *Helicobacter pylori* (HP) a fost pozitiv (testul ureazei). Examenul histopatologic a relevat alungirea și dilatarea chistică a foveolelor ce ajung până în musculara mucoasei și hipersecreție de mucus. Pe parcursul internării pacienta a prezentat tabloul clinic al unui sindrom de ischemie acută a membrului superior stâng. S-a indicat efectuarea gastrectomiei parțiale, dar pacienta a refuzat această intervenție. Pacienta a urmat ulterior tratament cu anti-secretoarii și antibiotice (pentru eradicarea *Helicobacter pylori*). După 5 ani pacienta se internează din nou acuzând inapetență, scădere ponderală, astenie, dureri ale coloanei vertebrale lombare și ale coapselor și apariția unor leziuni de eritem nodos la nivelul membrilor superioare și inferioare. Hipoproteinemie este în continuare prezentă, iar în plus se evidențiază un sindrom de colestază. Gastroscopia relevă și de această dată pliuri gastrice gigante; s-au prelevat din nou biopsii. Suspiciunea a fost de gastrită Menetrier malignizată (eritemul nodos ca manifestare paraneoplazică, sindromul de colestază ca expresie a unor microdeterminări hepatice), dar examenul histopatologic infirmă această suspiciune, relevând aspectul tipic de gastrită hiperplazică, fără semne de malignitate.

Cuvinte cheie: gastrită hiperplastică, hiperplazie foveolară, hipoalbuminemie, leziune premalignă.

Clinica Medicală III, UMF „Iuliu
Hațieganu” Cluj-Napoca
Str. Croitorilor, nr. 19-21
3400 Cluj-Napoca, România

Adresa pentru corespondență:
Profesor Doctor Vasile Andreica
E-mail: andreicav@email.ro
Tel.: 0264-532525 Int 145
Fax: 0264-433427

INTRODUCERE

Boala Menetrier (gastropatia hipertrofică hipoproteinemică) este o afecțiune premalignă dobândită, rară a stomacului. Se caracterizează prin pliuri gastrice gigante ce afectează mai ales fundusul și corpul gastric, prin secreție de mucus în exces, hipoclorhidrie și hipoproteinemie datorată pierderii selective de proteine serice prin mucoasa gastrică¹. Se preferă termenul de gastrită hiperplastică Menetrier deoarece creșterea în volum a pliurilor mucoasei se datorează multiplicării celulelor din regiunea foveolară a pliurilor gastrice². Etiologia acestei afecțiuni este necunoscută, dar au fost incriminate la copii infecția cu *Citomegalovirus (CMV)* și la adulți infecția cu *Helicobacter pylori*. Simptomatologia include dureri epigastrice, vărsături, edeme, anorexie și scădere ponderală. Cancerul gastric a fost raportat la momentul diagnosticului sau în timpul perioadei de urmărire a pacienților cu gastrită Menetrier. Sunt inconstante dovezile unui beneficiu al medicamentelor anticolinergice, antisecretorii, al octeotridului sau al tratamentului de eradicare *HP*. Exceptând cazurile de boală Menetrier asociată cu infecția cu *CMV* la copii, remisiunile spontane sunt rare. Gastrectomia parțială sau totală este în general rezervată bolnavilor cu boală debilitantă și cazurilor ce au dezvoltat cancer gastric¹.

PREZENTARE DE CAZ

Pacienta V. V., femeie, în vârstă de 60 de ani, din mediul rural, se internează (F.O.:334) în 9 februarie 1999 în Clinica Medicală III pentru dureri epigastrice, vărsături, diaree, balonări.

Pacienta era fumătoare (5-6 țigări/zi de 2 ani) și nu consuma alcool. Nu prezenta antecedente personale patologice semnificative, iar dintre antecedentele heredo-colaterale remarcăm un frate și o soră cu ulcer gastric.

Istoricul bolii

Boala a început cu 4 ani în urmă prin dureri epigastrice, senzație de foame dureroasă ce apărea și în cursul nopții. Pacienta se prezintă în alt serviciu medical unde se indică tratament cu antiacide, în urma căruia, simptomatologia se ameliorează. Bolnava prezintă internări repetate pentru aceste acuze, durerile fiind mai accentuate din august 1998, iar cu 2 luni anterior internării în Clinica Medicală III la această simptomatologie se adaugă și vărsături alimentare postprandiale, diaree, balonări. Durerea epigastrică este ameliorată de vărsături care uneori sunt bilioase.

Examenul fizic

Pacienta era normoponderală (înălțime: 1,55 m, greutate: 57 kg, cu IMC: 23,7 kg/m²), cu stare generală bună. Tegumentele și mucoasele erau normal co-

lorate. Limfoganglionii superficiali nu se palpuu. Țesutul celular subcutanat era normal reprezentat, sistemul osteo-articular integru, iar sistemul muscular normoton, normo-kinetic. Prezenta edeme gambiere bilaterale. Organele de simț, sistemul nervos și endocrin erau fără modificări patologice. Aparatul respirator era în limite fiziologice. Aparatul cardio-vascular: zgomote cardiace ritmice, cu alura ventriculară de 80/min, suflu sistolic grad I în focarul mitral, tensiunea arterială 90/60 mm Hg. Abdomenul era suplu, cu sensibilitate la palpare în epigastru și periombilical, cu timpanism la percuție și zgomote intestinale prezente. Ficatul și splina erau în limite normale.

Examinări paraclinice

H: 4 530 000/mmc, Hb: 13,3 g/dl, Hct: 42% (MCV: 93 fL, MCH: 29,3 pg, MCHC: 31,6 g/dl), L: 2300/mmc (PMN 70%, L: 24%, M: 4%, Eo: 2%), trombocite: 138 000/mmc. Viteza de sedimentare a hematiilor a fost în limite normale (la 1 oră - 2 mm, la 2 ore 6 mm). Electroliții serici erau scăzuți (Na⁺: 127 mEq/l, K⁺: 3 mEq/l), la fel și sideremia (45,8 μg/dl), iar glucoza (106 mg/dl), ureea (25 mg/dl), transaminazele (TGO: 17,8 U/l, TGP: 16,1U/l) erau în limite normale. Valoarea totală a proteinelor serice era de 3 g/dl- mult scăzută, cu scăderea tuturor fracțiunilor proteice: albumina: 1,49 g/dl, alfa 1: 0,25 g/dl, alfa 2: 0,5 g/dl, beta: 0,49 g/dl, gamma: 0,27 g/dl.

Testele biologice au relevat hipoproteinemie severă cu scăderea tuturor fracțiunilor proteice, a sideremiei și electroliților.

Examenul ecografic abdominal a relevat pliuri gastrice mult îngroșate. Ficatul, splina, rinichii și pancreasul erau în limite normale. Nu existau modificări patologice la nivelul micului bazin sau al spațiului retroperitoneal.

S-a efectuat examenul radiologic baritat al stomacului având în vedere modificările mucoasei gastrice descrise ecografic. Relieful mucoasei apare neregulat, cu pliuri gastrice mult îngroșate. Pentru posibilitatea prelevării de biopsii și pentru aprecierea mai exactă a aspectului microscopic al mucoasei gastrice, s-a efectuat endoscopie digestivă superioară ce a evidențiat: leziuni de esofagită gradul II Savary- Miller, stomacul cu pliuri edemațiate, îngroșate, de 5-8 mm diametru, unele până la 1,2 cm diametru atât la nivelul corpului gastric, cât și în antru din care s-au prelevat biopsii (**Figura 1**). În antru existau și formațiuni polipoide care au fost de asemenea biopsiate (**Figura 2**). S-au mai evidențiat numeroase eroziuni de tip cronic. Testul ureazei pentru HP a fost pozitiv.

Examen anatomopatologic

Examenul microscopic a evidențiat alungirea și dilatarea chistică a foveolelor care ocupau în unele porțiuni aproape toată grosimea mucoasei (ajungeau chiar până la musculara mucoasei), înlocuind complet glandele (**Figura 3**). Aceeași imagine microscopică a

GASTRITA MENETRIER

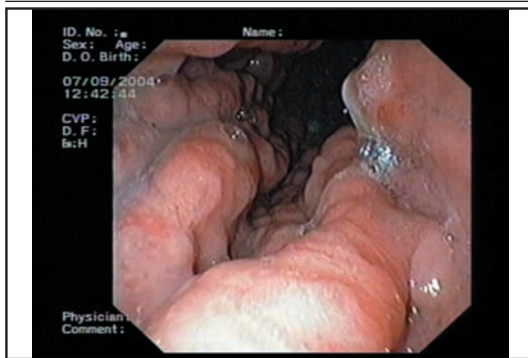


Figura 1: Imagine endoscopică de la nivelul corpului gastric - pliuri gastrice mult îngroșate, tortuoase, ce nu dispar la insuflarea de aer

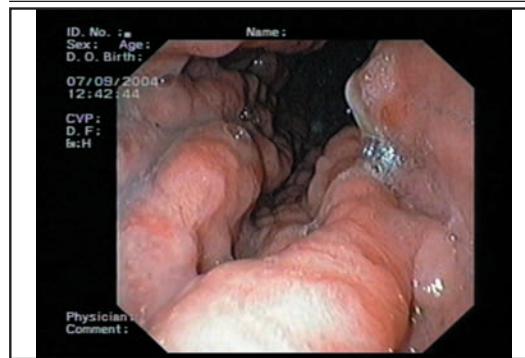


Figura 3: Examen microscopic al fragmentelor de mucoasă prelevate de la nivelul corpului gastric - dilatare foveolară marcată ce ocupă aproape toată grosimea mucoasei (HEX 10)

fost constatăată și în formațiunile polipoide evidențiate în antru (**Figura 4**). S-a observat de asemenea hipersecreție de mucus. Aspectul corespundea unei gastrite Menetrier, fără elemente de malignitate.

Pe parcursul internării, sub tratament cu antisecretoare și prokinetice simptomatologia digestivă (durerile epigastrice, grețurile, vărsăturile) s-a ameliorat. S-a efectuat de asemenea reechilibrare hidro-electrolitică și s-au administrat aminoacizi parenteral pentru corectarea deficitului proteic. Pe parcursul internării pacienta a prezentat tabloul clinic de ischemie acută a mâinii stângi. Pentru precizarea substratului acestei ischemii acute (suspiciunea de embolie) s-a efectuat examenul ecografic al inimii ce nu a relevat trombi la acest nivel. Sub tratament cu vasodilatatoare, anticoagulante, simptomatologia a remis.

Având în vedere pierderile de proteine și riscul de transformare malignă a acestei afecțiuni, s-a indicat

efectuarea gastrectomiei totale, dar pacienta a refuzat această modalitate terapeutică. Se indică la externare regim alimentar hiperproteic, hipercaloric, tratament cu antisecretoare și de eradicare a *Helicobacter pylori* (Amoxicilină 4×500 mg/zi, Claritromicină 2×500 mg/zi și Omeprazol 2×20 mg/zi timp de 7 zile). Evoluția imediată a fost favorabilă.

Pacienta se reinternează în Clinica Medicală III după aproape 5 ani, în 6 septembrie 2004 (F.O.: 4248/2004) acuzând inapetență, scădere marcată în greutate (15 kg în ultimul an), astenie, dureri la nivelul coloanei vertebrale lombare și la nivelul coapselor, artralгии, dar și apariția (cu 3 săptămâni anterior internării) a unor noduli cutanați eritematoși, dureroși la nivelul membrelor superioare și inferioare.

Examenul fizic

A relevat pacienta cu stare generală alterată, cu IMC de 17,5 kg/m², noduli cutanați cu dimensiuni

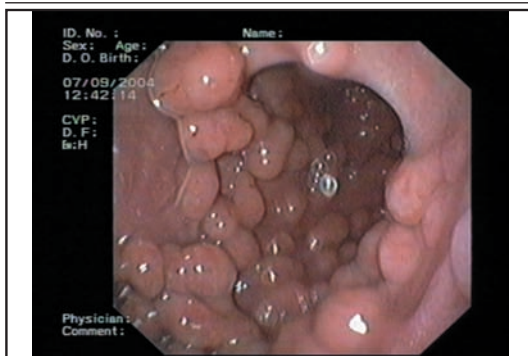


Figura 2: Imagini endoscopice de la nivelul antrului - aspect polipoid al mucoasei

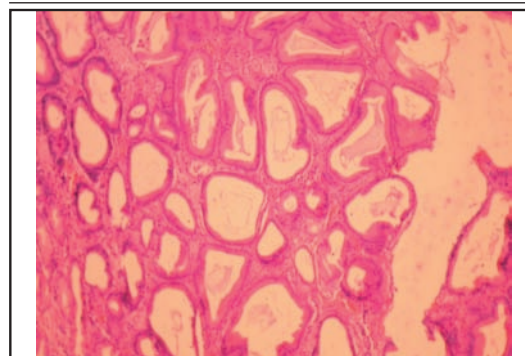


Figura 4: Examen microscopic al formațiunilor polipoide din antru - foveole dilatate și atrofie glandulară (HEX 20)

PREZENTARE DE CAZ

variabile la nivelul antebrățelor și gambelor (eritem nodos), edeme gambiere bilaterale, sensibilitate la percucia coloanei vertebrale lombare.

Analizele biologice

Au relevat accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (78 mm la 1 oră, 100 mm la 2 ore), ușoară hepatocitoliză (GPT: 54 U/l, GOT: 30 U/l), coleastă (FA: 836 U/l, gamma GT: 471 U/l), scăderea sideremiei (33,5 mg/dl), scăderea proteinelor totale (5,1 g/dl) pe seama scăderii albuminelor (1,7 g/dl).

Dată fiind apariția eritemului nodos, pentru stabilirea etiologiei acestuia s-au continuat explorările pe linie imunologică (fenomen LE: negativ, factor reumatoid în limite normale: 27 U/l, crioglobuline negative, crioaglutinine pozitive cu un titru de 1/64). Intra-dermoreacția la tuberculină a fost negativă, secreția faringiană a relevat floră saprofită.

Ecografia abdominală a evidențiat un chist hepatic simplu la nivelul segmentului IV hepatic, fără imagini sugestive de metastaze hepatice (suspiciunea exista datorită sindromului de coleastă prezent). S-a mai evidențiat stază gastrică.

Pacienta a fost evaluată și gastroscopic. Pliurile gastrice au fost hipertrofiate (Figura 5), iar mucoasa avea un aspect polipoid începând din treimea medie a corpului și până în antru (Figura 6). S-au prelevat biopsii multiple. Testul ureazei pentru HP a fost negativ. Proteinele totale din aspiratul gastric au fost de 1 g/dl.

Pacienta prezenta dureri intense ale coloanei vertebrale lombare, motiv pentru care s-a efectuat radiografia coloanei vertebrale lombo-sacrate și de șold (suspiciunea de determinări secundare osoase). Nu s-au evidențiat modificări patologice osoase care să pledeze pentru leziuni metastatice. Existau leziuni de tip degenerativ.

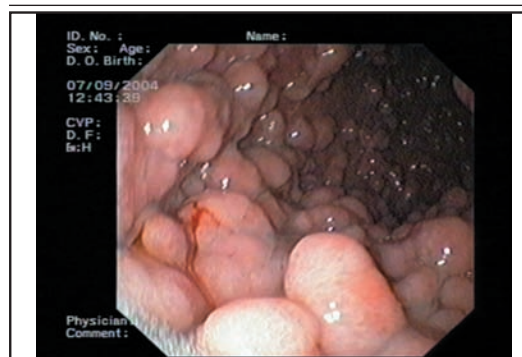


Figura 6: Imagini endoscopice (treime medie corp gastric până în antru) - multiple formațiuni polipoide

Examenul histopatologic

A relevat și de această dată modificări sugestive pentru gastrita Menetrier, dar nu s-au evidențiat elemente de malignitate (Figura 7).

Pe parcursul internării a urmat tratament perfuzabil, cu antisecretorii gastrice, aminoacizi, antialgice cu ameliorarea simptomatologiei. Eritemul nodos a scăzut în dimensiuni, iar ulterior a dispărut.

Pe baza investigațiilor efectuate s-a interpretat observația clinică ca și gastrita hiperplastică Menetrier. În ceea ce privește eritemul nodos, s-a exclus etiologia infecțioasă, bacilară, autoimună. Durerile osoase au fost în final interpretate în cadrul leziunilor degenerative spondilartrozice.

S-a indicat și de această dată gastrectomia totală, dar pacienta refuză din nou tratamentul chirurgical. S-a recomandat la externare tratament cu antisecretoare, preparate de fier administrate oral, antialgice, paralel cu dieta hiperproteică.

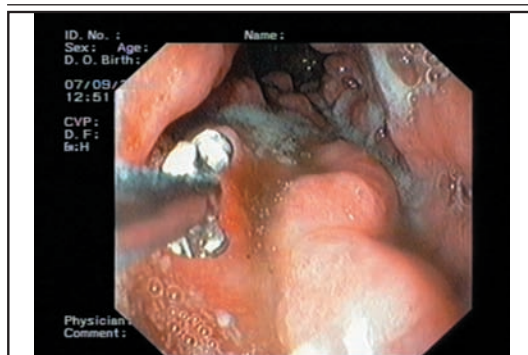


Figura 5: Imagine endoscopică fundus gastric - pliuri gastrice hipertrofiate, cantitate crescută de mucus în lumen

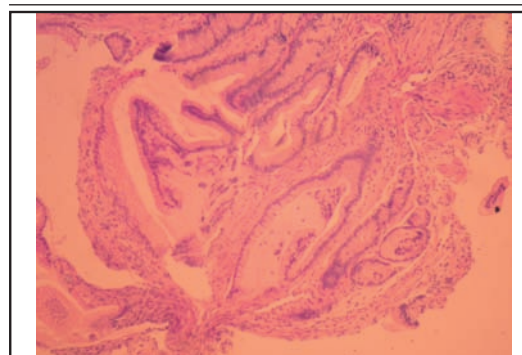


Figura 7: Examen microscopic (fragment prelevat din pliurile gastrice) - dilatații foveolare chistice (unele conțin polimorfonucleare neutrofile), hipersecreție de mucus (HEx10)

DISCUȚII

Boala Menetrier, descrisă pentru prima dată în 1888, este o afecțiune rară de etiologie necunoscută. Pe parcursul timpului s-au formulat numeroase definiții ale acestei boli. Totuși, cazurile autentice de gastrită Menetrier sunt cele care prezintă pliuri gigante (mai ales la nivelul fundusului și corpului gastric), hipoproteinemie, iar histologic hiperplazie foveolară și creșterea importanță a grosimii mucoasei³.

Etiologia gastritei Menetrier este necunoscută, dar, chiar dacă incidența familială a fost raportată, se pare că este totuși o afecțiune dobândită⁴. În sprijinul predispoziției genetice stau cazurile de gastropatie hiperplastică descrise la gemeni⁵. Dar boala Menetrier este o afecțiune dobândită, ca dovadă numeroasele cauze ce au fost citate în literatură: infecțioase, alergice, autoimune etc. S-a invocat infecția cu *CMV* (la copii), *HP* (la adulți), *TBC*, *Histoplasmoza*, *Herpes simplex*, *Mycoplasma*^{4,6}. Infecția cu *CMV* a fost descrisă și la pacienții în vârstă, declanșând o formă tranzitorie de boală Menetrier⁷. În ceea ce privește *HP*, boala Menetrier pare a fi asociată cu această bacterie în peste 90% din cazuri. Se presupune că gastropatia hiperplastică reprezintă o formă specială de gastrită cu *HP*⁸. Producția crescută de *IL-1 β* și a factorului de creștere a hepatocitelor indusă de infecția cu *HP* pot contribui la îngroșarea pliurilor gastrice prin stimularea proliferării celulelor epiteliale și hiperplazia foveolară⁹. *IL-1 β* este probabil implicată în inhibiția secreției acide în gastrita hiperplastică¹⁰. *Turnover*-ul celular crescut este similar cu cel observat în sindromul Zollinger-Elisson. Din acest motiv s-a presupus că pentru hiperplazia gastrică este responsabil un stimul hormonal. Nu s-a constatat nici o anomalie a secreției hormonale, cu excepția nivelului seric crescut al *PGE2* (gastrita Menetrier asociată cu sindrom carcinoid)⁴. S-a invocat în literatură, ca posibil factor etiologic al gastritei Menetrier la copii, alergia la proteinele laptelui de vacă¹¹. Printre anomalii imunologice raportate în această boală se numără eozinofilia periferică, creșterea ratei de catabolism a *IgM*, creșterea hipersensibilității întârziate la vaccinul *BCG* și la *Candida*. Totuși, nici un pacient nu a prezentat aceste anomalii⁴. Se presupune implicarea *TGF- α* (*transforming growth factor α*) în patogeneza acestei afecțiuni. La subiecții normali *TGF- α* este concentrat mai ales în celulele parietale, la pacienții cu boală Menetrier în celulele mucoase. Superproducția *TGF- α* în stomac poate fi răspunzătoare pentru multe trăsături ale bolii Menetrier, cum ar fi hiperplazia celulelor mucoase, creșterea conținutului gastric de mucină, hipoclorhidria^{1,12}.

În literatură a fost descrisă gastropatia hiperplastică ca manifestare în cadrul lupusului eritematos sistemic (*LES*). S-a sugerat că gastrita hiperplastică este

o manifestare gastrică rară a *LES*. Terapia imunosupresivă cu corticoizi administrați pe cale sistemică și imunoglobuline a dus la remisiunea completă a *LES* și a afecțiunii gastrice¹³. S-au mai descris asocieri ale bolii Menetrier cu colita ulcerativă (corelată cu expresia crescută a *TGF- α*)^{14,15} și cu poliarterita nodoasă¹⁶.

Boala Menetrier este o afecțiune rară ce afectează de obicei corpul gastric și antrul. Au fost raportate doar câteva cazuri de boală localizată¹⁷. În cazul observației noastre, boala a fost difuză (corp și antru). Boala se caracterizează prin pliuri gastrice îngroșate, gigante, ce nu dispar la insuflarea de aer. S-a descris și afectarea duodenului, ce pare să fie o variantă de boală Menetrier cu o evoluție clinică favorabilă¹⁸. Pe suprafața acestor pliuri pot să apară eroziuni și ulcerări. Pliurile se pot prezenta sub aspect polipoid ca și în cazul observației noastre. Particularitatea histologică este dată de alungirea marcată, cu un aspect tortuos, a foveolelor, asociată frecvent cu dilatații chistice proeminente. Aceste chiste pot să penetreze musculara mucoasei și să se extindă în submucoasă. Prin hiperplazia foveolară marcată are loc o reducere importantă a numărului celulelor parietale, care sunt înlocuite de glande mucoase. În unele cazuri se pot întâlni zone de glande fundice intacte. Când procesul implică și antrul, atrofia glandulară antrală este și ea prezentă³. În cazul pacientei noastre gastroscopia a evidențiat pliurile gastrice mult îngroșate și chiar aspectul polipoid al mucoasei, modificări întâlnite la nivelul corpului gastric și antrului. Examenul microscopic a relevat aspectele tipice ale acestei afecțiuni: dilatația chistică foveolară ce ajunge până în musculara mucoasei, hipersecreție de mucus.

Gastrita Menetrier se caracterizează printr-un exces al secreției de mucus comparativ cu subiecții sănătoși¹⁹. Aclorhidria sau hipoclorhidria sunt comune în boala Menetrier (50-70% din cazuri). Gastrina serică este ușor crescută în aproximativ jumătate din cazuri, reflectând probabil masa redusă de celule parietale. Puține informații sunt în literatură referitor la secreția de pepsină⁴.

Pierderea de proteine pe cale digestivă reprezintă trăsătura acestei afecțiuni: 80% dintre pacienți au un nivel scăzut al albuminelor serice⁴. Fenomenul dispare complet după gastrectomie. Electroforeza sucului gastric a relevat prezența atât a albuminelor, cât și a globulinelor, indicând o pierdere neselectivă de proteine⁴. Concentrația normală de proteine în sucul gastric este de 1,7 mg/ml; în boala Menetrier aceasta este de 8-9 mg/ml²⁰. Pierderea gastrică de proteine este datorată probabil unei alterări a permeabilității pasive a epitelului gastric (joncțiuni largi între celulele epiteliale) și pare a fi mediată printr-un mecanism colinergic. Nu există nici o dovadă a pierderii de proteine printr-un blocaj limfatic, prin intermediul ulcerărilor mucoasei sau prin secreția excesivă de mucus⁴. Pacienta noastră prezenta hipoproteinemie cu scăderea

PREZENTARE DE CAZ

tuturor fracțiunilor proteice. În aspiratul gastric am constatat o cantitate crescută de proteine

Gastrita Menetrier este o formă de gastropatie hiperplastică întâlnită mai ales la bărbații de vârstă medie²¹. Boala poate să apară însă la orice vârstă, cu un vârf în decada 4 pentru femei și în decada 6 pentru bărbați. Raportul bărbați: femei este de 3:1. Debutul este de obicei insidios, dar poate fi și acut ca o reacție de hipersensibilitate la alimente sau medicamente. De obicei nu se identifică factori precipitanți. Durata simptomelor poate varia de la 1 săptămână la 20 ani⁴. Boala Menetrier se caracterizează prin simptome debilitante ca dureri epigastrice, grețuri, vărsături, anorexie, scădere ponderală, edeme, diaree²². S-au raportat și cazuri cu ascită, colecții pleurale. Durerea epigastrică se ameliorează de cele mai multe ori după ingestia de alimente sau antiacide. Se pot evidenția pierderi sangvine digestive, hemoragiile severe fiind rare. Pacienții prezintă un mare risc de infecții recurente, fenomene vasculare sau tromboembolice⁴. Pe lângă manifestările digestive, pacienta noastră a prezentat și un episod de ischemie acută a mâinii stângi, remis sub tratament fără a putea identifica etiologia.

Testele de laborator evidențiază anemie feriprvă la 50% din cazuri și eozinofilie la 12%. După cum s-a menționat anterior, majoritatea pacienților cu boală Menetrier prezintă hipoalbuminemie⁴.

Aspectul radiologic sau endoscopic sugerează, dar nu confirmă diagnosticul afecțiunii²³. Pentru confirmarea diagnosticului, dar și pentru a exclude alte cauze de pliuri gastrice gigante sunt necesare biopsii care să includă și musculara mucoasei. Nu există un aspect radiologic patognomonic pentru gastrita Menetrier. Cel mai frecvent se evidențiază pliuri gastrice îngroșate, de 1-2 cm înălțime care uneori pot semăna cu polipi sau cu mase mucoase. Între pliurile gastrice există șanțuri adânci în care bariul intră putând mima ulcerării gastrice. Anomaliile mucoase descrise pot fi prezente oriunde în stomac, inclusiv în antru, dar sunt mai frecvente de-a lungul mării curburi⁴. Diagnosticul diferențial radiologic include gastritele granulomatoase, cancerul și limfomul gastric²¹. La examenul endoscopic se evidențiază pliuri gastrice tortuoase, îngroșate și care nu dispar după insuflarea de aer. Mucoasa poate fi edematoasă, cu aspect nodular sau chiar polipoid. Se pot evidenția de asemenea hiperemie, eroziuni, ulcere, hemoragie^{3,4}. Ecografia transabdominală poate evidenția stratificarea parietală a stomacului și reprezintă o modalitate non-invazivă utilă pentru diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni ce evoluează cu pliuri gastrice gigante: limfom gastric, cancer gastric²⁴. Examinarea ecoendoscopică poate releva îngroșarea ecogenă a stratului mucos, cu sau fără elemente chistice – caracteristică gastritei Menetrier²⁵.

Boala Menetrier poate avea o evoluție prelungită, fiind raportate simptome ce se mențin până la 20 de ani

de la debut. S-au descris și cazuri de remisiune spontană (mai rare la adulți, frecvent întâlnite la copii) într-un interval de 3 luni până la 5 ani de la diagnostic²³. În unele cazuri apar modificări de gastrită atrofică. Complicațiile cele mai frecvente ale acestei afecțiuni sunt neoplazia și cașexia²³. În ceea ce privește relația gastrită Menetrier - cancer gastric, au existat păreri contradictorii. Totuși se pare că pacienții cu gastrită Menetrier bine documentată au dezvoltat cancer gastric pe parcursul perioadei de urmărire. Dovezi ale acestei asocieri par să fie transformarea în gastrita atrofică. Riscul de cancer pare să fie de aproximativ 10%⁴. Studii recente sugerează că există o asociere semnificativă între gastrita Menetrier și apariția cancerului gastric. Prevalența neoplasmului gastric de tip difuz la nivelul regiunii corporeale crește paralel cu grosimea pliurilor mucoasei²⁶.

O afecțiune aparent identică se descrie la copii cu vârste cuprinse între 2 luni și 14 ani și se caracterizează prin: a) evoluție scurtă (de 1-2 săptămâni); b) eozinofilie crescută; c) remisiune spontană și permanentă la scurt timp de la prezentare⁴. În contrast cu boala Menetrier de la adult, la copii leziunile sunt în general benigne, autolimitante, cu remisiune completă în interval de câteva săptămâni⁶. La copii reglarea anormală a creșterii epiteliale gastrice este probabil determinată de un agent infecțios²⁷. Agenții infecțioși invocați în etiologia gastritei Menetrier la copii sunt: *CMV*, ocazional *HP*, *Herpes simplex* și *Mycoplasma*. Tratamentul suportiv cu dietă hiperproteică, transfuzie de albumine și antagoniști ai receptorilor H2 pot ameliora simptomatologia⁶. A fost menționată în literatură ameliorarea după tratamentul cu Ganciclovir i.v. la un copil cu boală Menetrier severă asociată cu infecția cu *CMV*²⁸.

Tratamentul bolii Menetrier este medical și/sau chirurgical. Având în vedere faptul că s-au întâlnit și cazuri cu remisiune spontană și că unii pacienți răspund la tratamentul medicamentos, vechea opinie că această afecțiune trebuie tratată prin rezecție gastrică nu mai este de actualitate. Tratamentul medical trebuie încercat primul. Se indică o dietă hiperproteică, hipercalorică sau chiar alimentație enterală. Administrarea intravenoasă de albumine are indicație temporară pentru remiterea edemelor hipoproteinemice. Multe mijloace medicamentoase au fost testate în terapia acestei afecțiuni⁴. Majoritatea studiilor relatează remisiunea clinică, gastroscopică și chiar histologică a bolii după tratamentul de eradicare a *HP*- indicată la cazurile *HP* pozitive. Se pare că există un subgrup de pacienți ce pot fi vindecați prin eradicarea *HP*^{8,29-32}. S-a descris de asemenea ameliorarea clinică și dispariția pierderii de proteine pe cale gastrică, dar cu persistența hipertrofiei pliurilor gastrice după administrarea de Octeotrid³³. Având în vedere ipoteza etiopatogenetică a implicării factorului epidermal de creștere α , un studiu relatează despre utilizarea de anticorpi mono-

GASTRITA MENETRIER

clonali împotriva receptorului factorului epidermal de creștere, cu ameliorare clinică și biochimică consecutivă¹. De-a lungul timpului, au fost încercate anticolinergicele, corticosteroizii, acidul tranxenamic, cu răspuns clinic favorabil la unii bolnavi⁴. În cazul pacientei noastre s-au administrat aminoacizi pe cale intravenoasă, antisecretorii și s-a efectuat terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* cu Amoxicilină 4×500 mg/zi, Claritromicină 2×500 mg/zi și Omeprazol 2×20 mg/zi timp de 7 zile.

Tratamentul chirurgical (rezechția gastrică) este indicat la bolnavii cu: a) simptomatologia persistentă în ciuda terapiei medicamentoase; b) edeme hipoproteinemice severe sau persistente⁴; c) hemoragii digestive; d) apariția neoplaziei²³. Rezechția gastrică rămâne tratamentul de bază al bolii Menetrier. Extinderea rezechției nu a fost încă stabilită. Unul dintre factorii majori ce ar putea determina extinderea rezechției gastrice este potențialul său malign³⁴. Există autori ce susțin efectuarea rezechției gastrice totale, care conduce

la o dispariție completă și permanentă a simptomatologiei și a riscului de degenerare malignă⁴. Alți autori preferă însă efectuarea gastrectomiei parțiale cu monitorizare endoscopică ulterioară, indicând efectuarea gastrectomiei totale doar în cazurile disperate³. Pacientei noastre i s-a recomandat, în repetate rânduri, prezentarea într-un serviciu chirurgical în vederea efectuării gastrectomiei totale, tratament pe care pacienta l-a refuzat.

În cazul pacientei noastre am propus rezechția gastrică totală pentru că leziunile interesau atât corpul, cât și antrul, iar pierderile de proteine erau semnificative, dovada fiind hipoproteinemie, hipoalbuminemia și edemele persistente. A rămas neelucidată etiologia colestatice. Prin examenul ecografic s-a exclus o cauză extrahepatică. Biopsia hepatică nu a fost acceptată de bolnavă. În acest context am formulat ipoteza unei hepatopatii disproteinemice. Microdiseminări secundare au fost excluse.

Bibliografie

- 1 Burdick JS, Chung E, Tanner G et al. Treatment of Menetrier's disease with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor. *N Engl J Med.* 2000; 343:1697-701.
- 2 Andreica V. Gastritele. În: *Tratat de Gastroenterologie vol I.* Mircea Grigorescu (red), Editura Medicală Națională, București, 2001 : 369-394.
- 3 Wilfred M. Weinstein. Gastritis. In: *Gastrointestinal disease- pathophysiology, diagnosis, management* . Marvin H. Sleisenger, John S. Fordtran. W.B. Saunders, 1989: 802-804.
- 4 B.T. Cooper. Menetrier's disease. In: *Gastroenterology-clinical science and practice.* Yan A. Bouchier, Robert N. Allan, Humphry J.F. Hodgson, Michael R.B. Keighley. W.B. Saunders, 2nd edition, 1993: 345-349.
- 5 Ibarrola C, Rodriguez-Pinilla M, Valino C. et al. An unusual expression of hyperplastic gastropathy (Menetrier type) in twins. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15:441-5.
- 6 Kindermann A, Koletzko S. Protein-losing giant fold gastritis in childhood-a case report and differentiation from Menetrier disease of adulthood. *Z Gastroenterol.* 1998 ; 36:165-71.
- 7 Xiao SY, Hart J. Marked gastric foveolar hyperplasia associated with active cytomegalovirus infection., *Am J Gastroenterol.* 2001 ;96:223-6.
- 8 Bayerdorffer E, Ritter MM, Hatz R, Brooks W, Ruckdeschel G, Stolte M. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*-is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Menetrier's disease? *Gut.* 1994; 35:701-4.
- 9 Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S et al. Increased production of interleukin 1 beta and hepatocyte growth factor may contribute to foveolar hyperplasia in enlarged fold gastritis. *Gut.* 1996;39:787-94.
- 10 Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S et al. Mucosal interleukin-1 beta production and acid secretion in enlarged fold gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:801-9.
- 11 Morinville V, Bernard C, Forget S. Foveolar hyperplasia secondary to cow's milk protein hypersensitivity presenting with clinical features of pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 2004;39:29-31.
- 12 Dempsey PJ, Goldenring JR, Soroka CJ et al. Possible role of transforming growth factor alpha in the pathogenesis of Menetrier's disease: supportive evidence from humans and transgenic mice. *Gastroenterology.* 1992;103:1950-63.
- 13 Elinav E, Korem M, Ofra Y et al. Hyperplastic gastropathy as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13:60-3.
- 14 Mirkovic D, Doder R, Ilic S, Mitrovic M, Ignjatovic M. Menetrier's disease associated with ulcerative colitis. *Vojnosanit Pregl.* 2003;60:747-51.
- 15 Ojeda E, Ruiz J, Cosme A, Lobo C. Menetrier disease associated with ulcerative colitis. Response to the treatment with octreotide. Review of the diagnostic criteria and etiopathogenesis. *Gastroenterol Hepatol.* 1997;20:175-9.
- 16 Nigro DR, Freytes Santamarina AG, David JF. Menetrier's hypertrophic gastritis associated with polyarteritis nodosa. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 1991;49:19-22.
- 17 Charton-Bain MC, Paraf F, Bruneval P. Superficial gastric carcinoma developed on localized hypertrophic lymphocytic gastritis: a variant of localized Menetrier's disease? *Pathol Res Pract.* 2000;196:125-8.
- 18 Wu CS, Lin CJ, Chen TC, Chen PC, Chiu CC. Menetrier's disease: a new variant with duodenal involvement. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1041-3.
- 19 Mall AS, Taylor K, Barnard R, Dent DM, Kahn D. Expression of gastric mucin in the stomachs of two patients with Menetrier's disease: an immunohistochemical study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:876-9.
- 20 Fieber, Scott, Searcy, Malagelada. Menetrier's disease- clinical features. In: *Diseases of the gastrointestinal tract and liver.* David J.C. Shearman, Niall D.C. Finlayson, David C. Carter, Churchill Livingstone New York , 2nd edition, 1989:317-318.
- 21 Wilkerson ML, Meschter SC, Brown RE. Menetrier's disease presenting with iron deficiency anemia. *Ann Clin Lab Sci.* 1998;28:14-8.
- 22 Dykes CM. Menetrier's disease: case study in the quality of life. *Gastroenterol Nurs.* 2003;26:3-6.
- 23 Elloumi H, Belhadj N, Kharrat J. et al. Menetrier's disease: a case report. *Tunis Med.* 2001;79:199-202.
- 24 Okanobu H, Hata J, Haruma K. et al. Giant gastric folds: differential diagnosis at US. *Radiology.* 2003;226:686-90.
- 25 Hizawa K, Kawasaki M, Yao T. et al. Endoscopic ultrasound features of protein-losing gastropathy with hypertrophic gastric folds. *Endoscopy.* 2000;32:394-7.
- 26 Nishibayashi H, Kanayama S, Kiyohara T et al. *Helicobacter pylori*-induced enlarged-fold gastritis is associated with increased mutagenicity of gastric juice, increased oxidative DNA damage, and an increased risk of gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:1384-91.

PREZENTARE DE CAZ

- 27 Rimar Y, Jaffe M, Shaoul R. Menetrier's disease in children. Harefuah. 2001;140:586-7, 679.
- 28 Hoffer V, Finkelstein Y, Balter J, Feinmesser M, Garty BZ. Ganciclovir treatment in Menetrier's disease. Acta Paediatr. 2003;92:983-5.
- 29 Santolaria Piedrafita S, Conde Garcia R, Abascal Agorreta M et al. Resolution of Menetrier's disease after eradication of Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Hepatol. 2004; 27:357-61.
- 30 Di Vita G, Patti R, Aragona F, Leo P, Montalto G. Resolution of Menetrier's disease after Helicobacter pylori eradicating therapy. Dig Dis. 2001;19:179-83.
- 31 Madsen LG, Taskiran M, Bytzer P. Menetrier's disease. Another Helicobacter pylori associated disease? Ugeskr Laeger. 2000; 162:4250-3.
- 32 Badov D, Lambert JR, Finlay M, Balazs ND. Helicobacter pylori as a pathogenic factor in Menetrier's disease. Am J Gastroenterol. 1998;93:1976-9.
- 33 Yeaton P, Frierson HF Jr. Octreotide reduces enteral protein losses in Menetrier's disease. Am J Gastroenterol. 1993;88:95-8.
- 34 Kim J, Cheong JH, Chen J, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Menetrier's disease in Korea: report of two cases and review of cases in a gastric cancer prevalent region. Yonsei Med J. 2004; 45:555-60.

LISTA RECLAMELOR DIN ACEST NUMĂR

Servier Pharma România (Prestarium)coperta 2
CSC Pharmaceuticals (Erdomed)pag. 4
LaborMed Pharma (Indapamid + Trimetazidină)pag. 18
Boehringer Ingelheim (Movalis)pag. 30
Fournier Pharma (Lipanthyl)pag. 38
Sicomed (Mononitron)pag. 48
Lek Pharma Tech (Ortanol)pag. 54
AstraZeneca (Nexium)pag. 64
F. Hoffmann La Roche – Reprezentanța pentru România (Pegasys)coperta 3
Sanofi Aventis (Actonel)coperta 4

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

Vă rugăm să specificați în colțul din dreapta sus al paginii de titlu dacă lucrarea dvs. se încadrează la secțiunea „Referate generale”, „Contribuții originale”, „Actualități în terapeutică”, „Prezentare de caz”, „Puncte de vedere”. Toate articolele vor fi atent revizuite înainte de acceptare și publicare.

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

Poștă/Curier: Conf. Dr. Isacoff Dănuț, Spitalul Clinic Colțea, Clinica Medicală, B-dul I.C. Brătianu 1-3, sector 3, București, Cod poștal 030171
Electronic Submission: Trimiteți fișiere în format PDF care să nu depășească 2 MB la următoarele adrese de e-mail: isacoffdan@yahoo.com; isacoff@coltea.ro; office@benett.ro; claudia@benett.ro

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

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

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

La intervale potrivite trebuie inserate subtitluri.

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

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

Figuri și tabele

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

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

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

Revizuirea manuscriselor

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

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

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

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

Cuvintele cheie

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

Rezumatul

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

Bibliografia

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

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

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

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

Varia

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

Drepturile de autor

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

Comitetul redacțional și Editura Benett Medical nu își asumă răspunderea pentru eventualele articole plagiate.



RO-NEXIUM110805

Puterea de a te Proteja

AstraZeneca 

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

www.gastrosource.com


Nexium[®]
esomeprazol