

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 Incze
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 Tănăseanu
Conf. Dr. Coman Tănăseanu
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. 4, septembrie 2005

CUPRINS

I. EDITORIALE

Anevrismul ventricular în actualitate

Leonida Gherasim 5

II. REFERATE GENERALE

Pancreatita cronică

D. Olteanu 9

Ischemia miocardică silențioasă – o problemă încă actuală?

Adriana Ilieșiu 13

III. CONTRIBUȚII ORIGINALE

Studiu clinic referitor la eficacitatea tratamentului medicamentos în boala hidatică

Elena Popescu, Carmen Crețu, Simona Rădulescu, Anca Moldovan, Livia Popescu, Horia Bălan ... 21

Stresul oxidativ la bolnavii cu hipertensiune arterială esențială

Alexandru Câmpeanu, Mihaela Leuștean, R. Olinescu, T. Nanea 29

Interesarea coronariană în anevrismul de ventricul stâng post infarct miocardic

V. Greere, I. I. Bruckner, I. Țintoiu, V. Goleanu, M. Iacob, Florina Pinte, Mariana Greere,
Anda Bujor, S. Dumitrescu, Lavinia Grama 37

IV. ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

Poate fi evitată nefropatia prin substanțe de contrast iodate? Evidența științifică în 2005.

Paul Gusbeth-Tatomir, Adrian Covic 49

Noi orientări în tratamentul dislipidemiilor și în prevenția cardiovasculară.

(Partea a II-a) Terapia combinată

Leonida Gherasim 59

Beneficiul Interferonului Pegylat- α 2a în tratamentul hepatitei cronice cu virus B

Florin Alexandru Căruntu, Violeta Molagic 71

V. IN MEMORIAM

Leonida Gherasim 79

Lista reclamelor din acest număr 77



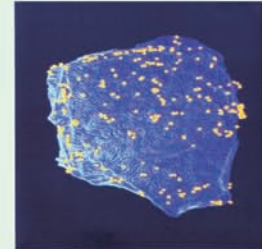
ERDOMED[®]

erdosteină

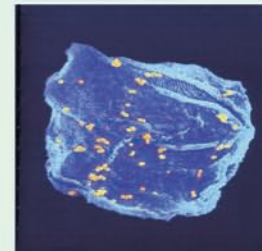


Mucomodulator
Antioxidant
Antibacterian*

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



ESC
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).

ANEVRISMUL VENTRICULAR ÎN ACTUALITATE

Leonida Gherasim

Anevrismul ventricular post infarct este o condiție patologică relativ frecvent întâlnită la explorarea ecocardiografică și angiografică. El urmează – la o perioadă de săptămâni sau luni unui infarct miocardic acut (IMA) transmural, de obicei cu localizare anterioară.

În ultimii 10-15 ani, problematica anevrismului ventricular s-a deplasat din domeniul cardiologiei, spre cel al explorărilor și al cardiochirurgiei. Majoritatea publicațiilor recente, semnalând datele clasice, pun accentul pe relațiile dintre boala coronară și anevrismul ventricular simptomatic, pe metodele imagistice de diagnostic ale anevrismului și ale funcției ventriculare și pe tehnicile chirurgicale optime de tratament ale anevrismului, ale bolii coronare concomitente sau altor tulburări cardiace conexe bolii (insuficiența mitrală, aritmii- le ventriculare severe etc.). În acest cadru, lucrarea „Interesarea coronariană în anevrismul de ventricul stâng post infarct miocardic“ din actualul număr al revistei, aduce informații interesante rezultând din explorarea coronarografică la un număr semnificativ de pacienți cu anevrism ventricular postinfarct.

Incidența anevrismului ventricular depinde de incidența IMA transmural în cohorta studiată, dar și de rigoarea urmăririi și exploatarea pacienților care au avut un infarct. Folosirea extensivă a ecocardiografiei a mărit semnificativ incidența anevrismului ventricular, precum și problemele de patologie și terapeutică pe care le ridică prezența sa.

Într-un studiu clasic de ecocardiografie anevrismul de VS, a fost întâlnit la 22% dintre pacienții cu infarct miocardic neperfuzat. Registrul CASS a consemnat prezența unui anevrism ventricular, documentat angiografic, la 7,6% dintre pacienții cu boală coronariană explorată. Prevalența post-mortem a anevrismului este semnalată la 3-15% dintre cazurile cu istoric de IM. Terapia de reperfuzie farmacologică coronară nu pare a fi scăzut incidența sa, dar lipsesc datele privind incidența sa după angioplastia primară în IMA.

Localizarea anevrismului VS este de obicei anterioară sau antero-laterală până la apex (peste 80% din cazuri), în concordanță cu leziunea obstructivă a LAD. Anevrismele infero-posterioare sau postero-laterale sunt rare la explorarea clinică, dar prevalența lor pare a fi mai mare la explorarea necropsică. Acestea se însoțesc mai frecvent de insuficiența mitrală ischemică prin deplasarea laterală a mușchiului papilar posterior. În timp, indiferent de localizarea anevrismului, remodelarea miocardică conduce la grade variate de dilatație cardiacă și disfuncție ventriculară stângă. Boala coronară multivasculară (cel puțin 90% dintre pacienți au 1 sau 2 infarcturi pre-operator) și prezența anevrismului VS, realizează în final o combinație de cardiomiopatie ischemică și anevrism ventricular.

Tipurile de leziuni coronare în anevrismul ventricular post infarct sunt similare, în studiile pre-operatorii, așa cum arată și studiul doctorului Greere și colaboratorilor, din actualul număr al Revistei Medicina Internă. Întrucât marea majoritate a anevrismelor ventriculare au localizare anterioară (94% în studiul Lundblat și colab, 77,3% în studiul Antunes și colab), o

Clinica Medicală III - Cardiologie,
Spitalul Universitar de Urgență
București

leziune coronară semnificativă sau obstrucția coronară pe LAD, este prezentă la peste 90% dintre pacienții cu An VS localizat anterior. Frecvent este prezentă însă boala triconariană, ca de ex. 79% în studiul Antunes și colab sau 37% în studiul Lundblat și colab. Este semnalată de asemenea, stenoza de trunchi coronar (left main stenosis) la 10-14% dintre pacienți. Precizarea extensiei și severității bolii coronariene este obligatorie pre-operator, având în vedere că în toate cazurile, în afară de cura anevrismului, este necesară revascularizarea coronară chirurgicală.

Detectarea anevrismului ventricular se făcea pe date clinice, electrocardiografice și radiologice, relativ specifice, dar cu o sensibilitate limitată.

Pacienții cu anevrism ventricular post infarct pot fi asimptomatici, dacă anevrismul este mic și nu se însoțește de disfuncție ventriculară sau angină; în acest caz diagnosticul se face prin examenul ecocardiografic la o evaluare obișnuită post infarct. Aproximativ 50% dintre pacienții cu anevrisme mari sau medii au simptome de insuficiență cardiacă – izolată sau asociată cu angină, aproximativ 25% au angină pectorală izolată, cu diverse grade de severitate și 5-15% au tahiaritmii ventriculare repetitive și severe. Deși majoritatea anevrismelor au tromboze organizate, în special în sac sau la apex, manifestările tromboembolice sistemice sunt foarte rare după 1-2 luni de la episodul de IMA acut. Riscul tromboembolic extrem de mic, face necesar tratamentul anticoagulant după 3 luni de la infarctul inițial, cu excepția situațiilor în care se găsesc la ecocardiografie trombuși mobili în sacul anevrismal sau tratamentul anticoagulant are o indicație expresă (FiA coexistentă, CMD ischemică cu dilatație cardiacă severă etc.)

Elementele radiologice extrem de sugestive pentru anevrism sunt bombarea izolată (limitată), cu expansiune sistolică (diskinezie) depășind marginea externă a siluetei VS, însoțită uneori de calcificarea lineară la acest nivel.

Aspectul electrocardiografic clasic, considerat ca expresie a unui anevrism ventricular, îl reprezintă supradenivelarea persistentă a segmentului ST după un IMA cu localizare anterioară, sau mult mai rar după un IMA inferior. Două capcane clinice și electrocardiografice pot apărea în practică în cazul „persistenței supradenivelării segmentului ST“ după un IM vechi: 1) apariția în evoluție a unor simptome ischemice (angina prelungită, dispnee cardiacă) care pot fi incorect diagnosticate cu IMA și tratate cu reperfuze farmaceutică sau PCI; 2) existența unei diskinezii sistolice, akineziei sau unei arii mari de necroză miocardică veche care pot realiza imagine de „IM înghețat“, chiar în absența anevrismului.

Un studiu electrocardiografic recent a arătat că – în condițiile unei dureri precordiale prelungite – cel

mai bun element de diferențiere între un IMA cu supradenivelarea segmentului ST, după un IM vechi și persistența supradenivelării segmentului ST, îl reprezintă raportul între amplitudinea undelor T și amplitudinea undelor QRS. Dacă raportul sumei amplitudinilor undelor T față de suma amplitudinilor undelor QRS (în V1-V4) este $\geq 0,22$, atunci IMA poate fi diagnosticat cu un mare grad de siguranță; dacă raportul este $\leq 0,22$, anevrismul ventricular este foarte probabil. Datele electrocardiografice pot fi susținute sau infirmate de dozarea troponinei T ale cărei valori nu sunt diagnosticate foarte precoce (<3 ore), timp în care terapia de reperfuze farmaceutică are eficiență maximă.

Metodele moderne de diagnostic ale anevrismului includ, în primul rând ecocardiografia, angioventriculografia și mai rar rezonanța magnetică nucleară (RMN).

Explorarea ecocardiografică reprezintă cea mai disponibilă metodă pentru evaluarea anevrismului ventricular și a urmărilor sale asupra funcției ventriculare. Anevrismul produce o modificare importantă a geometriei ventriculare. Caracteristică este o bombare localizată a peretelui ventricular, care este subțire, necontractil, cu expansiune sistolică, contrastând cu restul VS care poate avea contracții viguroase. Anevrismul poate avea dimensiuni variate și este localizat, de obicei, antero-lateral sau apical. La nivelul sacului anevrismal se pot găsi trombi aderenți sau mobili în anevrismul recent. Examenul Doppler arată la nivelul anevrismului un flux cu viteză scăzută. Volumul anevrismului în raport cu volumul estimat al VS, poate fi de asemenea evaluat ecocardiografic.

Funcția VS cu anevrism, poate fi normală (în anevrisme mici), dar de obicei scade progresiv, FE ajungând la valori sub 0,3.

Anevrismele cu localizare inferioară sau cu dilatare cardiacă progresivă, se însoțesc frecvent de insuficiență mitrală evidentă ecocardiografic.

Ecocardiografia seriată după IMA demonstrează că anevrismul se poate constitui după 5-7 zile (anevrism acut). Formarea precoce a anevrismului se asociază cu o mortalitate mare în primul an.

Ecocardiografia 2D are o sensibilitate de 93% și o specificitate de 94% în detectarea anevrismului de VS, comparativ cu ventriculografia.

Anevrismul ventricular trebuie diferențiat ecocardiografic de pseudoanevrism, care rezultă dintr-o ruptură localizată a peretelui liber ventricular și care produce un hemopericard, la examenul ECO 2D, se detectează discontinuitatea peretelui liber ventricular și „gâtul“ scurt de comunicare cu cavitatea ventriculară. Falsul anevrism este de obicei pulsatil și poate conține trombi. Examenul Doppler arată flux sanguin bidirecțional în sistolă și diastolă.

ANEVRISMUL VENTRICULAR ÎN ACTUALITATE

Ventriculografia cu substanță de contrast, efectuată odată cu coronarografia, este metoda de explorare superioară ecocardiografiei în evaluarea anevrismului ventricular și a funcției miocardice reziduale. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este de asemenea o tehnică neinvazivă excelentă pentru rezecabilitate. Ambele metode de evaluare sunt mai laborioase, dar pot aduce elemente complementare pentru decizia de tratament chirurgical sau medical.

Indicațiile chirurgicale pentru anevrismul ventricular post infarct sunt în extensie, dar operația nu este recomandată în cazurile asimptomatice din cauza riscului chirurgical (între 6,6% și 8,7% în statisticile recente). Există însă, în prezent, controverse dacă anevrismectomia trebuie realizată profilactic, pentru a preveni afectarea ireversibilă a VS.

Majoritatea cardiocirurgilor operează anevrismele ventriculare simptomatice. Disfuncția ventriculară severă și insuficiența cardiacă congestivă, însoțite sau nu de angina pectorală, constituie 2/3 din indicațiile chirurgicale; aritmia ventriculară repetitivă, singură sau în combinație cu alte simptome reprezintă restul indicațiilor. Istoricul de aritmii ventriculare reduce supraviețuirea post-operatorie, astfel că anevrismectomia este completată adesea cu crioablație sau rezecția cicatricei endocardice, unde se găsește zona marginală aritmogenă. FE a VS redusă, nu reprezintă per se, o contraindicație a operației, pentru că FE globală exprimă atât partea contractilă a VS (cu sau fără miocard viabil), cât și partea necontractilă (anevrismală). În statistica Bolooki, FE a fost de $28,8 \pm 0,9$ și indexul cardiac de $2,5 \pm 0,05$ (l/min/mp), iar în statistica Lundblad și colab, 77% dintre pacienți aveau ICC clasele III și IV NYHA. Scăderea severă a FE, ca și severitatea ICC sunt factori independenți pentru deces prematur sau pe termen lung, dar aceștia nu sunt factori restrictivi majori pentru intervenția chirurgicală.

Metodele chirurgicale de tratament al anevrismului VS își propun să restabilească volumul și forma VS, prin eliminarea anevrismului. Reconstrucția formei elipsoidale a cavităților oferă cea mai favorabilă geometrie pentru performanța VS și supraviețuirea pacientului.

Tipurile de intervenție chirurgicale au evoluat în timp de la anevrismectomie cu sutură liniară (Cooley în 1958) până la plastic cu patch endoventricular (Dor 1989). Ultimul tip de intervenție pare să amelioreze mai mult funcția VS decât metoda cu sutura liniară, dar ambele metode ameliorează semnificativ statusul funcțional. Există o controversă între cardiocirurgii referitoare la metoda optimă de rezolvare operatorie a anevrismului de VS. În general însă, alegerea metodei depinde de factori ca localizarea, mărimea și extensia anevrismului și cicatricei post IM.

În majoritatea cazurilor, intervenția chirurgicală pe anevrism este completată – atunci când este tehnic posibil cu *by-pass*-uri aorto-coronare, atât pe LAD, cât și pe alte coronare cu stenoze critice. În statistica Bolooki și colab, media grafturilor realizate a fost de $2,96 \pm 0,11$. *By-pass*-ul aorto-coronar în intervențiile operatorii pentru anevrism de VS are două rațiuni:

- 1) reduce sau previne angina pectorală;
- 2) graftul cu artera mamară internă pe LAD, chiar dacă aceasta este ocluzată și peretele ventricular este diskinetic, poate revasculariza parțial septul interventricular viabil și controla aritmiile ventriculare cu origine în zona tranzițională.

La o parte dintre bolnavii cu anevrism VS sunt necesare și alte tipuri complementare de intervenții: reconstrucția valvei mitrale pentru insuficiența mitrală moderat-severă (mai ales în anevrismele posterioare), mapping ventricular și crioablație – eventual combinate cu rezecția cicatricei endocardice – (pentru tahiaritmiile ventriculare maligne) sau implantarea de defibrilator intern (CDI).

Rezultatele intervenției chirurgicale pentru anevrismul VS sunt bune și depind de selecția pacienților pentru operație. Severitatea disfuncției VS și a clasei ICC și chirurgia suplimentară a valvei mitrale, influențează major evoluția pe termen scurt și lung. Mortalitatea la 30 de zile variază între 6,6% (grupul RESTORE) și 16 % (statistica Bolooki), dar au fost raportate și cifre mai mici. Factorii de risc asociați cu mortalitatea precoce includ vârsta, ICC clasele III și IV, șocul cardiogen, boala coronară trivasculară, istoricul de aritmii ventriculare și intervenția chirurgicală efectuată în urgență. Supraviețuirea la 5 ani variază între 73% și 90%, în raport și cu populația selectată. Angina pectorală și simptomele de insuficiență cardiacă sunt mult reduse post-operator sau sunt controlate printr-o medicație mai puțin agresivă.

Post-operator, pacienții care au anevrism de VS trebuie să urmeze tratament medical intensiv pentru boala coronară: beta-blocante, ACE-I, aspirină, statine și eventual tratament anticoagulant oral (pentru câteva luni).

În sinteză, anevrismul ventricular post-infarct este complicație relativ frecventă, ușor de diagnosticat și de urmărit clinic și prin ecocardiografie.

Anevrismele medii-mici sunt mult timp asimptomatice și trebuie tratate medical – cel puțin o perioadă de timp; cele medii-mari simptomatice pot fi operate cu un risc chirurgical acceptabil și o supraviețuire bună pe termen lung. Boala coronară concomitentă necesită de asemenea, tratament combinat, medical și chirurgical.

SISTEMUL
"GÂNDEȘTE"
PREA RAPID
SAU
PREA LENT ?

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

ibutin[®] 300 mg
trimebutină

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



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

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

PANCREATITA CRONICĂ

D. Olteanu

REZUMAT

Clinica Medicală I - Spitalul Universitar
de Urgență - București

Articolul face o trecere în revistă a metodelor moderne de diagnostic în pancreatita cronică, în condițiile în care diagnosticul clinic este imprecis. Sunt analizate, sub aspectul specificității și sensibilității explorărilor imagistice (Radiografia abdominală simplă, tomografia computerizată abdominală – inclusiv spirală, RMN abdominal, explorările biologice (de ex., tripsinogenul seric, activitatea elastazei fecale, dozarea lipidelor în scaun, testul la secretină), colangiopancreatografia retrogradă endoscopică, colangiopancreatografia cu RMN, ecoendoscopia.

Pentru diagnosticul precoce al pancreatitei cronice, testul la secretină, sau de preferat RMN cu endoscopie (+ biopsie pancreatică cu ac fin) oferă, în prezent, mijloacele de diagnostic cele mai sigure.

Cuvinte cheie: pancreatită cronică, ecografie abdominală, secretină, steatoze, diabet

INTRODUCERE

Pancreatita cronică (P. cr.) debutează de obicei în jurul vârstei de 45 ani, este de trei ori mai frecvent întâlnită la bărbați și parcurge în evoluția sa un stadiu precoce și un stadiu tardiv^{1,8}.

În stadiul precoce există atacuri de pancreatită acută și lipsesc insuficiența pancreatică exocrină, calcificările pancreatice și dereglările glicemiei și în stadiul tardiv se constituie insuficiența pancreatică exocrină cu steatoree și slăbire, apar calcificările pancreatice și diabetul.

Pancreatita cronică se prezintă sub o formă cu durere care reprezintă 70-90% din cazuri și o formă fără durere întâlnită în 10-30% din cazuri^{2,8,9}.

Forma dureroasă la rândul ei poate evolua cu durere intermitentă (cca. 50% din cazuri) sau persistentă (cel puțin 35%) din cazuri. Forma cu durere intermitentă constituie pancreatita cronică recidivantă; aceasta evoluează cu pusee dureroase în cadrul atacurilor de inflamație pancreatică acută care survine pe un pancreas afectat de o pancreatită cronică. Un atac acut poate să dureze ore sau zile, uneori săptămâni, manifestându-se ca o pancreatită acută. Între atacuri, bolnavii pot fi total asimptomatici. Forma cu durere persistentă se prezintă cu perioade dureroase care durează luni sau ani.

Forma cu durere intermitentă poate trece în forma cu durere persistentă, de obicei, în timp de mai mulți ani; uneori, această evoluție este mai rapidă, în numai 12 luni.

Aproximativ 60% din formele dureroase evoluează în 6-12 ani spre forma fără durere a pancreatitei cronice. Distrucția extensivă a glandei determină atenuarea durerii.

Maldigestia cu pierdere în greutate și diabet se constituie în 10-20 de ani de evoluție după distrucția a peste 90% din masa pancreasului.

Mortalitatea în pancreatita cronică este de 50% în 25 de ani.

În 10 ani de evoluție mor 20% din pacienții cu pancreatită cronică nealcoolică; evoluția pancreatitelor cronice alcoolice este severă: în 10 ani mor 36% dintre pacienții care au sistat alcoolul și 50% dintre cei la care aportul de alcool continuă.

Cauzele de moarte se datoresc direct pancreatitei în numai 15-20% cazuri. 70-80% din pancreatitele cronice mor datorită coafectărilor, etilismului (ciroza), neoplasmului, tuberculozei, hipoglicemiei.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pancreatitei cronice parcurge mai multe etape (**Figura 1**).

În prezența unor manifestări clinice sugestive (durere, steatoree, scădere în greutate, diabet, pancreatită în antecedente), prima etapă de precizare a diagnosticului este explorarea imagistică.

Prin metodele imagistice se obțin elemente diagnostice în 70-90% cazuri.

Radiografia abdominală simplă permite, în 30-40% din cazuri evidențierea calcificărilor pancreatice, ceea ce permite susținerea diagnosticului de pancreatită cronică chiar în lipsa altor date de laborator sau manifestărilor clinice. Patognomonică este calcificarea pancreatică difuză, dar au valoare și calcificările pancreatice focale. O calcificare focală poate apare însă și în afara pancreatitei cronice (posttraumatic etc.) Este necesar să se efectueze nu numai radiografia postero-anterioară, ci și una din profil spre a depista calcificările suprapuse peste opacitatea vertebrală.

Ecografia abdominală are sensibilitate 60-70%, specificitate 80-90% și este superioară radiografiei simple în diagnosticul pancreatitei cronice. În pancreatitele cronice ușoare ecografia evidențiază contur neregulat al pancreasului, dilatarea ușoară a ductului pancreatic, reducerea ecogenității glandei sau prezența de focare ecogene; glanda poate fi omogenă sau heterogenă ecografic. În pancreatita cronică mai severă, ecografia evidențiază calcificările și dilatarea importantă a ductului pancreatic principal. Uneori pancreasul apare mic și retractat, atrofie.

Evidențierea unui pseudochist reprezintă de asemenea, un argument pentru pancreatita cronică. Evidențierea unei mase tumorale indică biopsia ecodoscopică sau percutană pentru precizarea diagnosticului.

O ecografie pozitivă permite afirmarea diagnosticului de pancreatita cronică, fără a mai fi necesare alte probe pentru confirmare.

Tomografia computerizată (TC) abdominală are o sensibilitate mai mare decât ecografia (75-90%) și o specificitate similară (85%). Este superioară radiografiei și ecografiei în depistarea calcificărilor și pseudochistelor. Se pot depista calcificări minore care nu au fost evidențiate ecografic. TC depistează dilatarea ductale în 100% din cazuri.

Cele mai frecvente elemente diagnostice găsite la TC sunt dilatarea ductală, calcificările și pseudochistele. TC evidențiază de asemenea mărimi ale pancreasului sau atrofia glandei, masele pancreatice, heterogenitatea glandei.

TC spirală evidențiază mai bine decât TC dilatarea ductală. Ductul pancreatic normal măsoară 3 mm diametru la nivelul capului pancreatic și se subțiază spre coadă.

Rezonanța magnetică (RMN) are aceeași sensibilitate ca TC, dar are avantajul de a evita radiația ionizantă.

Deși, prin examenele imagistice curente se obțin elemente diagnostice în 70-90% din cazuri, un examen imagistic negativ nu permite excluderea diagnosticului de pancreatită cronică. În acest caz se procedează la alte trepte ale procesului diagnostic.

A doua etapă a diagnosticului evaluează prin metode radioimunologice **tripsinogenul seric**, care, la valori de 20 ng/ml (normal 28-58 ng/ml) indică o insuficiență pancreatică exocrină avansată în care steatoreea este prezentă. De asemenea, în această etapă se apreciază activitatea **elastazei fecale** (sensibilitate 90% în pancreatita cronică avansată și 50-60% în care

PANCREATITA CRONICĂ

mai puțin avansată) ale cărei valori sub 100 micrograme/mg fecale indică tot o insuficiență pancreatică exocrină severă. Evaluarea elastazei se preferă evaluării chimotripsinei fecale, deoarece metodele de cuantificare sunt mai simple, iar elastaza are o stabilitate superioară în cursul trecerii prin fecale. Oricare din cele două teste (tripsinogenul sau elastaza) dacă este pozitiv, permite diagnosticul de pancreatită cronică.

Următoarea etapă diagnostică presupune evaluarea grăsimilor din fecale, proba terapeutică cu enzime pancreatice oral și testul la secretină.

În cazurile în care lipsesc unele semne clinice sugestive pentru pancreatită (durerea) și bolnavul se prezintă cu steatoză și slăbire (forme nedureroase de pancreatită cronică) se poate practica testul la D-xiloză care diferențiază malabsorbția propriu-zisă de maldigestia din pancreatita cronică.

Grăsimile se dozează în scaunul colectat în 72 ore la un aport de 100 g lipide/24h, caz în care se elimină la omul normal 7 g lipide/24h. În pancreatita cronică, pierderea de lipide în scaun este adesea >10 g/24h și în forme severe 30-40 g/24h. Dacă steatoza este de origine pancreatică, ea se va reduce după administrarea orală de enzime pancreatice; dacă ea este o manifestare a malabsorbției propriu-zise, enzimele pancreatice nu au nici un efect.

Testul la secretină (sensibilitate 74-95%, specificitate 80-90%) sau secretină plus colecistokinină (ori ceruleina – analog al colecistokininei) este testul secretor cel mai popular.^{1-3,5-8,11} Testul la secretină cere pregătire tehnică, este dificil de efectuat, presupune tubajul duodenal și este disponibil în puține centre. De aceea, unii specialiști efectuează mai întâi ecoendoscopia și CPRE și abia în caz de rezultat negativ, recurg la testul secretor. Un test pozitiv la secretină susține insuficiența pancreatică exocrină.

Testul secretor este insensibil în etape precoce ale pancreatitei cronice, dar testul la secretină devine pozitiv când >60% din pancreasul exocrin este distrus.

Valori normale ale testului secretor nu permit excluderea unei pancreatite cronice. Testul poate fi pozitiv înainte de apariția steatozei.

Administrarea de secretină i.v. 1U/kg corp crește secreția de apă și bicarbonat. Bicarbonatul se apreciază în sutul duodenal normal >75mEq/L; pancreatita cronică se afirmă la <50 mEq/L.

Administrarea secretinei împreună cu colecistokina stimulează și secreția pancreatică de enzime (amilaza, chimotripsina, tripsina) care sunt cuantificate în sutul duodenal.

În pancreatita cronică secreția acestor enzime este redusă. Ceruleina determină creșterea nivelului seric al polipeptidului pancreatic; această creștere este sub normală în pancreatita cronică.

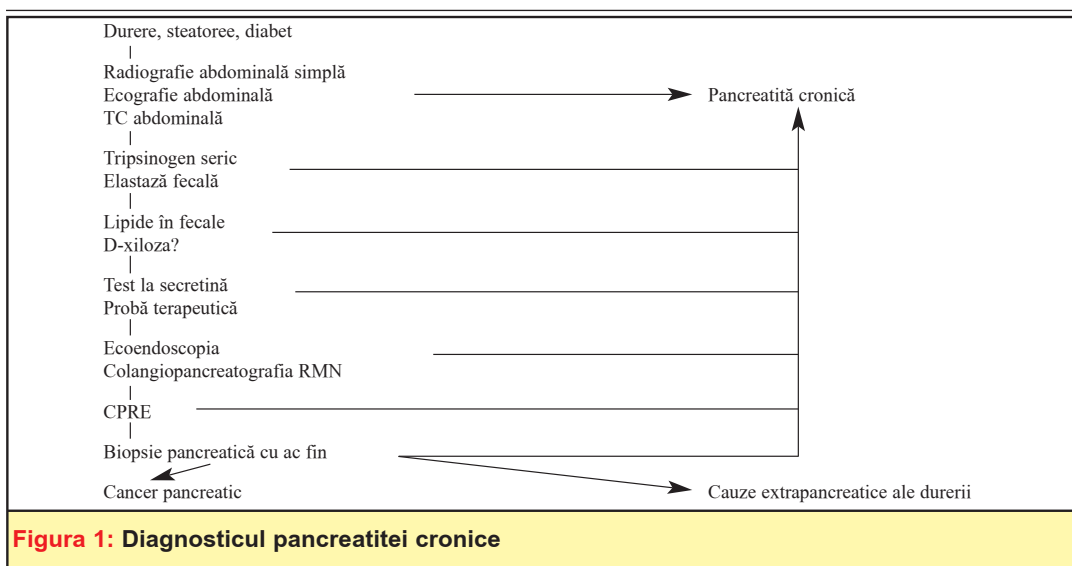
Multi specialiști sunt de părere că adăugarea colecistokininei la secretină nu aduce avantaje diagnostice.

Proba terapeutică se efectuează administrând timp de 30 de zile enzime pancreatice oral – 8 comprimate convenționale la mesele principale și seara la culcare sau 3 comprimate enterosolubile la mese și seara) și se urmărește evoluția durerii abdominale; dacă durerea dispare sau se ameliorează va fi considerată durere de origine pancreatică, chiar dacă explorarea imagistică este normală.

Proba terapeutică este indicată în lipsa posibilității unui test la secretină. Unii specialiști o practică și în cazul în care CPRE este neconcludentă.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE)^{3,5-8,11,12} este metoda invazivă cea mai sensibilă pentru evidențierea stenozei și dilatării ductale, dopurilor calcare în ductul pancreatic; uneori imaginile realizează aspectul unei succesiuni de stenoze și dilatări cu aspect moniliform.

S-a încercat gradarea leziunilor (sistemul Cambridge): *aspect normal, aspect echivoc și aspect de leziuni ușoare* în care ductul principal este normal, dar există dilatații și neregularități la cel puțin 3 ramuri



ductale colaterale; *leziuni de grad moderat* în care, în afară de leziunile ramurilor colaterale și ductul principal este anormal (dilatatie, tortuozitate, stenoza) și *leziunile de grad avansat* în care leziunile ducturilor colaterale se păstrează, ductul principal este anormal și în plus există cel puțin una din leziunile: cavități >10 mm, defecte de umplere intraductale sau calculi, obstrucție ductală, dilatație ductală severă sau neregularități. Neregularități și stenoze ductale apar însă și la vârstnici, ca și în cancerul de pancreas. Stenoza ductală dominantă sugerează cancerul, iar ectazia cu multiple stenoze sugerează pancreatita. În cancerul pancreatic anomalia ductală este limitată la o anumită zonă câtă vreme în pancreatita cronică modificările ductale sunt generalizate³.

Totuși, diferențierea între pancreatită și cancer nu este totdeauna posibilă. În plus, CPRE poate fi normală într-o pancreatită cronică certă. Cu toate aceste surse de eroare CPRE rămâne cea mai precisă metodă (sensibilitate 90% și specificitate 100%) pentru diagnosticul anomaliilor ductale și constituie *standardul de aur* față de care se evaluează celelalte metode de diagnostic în pancreatita cronică.

Dezavantajele metodei sunt: metodă invazivă cu risc pentru pancreatita acută; metodă costisitoare și laborioasă. De aceea, metoda ar trebui păstrată ca ultimă resursă diagnostică.

Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (CPRMN) are avantajul de a fi o metodă neinvazivă, fără risc, care permite studiul căilor biliare și a ductului pancreatic și la bolnavii cu risc (vârstnici de ex). Deși, nu vizualizează direct calculii, CPRMN a înlocuit deja în unele servicii, CPRE. Probabil că, CPRMN, alături de ecoendoscopie va înlocui CPRE în toate centrele de îngrijire specializate.

Ecoendoscopia^{2-5,7,10,11} evidențiază anomalii (chiar minore) ale parenchimului, ductului și leziunilor vecine pancreasului, și permite biopsia pancreasului.

Metoda apreciază ecogenitatea glandei, calcificările, lobulările, benzile de fibroză și este foarte utilă în pancreatitele cronice în care există suspiciunea unei mase tumorale.

Elementele cu valoare diagnostică sunt două: anomalii ductale (dilatarea ductului principal, ramuri ductale hiperecogenice, neregularitate ductală, ramuri colaterale dilatate, calculi); anomalii ale parenchimului (focare hiperecogene, benzi hiperecogenice, neregularități lobulare ale conturului pancreasului); evidențierea chistelor.

Ecoendoscopia poate întâmpina dificultăți în diferențierea unui pancreas atrof, fibros față de un cancer sclerotic.

Metoda este încă în evaluare, dar se acceptă că este cel puțin la fel de sensibilă ca CPRE în detecția pancreatitei cronice moderat severe și că are o sensibilitate superioară față de CT și CPRMN.

În plus este lipsită de riscul pancreatitei acute.

Tot mai multe servicii preferă în cadrul etapelor de diagnostic în pancreatita cronică, să efectueze întâi ecoendoscopia și CPRMN, ambele neinvazive, și abia în ultimul rând să apeleze la metoda invazivă CPRE.

Pentru diagnosticul stadiului precoce al pancreatitei cronice, testul la secretină CKK a fost în ultimele decade singura metodă folosită^{1,2}. Astăzi, combinația RMN cu ecoendoscopia permit detectarea mai devreme a inflamației pancreatice¹. Probabil, se va impune asocierea testului la secretină cu aprecierea umplerii duodenale prin RMN în cursul ecoendoscopiei.^{1,4,5,7,10}

În cazuri neclare, se poate recurge la **biopsia pancreatică cu ac fin**, percutan sau prin ecoendoscop. Rareori se mai recurge la laparotomie.

Biopsia pancreatică cu ac fin prin ecoendoscop permite decelarea histopatologiei sugestive pentru o pancreatita cronică, în cazuri cu imagistică și CPRE normale, cu morfologie normală a ductului pancreatic^{1,2}.

Înainte de biopsie, în caz de CPRE normală, se poate tenta și în această etapă, o probă terapeutică cu enzime pancreatice oral, mai ales dacă un test la secretină nu este disponibil.

Dacă după aceste etape se exclude orice afecțiune pancreatică, cauza durerii se clasează ca fiind extra-pancreatică.

Bibliografie

- Dominiquez-Munoz JE Diagnosis of early stages of chronic pancreatitis. Function tests. Falk Symposium 143,(A), Gastroenterology week 2004 oct 14-15 :48.
- Forsmark Chris R.: „Chronic Pancreatitis and Pancreatic insufficiency“ in „Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology“ Friedman S.L et al ed 2nd ed. 2003; 496 Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill
- Avunduk “Chronic Pancreatitis“ in “Manual of gastroenterology“ 3d ed Lippincot Williams and Wilkins 2002; 311
- Bhutani M Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases: indication, limitation and the future. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28: 747
- Catalano M. F., Lahoti S., Geenen J. R. et al: Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 1998;48:11.
- Steer M. L., Waxman I., Freedman S.: Chronic pancreatitis N Engl J Med 1995; 332:1482
- Lankisch PG, Seidensticker F, Otto Jetal; Secretinepancreozymin test and endoscopic retrogradechoangiopancreatography ;Both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. Pancreas 1996; 12:149
- Forsmark C. K. Chronic Pancreatitis in: Schleisinger and Fordtran’S Gastrointestinal and Liver Disease 7th ed 2002: 943 W B Saunders
- Lowenfels A B Prognosis of chronic pancreatitis An International Multicenter Study. Am J Gastroenerol 1994 ;89;1467
- Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L et al.: Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by ERCP Gastrointest Endosc 1998;48:18
- Ramona ML, Barkin JS: Chronic Pancreatitis in: „GI/Liner Secrets“ 2nd ed Mc Nally PR (ed), Hanley and Belfus 2001:277
- Bloom S (ed) Practical Gastroenterology M Dunitz 2002

ISCHEMIA MIOCARDICĂ SILENȚIOASĂ – O PROBLEMĂ ÎNCĂ ACTUALĂ ?

Adriana Ilieșiu

REZUMAT

Ischemia silențioasă (IS) sau ischemia miocardică asimptomatică este ischemia miocardică tranzitorie care apare în absența simptomelor de angină pectorală sau echivalențe de angină și în care ischemia este dovedită obiectiv.

IS s-a conturat ca un sindrom clinic în contextul bolii cardiace ischemice (CI), fiind cea mai comună manifestare a bolii coronariene. Descrisă inițial în anii '70, prin dezvoltarea tehnicii de monitorizare ambulatorie electrocardiografică (AECG), IS a fost în centrul atenției cercetărilor timp de trei decade. Inițial s-au clarificat aspecte legate de fiziopatologia și de prevalența sa, apoi în decada '80 s-a urmărit prognosticul IS. Decada '90 a fost a tratamentului, cu consecințe asupra prognosticului. IS este astăzi mai puțin în actualitate, fiind elucidate majoritatea aspectelor sale. Controversele sunt mai ales legate de utilitatea și de tipul de teste *screening* ale IS în populația asimptomatică.

Cuvinte cheie: ischemie miocardică, electrocardiogramă, ateroscleroză, revascularizare

Clinica de Medicină Internă, Spitalul
Clinic Caritas, „Acad. N. Cajal” U.M.F.
„Carol Davila”, București

CLASIFICAREA IS

Peter Cohn a sistematizat IS, clasificând-o în două tipuri. Tipul I de IS se întâlnește la persoane care sunt complet asimptomatice și nu sunt cunoscute cu CI. IS de tip II este IS prezentă la bolnavii cunoscuți cu boala ischemică cardiacă, în diversele sale forme clinice: postinfarct miocardic, în sindroamele coronariene acute (SCA), în angina pectorală stabilă sau la pacienți cu revascularizație coronariană. „Încărcătura ischemică totală” reflectă totalitatea episoadelor ischemice, simptomatice sau nu, care pot fi prezente la același bolnav. Acest concept al lui Cohn vizează ca obiectiv de tratament ischemia miocardică și nu doar simptomele sale¹.

FIZIOPATOLOGIE

Ipotezele ischemiei miocardice fără durere sunt multiple și incomplet elucidate. Diferite mecanisme pot interacționa la același pacient: defect generalizat în percepția stimulilor dureroși, un prag mai înalt pentru durere, un exces de endorfine, neuropatia diabetică etc.

În timpul angioplastiei percutane s-a demonstrat succesivitatea evenimentelor în ischemia provocată. Cascada ischemică începe cu scăderea perfuziei sanghine, urmată de disfuncția contractilă miocardică, apoi apar modificările ECG și în final durerea². Dacă extinderea IS, apreciată prin modificările hemodinamice și de contracție segmentară miocardică, nu diferă în raport cu ischemia simptomatică, durata episoadelor în IS poate fi mai scurtă în raport cu cea simptomatică^{3,5}.

Din punct de vedere fiziopatologic, AECG a clarificat aspectele fiziopatologice ale IS. Mecanismul de producere al IS este creșterea cererii de oxigen, și mai puțin reducerea fluxului sanguin, deoarece frecvența cardiacă crește de cele mai multe ori înainte de IS, deși mai puțin decât la testul de efort ECG.

Episoadele de ischemie au un ritm circadian, asemănător cu infarctul miocardic, moartea subită cardiacă sau accidentul vascular cerebral⁶. Ischemia silențioasă, la ambele sexe, este mai frecventă la trezirea din somn, datorită dezechilibrului sistemului autonom cu reducerea activității parasimpatice și creșterea tonusului simpatic, creșterea agregabilității plachetare, scăderea activității fibrinolitice a plasmei.

METODELE DE DIAGNOSTIC ALE IS

Testele de stres, fizic sau farmacologic, decelează ischemia miocardică „provocată” prin creșterea necesarului de oxigen, în contextul unor obstrucții coronare.

Testul de efort ECG (TECG) este cel mai utilizat test de diagnostic al ischemiei miocardice, care aduce

și informații prognostice. TECG induce ischemie miocardică prin creșterea consumului de oxigen în condițiile unei obstrucții coronare fixe. La persoane cu ECG de repaus normal, o subdenivelare de segment ST orizontală sau descendentă de cel puțin 1 mm semnifică un test de efort pozitiv, care sugerează ischemie miocardică. În interpretarea testului de efort, trebuie luată în considerație probabilitatea pretest de prezență a bolii coronariene la populația studiată. Testul de efort ECG are o specificitate de aproximativ 80 % și o sensibilitate de numai aproximativ 50% la pacienții care au durere toracică pretest^{7,8}.

Tehnicile imagistice oferă alternative de diagnostic atunci când ECG de repaus este modificată (BRS, sindroamele de preexcitație, ritm de *pace-maker*, subdenivelare ST >1 mm în repaus). Ele au o sensibilitate și specificitate mai mari decât TECG, dar costuri crescute. Scintigrafia miocardică sau ecocardiografia utilizează stresul fizic sau farmacologic, la pacienții incapabili de efort fizic. Scintigrafia miocardică de stres decelează defecte de perfuzie segmentare, localizează teritoriul obstrucției coronare și are o sensibilitate mai mare. Ecocardiografia de stres, cu Dobutamină, Dipiridamol sau Adenozină, detectează modificări de cinetică segmentară miocardică secundare ischemiei reversibile și are o specificitate crescută. Tomografia de emisie cu pozitroni (PET), care cuantifică perfuzia și viabilitatea miocardică, este o metodă de excepție în diagnosticul IS, datorită costului ridicat și este utilizată mai ales în cercetare.

Monitorizare ambulatorie electrocardiografică (AECG) este metoda care atrage atenția asupra existenței IS, a prevalenței sale (80% din episoadele ischemice sunt asimptomatice) și a clarificat în parte mecanismele sale fiziopatologice. IS este definită la AECG ca o subdenivelare de segment ST de >1 mm cu o durată de cel puțin un minut. Deși s-a corelat în unele studii cu IS detectată prin scintigrafia de perfuzie miocardică, AECG ca metodă de diagnostic a IS are o sensibilitate și o specificitate scăzute^{9,10}.

În ultimii ani inducerea ischemiei prin stres mental a suscitat interes și a fost studiată prin diferite metode: AECG, ecocardiografie, scintigrafie de perfuzie sau PET. Stresul mental a indus IS la pacienții cunoscuți cu CI, care aveau și TECG pozitiv. IS la testul de stres mental nu s-a corelat cu severitatea bolii coronariene. La pacienții cu CI, prevalența sa a fost variabilă în funcție de metoda utilizată, de la 30% la AECG la peste 75 % la scintigrafie miocardică de perfuzie sau PET. Populația asimptomatică a avut o prevalență mai redusă a ischemiei de stres mental, de 17 % prin AECG și de 21 % prin ventriculografie cu radionuclizi. Aceasta nu pare să influențeze negativ prognosticul, în mod independent de factorii de risc¹¹.

IS va fi analizată separat la populația cu CI cunoscută și la populația asimptomatică fără boală coronară.

PREVALEȚA IS

La AECG, 40-50% din pacienții cu angină pectorală stabilă au modificări ischemice, dintre care 80% sunt asimptomatice. La TECG, peste 50% dintre pacienții cu test de efort pozitiv sunt asimptomatice. IS este prezentă la 25-30% dintre pacienții tratați cu medicamente antiischemice, la care simptomele sunt controlate, iar angina reziduală este minimă^{12,13}.

În sindroamele coronariene acute, IS este detectată la AECG la 2/3 din pacienți și persistă la 30-40% dintre aceștia, în pofida tratamentului medical agresiv¹⁴.

La pacienții asimptomatice cu infarct miocardic recent, IS a fost prezentă la AECG la 10-30% dintre aceștia¹⁵.

La pacienții revascularizați, ocluzia graftului, restenoza în stent sau pe coronara dilatată, sunt frecvent asimptomatice. Evaluarea acestor complicații se face prin metode imagistice cu stres, fie ecocardiografice, fie prin scintigrafia de perfuzie, deoarece testul de efort ECG are o sensibilitate și specificitate scăzute⁸. La pacienții revascularizați asimptomatice, se recomandă ca evaluarea să se facă la cei cu factori de risc, de exemplu diabetul zaharat.

Se poate conchide că IS este cea mai comună manifestare a bolii coronariene.

PROGNOSTICUL IS

În sindroamele coronariene acute, prezența IS la monitorizarea ECG în CCU se asociază cu creșterea morbidității și mortalității¹⁶⁻²¹.

În faza de convalescență a infarctului miocardic, prezența ischemiei miocardice asimptomatice are un prognostic similar ischemiei cu angină. Postinfarct miocardic, prezența ischemiei la TECG, simptomatice sau nu, crește mortalitatea la un an la 27% față de numai 2,1% la cei fără ischemie. Postinfarct miocardic, prezența ischemiei severe, la prag mic de efort sau apariția defectelor mari de perfuzie, reversibile, la scintigrafia miocardică de stres, cresc nivelul de risc și implică o abordare terapeutică agresivă. Deși evaluarea IS la AECG în faza de convalescență a infarctului miocardic este un predictor important pentru mortalitatea la un an, utilitatea monitorizării IS prin AECG este controversată. Testele de efort, ECG sau imagistice sunt de primă alegere, iar AECG este utilă numai când acestea nu pot fi efectuate din varii motive^{1,24,26}.

Semnificația IS în angina de efort stabilă este mai puțin clară decât în sindroamele coronariene acute. Datele prognostice obținute prin evaluarea IS la AECG sunt contradictorii. Dacă în unele studii prezența IS, mai ales la pacienți tratați corect antiischemic, crește riscul de moarte subită, alți autori contestă acest lucru. Sunt necesare noi studii pentru clarificarea acestor rezultate discordante^{15,22,23,26,30}.

Prognosticul pacienților cu angină stabilă evaluată prin TECG este mai precis stabilit. Dacă testul de efort ECG este pozitiv și apare precoce în cursul efortului, prognosticul este mai sever, indiferent de prezența simptomelor. Prezența ischemiei la scintigrafia miocardică de efort conferă pacienților cu IS un prognostic similar sau chiar mai sever în raport cu pacienții care au ischemie însoțită de angină pectorală^{1,22,23}.

Evaluarea IS înainte de chirurgia noncardiacă stratifică riscul pacienților. Evaluarea se face nu numai prin testele de efort ECG, ecocardiografice sau scintigrafice, ci și prin AECG.

IS influențează prognosticul pacienților cu cardiopatie ischemică prin mai multe mecanisme. Multiplele episoade ischemice pot induce micronecroze miocardice, apoptoză și fibroză miocardică. IS este un posibil substrat al aritmiilor ventriculare, potențial maligne. Nu în ultimul rând, IS poate reprezenta o manifestare a activării plăcii aterosclerotice (erodate, fisurate, trombozate).

TRATAMENTUL IS

Medicamentele antianginoase abolesc IS la 50% dintre pacienți și scad numărul de episoade la restul. Numeroase studii randomizate, cu un număr mic de pacienți, au arătat eficacitatea β -blocantelor și a blocantelor canalelor de calciu (Amlodipina în CAPE, Atenolol în ASIST) în raport cu placebo. Eficacitatea a fost apreciată prin EACG și/sau TECG la care a crescut pragul anginos la efort. β -blocantele în doze maxime suprimă IS la 40-50% dintre pacienți și sunt mai eficiente decât blocantele canalelor de calciu sau nitrații retard. În studiul ACIP, Atenololul a fost mai eficient decât Diltiazemul în abolirea ischemiei (47% vs 32%), iar în TIBBS, Bisoprololul a suprimat IS mai eficient față de Nifedipină LP (41% vs 15%). β -blocantele au avantajul că reduc și vârful de ischemie matinală. Asocierea β -blocantelor cu blocantele de calciu sau cu nitrații retard suprimă IS la 60-70% din pacienți²⁷.

În studiul ACIP (*Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study*) s-a analizat eficacitatea revascularizației miocardice în raport cu tratamentul medicamentos în abolirea IS. Studiul a cuprins 618 pacienți cu angină pectorală stabilă, cu IS demonstrată la AECG și la TECG și cu boală aterosclerotică coronară dovedită (cel puțin o stenoză coronariană semnificativă coronarografic). La cele trei subgrupe de pacienți, revascularizați, tratați medicamentos pentru controlul anginei și tratați medicamentos pentru controlul ischemiei, s-a evaluat eficacitatea tratamentului prin AECG la trei luni. Rezultatele au arătat superioritatea revascularizării: suprimarea ischemiei la 55% dintre cei revascularizați, față de 39% la cei tratați antianginos și de 41% la cei tratați antiischemic. Revascularizația prin pontaj a fost superioară angioplastiei (asigurând o revascularizație mai completă)²⁸.

O problemă nerezolvată este dacă reducerea IS prin tratament la pacienții cu angină pectorală stabilă și IS ameliorează prognosticul lor pe termen lung.

Rezultatele din studiul TIBET nu au demonstrat o legătură între suprimarea IS (sub Atenolol, Nifedipină sau asocierea lor) și evenimentele cardiace la doi ani.

Studiul ASIST a fost primul studiu în care un β -blocant (Atenololul) reduce IS și reduce riscul de deces, moarte subită sau infarct miocardic și angină instabilă la un an.

Rezultatele la doi ani ale studiului ACIP arată că pacienții revascularizați, care au avut o suprimare mai eficientă a IS decât celelalte două grupe de tratament medicamentos, au avut un prognostic mai bun, semnificativ, pentru mortalitate (1,1% vs 6,6% și 4,4%) și combinația de mortalitate cu infarct miocardic (23,1% vs 41,8% și 38,5%). Tratamentul medical de suprimare a ischemiei totale a fost superior, deși nesemnificativ statistic, în raport cu tratamentul strict antianginos. Rezultatele studiului ACIP nu sunt însă concludente și trebuie privite cu rezervă. Datorită numărului redus de pacienți, studiul nu a avut puterea statistică de a evalua mortalitatea. Pe de altă parte medicația antiischemică nu a fost maximală.

În studiul DANAMI, 1000 de pacienți postinfarct miocardic cu ischemie prezentă la TEGC, (53% cu IS) au fost tratați fie prin revascularizație, fie prin tratament medicamentos. La 2,4 ani nu a fost o diferență semnificativă de mortalitate, dar pacienții revascularizați au avut mai puține reinfarctări și spitalizări pentru angina instabilă. Ca și în cazul studiului ACIP, pacienții tratați medicamentos nu au primit terapie antiischemică maximală²⁹.

În aceste studii privind prognosticul IS în raport cu tratamentul, nu a fost inclusă în strategia terapeutică reducerea factorilor de risc cardiovasculari: nu s-au administrat constant hipolipemice sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Studiile cu statine au redus mortalitatea postinfarct miocardic cu 24% (Pravastatină în studiul CARE), iar mortalitatea și evenimentele cardiace majore în CI dovedită cu 30-35% (Simvastatină în 4S). Studiile cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în CI stabilă, (HOPE cu Ramipril și EUROPA cu Perindopril), au dovedit scăderea evenimentelor cardiovasculare majore și a deceselor. Aceste strategii terapeutice ar putea amâna procedura de revascularizație miocardică la pacienți cu CI stabilă.

În concluzie, studiile legate de tratamentul în IS au limite și sunt neconcludente. Reducerea ischemiei silențioase per se nu ameliorează prognosticul pacienților cu angină pectorală de efort stabilă, în mod independent de tratamentul altor factori de risc.

B. Populația asimptomatică fără CI dovedită

Detectarea și prevalența ischemiei silențioase. Prevalența IS este echivalentă cu prevalența cardiopatiei ischemice la populația fără simptome.

Detectarea anatomopatologică a bolii la persoanele decedate de cauze noncardiace și care nu erau diagnosticate cu CI a arătat o prevalență medie a bolii aterosclerotice coronare de 4,5%.

O altă modalitate de detectare a bolii ischemice este *screening*-ul persoanelor asimptomatice prin diferite metode, cu confirmarea coronarografică a bolii la cei cu teste pozitive. Metodele folosite sunt AECG, TEGC, metodele imagistice de stres (scintigrama de perfuzie, ecografia de stres) sau tomografia computerizată ultrarapidă (ultrafast electron beam CT). Uneori este utilă combinarea acestor metode pentru a depăși limitele de diagnostic determinate de sensibilitatea și specificitatea fiecărei metode în parte.

TEGC a fost utilizat în diagnosticul CI în populația generală asimptomatică, iar în numeroase studii testul pozitiv a avut confirmare coronarografică. IS a fost prezentă la TEGC la 2,5% (cu stenoze >50%) din 1390 bărbați din US Air Force și respectiv la 2,8% din 2014 bărbați într-un studiu norvegian^{31,32}.

În studiile cu control coronarografic, sensibilitatea TEGC a fost de aproximativ 68%, iar specificitatea de 77%. Dacă însă se analizează TEGC independent de rezultatul coronarografiei, sensibilitatea scade la <50%, iar specificitatea crește la >80%^{8,33}.

În *screening*-ul populației asimptomatice utilitatea TEGC este discutabilă. Datorită sensibilității scăzute, un test negativ nu exclude un eveniment cardiovascular în viitor. Pe de altă parte, rezultatele fals pozitive sunt frecvente la adulți asimptomatici, în special la femei și implică investigații suplimentare, inutile și costisitoare, inclusiv coronarografia. Într-un studiu în populația asimptomatică cu risc cardiovascular scăzut, 71% din cei cu TEGC pozitiv au avut coronarografia normală. Deoarece depistarea CI și a IS în populație depinde de riscul pe care îl are o persoană de a dezvolta boala ischemică, TEGC are beneficiul maxim la persoanele cu risc intermediar. Dacă TEGC este pozitiv, acestea vor fi incluse în grupul de risc crescut, iar tratamentul factorilor de risc poate fi intensificat. ACC/AHA⁸ nu recomandă de rutină TEGC ca *screening* la pacienții asimptomatici fără CI cunoscută. Persoanele asimptomatice cu mulți factori de risc, persoanele care doresc să efectueze un efort fizic foarte intens, care au meserii care pun în pericol sănătatea publică sau au risc de CI datorită bolilor asociate au indicație cu nivel de evidență de clasa IIb. TEGC se recomandă, cu nivel de evidență IIa, la persoanele diabetice care doresc să efectueze un efort intens^{8,36,37}.

Combinarea TEGC cu alte metode crește puterea diagnosticului. Utilizarea scintigrafiei miocardice la pacienții cu TEGC pozitiv a arătat o creștere a valorii predictive a testului de la 21% la 75% dacă s-au utilizat ambele metode, cu confirmare coronarografică. Combinarea celor două tehnici a evidențiat creșterea prevalenței ischemiei silențioase cu vârsta, de la 2,5% sub 60 ani la >10% la cei peste 70 ani.

AECG nu este indicată în *screening*-ul pacienților asimptomatici pentru IS, deoarece are o sensibilitate și

ISCHEMIA MIocardică SILENȚIOASĂ – O PROBLEMĂ ÎNCĂ ACTUALĂ?

o specificitate scăzută, chiar în diagnosticul bolii coronare multivasculare cu obstrucții >50%.

Testele de stres imagistice (scintigrafia sau ecocardiografia) pot fi utile la vârstnici (>75 ani) și la femei, (care au frecvent TEKG fals-pozitive) care sunt asimptomatici și cu risc intermediar de CI^{38,39}.

Rolul testelor de depistare a ischemiei silențioase și de inducere a ischemiei pentru evaluarea riscului cardiovascular este limitat. Cercetările ulterioare trebuie să investigheze rolul acestor metode în asociere cu evaluarea globală a riscului cardiovascular.

Prognosticul IS la pacienții asimptomatici fără CI dovedită. Semnificația prognostică a ischemiei miocardice induse prin TEKG la persoane asimptomatice reiese din numeroase studii care au urmărit prospectiv pacienții supuși testului de efort. Din cei 10 000 de subiecți asimptomatici 5 % au avut test de efort pozitiv, iar 2,5% au avut IS. Rata de evenimente anuale a fost de 0,7% la aceștia față de 0,06% la populația cu test de efort negativ. În studiul Lipid Research Clinics, riscul de mortalitate cardiovasculară a crescut de 5 ori la cei cu ischemie la testul de efort ECG, și a persistat și după ce datele au fost ajustate pentru factorii de risc și vârstă. Riscul relativ de evenimente cardiovasculare crește dacă IS se asociază cu cel puțin un factor de risc^{34,35}.

Testul de efort ECG poate aduce informații prognostice utile în stratificarea riscului la pacienții asimptomatici, legate de alți indicatori, fără referire la modificarea segmentului ST. Acești parametri sunt capacitatea funcțională, răspunsul cronotrop, frecvența cardiacă în perioada de revenire post-efort și extrasistolă ventriculară. În prezent, însă, nu există încă studii randomizate care să confirme că efectuarea de rutină a TEKG la pacienții selecționați, luând în considerare acești parametri, ar reduce riscul de deces sau evenimente cardiovasculare.

CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI ASIMPTOMATICI

Pacienții asimptomatici care au o prevalență crescută a IS sunt pacienții cu diabet zaharat tip II, cu HTA, cu insuficiență renală cronică și cu arteriopatie aterosclerotică a membrelor inferioare.

HTA și IS. Pacienții cu HTA au mai frecvent infarcte miocardice asimptomatice, descoperite ulterior pe ECG (în studiul Framingham 50% dintre femei și 35% dintre bărbați). IS poate să apară în HTA în absența bolii aterosclerotice coronare, prin scăderea rezervei coronariene, prin creșterea masei ventriculare în hipertrofia ventriculară stângă (HVS) și prin creșterea activității simpatoadrenergice. În HTA prevalența IS este de 6% la TEKG și de 11% la AECG. Prezența IS se asociază cu creșteri tranzitorii ale tensiunii arteriale și nu se corelează cu prezența HVS. IS este mai frecventă la pacienții cu HTA necontrolată

terapeutic, iar prezența sa are un prognostic nefavorabil, chiar în absența aterosclerozei coronariene. Pacienții cu HTA, IS și coronare normale au avut o rată de evenimente cardiace de 25% la 4 ani și jumătate, față de 4,6% la subiecții normotensivi^{40,41}.

Diabetul zaharat tip II (DZ). Prevalența ischemiei în DZ variază între 12-52%, cu o frecvență crescută a formelor asimptomatice. În DZ necomplicat IS are o prevalență de 12,5%. Vârsta și sexul masculin sunt factori independenți asociați cu IS. IS are o prevalență mai mare în DZ cu nefropatie (macroalbuminurie) și cu retinopatie, ca și în DZ tratat cu insulină. Unele studii au demonstrat că pacienții cu DZ și microalbuminurie au o prevalență mai mare a IS^{42,43}.

IS este mai frecventă la diabeticii cu manifestări de ateroscleroză. Peste jumătate dintre diabeticii cu arteriopatie aterosclerotică a membrelor inferioare au asociată IS, iar cei cu CI la coronarografie au o prevalență a acesteia de 2,2 mai mare⁴⁴.

Deși datele clinice sunt limitate, prognosticul persoanelor cu DZ și cu ischemie miocardică decelată la testul de efort ECG, simptomatică sau nu, este sever în raport cu ischemia fără DZ. Datorită prognosticului nefavorabil al asocierii ischemiei miocardice, simptomatice sau asimptomatice, cu DZ, sunt recomandate detectarea precoce și tratamentul ischemiei silențioase⁴⁵.

Depistarea IS în DZ este indicată în prezența altor determinări aterosclerotice (carotidiene, periferice); în prezența a cel puțin 2 factori de risc asociați DZ (HTA, dislipidemie, tutun, istoric familial de CI prematură); în prezența microalbuminuriei și a neuropatiei diabetice. Ca metodă de *screening* este de ales TEKG, deoarece are o valoare predictivă negativă ridicată: un test de efort negativ maximal exclude practic o boală coronară severă. Testele imagistice nucleare sau ecocardiografice sunt de ales atunci când TEKG nu se poate efectua sau rezultatele sale sunt neconcludente. Recent a fost publicat studiul DIAD, în care 1123 de pacienți cu DZ au fost evaluați pentru ischemie prin scintigrafie miocardică de perfuzie. 22% au avut IS, iar factorii de predicție cei mai puternici au fost durată DZ și prezența disfuncției autonome cardiace⁴⁶⁻⁴⁹.

Arteriopatia aterosclerotică a membrelor inferioare și IS. Prevalența IS la AECG la pacienți cu afectare aterosclerotică a arterelor membrelor inferioare este similară cu prevalența IS la pacienții cu CI. Prezența IS la aceștia este un predictor independent de creșterea în viitor a morbidității și mortalității cardiovasculare²².

IS și „ÎNCĂRCĂTURĂ ATEROSCLEROTICĂ VASCULARĂ TOTALĂ“

Datorită dezvoltării remarcabile a terapiilor de prevenție a bolii coronariene din ultima decadă, cercetările actuale se îndreaptă, dincolo de prevenția

REFERATE GENERALE

secundară a aterosclerozei, către identificarea pacienților cu risc înalt de a dezvolta ateroscleroza și care necesită prevenție primară.

În Conferința a V-a de prevenție a AHA, s-a discutat utilitatea testelor noninvazive de încărcare aterosclerotică, pentru prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu risc înalt de ateroscleroză. Utilitatea acestor teste rezultă din faptul că, la același nivel de expunere la un factor de risc, există o variație individuală importantă în dezvoltarea aterosclerozei. Detectarea bolii aterosclerotice subclinice poate fi utilă în a prezice cu mai mare acuratețe riscul de apariție a cardiopatiei ischemice, mai ales la pacienți cu nivel de risc cardiovascular intermediar⁵⁰.

Indicele de presiune gleznă/braț este un test simplu de diagnostic al arteriopatiei aterosclerotice a membrului inferior, cu o sensibilitate și specificitate de peste 90% în detectarea stenozelor arteriale de peste 50 % la o valoare de <0,9^{1,2}. Este util la persoane asimptomatice >50 ani, mai ales la fumători și diabetici cu nivel de risc intermediar.

Determinarea prin ecografie a grosimii intima-media a arterelor carotide, aortei și a arterelor femurale este un predictor de ateroscleroză coronariană. O grosime de >1,3 mm în mai multe segmente ale carotidei la nivelul bifurcației reprezintă un factor de risc independent de evenimente cardiace și *stroke*. Este indicat la persoane asimptomatice >45 ani cu factori clasici de risc cardiovasculari.

Cantitate de calciu de la nivelul arterelor coronare este un *marker* recunoscut de ateroscleroză coronariană. Tehnicile care au o mare sensibilitate în determinarea sa sunt: computerul tomograf spiral sau computerul tomograf cu fascicol de electroni. Deoarece severitatea aterosclerozei coronariene se corelează cu extinderea și severitatea stenozelor, un scor de calciu crescut ar trebui să se coreleze cu evenimentele cardiace ulterioare. Deoarece studiile sunt insuficiente, nu se poate preciza dacă scorul de calciu coronarian este un factor de risc independent de factorii de risc

tradiționali. Nu este recomandat de rutină în evaluarea riscului, ci selectiv, în detectarea aterosclerozei coronare avansate la pacienți cu risc cardiovascular intermediar.

Rezonanța magnetică nucleară, care are capacitatea de a caracteriza structura țesuturilor, și implicit structura plăcilor aterosclerotice la nivelul arterelor carotide, coronare și aortei, este o tehnică rezervată cercetării, promițătoare în viitor.

Evaluarea funcției endoteliale prin evaluarea vasodilatației mediate de flux la nivelul arterei brahiale este promițătoare, dar necesită standardizare și studii prospective. Nu este indicată de rutină în evaluarea riscului cardiovascular.

Aprecierea inflamației se poate face prin determinarea proteinei C reactive înalt senzitivă, care este un marker sensibil de inflamație vasculară. Această nouă metodă de evaluare a riscului cardiovascular este utilă și conferă o informație prognostică aditivă profilului lipidic. Pentru determinarea sa de rutină sunt însă necesare studii suplimentare.

În sinteză, se poate aprecia, în lumina datelor prezente, că:

IS are o mare prevalență la pacienții cu ateroscleroză coronariană:

- în detectarea IS testele de efort sunt de ales;
- prezența IS, mai ales dacă apare la efort, agravează prognosticul bolnavului, independent de prezența simptomelor;
- tratamentul medicamentos antiischemic reduce ischemia totală, dar nu sunt date suficiente ca să se afirme că se ameliorează și prognosticul;
- revascularizația miocardică, mai ales *by-pass*ul aorto-coronarian crește, supraviețuirea;
- la pacienții asimptomatici cu risc intermediar de evenimente cardiovasculare, pe lângă testele de inducere a ischemiei, evaluarea încărcării aterosclerotice vasculare totale este utilă în stratificarea riscului individual.

Bibliografie

- 1 Cohn PF. Silent Myocardial ischemia and infarction, 4th ed. New York, NY: Merck Dekker, 2000.
- 2 Conti J, Sigwart U, Grbic M, Payot M, et al.: Ischemic events during coronary artery balloon obstruction. In *Silent Myocardial Ischemia*. Springer – Verlag; 1984; 29-36
- 3 Hirzel H.O., Leutwyler R, Krayenbuehl H.P. Silent myocardial ischemia: hemodynamic changes during dynamic exercise in patients with proved coronary artery disease despite absence of angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 6: 275-284
- 4 Deanfield JE, Shea M, Ribiero P, et al. Transient ST – Segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol*. 1984; 54: 1195-1200
- 5 Selwyn AP, Fox KM, Eves M, et al. Myocardial ischaemia in patients with frequent angina pectoris. *BMJ*. 1978; 2: 1594-1596
- 6 Deedwania PC. Hemodynamic changes as triggers of cardiovascular events. *Cardiol. Clin.* 1996; 14: 229-38
- 7 Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. Exercise testing in asymptomatic adults. *Circ*. 2005; 112: 771-776
- 8 Gibbons et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing, www.acc.org
- 9 Deanfield JE, Shea M, Ribiero P, et al. Transient ST – Segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol*. 1984; 54: 1195-1200
- 10 Selwyn AP, Fox KM, Eves M, et al. Myocardial ischaemia in patients with frequent angina pectoris. *BMJ*. 1978; 2: 1594-1596
- 11 Stone P, et al. Relationship among mental stress-induced ischemia and ischemia during daily life and during exercise: the psychophysiological investigation of myocardial ischemia (PIMI) study. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1476-84
- 12 Froelicher VF, Thompson AJ, Longo MR Jr., et al. Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1976; 16: 265-276
- 13 Cohn P, Vetrovec G, Nesto R, Gerber F. The nifedipine total ischemia awareness program: a national survey of painful and painless myocardial ischemia including results of antiischemic therapy. *Am J Cardiol*. 1989; 63: 534-9

ISCHEMIA MIOCARDICĂ SILENȚIOASĂ – O PROBLEMĂ ÎNCĂ ACTUALĂ?

- 14 Langer A, Freeman M, Armstrong P. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13: 1495-1502
- 15 Deedwania P. Asymptomatic myocardial ischemia; in Crawford M „Cardiology“ ed Mosby,2004
- 16 Wilcox I, Freedman SB, Kelly D, et al. Clinical significance of silent ischemia in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1990; 65: 1313-1316
- 17 Johnson S, Mauritson D, Winniford M, et al. Continuous electrocardiographic monitoring in patients with unstable angina pectoris: identification of high – risk subgroup with severe coronary disease, variant angina, and/or impaired early prognosis. *Am Heart J.* 1982; 103: 4-12
- 18 Gottlieb S, Weisfeldt M, Ouyang P, et al. Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 756-760
- 19 Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ, et al. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart.* 1996; 75: 222-228
- 20 Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1214-1219
- 21 Bugiardini R, Pozzati P, Borghi A, et al. Angiographic morphology in unstable angina and its relation to transient myocardial ischemia and hospital outcome. *Am J Cardiol.* 1991; 67: 460-464
- 22 Cohn P, Fox K, Silent myocardial ischemia. *Circ* 2003; 108: 1263-1277
- 23 Bonaduce D, Petretta M, Lazillo T, et al. Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischaemia detected by exercise test and continuous ECG monitoring after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1991; 12: 186-193
- 24 Lager A, Minkowitz J, Dorian P, et al. Pathophysiology and prognostic significance of Holter – detected ST segment depression after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 1313-1317
- 25 Stevenson R, Ranjadayalan K, Wilkinson P, et al. Assessment of Holter ST monitoring for risk stratification in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis. *Br Heart J.* 1993; 70: 233-240
- 26 Solimene M, Ramires J, Gruppi C, et al. Prognostic significance of silent myocardial ischemia after a first uncomplicated myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1993; 38: 41-47
- 27 Haiat R, Leroy G. Angor stable et ischemie myocardique silencieuse; in «Therapeutique cardiovasculaire», Frison-Roche, 1999
- 28 Stone PH, Chaitman BR, Forman S, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol.* 1997;80: 1395-1401
- 29 Madsen JK, Grande P, Suanamaki K, et al. On behalf of the DANAMI study group. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circ* 1997;96: 748-755.
- 30 Deedwania P, Cargajal E. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circ.* 1990; 81:748-756.
- 31 Froehlicher VF, Thompson AJ, Longo MR Jr, et al.: Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1976,16:265-276)
- 32 Thaulow e., Erikssen J, Sanik L, et al. Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent ischemia and angiographically documented coronary artery disease: the Oslo ischemic study. *Am J Cardiol* 1993;72: 629-633.)
- 33 Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* 2001; 119:1576-1581.
- DIAD Wackers F, Toung L, Inzucchi S, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. *DIAD study.* *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-1961
- 34 Rautharju PM, et al. Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high-risk of future coronary heart disease: multiple risk intervention trial experience. *J Am Coll Cardiol,* 1986;8:1-10
- 35 Laukkanen JA, Kurl S, Lacca T et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle – aged men. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 72-79
- 36 Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Glodman S, Morrison D, EdsonR, Lavori P, et al :The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation and multivariable prediction. *Veteran Affairs Cooperative study in health Services #016 (QUEXTA) Study Group.* *Quantitative Exercise Testing and Angiography.* *Ann Intern Med.* 1998;128:965-974).
- 37 Hopkins JA, Leader S, Uhl GS, Hickman JR, Ficher J. Limitation of exercise – induced R amplitude changes in detecting coronary artery disease in asymptomatic men. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3: 821-826)
- 38 Uhl GS, Kay TN, Hickman JR Jr: Comparison of exercise radionuclide angiography and thallium perfusion maging in detecting coronary artery disease in asymptomatic men. *J Cardiac Rehabil* 1983,2:118-124).
- 39 Fleg JL, gerstenblith G, Zonderman AB, et al: Prevalence and prognostic significance of exercise-induced myocardial ischemia detected by scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation,* 1990;81:244-251).
- 40 Scheler S, at al. Transient myocardial ischemia in hypertensive patience. *Physiologie* 1987; 24:249-53.
- 41 Hedblad B, at al. Hypertension and ST-segment depression during ambulatory electrocardiographic recording. Results from the prospective population study „Men born in 1914“ from Malmo, Sweden. *Circ.* 2002;106:1906
- 42 Milan study on atherosclerosis and diabetes (MISAD) group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerosis risk factor in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1997;79: 134-139
- 43 Rutter WK, Wahid ST, McComb JM, Marshall SM. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:56-61
- 44 Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T, et al. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J.* 1992; 123:46-53
- 45 Tauveron I, Desbiez F, Martel-Couderc L, Thieblot P. Silent myocardial ischemia in diabetic patients, in „Vascular involvement in diabetes“, ed. Karger 2005, 599-608
- 46 Cosson E, Guimack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Prognosis for coronary stenosis in patients with diabetes and silent myocardial ischemia. *Diabetes care,* 2003;26:1313-1314
- 47 Barrett E, Ginsberg H, Parker S, et al. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care,* 1998; 21:1551-1559.
- 48 Wackers F, Toung L, Inzucchi S, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. *DIAD study.* *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-1961
- 49 American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-1559
- 50 Smith SC, Greenland P, Grundig SM. Prevention conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. *Circ.* 2000;101: 111-116

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

STUDIUL CLINIC REFERITOR LA EFICACITATEA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ÎN BOALA HIDATICĂ

Elena Popescu*, Carmen Crețu**, Simona Rădulescu**,
Anca Moldovan*, Livia Popescu*, Horia Bălan*

REZUMAT

Chistul hidatic reprezintă în multe situații un diagnostic diferențial de considerat în patologie. Până nu demult, intervenția chirurgicală a fost unica modalitate terapeutică a hidatidozei, dar în ultimii 30 ani s-au făcut multiple testări ale chimioterapiei antiparazitare. Rezultatele cele mai bune au fost obținute cu derivați benzimidazolici care au dus, în majoritatea cazurilor, la scăderea dimensiunii chisturilor și la o îmbunătățire a stării generale. Albendazolul s-a dovedit a fi cel mai eficient și are reacții secundare mai puțin semnificative. În țara noastră, Albendazolul a fost omologat în 1998 (Zentel).

Studiul de față a fost efectuat prospectiv și retrospectiv, în perioada 1997-2004, la Spitalul Clinic Colentina – Clinica de Parazitologie, pe un număr inițial de 411 pacienți cu chisturi hidatice, din care doar 300 au putut fi considerați eligibili, conform criteriilor prestabilite. Din punct de vedere epidemiologic s-au urmărit: vârsta, mediul de proveniență al pacienților, existența animalului posibil contaminat cu *Echinococcus granulosus*, localizarea inițială a chistului, numărul de chisturi inițiale, data apariției recidivelor, localizarea recidivelor, numărul intervențiilor chirurgicale, tratamentul chimioterapic cu Albendazol. În terapia medicamentoasă s-a insistat asupra momentului instituirii acesteia – pre-/post-operator – și a numărului de cure efectuate. Au fost menționate efectele terapiei asupra chistului și eventualele efecte secundare care au apărut în timpul terapiei. Întregul studiu s-a derulat după un anumit protocol. Diagnosticul a fost pus pe baza datelor imagistice: ecografii, CT, RMN și radiologice: Rx, imunologice și intraoperator. Investigațiile obligatorii efectuate fiecărui pacient au cuprins: examenul fizic general, hemograma, uree, creatinină, transaminaze hepatice, bilirubină, fosfatază alcalină, examen de urină, examen serologic: ELISA pentru detectarea anticorpilor anti-*Echinococcus granulosus*, examene ecografice – ecografie abdominală, cardiacă, examen CT, RMN. În studiul de față 209 pacienți au primit tratament combinat – chimioterapic, pre- sau post-operator plus intervenție chirurgicală. S-a obținut astfel o rată de vindecare de 62,7%. Ceilalți 91 pacienți au primit doar tratament cu Albendazol, rezultatele fiind satisfăcătoare. Din totalul pacienților tratați doar medicamentos au fost vindecați 20,87%, 46,15% au evoluat cu ameliorarea aspectelor clinico-paraclinice și 4,4% au răspuns favorabil la tratament. Efectele secundare ale terapiei medicamentoase au apărut la pacienții care au efectuat cure multiple (peste 4) și care au avut patologie asociată, mai ales hepatică.

Cuvinte cheie: chist hidatic, *Echinococcus granulosus*, eozinofilie, imagistică, Albendazol

*Spitalul Județean Ilfov „Sfinții Împărați Constantin și Elena” – Clinică Medicală II

**Spitalul Clinic Colentina – Clinica de Parazitologie

INTRODUCERE

Agentul etiologic al bolii hidatice, (sinonime: hidatidoza, echinococcoza, sau mai puțin corect, dar mult folosit: chist hidatic) este un parazit cu dimensiuni variind între 2,5-9 mm, cu corpul în formă de panglică, lat și turtit. Forma sa larvară produce boala hidatică accidental și la om.

Infecția cu *Echinococcus* poate fi în mod natural transmisă între oameni și animale, ea reprezentând o zoonoză, boală care implică o comunicare strânsă între om și animal.

Echinococcus are o mare plasticitate și de aceea poate practic ajunge în orice structură a corpului, străbătând chiar bariera hematoencefalică. În majoritatea cazurilor, embrionii se opresc în mod mecanic (aproape 60-70% din cazuri) la nivelul ficatului. În filtrul pulmonar, practic se pot opri până la 20-30% din embrioni, iar maximum 15% dintre aceștia pot pătrunde în circulația generală.

Chisturile hidatice organizate își exercită influența asupra organismului în totalitate, datorită atât a particularităților legate de parazit, cât și a rezistenței variate a gazdei atacate. Numărul de chisturi joacă și el un rol important. Cu cât numărul lor este mai mare, cu atât se consideră că infestarea este mai intensivă. Mărimea chisturilor reprezintă un parametru important. Supuse unui ritm de creștere care diferă cu vârsta și de la organ la organ, chisturile pot ajunge mai devreme sau mai târziu până la dimensiuni enorme, ce pot depăși și diametrul de 20-30 cm. Există cazuri izolate cu dimensiuni de până la 40 cm.

În România, se pare că infecția cu *Echinococcus granulosus* devine din ce în ce mai răspândită, ceea ce face din țara noastră o țară „frunțasă” între zonele cu endemicitate crescută.

Boala hidatică la om ajunge în general în atenția clinicianului dintr-un anumit motiv: disfuncția unui organ datorită compresiei, acompaniată uneori de fenomene alergice, sau alte „semnale” cum ar fi eozinofilia; descoperire accidentală prin procedee imagistice sau intervenție chirurgicală pentru alte motive; identificarea unor pacienți asimptomatici în trialuri epidemiologice în zone endemice pentru *Echinococcus* (serologie, ultrasunete). Majoritatea metodelor de diagnostic: radiografii, computer tomograf, ultrasonografie, rezonanță magnetică, pot determina localizarea, dimensiunea și proprietățile fizice (consistența) leziunilor de masă, dar în mod frecvent nu pot să precizeze natura acestor leziuni.

În conformitate cu recomandările grupului de experți în imagistică medicală a OMS, care s-au ocupat de studiul hidatidozei, indicațiile se pot rezuma astfel:

- radiologia standard este în general suficientă împreună cu tomografia convențională, dacă

tomodensitometria nu este disponibilă pentru studiul localizărilor pulmonare și osoase.

- ecografia este suficientă în 90 % din cazuri pentru localizările abdominale, mai ales hepatice. Este de asemenea utilă ca și tehnică complementară în diagnosticarea chistului cardiac, cât și pentru ghidajul puncției chistului în scop diagnostic și/sau terapeutic.
- tomodensitometria este o tehnică indispensabilă pentru localizările cerebrale, medulare. Ea este foarte utilă pentru depistarea celorlalte localizări atunci când alte metode nu au putut stabili diagnosticul.
- rezonanța magnetică reprezintă și ea o posibilitate de diagnostic, folosită mai ales în combinație cu tomografia computerizată, în special în localizările cerebrale și mediastinale.

Pacienții cu echinococcoză beneficiază, în cea mai mare parte, de tratament chirurgical. Era chimioterapie în hidatidoză a fost deschisă din anii 1970. De atunci, terapia medicamentoasă antiparazitară reprezintă fie alternativă terapeutică, fie terapie adjuvantă chirurgiei.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul de față a fost efectuat pe o perioadă de 7 ani (1997-2004) pe un număr inițial de 411 pacienți, cu chist hidatic cu diferite localizări, dintre care 111 nu au corespuns criteriilor de includere în studiu, fie că au întrerupt tratamentul, fie că nu s-au mai prezentat la control. Cei 300 pacienți rămași au fost urmăriți din punct de vedere al aspectelor epidemiologice și ale evoluției clinice în timpul și după tratament. Studiul a fost efectuat la Clinica de Parazitologie a Spitalului Clinic Colentina.

Din punct de vedere epidemiologic s-au urmărit:

- vârsta
- mediul de proveniență
- existența animalului posibil contaminat cu *Echinococcus granulosus*
- localizarea inițială a chistului
- numărul de chisturi inițiale
- data apariției recidivelor
- localizarea recidivelor
- numărul intervențiilor chirurgicale
- tratamentul chimioterapic cu Albendazol.

În terapia medicamentoasă s-a insistat asupra momentului instituirii acesteia: pre/post-operator și a numărului de cure efectuate. Au fost menționate efectele terapiei asupra chistului și eventualele efecte secundare care au apărut în timpul terapiei.

Întregul studiu a fost efectuat după un anumit protocol care a conținut în primul rând declarația de accept a pacientului de a efectua tratament cu Albendazol, precum și metodele de urmărire ale evoluției sub tratament.

EFICACITATEA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ÎN BOALA HIDATICĂ

Diagnosticul a fost pus pe baza datelor imagistice (ecografii, CT, RMN radiografii), imunologice și de asemenea, intra-operator.

Schema de tratament folosită a fost următoarea:

- Albendazol 800 mg și (11 mg/Kgc) timp de 28 zile urmat de 14 zile pauză
- pacienții sub 50 Kg au primit 15 mg/Kgc Albendazol
- începerea următorului ciclu de tratament a depins de rezultatul investigațiilor clinico-patologice.

Durata tratamentului:

- profilactic (pre/post-operator) câte un ciclu de 28 zile de Albendazol pre- și apoi post-operator
- urgențe chirurgicale: – s-a început tratamentul cât mai curând după ruperea chistului și s-au efectuat minimum 2 cicluri post-operator
- chisturile osoase și din SNC au necesitat minimum 4 cicluri.

Pacienții au fost urmăriți pentru apariția efectelor secundare și a evoluției chistului hidatic timp de 2 ani cel puțin; prin examene clinice și de laborator, efectuate la 3 luni.

Tratamentul a fost întrerupt după caz:

- după completarea ciclurilor stabilite
- la apariția efectelor adverse serioase
- la cererea pacientului
- la deteriorarea stării generale a pacientului.

De menționat că, în funcție de mărimea chisturilor, terapia a fost mai lungă sau mai scurtă. Chisturile de 5-10 mm au necesitat un tratament de aproximativ 1 an (8 cure). Eficiența terapiei a fost apreciată în funcție de dispariția semnelor clinice și a anticorpilor în timpul tratamentului, precum și de modificarea aspectului imagistic.

Lotul luat în studiu a exclus:

- femeile gravide
- persoane alergice la Albendazol sau alți compuși benzimidazolici
- persoane cu insuficiență hepatică, renală, cardiacă grave
- persoane cu epilepsie, discrazii sanguine

Au fost luați în studiu pacienți:

- supuși intervențiilor chirurgicale (pre/post operator), care au suferit intervenții chirurgicale cu fisurare sau rupere de membrană hidatică intraoperator și cu apariția diseminărilor secundare
- cu chisturi localizate în organe greu accesibile, inoperabile.

Determinarea leziunilor a fost efectuată prin metode de *screening*: leziunile pulmonare prin Rx față și profil și CT; leziunile hepatice prin eco- abdominal și CT abdominal; leziunile osoase prin Rx în două incidențe, RMN și scintigrama osoasă; leziunile SNC prin ecografie, CT și RMN.

Investigațiile obligatorii efectuate fiecărui pacient au fost: examenul fizic general, examen hematologic, biochimic, examen de urină, examen serologic- ELISA pentru detectarea anticorpilor anti-*Echinococcus granulosus*.

SCOPUL STUDIULUI

Studiul și-a propus să demonstreze eficiența tratamentului cu Albendazol, atât ca terapie adjuvantă chirurgiei, cât și ca alternativă unică.

REZULTATE

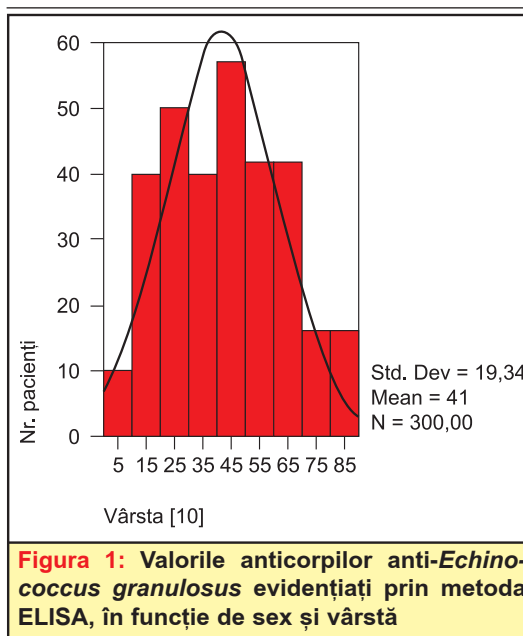
Cei 300 pacienți eligibili rămași în studiu au avut vârsta cuprinsă între 4 și 85 ani, decada cea mai afectată fiind între 40- 49 ani.

Repartiția pe sexe a fost de 127 bărbați și 173 femei, majoritatea pacienților provenind din mediul rural (58,59%). Predomină mediul rural probabil datorită frecvenței crescute a animalelor de curte și a igienei mai deficitare.

Valoarea anticorpilor anti-*Echinococcus granulosus* depistați prin metoda ELISA, la debutul studiului, a atins nivele maxime în jurul vârstei de 15 ani, cu un al doilea vârf către 55.

Atât eozinofilele, cât și VSH au variat independent de sex sau vârstă, valorile medii fiind moderate.

Cea mai frecventă localizare a chistului hidatic a fost cea hepatică, urmată fiind de cea pulmonară și mult mai rar de cea cerebrală (ca și localizare inițială). Pacienții au prezentat variate simptome și semne, în funcție de locul în care s-a cantonat larva.



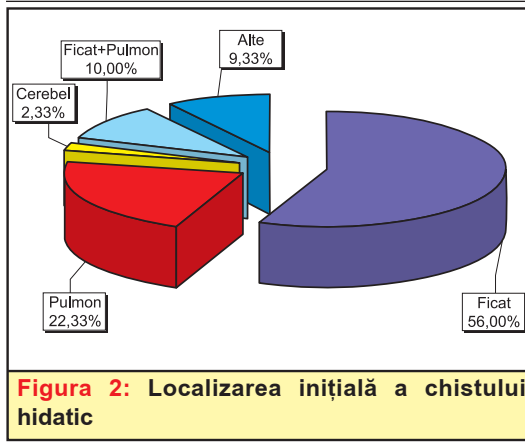


Figura 2: Localizarea inițială a chistului hidatic

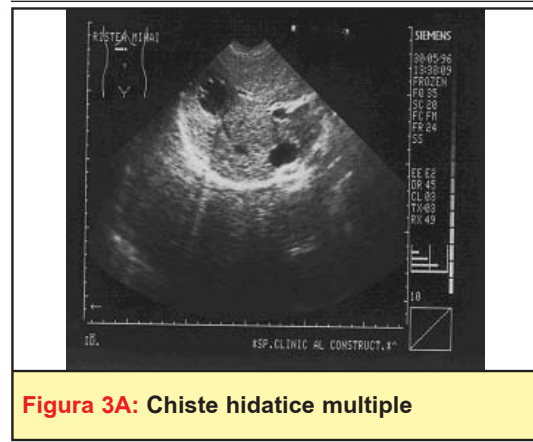


Figura 3A: Chiste hidatice multiple

Localizarea unică, mai ales hepatică și pulmonară, a fost întâlnită în 250 cazuri, iar cea multiplă în 50 cazuri. Cea mai frecventă asociere, în cazurile chisturilor cu localizare multiplă, a fost cea hepatică și pulmonară, existând însă și cazuri de hidatidoză multiviscerală (3 cazuri).

În urma studierii foilor de observații sau a dialogului cu pacientul s-a stabilit că cea mai utilizată metodă de diagnostic a fost ecografia abdominală. Acest lucru este firesc, pentru că și localizarea cea mai frecventă a hidatidozei umane este hepatică. În cazul depistării chisturilor pulmonare și /sau intratoracice în general a fost folosită radioscopia și radiografia toracică. Alte metode de depistare au fost: CT, ecografia abdominală/cardiacă și CT, examen radiologic plus CT, RMN.

Din punct de vedere al tratamentului lotul a fost împărțit în două subloturi:

- 209 pacienți au primit tratament cu Albendazol asociat tratamentului chirurgical.
- 91 pacienți au primit tratament doar chimioterapic:

S-a urmărit ecografic ± CT și RMN evoluția leziunilor sub tratament și după, precum și curba anticorpilor în evoluție, în timp. Examenelor paraclinice au fost efectuate la începutul tratamentului și la date fixe hotărâte de comun acord cu pacientul și cu medicii chirurghi.

S-a considerat succes terapeutic: dispariția și/sau descreșterea semnificativă a dimensiunilor chistului/chisturilor, sugerând absorbția/calcificarea lor în viitor. Efect nefavorabil a însemnat leziune fără semne vizibile de modificare a dimensiunilor sau a morfologiei. Evoluția ecografică a leziunilor parazitare sub tratament a fost metoda de bază folosită în acest studiu, mai ales că localizarea hepatică a bolii este cea mai ridicată.

Succesul terapeutic este susținut și de negativarea valorilor anticorpilor anti-*Echinococcus*, în evoluție titrul s-a negativat la 202 pacienți (67,3%) (Figura 5).

Dozele de Albendazol au fost ajustate în funcție de afecțiunile cronice concomitente ale pacienților, precum și de eventualele efecte secundare ușoare ale terapiei (creșteri moderate ale transaminazelor sau sindrom anemic discret). Terapia a fost întreruptă în cazul apariției hepatitei toxice.

209 pacienți au fost tratați combinat – chirurgical + medicamentos. Unii dintre ei au primit fie tratament pre-, fie post-operator, iar alții au beneficiat de terapie în sandwich (pre-operator – chirurgical – post-operator). Dacă s-au constatat recidive, pacienții au primit până la 11-12 cure de tratament .

Post-operator trei pacienți nu au primit tratament medicamentos, dar ceilalți 206 au fost tratați cu una sau mai multe cure de Albendazol.

Ca localizare a recidivei, dispoziția corespunde așteptărilor, cele mai multe recidive fiind la nivel hepatic și mult mai puțin la nivel pulmonar.

Rezultatele tratamentului combinat – chirurgical cu tratament chimioterapic antiparazitar:

- 62,7% au fost vindecați
- 19,1% s-au ameliorat. Unii dintre aceștia au fost luați în studiu în anul 2004 și nu au terminat perioada de urmărire.

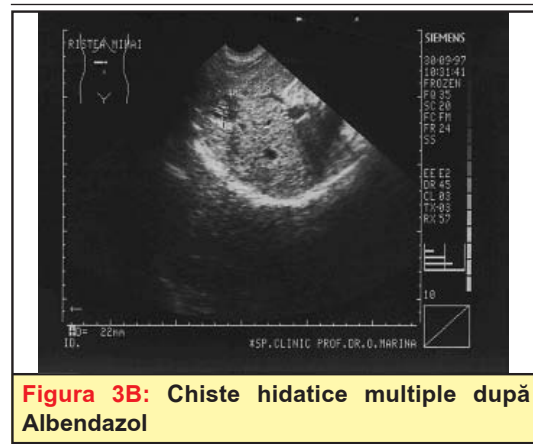


Figura 3B: Chiste hidatice multiple după Albendazol

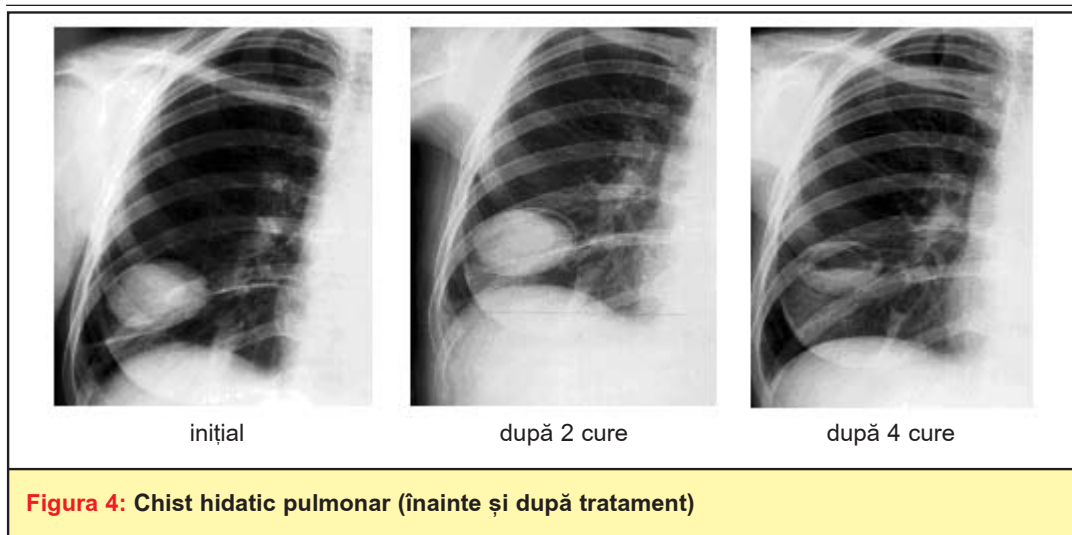


Figura 4: Chist hidatic pulmonar (înainte și după tratament)

- 9,1% au evoluat favorabil, cu scăderea dimensiunilor chisturilor și schimbarea aspectului ecografic al acestora
- un pacient a abandonat terapia postchirurgicală după 3 cure
- un pacient a prezentat agravarea simptomelor cu apariția complicațiilor – ruptură de chist hidatic hepatic în cavitatea peritoneală.

Pacienții cu mai multe intervenții chirurgicale au fost tratați mai mult timp cu Albendazol, iar cei cu una singură și fără recidive au primit tratament medicamentos doar profilactic, fie pre-, fie postoperator, fie și pre- și postoperator.

Ca reacții adverse ale tratamentului cu Albendazol la acest lot au fost întâlnite mai ales creșteri ale transaminazelor hepatice și sindrom anemic. În 149 de cazuri nu au apărut reacții adverse. Aceste efecte secundare ale terapiei medicamentoase au apărut mai ales la pacienți cu mai mult de 4 cure de Albendazol și/sau cu boli cronice asociate.

Lotul de 91 de pacienți tratați doar cu tratament chimioterapeutic a primit de la 1 la peste 10 cure, spațiate de-a lungul mai multor luni, cu pauze de 14 zile între cure, în funcție de localizare, evoluție sau număr de chisturi.

Chisturile tratate chimioterapeutic au fost unice în număr de 38, iar cele multiple 15.

Rezultatul terapiei a fost satisfăcător, luând în considerație faptul că 20,87% dintre pacienți au fost considerați vindecați și 46,15% au fost ameliorați. Calcificarea chistului în unele studii este considerată tot vindecare, dar acest lucru este încă controversat. Este interesant că nu s-au înregistrat agravări.

Reacțiile adverse au fost mai ales reprezentate de creșterile transaminazelor hepatice, alopecie și sindrom anemic. Au fost întâlnite la 34 din pacienți și toate au fost reversibile la scăderea dozei sau la creșterea intervalului de timp dintre cure. Trebuie menționat că efectele secundare au apărut la pacienți tratați cu mai mult de 4 cure.

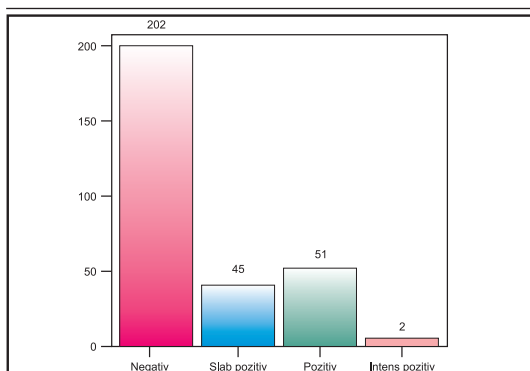


Figura 5: Evoluția anticorpilor anti-Echinococcus granulosus

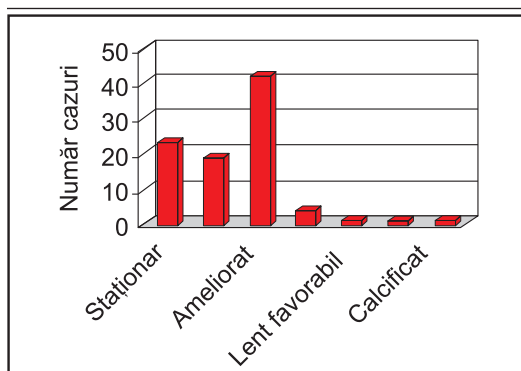


Figura 6: Rezultatele terapiei antiparazitare în lotul tratat doar chimioterapeutic

Tabelul 2: Reacții adverse ale terapiei antiparazitare la lotul al doilea

	Număr	Procent
Neprecizat	57	62,6
Creștere transaminaze	21	23,1
Alopecie	2	2,2
Greață	1	1,1
Epigastralgie	1	1,1
Creștere transaminaze	2	2,2
Șoc anafilactic	1	1,1
Cefalee	1	1,1
Leucopenie	1	1,1
Sindrom anemic	2	2,2
Creștere transaminaze, sindrom anemic	1	1,1
Alopecie, sindrom anemic	1	1,1
Total	91	100

DISCUȚII

În ultimii 20 de ani se poate considera că în țara noastră, dar și în alte țări, interesul pentru studiul bolilor parazitare a crescut. Atât la noi, cât și în anumite zone din întreaga lume numărul cazurilor de hidatidoză s-a aflat și el în creștere.

În funcție de tipul intervenției chirurgicale și de evoluția post-operatorie, perioada de spitalizare și costurile terapiei variază considerabil. În lotul studiat pacienții au necesitat în medie o perioadă de internare de 29,5 zile/caz, iar cei care au suferit intervenții chirurgicale multiple au necesitat în totalitate aproximativ 72,3 zile/caz.

Raportul femei:bărbați în literatură este considerat a fi 1:1, dar poate să varieze în regiuni endemice cum ar fi Turkana din Kenya, raportul femei:bărbați ajungând la 1,5:1 până la chiar 2:1. Rata mai mare a îmbolnăvirii la femei a fost asociată cu contactul lor mai strâns cu animalele. În studiul de față, raportul femei:bărbați a fost de 1,3:1.

Chistul hidatic este una dintre puținele parazitoze la care diagnosticul de laborator se face pe baza testului ELISA specific pentru evidențierea anticorpilor IgG anti-*Echinococcus*. Unele chisturi însă, nu produc anticorpi IgG detectabili în ser și dau astfel reacții fals negative. Chisturile cerebrale și de la nivelul ochiului, precum și chisturile calcificate nu produc, în mod frecvent, anticorpi în cantitate detectabilă. Copiii între 3 și 15 ani pot avea reacții serologice minime. Până în prezent nu există un singur test serologic standard de înaltă sensibilitate și specificitate pentru diagnosticul anticorpilor anti-*Echinococcus*.

Imagistica este considerată o metodă indispensabilă pentru diagnosticarea chistului hidatic. Ultrasonografia reprezintă diagnostic de preferință în cazul chistului hidatic hepatic. Este ușor accesibilă, raportul

cost-eficiență este favorabil și, la ora actuală, există clasificări care estimează chiar viabilitatea chistului. În prezent există clasificări ecografice ale chistului hidatic hepatic, care se folosesc în consens general. Ecografia este folosită și pentru detectarea leziunilor cardiace, dar nu există imagini caracteristice pentru chistul hidatic cardiac. În studiul nostru ecografia a fost folosită ca metodă diagnostică în 47,7% din cazuri și combinată cu alte metode în 6% din cazuri. Astfel, mai mult de jumătate din cazuri au fost diagnosticate cu ajutorul acestei metode.

Scopul tratamentului îl reprezintă eliminarea/sterilizarea membranei germinative și eliminarea efectului de masă produs prin ocuparea de spațiu într-un anumit organ. În momentul actual există 3 opțiuni de tratament: chirurgical, medicamentos, percutan (PAIR).

Tratamentul medicamentos cu benzimidazolcarbamați – Mebendazol, Albendazol – acționează prin împiedicarea aportului de glucoză către parazit, și reducerea posibilităților de supraviețuire a acestuia. Atât observațiile vechi, cât și cele moderne au arătat că chisturile multiveziculare, cele hepatice și la pacienții mai în vârstă au răspuns mai puțin bine decât chisturile univeziculare, pulmonare, sau la pacienți tineri. În studiul de față 209 pacienți au primit tratament combinat chimioterapic pre- sau post-operator plus intervenție chirurgicală. S-a obținut o rată de vindecare de 62,7%. Ceilalți 91 de pacienți au primit doar tratament cu Albendazol, rezultatele fiind satisfăcătoare. Din totalul pacienților tratați doar medicamentos au fost vindecați 20,87% și 46,2% au evoluat cu ameliorarea aspectelor clinico-paraclinice.

CONCLUZII

Studiul a urmărit aspecte epidemiologice, clinice și mai ales terapeutice, desprinzându-se următoarele concluzii:

- 1 Incidența bolii a fost mai mare la sexul feminin, raportul fiind de 173 de femei la 127 de bărbați, respectiv 1,3:1, raport care corespunde datelor din literatură.
- 2 Factorii de risc implicați au fost descoperiți în proporție de 55%, pe primul loc aflându-se câinele (50,3%). 45% din lotul total nu au putut preciza o sursă de contaminare.
- 3 Localizarea chisturilor la nivelul diferitelor organe a fost preferențială pentru ficat cu 56% din cazuri, urmată fiind de cea pulmonară – 22,3% din cazuri. Alte localizări mai frecvente au fost cele multiple – ficat + pulmon – 10% din cazuri.
- 4 Localizarea renală, cerebrală, splenică, osoasă, a fost întâlnită și ca localizare primară, neasociată cu localizarea hepatică.
- 5 Numărul chisturilor a variat între 1 (58,3%) și peste 5 (9%).

EFICACITATEA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ÎN BOALA HIDATICĂ

- 6 Din lotul studiat au avut recidive 100 de pacienți (33,7%).
- 7 Cea mai frecventă recidivă a fost întâlnită la nivel hepatic (56%) apoi la nivel pulmonar (22,3%).
- 8 Majoritatea chisturilor au fost diagnosticate ecografic și au corespuns tipului 2 și 3 din clasificarea TSN. Alte metode de diagnostic folosite au fost: radiografia standard, în 16% din cazuri, mai ales pentru localizările pulmonare și osoase și CT în 2,3% din cazuri.
- 9 Metoda ELISA pentru determinarea anticorpilor anti-*Echinococcus granulosus* a arătat titruri pozitive în momentul diagnosticării bolii în 76% din cazuri, variind între slab și intens pozitiv. Valorile au fost diferite în funcție de kit-urile folosite.
- 10 În evoluție titrul s-a negativat la 202 pacienți (67,3%) și a rămas intens pozitiv la 0,7% din pacienți (2 pacienți). Nu s-au înregistrat diferențe pe sexe sau pe grupe de vârstă, în curba valorilor anticorpilor detectați prin metoda ELISA, în evoluție.
- 11 Valorile VSH nu au fost semnificativ crescute decât la pacienții care au avut complicații (infecții, fistule).
- 12 Eozinofilia a fost moderată, puțin mai crescută în copilărie (decada 5-15 ani), și nu a avut diferențe pe sexe. În cursul tratamentului eozinofilele au scăzut dacă nu au apărut complicații.
- 13 Lotul de 209 pacienți operați (69,7% din total) a fost studiat și în funcție de numărul de inter-

venții chirurgicale suferite pentru chist hidatic, cu diferite localizări. Majoritatea au avut o singură operație, dar au existat cazuri de 4 sau chiar mai multe operații.

- 14 Pacienții au primit tratament chimioterapic cu Albendazol (după protocol prestabilit) fie pre-operator, fie post-operator sau în ambele momente (sandwich). Au primit tratament pre-operator 184 pacienți și post-operator 206.
- 15 Au fost considerați vindecați cu tratament combinat (chirurgical + medicamentos) 131 pacienți (63,6%) și ameliorați 19,4%. Un singur pacient s-a agravat dar, acesta prezenta patologie asociată hepatică.
- 16 Rezultatul terapiei a fost satisfăcător, luând în considerație faptul că 20,87% din pacienți au fost considerați vindecați și 46,15% au fost ameliorați. Calcificarea chistului a fost notată separat, deși unele studii o consideră tot vindecare. Nu s-au înregistrat agravări.
- 17 Reacțiile adverse ale tratamentului cu Albendazol au fost reprezentate mai ales de creșteri moderate ale transaminazelor (23,1%), sindrom anemic și alopecie. Acestea au fost reversibile la scăderea dozei sau la creșterea intervalului de timp între cure.

Există cale deschisă pentru perfecționarea unor metode noi de diagnostic ale chistului hidatic și ale terapiei acestuia. Din studiul efectuat reiese clar că asocierea tratamentului chirurgical cu cel medicamentos este cea mai benefică. Rămâne doar de a le perfecționa pe fiecare, pentru a ajunge la minime efecte secundare și maximă eficiență.

Bibliografie

- 1 Simona Rădulescu, Ernest A. Meyer - *Echinococcus granulosus*, Parazitologie medicală pag. 215-225, Editura ALL, București, 1994
- 2 R.C.A. Thompson - Biology and Systematics of *Echinococcus* and Hydatid Disease, chapter 1, pg.1-37, Cab International 1995
- 3 Ion Gherman - Boala hidatica (date generale), Boala hidatica pag 13-47, Ed. Medicala, Bucuresti, 1991
- 4 Johannes Eckert, Peter Deplazes - Biological, epidemiological and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern, CMR-Abstracts:Eckert and Deplazes (eds.) 17(1):107-135, 2004
- 5 Proietti S., Abdelmoumene A., Genevay M., Denys A. - Echinococcal cyst, Radiographics. 2004 May-Jun;24(3):861-5
- 6 Gottstein B., Reichen J. - Hydatid disease (echinococcosis/ hydatidosis), Clin Chest Med. 2002; 23(2):397-408,
- 7 Wenbao Zhang. Jun Li. Donald P., Mc.Manus - Concepts Immunology and diagnosis of hydatid disease, Clinical Microbiology Reviews, 18-36 Vol.16 No.1, 2003
- 8 Hanck,Cristoph - Hydatid disease – *Echinococcus granulosus* infection (Images in Hepatology), Journal of Hepatology. V 32(6), 2000
- 9 Simona Radulescu, MD, Ph D, Carmen Michaela Cretu, MD, PhD,Alexandra Maria Nascutiu, MD, R.Codreanu, MD - Secondary Hydatidosis Clinical and Epidemiological Study, Romanian Journal of Parasitic Diseases, Volume 1, number 1. 2002
- 10 David B. Lewall, Scott J. McCorkell - Hepatic echinococcal cysts: sonographic appearance and classification, Radiology 1985; 155:773-775
- 11 World Health Organization - Standardization of the ultrasound classification of hydatid cysts, Echinonet – On line version of Echinonews
- 12 Akhmedov I.G - Ultrasonic examination in diagnosis of hydatid echinococcosis, Khirurgiia(Mosk).2004;(3):18-22. Russian
- 13 K. Ben Miled-M'rad, A. Bouricha, S. Hantous, A. Zidi, I. Mestiri, S. El Hammami, H. Djilani-Horchani, H., Ghedira, D. Belhabib, L. Megdiche, A. Hamzaoui, T. Kilani - Ultrasonographic, CT, and MRI findings of chest wall hydatidosis, J Radiol 2003; 84:143-6
- 14 Elena Popescu, Balan Horia, Simona Rădulescu, Popa Aureliu - Influențe favorabile ale albendazolului în coafectări pulmonare infecțioase severe ale chistului hidatic, Info Medica nr.5/1997 pag 42
- 15 Elena Popescu, Simona Rădulescu - Două cazuri de chisturi hidatice pulmonare și hepatice complicate cu abces pulmonar - Revista română de parazitologie vol.VII nr.2/1997, pag 21-22
- 16 Suzana Elena Cilievici MD - Considerations on the diagnostic value of the Elisa Test Detecting Specific Anti-*Echinococcus granulosus* antibodies, Original report Colentina Clinical Hospital, Department of Parasitic Diseases, Bucharest, 2002
- 17 Kern P. - *Echinococcus granulosus* infection: clinical presentation, medical treatment and outcome Langenbecks Arch Surg. 2003 Dec; 388(6):413-20. Epub 2003

CONTRIBUȚII ORIGINALE

- 18 Perdomo R., Alvarez C., Monti J., Ferreira C, Chiesa A, Carbo A., Alvez R, Grauel R, Stern D, Carmona C, Yarzabel L - Principles of the surgical approach in human liver cystic echinococcosis, *Acta Tropica* .64(1-2):109-22, 1997
- 19 Daniel-Mwuambete K., Ponce-Gordo F., Torrado J., Torrado S., Cuesta-Bandera C. - Effect of two formulations of benzimidazole carbamates on the viability of cysts of *Echinococcus granulosus* in vivo - *Parasite*. 2003 Dec;10(4):371-3
- 20 Bruttenschoen K., Schorcht P, Reuter S, Kern P, Carli Buttenschoen D, Bruns D. - Surgical treatment of hepatic infections with *echinococcus granulosus*, *Gastroenterol*. 2004 Oct; 42(10):1101-8
- 21 Erzurumlu K, Hokelek M, Gonlusen L, Tas K, Amanvermez R. - The effect of albendazole on the prevention of secondary hydatidosis, *Hepatogastroenterology* 2000; 47:247-250
- 22 Todorov T, Mechkov G, Vutova K, Georgiev P, Lazarova I, Tonchev Z, Nedelkov G. - Factors influencing the response to chemotherapy in human cystic echinococcosis, *Bulletin of the World Health Organization*, 70(3):347-58, 1992
- 23 Luchi S, Vincenti A, Messina F, Parenti M, Scasso A, Campatelli A. - Albendazole treatment of human hydatid tissue, *Scandinavian journal of Infectious Diseases*. 29(2):165-7, 1997
- 24 Horton R.J. - Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 year of experience {review} - *Acta Tropica* 64(1-2) 79-93, 1997
- 25 Rosenblatt J.E. - Anti parasitic agents, *Mayo Clin Proc*, 74(11):1161-75, 1999
- 26 Okelo K.B., Hagos B., NG'ang'a J.N., Ogeto J.O. - Pharmacokinetics of albendazole in children with hitadid disease, *East African Medical Journal*. 70 (10):643-5, 1993
- 27 Radu R.Codreanu MD - Results of the medical treatment of secondary hydatidosis, *Romanian Journal of Parasitic Diseases*, Volume 1; number 2.2002
- 28 Lawn S.D, Bligh J, Craig P.S, Chiodini P.L. - Human cystic echinococcosis: evaluation of post-treatment serologic follow-up by IgG subclass antibody detection - *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004 Mar; 70(3):329-35
- 29 Chai J, Menghebat, Wei J, Deyu S, Bin L, Jincuo S, Chen F, Xiong L, Yiding M, Xiuling W, Dolikun, Guliber, Yanchun W, Fanghua G, Shuhua X. - Observations on clinical efficacy of albendazole emulsion in 264 cases of hepatic cystic echinococcosis, *Parasitol Int.* 2004 Mar;53(1):3-10
- 30 Romig T. - Beobachtungen zur zystischen Echinokokkose des Menschen im Turkana - Gebiet, Kenia, Dissertation, Faculty II, University of Hohenheim, 1990
- 31 Gottschall D.W, Theodorides V.J, Wang R. - The metabolism of benzimidazole antihelmintics, *Parasitology Today* 1999, 115-124

STRESUL OXIDATIV LA BOLNAVII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESEȚIALĂ

Alexandru Câmpeanu, Mihaela Leuștean, R. Olinescu, T. Nanea

REZUMAT

Participarea stresului oxidativ (SO) în dezvoltarea, progresia și apariția complicațiilor cardiovasculare ale HTA este în curs de elucidare. Evaluarea parametrilor compușilor plasmatici prooxidanți (lipid-peroxizii plasmatici – LPx și indicele de stimulare a polimorfonuclearelor – IS) și antioxidanți (grupările tiolice -SH) și capacitatea antioxidantă totală - AO) a fost efectuată la 118 bolnavi cu HTA esențială cu sau fără complicații cardiace și la un grup de control format din 15 persoane sănătoase care nu erau tratați cu medicație antihipertensivă și antioxidantă. La bolnavii cu HTA, LPx au fost semnificativ mai mari comparativ cu lotul de control ($4,62 \pm 1,5 \mu\text{mol/l}$ vs $2,47 \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,00001$) atât la bolnavii cu sau fără complicații ($4,87 \pm 1,64 \mu\text{mol/l}$ vs $4,2 \pm 1,35 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,003$). IS a crescut semnificativ la bolnavii hipertensivi ($44 \pm 11,5$ vs $24,39 \pm 2,75$, $p < 0,00001$), indiferent dacă au sau nu complicații ($43 \pm 11,4$ vs $45,21 \pm 12,55$, $p = 0,00007$). Valorile medii ale grupărilor SH au fost semnificativ mai scăzute la bolnavii cu HTA ($342,17 \pm 62,79 \mu\text{mol/l}$ vs $413 \pm 11,49 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,00001$), atât la cei cu complicații, cât și la cei fără complicații ($357,92 \pm 57,99 \mu\text{mol/l}$ vs $332,39 \pm 80,46 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,02$), variațiile concentrațiilor AO fiind asemănătoare ($15,97 \pm 2,54 \text{ UI}$ vs $23,71 \pm 1,34 \text{ UI}$, $p < 0,00001$). Rezultatele obținute sugerează că hipertensiunea arterială este o boală cu un stres oxidativ ubiquitar și continuu, caracterizat prin creșterea importantă a concentrației radicalilor liberi ai oxigenului produși de leucocitele activate, precum și de scăderea compușilor antioxidanți plasmatici probabil prin consumul lor. Datele sugerează că stresul oxidativ este un factor important implicat în apariția și progresia hipertensiunii arteriale și apariția complicațiilor.

Cuvinte cheie: stres oxidativ, hipertensiune arterială, lipid-peroxizi plasmatici, radicali liberi de oxigen, antioxidanți

Clinica de Medicină Internă, Spitalul
Clinic Caritas, „Acad. N. Cajal” U.M.F.
„Carol Davila” București

INTRODUCERE

Stresul oxidativ (SO), definit ca imbalanța dintre producția excesivă de radicali liberi de oxigen (RLO) și mecanismele de apărare antioxidative ale organismului, este implicat în apariția modificărilor patologice ale sistemului cardiovascular produse de fumat, hipercolesterolemie, diabet zaharat și s-a observat recent și în cele determinate de hipertensiunea arterială (HTA)^{1,2}.

Studii experimentale efectuate pe diferite modele animale de hipertensiune arterială, cum sunt hipertensiunea spontană, hipertensiunea renovasculară³, hipertensiunea indusă de acetatul de deoxicorticosteron și de hipertensiune asociată cu obezitate⁴, au arătat că HTA se asociază cu prezența SO. Creșterea SO determină oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) implicate în apariția disfuncției endoteliale, formarea și activarea plăcilor de aterom și disfuncția, apoptoza și necroza celulei miocardice.

Cercetările clinice din ultimii ani au evidențiat că SO este prezent la bolnavii hipertensivi și poate fi implicat în dezvoltare aterosclerozei și a altor leziuni ale organelor țintă⁵, dar puține studii au evaluat importanța acestui factor în apariția HTA și dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare.

Obiectivul acestui studiu este de a determina concentrațiile parametrilor sanguini ai SO la bolnavii cu HTA esențială cu sau fără complicații cardiovasculare.

METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 118 de bolnavi cu HTA esențială (clasificarea ESH-2003) având vârsta medie de 61,3 ani (40-68 ani), care nu au fost tratați cu cel puțin două săptămâni înainte de înrolare. Nu au fost incluși în studiu bolnavi fumători, cu boli renale sau hepatice severe, cei cu infecții acute sau cei care au fost tratați cu substanțe antioxidante (vitamina C, vitamina E, seleniu, preparate comerciale antioxidante, Carvedilol). Rezultatele au fost comparate cu cele obținute la 15 subiecți sănătoși cu vârsta medie 55,6±4,2 ani (grup C).

Măsurarea presiunii arteriale

Presiunea arterială a fost măsurată dimineața între orele 8:00 și 10:00, după 5 minute de repaus într-un mediu liniștit, cu bolnavul în poziție semișezândă, utilizând un sfîgmomanometru cu mercur, după recomandările Societății Britanice de Hipertensiune. Presiunea arterială sistolică (TAS) a fost determinată de faza I Korotkoff, presiunea arterială diastolică (TAD) de faza V Korotkoff.

Determinarea parametrilor stresului oxidativ

Recoltarea a 10 ml sânge pe heparină a fost făcută dimineața, după minimum 8 ore de la ultima masă (à jeun). Sângele a fost centrifugat 10 minute la 3000 rpm

și la 4°C și plasma s-a refrigerat la -20°C până la efectuarea determinărilor. Lipid-peroxizii (LPx) au fost determinați prin reacția cu acidul tiobarbituric după metoda Duthie⁶, valorile fiind exprimate în μmol/l. Indicele de stimulare al PMN (IS), definit ca raportul dintre leucocitele activate și neactivate, a fost determinat prin chemiluminescență cu ajutorul unei camere de scintilație Beckman LS 3801, conform metodei Olinescu⁷. Grupările proteice tiolice (SH) au fost măsurate prin metoda Ellman modificată de Albini și exprimate în μmol/l, capacitatea antioxidantă totală a plasmiei (AO) a fost determinată prin chemiluminescența și exprimată în unități arbitrare folosind ca standard acidul ascorbic⁸.

Determinările biochimice (colesterolemia totală, HDL-colesterolul și glicemia serică) au fost efectuate cu ajutorul kiturilor automate, folosind un *autoanalyzer* Du Pont (SUA).

Bolnavii au fost examinați clinic, electrocardiografic, ecocardiografic și s-a investigat fundul de ochi pentru stadializarea hipertensiunii arteriale.

Analiza statistică. Rezultatele au fost raportate ca valori medii ± deviația standard și au fost analizate statistic folosind metoda ANOVA, determinându-se testul STUDENT pentru valori perechi, limita de confidență fiind de 95%. Au fost considerate semnificative valorile p mai mici de 0,05.

REZULTATE

Caracteristicile bazale ale lotului studiat

Din cei 118 de bolnavi cu HTA esențială (grup HTA total), 35 nu au avut complicații (grup HTA-C), iar 83 au prezentat diferite complicații cardiovasculare (grup HTA+C). Bolnavii cu HTA+C au avut angină pectorală stabilă (72 cazuri), infarct miocardic vechi (9 cazuri), hipertrofie ventriculară stângă (23 cazuri) și insuficiență cardiacă (8 cazuri).

Caracteristicile bazale ale lotului studiat sunt prezentate în **Tabelul 1**.

Valorile medii ale TAS au fost semnificativ mai mari la bolnavii cu HTA+C (159,2±53,1 mmHg) și HTA-C (156,1±21,9 mmHg) față de lotul de control (129,6±10,0 mmHg) (p <0,001). Valorile medii ale TAD au fost semnificativ mai mari la cei cu HTA-C (92,9±11,4 mmHg) și la cei cu HTA+C (89,9±18,5 mmHg) față de lotul de control (79,1±6,2 mmHg) (p <0,001) (**Tabelul 1**).

Modificările parametrilor stresului oxidativ

Variațiile parametrilor prooxidanți:

Valorile medii ale LPx au fost semnificativ mai mari la cei 118 bolnavi hipertensivi (HTA total) comparativ cu lotul de control (4,62±1,5 μmol/l vs 2,47±0,23 μmol/l, p <0,00001) (**Tabelul 2, Figura 1**).

STRESUL OXIDATIV LA BOLNAVII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

Concentrația LPx a fost mai scăzută la bolnavii din lotul HTA-C comparativ cu grupul total ($4,2 \pm 1,35 \mu\text{mol/l}$ vs $4,62 \pm 1,5 \mu\text{mol/l}$, $p=0,04$) și comparativ cu lotul HTA+C ($4,87 \pm 1,64 \mu\text{mol/l}$ vs $4,62 \pm 1,5 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,003$).

IS a fost semnificativ mai crescut la bolnavii cu HTA total comparativ cu lotul de control ($44 \pm 11,5$ vs $24,39 \pm 2,75$, $p < 0,00001$) (Tabelul 2, Figura 1). IS a fost semnificativ mai scăzut la cei din lotul HTA-C comparativ cu lotul HTA+C ($43 \pm 11,4$ vs $45,21 \pm 12,55$, $p = 0,00007$).

Variațiile parametrilor antioxidanți:

Valorile medii ale grupărilor-SH au fost semnificativ mai mici la întreg lotul de bolnavi cu HTA (HTA total) comparativ cu cele observate la grupul C ($342,17 \pm 62,79 \mu\text{mol/l}$ vs $413 \pm 11,49 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,00001$) (Tabelul 2, Figura 2). Grupul HTA+C a avut un nivel al grupărilor SH plasmatică semnificativ mai mic comparativ cu HTA-C ($357,92 \pm 57,99 \mu\text{mol/l}$ vs $332,39 \pm 80,46 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,02$).

Valorile medii ale AO ale grupului HTA total au fost semnificativ mai mici comparativ cu lotul C ($15,97 \pm 2,54 \text{ UI}$ vs $23,71 \pm 1,34 \text{ UI}$, $p < 0,00001$) (Tabelul 2, Figura 2). Valorile AO au fost semnificativ mai crescute la grupul HTA-C comparativ cu bolnavii din HTA+C ($16,96 \pm 2,18 \text{ UI}$ vs $15,37 \pm 3,59 \text{ UI}$, $p = 0,00005$) sau cu lotul HTA total ($16,96 \pm 2,18 \text{ UI}$ vs $15,97 \pm 2,54 \text{ UI}$, $p = 0,02$).

risc (ex. fumat, hipercolesterolemie, diabet zaharat). HTA reprezintă un factor de risc major pentru morbiditatea și mortalitatea de cauză cardiovasculară. Riscul se dublează pentru fiecare creștere a TA cu 20/10 mmHg aparând o creștere continuă a acestuia de la valorile ale presiunii arteriale de aproximativ 115/70 mmHg, indiferent de vârstă.

În dezvoltarea și evoluția complicațiilor hipertensiunii arteriale (HTA) intervin, pe lângă mecanismele hemodinamice și multipli factori neurohormonali, metabolici, genetici, hemocoagulanți, inflamatori și stresul oxidativ care contribuie la apariția și progresia remodelării vasculare și cardiace, disfuncția arterială jucând un rol important.

Menținerea unei funcții endoteliale normale este strict dependentă de balanța dintre nivelul de superoxizi și eliberarea de oxid nitric^{11,12}.

Evaluarea parametrilor plasmatici ai statusului oxidativ la 118 de bolnavi cu HTA esențială cu sau fără complicații cardiovasculare a evidențiat că hipertensiunea arterială se asociază cu prezența unui stres oxidativ important, caracterizat pe de o parte prin creșterea RLO, precum și prin scăderea importantă a mecanismelor plasmatică de apărare antioxidantă, indiferent dacă bolnavii aveau sau nu complicații (Tabelul 2).

Rezultatele obținute arată că lipidperoxizii au fost în concentrații de aproximativ două ori mai mari în plasma bolnavilor hipertensivi comparativ cu lotul de control ($4,62 \pm 1,5 \mu\text{mol/l}$ vs $2,47 \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,00001$), (Tabelul 2, Figura 1), sugerând existența unei activități oxidative crescute la toți bolnavii hipertensivi. Rezultatele obținute sunt în concordanță cu alte studii recente, care au evaluat prezența produșilor de oxidare lipidică la bolnavii cu hipertensiune arterială esențială¹⁴⁻¹⁸. Redon și colab.¹⁶ studiind compușii de peroxidare lipidică și de oxidare a ADN-ului genomic și mitocondrial, raportul dintre glutathionul redus și cel oxidat și superoxid dismutaza, cata-

DISCUȚII

Istoria naturală a HTA se caracterizează prin dezvoltarea progresivă a remodelării vasculare și cardiace și apariția hipertrofiei ventriculare stângi, a bolii coronariene ischemice, a infarctului miocardic acut și în final a insuficienței cardiace în raport cu mărirea valorilor presiunii arteriale și asocierea altor factori de

Tabelul 1: Caracteristicile bazale ale lotului de studiu

	HTA-C	HTA+C	C	p
Număr bolnavi	35	83	15	
Vârsta (ani)	$62,2 \pm 4,9$	$61 \pm 3,8$	$55,6 \pm 4,2$	$>0,05$
Sex (B/F)	13/22	30/53	6/9	
TA sistolică (mmHg)	$156,1 \pm 21,9$	$159,2 \pm 53,1$	$129,6 \pm 10,0$	$<0,001$
TA diastolică (mmHg)	$92,9 \pm 11,4$	$89,9 \pm 18,5$	$79,1 \pm 6,2$	$<0,001$
Diabet zaharat	2	15	0	
HVS	0	23	0	
Angina pectorală	0	72	0	
Infarct miocardic vechi	0	9	0	
Insuficiența cardiacă	0	8	0	
Colesterol total (mg%)	$231,42 \pm 40,95$	$224,08 \pm 43,56$	$216,3 \pm 33,1$	$>0,05$
HDLcolesterol (mg%)	$51,72 \pm 10,42$	$50,71 \pm 10,23$	$47,5 \pm 9,9$	$>0,05$
Glicemie (mg%)	$109,5 \pm 19,55$	$109,23 \pm 10,97$	$100,3 \pm 9,8$	$>0,05$

Tabelul 2: Valorile parametrilor SO la bolnavii hipertensivi studiați

	LPx ($\mu\text{mol/l}$)	IS (%)	SH ($\mu\text{mol/l}$)	AO (UI)
C	2,47 \pm 0,23	24,39 \pm 2,75	413 \pm 11,49	23,71 \pm 1,34
HTA-C	4,2 \pm 1,35*	43 \pm 11,4*	357,92 \pm 57,99*	16,96 \pm 2,18*
HTA+C	4,87 \pm 1,64*	45,21 \pm 12,55*	332,39 \pm 80,46*	15,37 \pm 3,59*
HTA total	4,62 \pm 1,58*	44 \pm 11,5*	342,17 \pm 62,79*	15,97 \pm 2,54*

p < 0,00001

laza și glutatation peroxidaza din sângele periferic și din celulele mononucleare periferice au constat că cei 69 bolnavi hipertensivi studiați prezentau un stres oxidativ caracterizat prin producerea excesivă a LPx de către celule mononucleare circulante activate și reducerea mecanismelor antioxidante, asemănător cu datele remarcate în studiul nostru.

De asemenea, Maggi și colab.¹⁷ au constat că concentrația de malondialdehidă, marker al RLO, este mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială comparativ cu un grup de control, iar Lip și colab.¹⁸ constată la bolnavii cu hipertensiune moderată sau severă că nivelele plasmatice ale lipid-peroxizilor au fost semnificativ crescute față de lotul de control, fără a fi diferențe semnificative statistic între cele două grupuri.

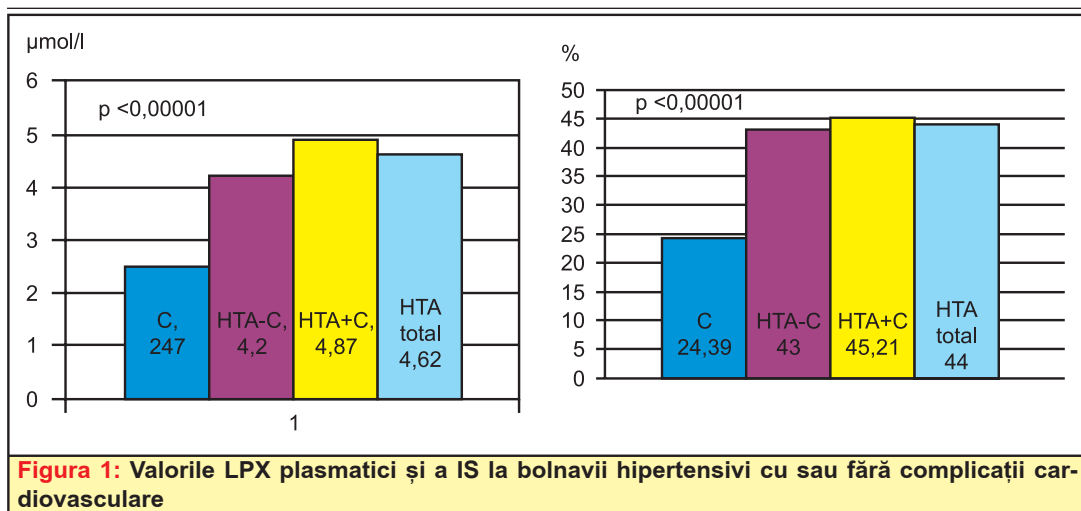
Pierdomenico și colab.¹³, studiind concentrațiile plasmatice ale LPx și ale vitaminelor C și E, au arătat că bolnavii hipertensivi nondipper prezintă o producție crescută de RLO și scăderea antioxidanților fiziologici, considerând că persistența valorilor crescute ale presiunii arteriale timp de 24 ore determină apariția unui important stres oxidativ care accentuează infiltrarea LDL în peretele arterial, ca și apariția LDL-ului

oxidat cu rol în dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. Aceste constatări sugerează că stresul mecanic arterial determinat de valorile constant crescute ale presiunii arteriale ar putea fi implicat în apariția RLO, probabil prin mai multe mecanisme (disfuncție endotelială, activare leucocitară s.a.), dar un studiu recent care a inclus 229 bolnavi nu a putut evidenția prezența unei corelații semnificative între concentrațiile plasmatice ale LPx și valorile presiunii arteriale⁵.

Rezultatele obținute în studiul nostru arată că SO este un proces prezent la toți bolnavii cu HTA esențială, indiferent dacă aceștia au sau nu complicații (Tabelul 2). Datele arată că bolnavii hipertensivi care au dezvoltat complicații au avut concentrații semnificativ mai mari ale LPx plasmatice și valori semnificativ mai mici ale capacității antioxidante totale și a grupărilor tiolice comparativ cu bolnavii hipertensivi fără complicații.

Concentrația lipid-peroxizilor a fost semnificativ mai scăzută la bolnavii hipertensivi care nu au avut complicații cardiace comparativ cu lotul de bolnavi cu hipertensiune complicată (4,2 \pm 1,35 $\mu\text{mol/l}$ vs 4,87 \pm 1,64 $\mu\text{mol/l}$, p = 0,04) (Tabelul 2, Figura 1), iar indicele de stimulare leucocitară a fost semnificativ mai scăzut la bolnavii hipertensivi fără complicații comparativ cu cei care au prezentat complicații cardiovasculare (43 \pm 11,4 vs 45,21 \pm 12,55, p = 0,00007) (Tabelul 2, Figura 1). Aceste rezultate demonstrează rolul important pe care îl au RLO în inducerea unor modificări biologice care contribuie la apariția leziunilor peretelui vascular și ale organelor țintă (boala cardiacă ischemică, infarct miocardic, hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă, boală cerebrovasculară).

Studiile recente^{27,28} au arătat că în sângele periferic al bolnavilor cu hipertensiune arterială există o producție crescută de RLO care sunt numai parțial anihilate de sistemele de apărare antioxidativă. Excesul de RLO acționează la nivelul membranelor celulare și

**Figura 1: Valorile LPX plasmatice și a IS la bolnavii hipertensivi cu sau fără complicații cardiovasculare**

STRESUL OXIDATIV LA BOLNAVII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

produc distrucția oxidativă a acizilor grași polinesaturați, mecanisme importante ale apariției leziunilor celulare mediate de către RLO. Acest proces inițiat prin extracția atomilor de hidrogen din acizii grași polinesaturați duce la apariția radicalilor acizilor grași care reacționând cu oxigenul formează dioxiradicali ai acizilor grași. Acești produși intermediari reacționează în continuare cu lipidele și cu alte componente celulare (proteine, acizi nucleici) facilitând transferul de electroni și formarea RLO și perpetuarea reacțiilor distructive ale membranelor și moleculelor celulare. Procesul se termină prin formarea unui produs stabil, malondialdehida sau prin reducerea enzimatică a lipidperoxizilor de către glutatation peroxidaza – enzimă anti-oxidantă proteică.

Indicele de stimulare a leucocitelor polimorfonucleare, *marker* al activării acestora și al formării de RLO a fost semnificativ crescut la cei 118 de bolnavi cu hipertensiune arterială studiați în raport cu lotul martor (**Tabelul 2, Figura 1**). Studiile anterioare au arătat că PMN sunt o sursă importantă de RLO în infecții și în inflamațiile ischemice. Creșterile concordante ale indicelui de stimulare și ale lipid peroxizilor plasmatici, markeri ai prezenței RLO, sugerează că activarea PMN ar putea fi unul dintre mecanismele implicate în creșterea RLO și dezvoltarea SO în hipertensiunea arterială. PMN sunt activate de către catecolamine, angiotensina II, endotelina și de către citokinele proinflamatorii. (TNF, IL-6)^{27,29}. Observațiile evidențiate în studiul efectuat de noi sunt asemănătoare cu cele ale altor cercetători, arătând că activarea PMN are un rol important în apariția și întreținerea HTA^{14,16,27,28}. Yasunari și colab.^{14,15} studiind prin flow-citometrie stresul oxidativ din celulele polimorfonucleare și mononucleare circulante ale bolnavilor cu hipertensiune arterială esențială comparativ cu un lot de control normotensiv au constatat că stresul oxidativ a fost semnificativ crescut, iar Redon și colab.¹⁶ au evidențiat rolul important al celulelor mononucleare sanguine în apariția LPx la bolnavii hipertensivi.

Aderarea leucocitară, în special a PMN activate la peretele vascular poate avea consecințe severe ca eliberarea de RLO care pot promova procesele de ateroscleroză și tromboză²³ și Weijenberg și colab.²² au demonstrat că PMN pot avea rol decisiv în apariția și evoluția ocluziei arteriale. Formarea intracelulară crescută de RLO la nivelul monocitelor determină creșterea expresiei moleculelor de adeziune la nivelul suprafețelor celulare, ca markeri ai inflamației și dezvoltarea aterosclerozei²⁸.

Împotriva agresiunii distructive a RLO, organismul a dezvoltat o rețea antioxidantă complexă la nivelul mitocondriilor (superoxid dismutaza pentru reducerea oxigenului la apă oxigenată), citosolului (sistemul glutatation pentru reducerea apei oxigenate la apă) și al membranei (vitamina E – scindarea acizilor

grași)²⁹. Abilitatea de a crește apărarea antioxidantă poate fi suficientă pentru a proteja vasele de nivelele joase ale stresului oxidativ, dar când producția de RLO este excesivă, mecanismele compensatorii sunt ineficiente și apar tulburări funcționale și structurale importante.

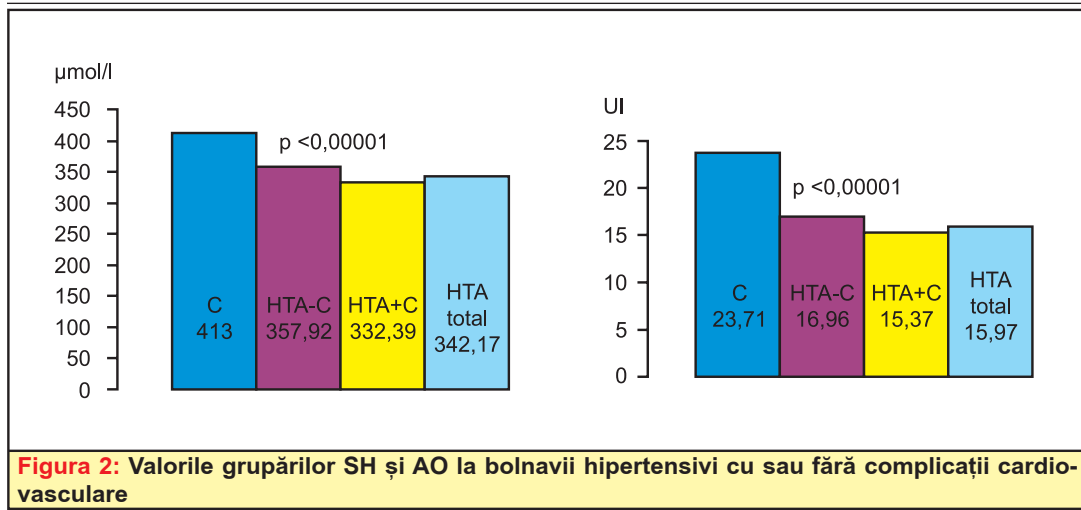
Datele obținute în acest studiu au arătat că în HTA există o reducere importantă a mecanismelor antioxidative, demonstrată de nivelul scăzut al gupărilor tiolice și a activității antioxidante totale a plasmiei. Grupările tiolice plasmatiche au fost semnificativ scăzute comparativ cu lotul de control sănătos, la fel ca și capacitatea antioxidantă totală a plasmiei (**Tabelul 2, Figura 2**). Studiile anterioare au sugerat că scăderea grupărilor tiolice și a glutatationului reflectă creșterea lipid-peroxizilor plasmatici, martori ai creșterii RLO.

Studii experimentale și clinice care au evaluat activitatea antioxidantă și produșii de peroxidare au arătat că în HTA există o cantitate excesivă de RLO și o reducere importantă a activității antioxidante atât în sânge, cât și în alte sisteme celulare^{24,25}, cum sunt celulele endoteliale ale peretelui vascular²⁶ sau celulele circulante sanguine^{14,16}, observații în concordanță cu cele obținute în studiul prezentat.

Rezultatele obținute au arătat că mecanismele plasmatiche de apărare antioxidantă sunt semnificativ reduse la bolnavii hipertensivi care au complicații cardiovasculare față de cei fără complicații (**Tabelul 2**). Nivelele grupărilor plasmatiche SH au fost semnificativ mai mici comparativ cu lotul de bolnavi hipertensivi fără complicații cardiace ($p = 0,02$), pentru că valorile AO să fie semnificativ mai crescute la bolnavii hipertensivi fără complicații cardiace comparativ cu bolnavii cu complicații ($p = 0,00005$) (**Figura 2**).

Scăderea mai importantă a activității antioxidante totale la bolnavii cu HTA cu sau fără complicații sugerează o participare largă a compușilor antioxidanți enzimatici sau nonenzimatici datorită probabil unei stimulări importante și prelungite determinate de RLO și diminuării capacității de intervenția grupărilor tiolice, considerate ca principalul compus care intervine în creșterea RLO. Aceste constatări sugerează că pentru a evita dezvoltarea HTA și a complicațiilor cardiovasculare este probabil necesar ca pe lângă terapia antihipertensivă să fie administrate bolnavilor hipertensivi și substanțe antioxidante care să limiteze apariția RLO și să substituie compușii antioxidanți.

Importanța tot mai mare pe care o au RLO în patologia diferitelor stări patologice, ridică problema găsirii unor markeri ai stresului oxidativ care să fie reproductibili și pertinenti, iar metoda lor de determinare să fie ușor repetabilă și să permită monitorizarea evoluției acestor parametri sub influența tratamentului. Aceste deziderate duc la măsurarea markerilor pentru RLO în sângele periferic sau la nivelul celulelor circulante, deși încă nu este stabilită o corelație clară între parametrii RLO dintre celulele



peretelui vascular și celulele circulante. În studiul prezentat, markerii stresului oxidativ au fost determinați în sângele periferic total, în timp ce alte studii au evaluat acești markeri la nivelul celulelor mononucleare^{16,19} sau polimorfonuclearelor circulante^{14,15}, considerându-se că inflamația are un rol important în leziunile oxidative vasculare. Cu toate acestea, în acest moment încă nu se știe ce tipuri celulare din sângele periferic reflectă cel mai bine stresul oxidativ al peretelui vascular²⁰.

Un mare număr de metode au fost utilizate pentru evaluarea stresului oxidativ în sistemele biologice. Metodele utilizate în acest studiu au evaluat compoziții antioxidanți și produșii de oxidare lipidică, markeri ai stresului oxidativ sistemic. Toate metodele folosite sunt standardizate în măsurarea stresului oxidativ din sânge, cu un coeficient scăzut de variabilitate intrametodă.

CONCLUZII

În sinteză, datele studiului actual și a altor studii clinice și experimentale anterioare sugerează că în HTA stresul oxidativ este un fenomen ubiquitar, continuu, determinat de o multitudine de factori mecanici, inflamatori, neurohormonali, metabolici, genetici și de mediu implicați în dezvoltarea disfuncției endoteliale, formării și activării plăcii de aterom și în remodelarea arterială și cardiacă, fenomene implicate în apariția complicațiilor cardiovasculare ale HTA. Rezultatele sugerează că SO pare a fi un factor important implicat în apariția, dezvoltarea și progresia complicațiilor și este necesar ca la terapia antihipertensivă convențională de scădere a valorilor presiunii arteriale să se asocieze o terapie antioxidantă adecvată și eficientă.

Bibliografie

- Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation* 1991; 84: 1420-1425
- Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis?. *Circulation* 2002; 105: 2107-2111
- Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Portel M, Krier JD, Schwartz RS, Napoli C, Romero JC. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 541-546
- Dobrian AD, Schriber SD, Khraibi AA, Prewitt RL. Pioglitazone prevents hypertension and reduces oxidative stress in diet-induced obesity. *Hypertension* 2004;43:48-56
- Mihaela Leuștean. Modificările stresului oxidativ și ale agregabilității plachetare în hipertensiunea arterială esențială. Implicațiile terapiei antihipertensive (teza de doctorat) U.M.F. „Carol Davila”, București, 2005
- Duthie GC, Morrice PC, Ventresca PG, MeLay JS. Effects of storage iron and time of day on indices of lipid peroxidation in plasma from healthy volunteers. *Clin Chim Acta* 1992;206:207-213.
- Kummerov FA, Olinescu RM, Fleischer L, Handler B, Shinkareva SV. The relationship of oxidized lipids to coronary artery stenosis. *Atherosclerosis* 2000; 149:181-190.
- Popov I, Lewin G. On the measurement of the antioxidant capacity of blood plasma. *Z.Klin.Med.* 1998; 43: 1663-1666
- Zhao H, Joseph J, Zhang H, et al. Synthesis and biochemical applications of a solid cyclic nitron spin trap: a relatively superior trap for detecting superoxide anions and glutathyl trap. *Free. Radio.Biol. Med.* 2001;31:599: 599-606.
- Hearse DJ, Manning AS, Downey TM, et al. xantine oxidase:a critical mediator of myocardial injuryduring ischemia and reperfusion? *Acta Physiol Scand (Suppl)* 1986;548:65-78.
- Sanders SP, Bassett DJ, HarrisonSJ, et al. Measurements of free radicals in isolated, ischemic lungs and lung mitochondria. *Lung* 2000;178:105-118
- Bilenko MV. Ischemia and reperfusion of various organs: injury, mechanics, methods of prevention and treatment. Nova Science Pub. Inc., Huntington, NY 2001
- Pierdomenico SD, Constantini F, Bucci A, De Cesare D, Bucciarelli T, Cucurullo F, Mezzetti A. Blunted Nocturnal Fall in Blood Pressure and Oxidative Stress in Men and Women with Essential Hypertension. *AJH* 1999;12:356-363
- Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Yoshikawa J. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reactive protein. *Hypertension* 2002; 39:777-780.
- Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Watanabe T, Yoshikawa J and Asada A Effects of carvedilol on oxidative stress in polymorphonuclear and mononuclear cells in patients with essential hyperten-

STRESUL OXIDATIV LA BOLNAVII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

- sion. The American Journal of Medicine Vol 116, Issue 7, 1 April 2004, Pages 460-465
- 16 Redon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, Saez GT. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. Hypertension. 2003;41:1096-1101
- 17 Maggi E, Marchesi E, Ravette V, Martignoni A, Finardi G, Bellomo G. Presence of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in essential hypertension: a biochemical signature of an enhanced in vivo low-density lipoprotein oxidation. J Hypertens 1995;13:129-138
- 18 Lip GY, Edmunds E, Nuttall SL, Landray MJ, Blann AD, Beevers DG. Oxidative stress in malignant and non-malignant phase hypertension. J Hum Hypertens. 2002;16:333-336.
- 19 Saez G, Tormos C, Giner V et al. Factors related to the impact of antihypertensive treatment in antioxidant activities and oxidative stress by-products in human hypertension. Am J Hypertens 2004;17: 809-816.
- 20 Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. Hypertension. 2003;42:1075-1081.
- 21 Griffiths NR, Moller L, Bartosz G, Bast A, Bertoni-Freddari C, Collins A, Cooke M, Haenen G, Hoberg AM, Loft S, Lunec J, Olinski R, Parry J, Pompella A, Poulsen H, Verhagen H, Astley SB. Biomarkers. Mol Aspects Med. 2002; 23: 101-208
- 22 M.P. Weijnenberg; E.J.M. Feskens; D. Kromhout. White Blood Cell Count and the Risk of Coronary Heart Disease and All-Cause Mortality in Elderly Men. ATVB 1996;16:499-503
- 23 Kummerov FA, Olinescu RM, Fleischer L, Handler B, Shinkareva SV. The relationship of oxidized lipids to coronary artery stenosis. Atherosclerosis 2000; 149:181-190.
- 24 McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. Hypertension. 1999; 34: 539-545
- 25 Kerr S, Brosnan MJ, McIntyre M, Reid JL, Dominiczak AF, Hamilton CA. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. Hypertension. 1999; 33:1353-1358
- 26 Orié NN, Zidek W, Tepel M. Reactive oxygen species in essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Hypertens. 1999; 12: 1169-1174
- 27 David M. Pollock. Endothelin, Angiotensin, and Oxidative Stress in Hypertension. Hypertension 2005 45: 477-480.
- 28 Yoshihiro Taniyama and Kathy K. Griendling. Reactive Oxygen Species in the Vasculature: Molecular and Cellular Mechanisms. Hypertension 2003 42: 1075-1081
- 29 Ferrari R., Agnoletti L., Ceconi C. Endothelial Dysfunction in Congestive Heart Failure: Effects of Carvedilol. Heart Failure Reviews 1999;4:53-64.



RO-NEXIUM 11005

Puterea de a te Protejea

AstraZeneca 

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

www.gastrosource.com


Nexium[®]
esomeprazol

INTERESAREA CORONARIANĂ ÎN ANEVRIȘMUL DE VENTRICUL STÂNG POST INFARCT MIOCARDIC

V. Greere*, I.I. Bruckner**, I. Țintoiu*, V. Goleanu*,
M. Iacob*, Florina Pinte*, Mariana Greere***, Anda Bujor*,
S. Dumitrescu*, Lavinia Grama*

REZUMAT

Introducere: Aneurismele dobândite de VS au drept etiologie boala coronariană aterosclerotică și infarctul miocardic într-o proporție covârșitoare (>95%). Aneurismul de VS postinfarct miocardic este o arie bine delimitată, distinctă, cicatriceală, fibroasă, transmurală care din punct de vedere funcțional este akinetică sau diskinetică.

Obiectivul studiului: S-a analizat circulația coronariană la un lot de 157 bolnavi cu aneurism de ventricul stâng post infarct miocardic internați și tratați în Centrul Clinic de Urgență de Boli Cardiovasculare al Armatei în perioada 1998-2004. Importanța afectării coronariene este considerată ca decisivă pentru decizia terapeutică în majoritatea cazurilor.

Material și metodă: Au fost incluși în studiu pacienți cu infarct miocardic în antecedente și cu cu aneurism de ventricul stâng akinetic sau diskinetic – detectat inițial echocardiografic care au fost ulterior investigați invaziv prin ventriculografie stângă și coronarografie. Au fost excluși din studiu pacienții cu imagine suboptimală la explorarea 2DEcho, la care nu au putut fi identificate cele 16 segmente. Pacienții au fost evaluați clinic urmărindu-se fenomenele de insuficiență cardiacă (clasele funcționale NYHA I-IV) și simptomatologia anginoasă (clasificarea anginei pectorale I-IV după Societatea Canadiană de Cardiologie - CCS).

Au mai fost introduși în evaluarea clinică și alți parametri precum: tulburările de ritm, accidentul vascular cerebral și diferite interesări aterosclerotice: periferice și/sau carotidiene. Au fost identificați factorii de risc coronarian majori: fumat, dislipidemie, HTA precum și prezența diabetului zaharat sau a altor afecțiuni conexe. EKG și radiografia cord pulmon au fost efectuate și interpretate după criterii standard pentru fiecare bolnav. S-a efectuat de rutină ecocardiografia transtoracică (M/2D, Doppler) și în cazuri selecționate ecocardiografia transesofagiană.

Pivotul în precizarea diagnosticului de aneurism de VS și aprecierea extensiei afectării circulației coronariene a fost explorarea invazivă: ventriculografia stângă și coronarografia.

Rezultate: Din analiza fenomenului ocluziv coronarian de la nivelul fiecărui segment coronarian și localizarea AnVs a rezultat că pentru aneurismele antero-laterale și apicale, leziunile din segmentul II al LAD sunt dominante (58%), iar în cele apicale de asemenea segmentul II al LAD este cel mai afectat (50%). Pentru aneurismele antero-laterale, am constatat că sunt interesate numai segmentele I și II și nu sunt leziuni în segmentul III. În aneurismele postero-inferioare, segmentele II și III ale RCA sunt cel mai afectate pe când Cx și segmentul I al RCA sunt interesate fără semnificație importantă. Gradele de colateralitate studiate de noi (TGMP) dovedesc că perfuzia colaterală este săracă sau absentă în orice localizare a aneurismului de VS. Gradul 0 și 1 sunt cel mai frecvent întâlnite în toate localizările aneurismale, dar mai bine exprimate în AnVs de dimensiuni mari: antero-apical (80%), antero-lateral și apical (75%), pe când în cele apicale, inferioare, gradul de colateralitate 2 și 3 sunt mai frecvente (55%).

Concluzii: În aneurismele mari, leziunile coronariene sunt severe (ocluzie și stenoze >80%) și au localizări proximale (origine, segm. I), iar în cele medii și mici localizările sunt în segmentele II și III. Sărăcia circulației colaterale reprezintă elementul fundamental pentru geneza aneurismului de VS post IM.

Cuvinte cheie: aneurism ventricular, infarct miocardic, coronarografie, echocardiografie

*Centrul Clinic de Urgență de Boli Cardiovasculare al Armatei

**Spitalul Clinic Colțea, Clinica Medicală

***Spitalul Clinic Colțea, Secția A.T.I.

INTRODUCERE

Anevrismul de VS postinfarct miocardic este o arie bine delimitată, distinctă, cicatriceală, fibroasă, transmurală, virtual lipsită de țesut muscular, în care aspectul fin trabeculat al suprafeței endoventriculare este înlocuit cu țesut fibros, iar din punct de vedere funcțional este akinetică sau diskinetică¹.

Aneurismele adevărate de VS pot fi dobândite^{2,4-9} și congenitale^{2,10,11}.

Aneurismele dobândite au drept etiologie boala coronariană aterosclerotică și infarctul miocardic într-o proporție covârșitoare (>95%)^{2,7}.

Anevrismul de VS postinfarct miocardic se poate instala fie lent, insidios (în cursul fazelor de granulație și cicatrizare) sau brusc (expansiunea infarctului sau aneurismul acut); această ultimă eventualitate este întâlnită mai rar.

Aneurismele cardiace implică cel mai adesea VS, cele de ventricul drept fiind rare, iar cele atriale excepționale¹³.

Cea mai frecventă este localizarea antero-laterală, lângă apex (85 sau 88%)³, urmată de cea posterioară (5-10%), lângă baza cordului și cea laterală (<5%), în zona obtuză marginală.

Aproximativ 50% din aneurismele posterioare sunt aneurisme false, în timp ce marea majoritate a aneurismelor antero-laterale și apicale sunt aneurisme adevărate.

Arterele coronare, în majoritatea cazurilor, sunt afectate aterosclerotic, întâlnindu-se fie leziuni univascular, fie afectare extensivă multivasculară.

Cel puțin 80% din aneurismele de VS postinfarct miocardic au leziuni coronariene.

Dintre pacienții care au suferit rezecție de aneurism clasic de VS sau de diferite cicatrici, mai puțin de jumătate au leziuni stenotice numai pe artera descendentă anterioară.

Cel mai adesea este prezentă boala aterosclerotică coronariană multiplă.

Diferențele în definirea aneurismului de VS se pot datora și discrepanței dintre prevalența afectării unisau tri-coronariene, diferitelor surse (clinice, chirurgicale sau postmortem) sau selecției cazurilor. Un pacient cu o leziune univasculară supraviețuiește mai degrabă unui infarct miocardic acut în raport cu un pacient care are o boală multivasculară, și o șansă mai redusă de a apărea într-o statistică chirurgicală.

ADA (artera descendentă anterioară) a fost implicată în 98% din cazuri, ea fiind ocluzionată în 83% din cazuri. Trunchiul comun al coronarei stângi („left main“) a fost interesat în 6,4% din cazuri (jumătate din cazuri cu ocluzie). Artera coronară dreaptă și artera circumflexă, precum și ramurile acestora, au prezentat leziuni stenotice în aproximativ 2/3 din cazuri¹.

În literatură se citează însă și cazuri de aneurism de VS la care coronarografia evidențiază coronare epicardice permeabile^{10,12,14-17}. O angiografie coronariană normală nu exclude dezvoltarea unui aneurism de VS, chiar de dimensiuni mari, cu localizări tipice¹⁴.

Alteori, leziunile coronariene rămân necunoscute, pacienții decedând în așteptarea coronarografiei¹⁸.

Diagnosticul pozitiv al aneurismului de VS post infarct miocardic implică date clinice furnizate de anamneză și examen fizic care se coroborează cu cele paraclinice: neinvazive (ECG, Radiografie cord-pulmon, ecografie cardiacă, explorări izotopice și CT+RMN în cazuri speciale) și mai ales invazive (cateterism cardiac, ventriculografie stângă și coronarografie).

Diagnosticul diferențial cel mai important este cu pseudoanevrismul.

Explorarea invazivă reprezintă standardul de aur pentru evaluarea funcției VS și aprecierea extensiei leziunilor coronariene deoarece furnizează informații privitoare la:

- funcția VS globală și segmentară
- volume VS
- FE
- DC și IC
- PTDVS
- gradul HTP și presiunea în CP
- prezența și severitatea insuficienței mitrale asociate
- identificarea zonei aneurismale (localizare, mărime)
- existența și extensia leziunilor coronariene aterosclerotice

Este indispensabilă pentru o decizie terapeutică corectă și complexă.

OBIECTIVUL STUDIULUI

S-a analizat circulația coronariană la un lot de 157 bolnavi cu aneurism de ventricul stâng post infarct miocardic internați și tratați în Centrul Clinic de Urgență de Boli Cardiovasculare al Armatei în perioada 1998-2004.

Importanța afectării coronariene pentru decizia terapeutică este considerată ca decisivă în majoritatea cazurilor.

MATERIAL ȘI METODĂ

Criteriile de includere în studiu au presupus pacienți:

- de sex masculin sau feminin cu vârsta >20 ani;
- infarct miocardic în antecedente;
- aneurism de ventricul stâng akinetic sau diskinetic detectat inițial echocardiografic;
- ventriculografie stângă și coronarografie.

INTERESAREA CORONARIANĂ ÎN ANEVRIȘMUL DE VENTRICUL STÂNG POST INFARCT MIOCARDIC

Au fost excluși din studiu pacienții cu imagine diagnostică suboptimală la explorarea 2DEcho, la care nu au putut fi identificate cele 16 segmente (după ASE-American Society of Echocardiography).

Pacienții au fost evaluați clinic insistându-se asupra fenomenelor de insuficiență cardiacă (clasele funcționale NYHA I-IV) și a simptomatologiei anginoase (clasificarea anginei pectorale I-IV după Societatea Canadiană de Cardiologie - CCS).

Au fost introduși în evaluarea clinică și alți parametri precum: tulburările de ritm, accidentul vascular cerebral, diferitele interesări aterosclerotice: periferice și/sau carotidiene.

Au fost identificați factorii de risc coronarian majori: fumatul, dislipidemia, HTA, diabetul zaharat, alte afecțiuni conexe (BPCO, insuficiența renală etc.).

ECG și radiografia cord-pulmon au fost efectuate și interpretate după criteriile standard pentru fiecare bolnav.

S-a efectuat de rutină ecocardiografia transtoracică (M/2D, Doppler) și în cazuri selecționate echocardiografia transesofagiană.

Investigațiile biochimice au fost cele uzuale.

Decisive în precizarea diagnosticului de anevrism de VS și aprecierea extensiei afectării circulației coronariene au fost: ventriculografia stângă și coronarografia.

REZULTATE

Repartiția pe sexe a arătat în lotul studiat, predominanța sexului masculin în raport cu cel feminin. (Figura 1).

Decada de vârstă cea mai afectată a fost 51-60 ani urmată de 61-70 ani (Figura 2).

Tabloul clinic a fost dominat de fenomenele de ICC și angină pectorală, apărute fie izolat, fie asociate.

O mică parte din pacienți au fost asimptomatici sau au prezentat embolii periferice (Tabelul 1).

Factorii de risc și afecțiunile conexe au fost dominate de HTA, DZ, fumat, dislipidemii. Au fost reținute cazuri care au avut afectări arteriale aterosclerotice și în alte teritorii: periferice și carotidiene (Tabelul 2).

În ceea ce privește localizarea, cele mai frecvente anevrisme au fost întâlnite antero-lateral și apexian în raport cu cele localizate în porțiunea postero-infero-bazală (Figura 3).

Întregul lot de bolnavi studiați (157 pacienți) a fost analizat coronarografic și ventriculografic încercând să se individualizeze VRAn (vas responsabil de anevrism), leziunile coronariene concomitente, precum și participarea celorlalte vase coronariene la structura de viabilitate miocardică sau cu risc de ocluzie.

AnVS apical a prezentat interesarea coronariană identificată angiografic: LAD; Cx; CD; RI (ram intermediar).

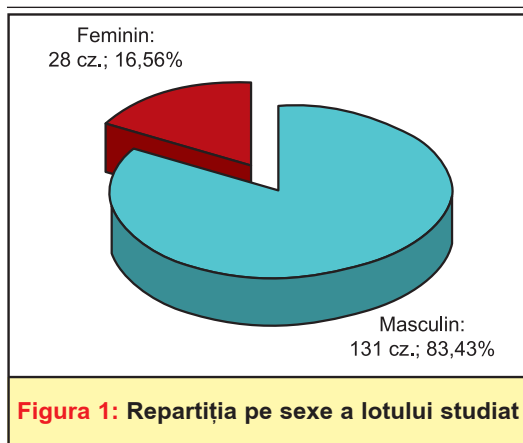


Figura 1: Repartiția pe sexe a lotului studiat

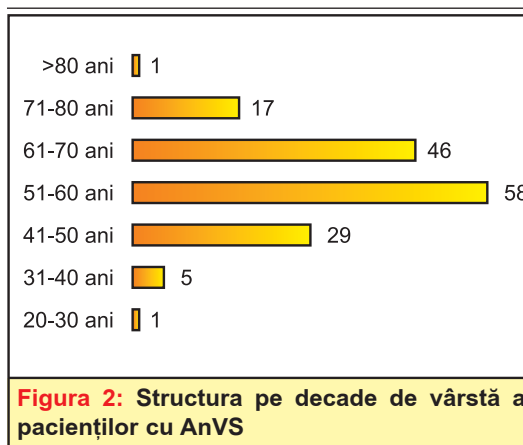


Figura 2: Structura pe decade de vârstă a pacienților cu AnVS

În studiul nostru leziunea uni-coronariană ocluzivă (LAD) a fost dominantă ca frecvență, dar am întâlnit și interesarea multicoronariană. Interesarea uni-, bi-, tri-coronariană și de trunchi principal coronarian este prezentată în funcție de localizarea AnVS (Figura 4).

Întâlnind leziuni coronariene multiple în analiza spectrului coronarografic din AnVS am încercat să determinăm gradul de stenoză și ocluzie coronariană în funcție de localizarea anevrismului. Astfel, în AnVS

Tabelul 1: Simptomatologia bolnavilor cu anevrism de VS

Tabloul clinic	% (nr. pacienți)
Angină pectorală clasa III/IV	31,84% (50p)
ICC fără angină	19,74% (31p)
ICC și angină clasa III/IV	17,83% (28p)
ICC și angină clasa I/II	9,55% (15p)
Angină clasa I/II	5,73% (9p)
Tulburări de ritm + altă simptomatologie	8,28% (13p)
Trombembolism periferic	1,91% (3p)
Asimptomatic	5,09% (8p)

Tabelul 2: Factorii de risc și alte interesări patologice analizate în lotul studiat (157 pacienți)

Infarct miocardic	100% (157p)
Diabet zaharat	19,74% (31p)
HTA	32,48% (51p)
Obezitate	14,64% (23)
Fumat	33,12% (52p)
AVC	10,19% (16p)
Vasculopatii periferice	9,55% (15p)
Diminuarea funcției renale (creatinină >2 mg%)	11,46% (18p)
Aritmii ventriculare	12,73% (20p)
Insuficiență respiratorie	59,87% (94p)
Embolie periferică	1,91% (3p)

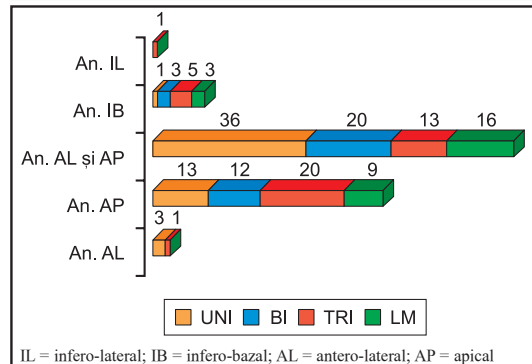


Figura 4: Interesarea uni-/multi-coronariană în funcție de localizarea AnVS

apical ocluzia și stenoza >80% în teritoriul LAD au fost dominante (Figura 5).

Afectarea peretelui anterior și a apexului în localizările antero-apicală, antero-laterală și apicală ale AnVS a fost de asemenea dominată de ocluzia LAD, dar și al RCA (right coronary artery).

Ocluzia RCA a fost cel mai frecvent întâlnită atât în localizarea anevrismală infero-bazală, cât și în cea infero-laterală (Figura 6).

Analizând leziunile ocluzive și stenozele de diferite grade pe întregul lot de bolnavi am constatat că fenomenul ocluziv reprezintă 131 leziuni (41%), iar stenozele semnificative reprezintă de asemenea procent important (Figura 7).

Repartiția acestei leziuni pe arterele coronariene implicate și neimplicate în dezvoltarea AnVS este prezentată în Figura 8.

Am studiat ocluziile coronariene pe fiecare vas important și am analizat perfuzia colaterală după criteriile TGMP, obținând în funcție de localizarea ventriculografică a AnVS următoarele date prezentate pe număr de pacienți: (Figura 9).

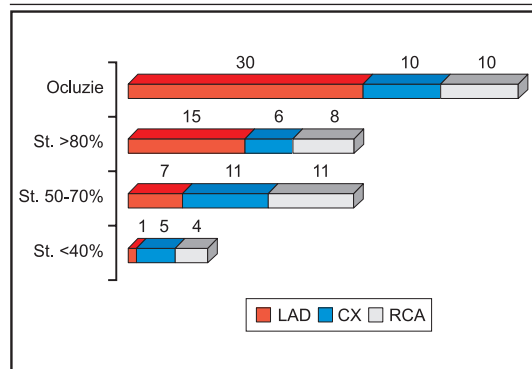


Figura 5: Gradul de stenoză și interesare coronariană în AnVS apical

Localizarea segmentară a leziunii responsabile de AnVS

Structura arborelui coronarian este împărțită pe 3 segmente pentru fiecare ramură (LAD, Cx, RCA): bazal (I), mediu (II) și apical (III).

Am încercat să analizăm fenomenul ocluziv coronarian de la nivelul fiecărui segment coronarian și să

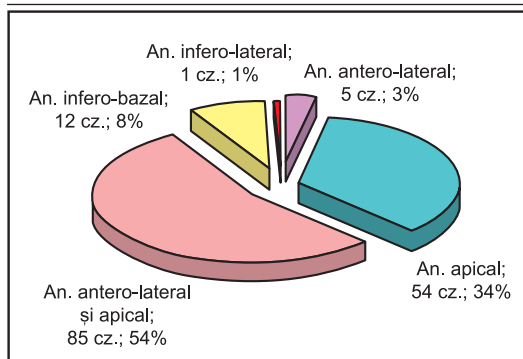


Figura 3: Localizarea anevrismelor de VS post IM

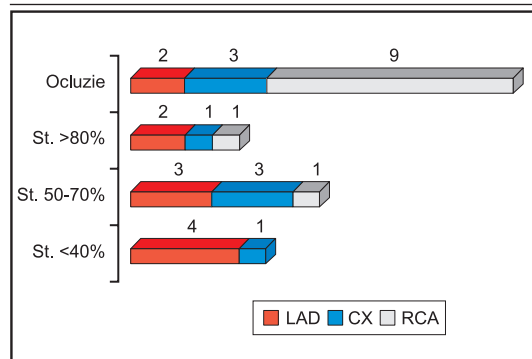


Figura 6: Aneurismele infero-bazale și spectrul coronarografic

INTERESAREA CORONARIANĂ ÎN ANEURISMUL DE VENTRICUL STÂNG POST INFARCT MIOCARDIC

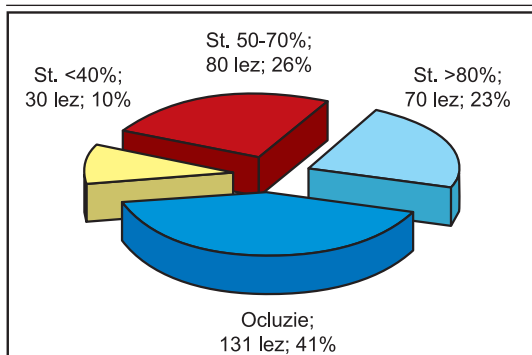


Figura 7: Leziunile coronariene evaluate în toate localizările de AnVS

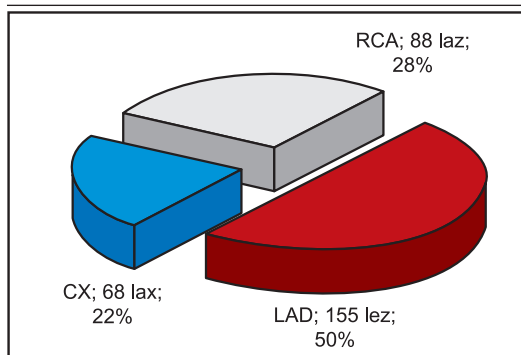


Figura 8: Repartiția leziunilor pe arterele coronariene implicate în AnVS și neimplicate

determinăm localizarea AnVS în funcție de segmentul coronarian afectat pornind de la raționamentul fiziopatologic că leziunea coronariană distală (segmentul III) determină dezvoltarea unui AnVS de dimensiuni mai mici, pe când interesările de segment I și II produc AnVS de dimensiuni medii și mari. Astfel, pentru

anevrismele antero-laterale și apicale, leziunile din segmentul II sunt dominante (58%) (Figura 10), pentru cele apicale (Figura 11) de asemenea, segmentul II al LAD a fost cel mai afectat (50%). Nu am întâlnit diferențe importante din analiza pe celelalte segmente comparativ cu aneurismele mari antero-laterale (Figura 12).

AnVS apical				
Ram coronarian	LAD	Cx	RCA	
	30	10	10	
Grad TMPG				
0	17	1	0	
1	2	1	2	
2	9	5	6	
3	2	3	2	

AnVS antero-apical				
Ram coronarian	LAD	Cx	RCA	
	85	15	31	
Grad TMPG				
0	55	1	15	
1	10	10	8	
2	17	3	7	
3	3	1	1	

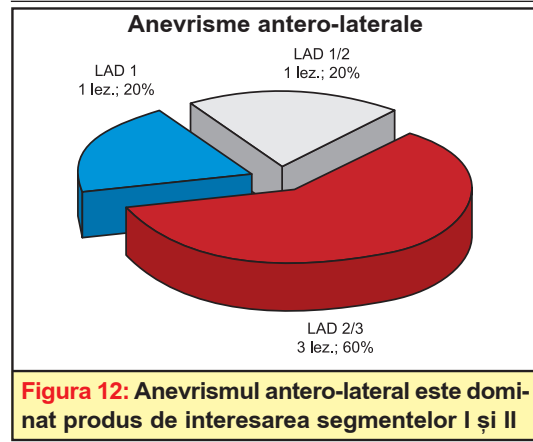
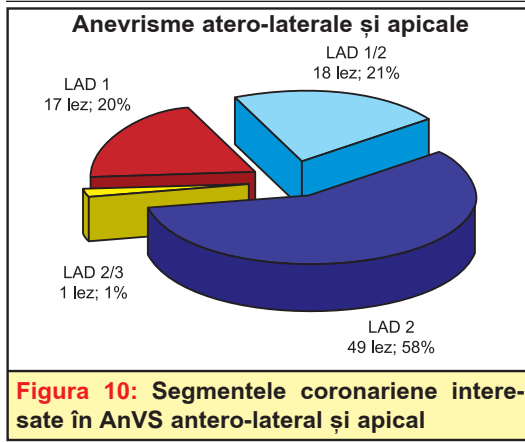
AnVS antero-lateral și apical				
Ram coronarian	LAD	Cx	RCA	
	48	1	10	
Grad TMPG				
0	36	0	0	
1	9	0	1	
2	2	1	8	
3	1	0	1	

AnVS antero-lateral				
Ram coronarian	LAD	Cx	RCA	
	5	1		
Grad TMPG				
0	4	0	0	
1	1	0	0	
2	0	1	0	
3	0	0	0	

AnVS infero-bazal				
Ram coronarian	LAD	Cx	RCA	
	2	3	9	
Grad TMPG				
0	0	0	6	
1	1	2	2	
2	1	1	1	
3	0	0	0	

AnVS infero-lateral				
Ram coronarian	LAD	Cx	RCA	
	1	1	0	
Grad TMPG				
0	1	1	0	
1	0	0	0	
2	0	0	0	
3	0	0	0	

Figura 9: Localizarea aneurismelor ventriculare stângi, ocluzia coronariană și gradul TMPG de perfuzie colaterală (după C. M. Gibson Circulation 2004, 109, 25, 3101)



Pentru aneurismele anterolaterale, am găsit numai interesarea segmentelor I și II și nu a leziunilor în segmentul III (Figura 12).

În aneurismele postero-inferioare segmentele II și III ale RCA au fost cele mai afectate, pe când Cx și segmentul I al RCA nu a fost interesat (Figura 13).

Severitatea leziunilor coronare responsabile de AnVS

În funcție de vascularizația coronariană a ventriculului stâng am considerat fenomenul ocluziv și cel de stenoză semnificativă ca fiind responsabil de aneurism și am analizat acest aspect pe localizările aneurismale.

Astfel, pentru AnVS apical, ocluzia de LAD și stenozele semnificative în acest teritoriu au fost cele mai frecvente (Figura 14).

În localizarea antero-laterală și apicală, ca și în cea antero-laterală, elementul ocluziv al LAD și al stenozelor semnificative de la acest nivel pot fi considerate leziuni responsabile de aneurism (Figurile 15, 16).

Pentru aneurismele inferioare, ocluzia RCA și stenozele semnificative de la acest nivel pot fi consi-

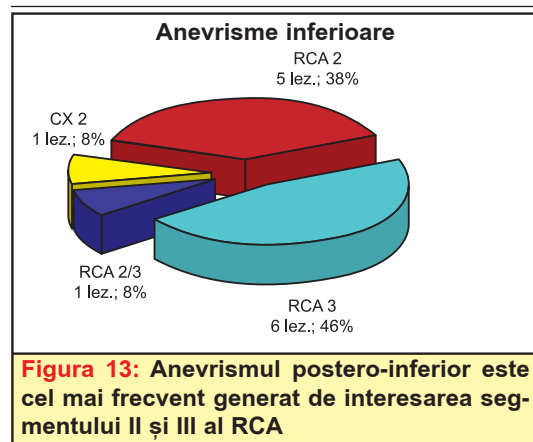
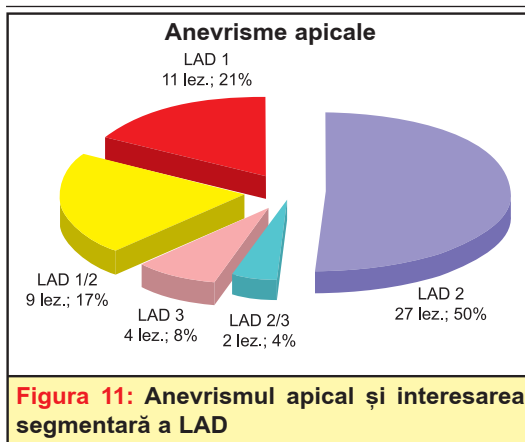
derate elemente responsabile de dezvoltarea aneurismală a VS de la acest nivel (Figura 17).

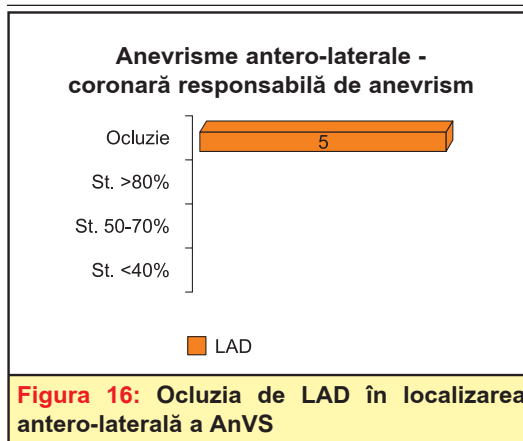
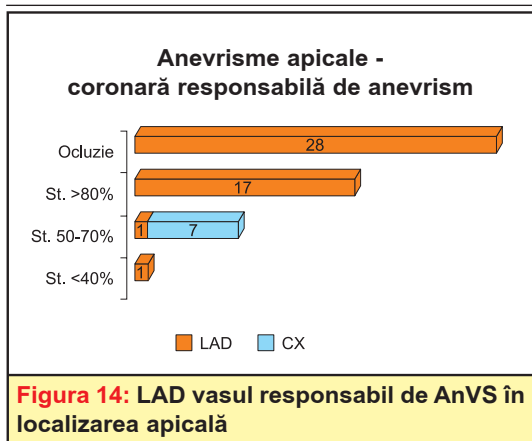
DISCUȚII

Ocluzia LAD produce necroză miocardică în peretele antero-lateral, septal și apexian, de aceea în statistica noastră cea mai mare frecvență în localizarea aneurismului este cea antero-laterală și apexiană.

Celelalte localizări ale AnVS (septală, apexiană) pot fi explicate prin segmentul de LAD ocluzionat. Se constată din studiul nostru că pentru aceste localizări sunt cel mai frecvent ocluzionate segmentele II și III (mijlociu și distal) ale LAD pe când în localizarea antero-laterală și apexiană este frecvent întâlnită ocluzia proximală (seg. I al LAD). Analiza coronarografică a permis în studiul nostru o evaluare a circulației colaterale coronariene, ceea ce constituie un element important în înțelegerea mecanismului fiziopatologic al genezei aneurismale.

Posibilitățile de colateralitate în funcție de segmentul coronarian ocluzionat pe vasul responsabil de aneurism sunt descrise în tratate clasice și monografii.





Gradele de colateralitate studiate de noi (TGMP) ne dovedesc clar că perfuzia colaterală este săracă sau absentă în orice localizare a aneurismului de VS.

Gradul 0 și 1 sunt cel mai frecvent întâlnite în toate localizările aneurismale, dar mai bine exprimate în AnVS de dimensiuni mari: antero-apical (80%), antero-lateral și apical (75%), pe când în cele apicale, inferioare, gradul de colateralitate 2 și 3 sunt mai frecvente (55%).

Pornind de la aceste raționamente, putem interpreta că elemente importante în geneza aneurismală a VS atât localizarea segmentară (I, II, III) a ocluziei coronariene, cât și gradul de circulație colaterală (Figura 18 A-F).

Pacientul G. C. a fost evaluat în clinica de cardiologie pentru boală cardiacă ischemică cu IM anterior întins netrombolizat în antecedente pe fondul căreia a dezvoltat fenomene importante de ICC. Explorarea invazivă (coronarografie + ventriculografie stângă) efectuate preoperator (07.03.1999) au arătat ocluzia LAD în segm. I, ateromatoză difuză a ACD cu încărcarea segm. II și III al LAD prin circulație colaterală din RCA, și aneurism antero-lateral și apexian. Tratamentul chirurgical (revascularizare miocardică

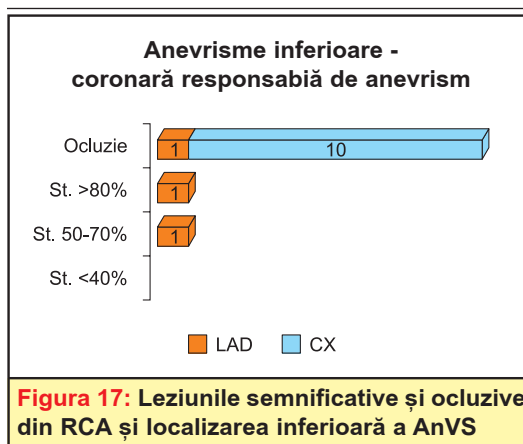
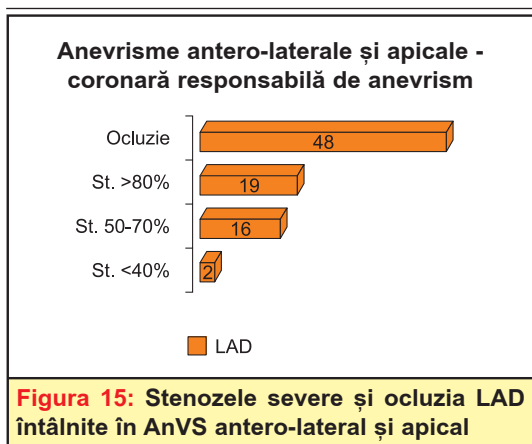
+ reconstrucție geometrică de VS) a completat în mod fericit tratamentul medicamentos. Tardiv postoperator pacientul a dezvoltat cardiomiopatie ischemică cu fenomene de IC ireductibilă, singura soluție terapeutică fiind considerată transplantul cardiac.

Cum reiese clar din studiul nostru faptul că interesarea „policoronariană“ („pancoronaritis“) este elementul dominant în studiul coronarografic din AnVS, constatăm că ocluzia (95%), dar și stenozele coronariene semnificative (>70%) în alte teritorii sunt importante (82%). Acest lucru l-am constatat în toate localizările aneurismale, ceea ce dovedește importanța afectării policoronariene la bolnavii cu AnVS.

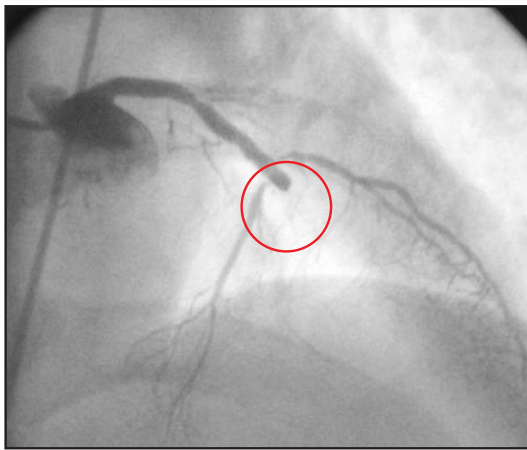
Am mai constatat că ocluzia coronariană respectă criteriul de vascularizație în localizările aneurismale.

Interesarea ocluzivă coronariană în segmentul bazal, mediu și apical (I, II, III) a fost element important în dezvoltarea aneurismală mare, medie sau mică, ceea ce corespunde cu gradul de colateralitate și cu mărirea și localizarea aneurismului (Figura 19A-G).

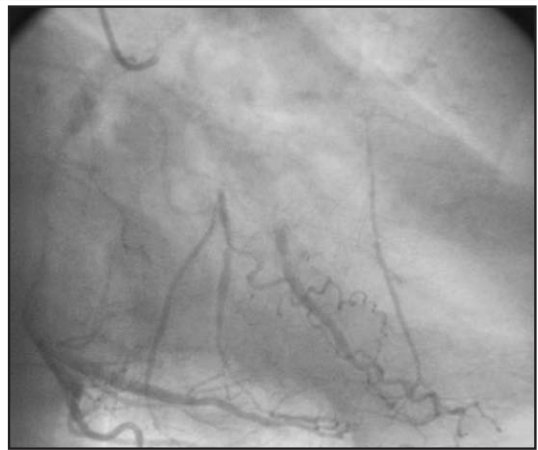
Pacientul R.V. – 59 ani a fost internat și tratat în clinica noastră prezentând boală cardiacă ischemică; IM antero-apical netrombolizat (01.05.2002) cu angor de efort cls. II (CCS) și aneurism gigant de VS pe fondul cărora a dezvoltat fenomene de ICC cls. III (NYHA).



CONTRIBUȚII ORIGINALE



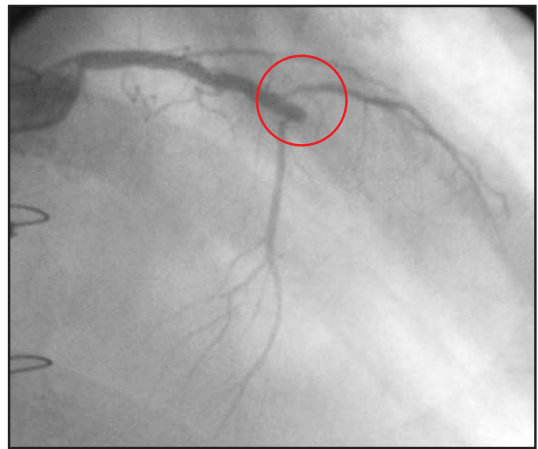
A: Coronarografie preoperatorie – ocluzie LAD



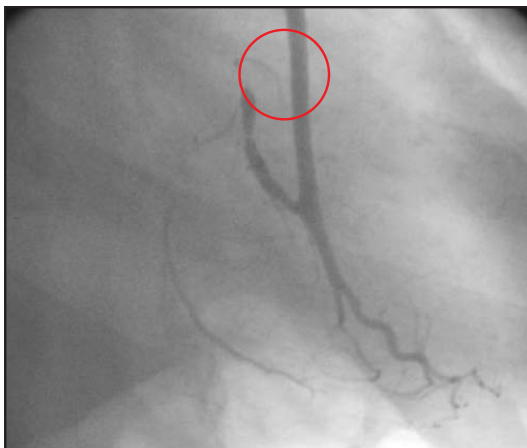
B: Coronarografie preoperatorie – circulație colaterală



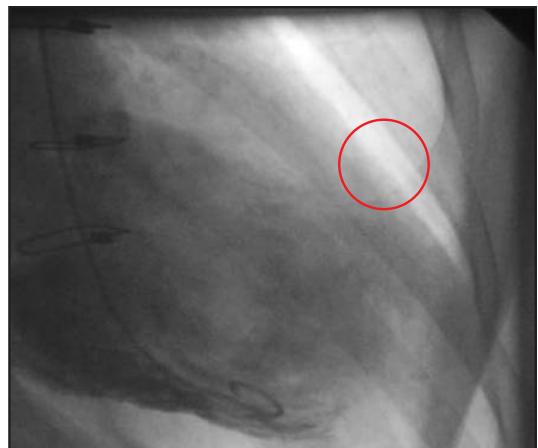
C: Aneurism VS – aspect preoperator



D: Coronarografie postoperatorie – ocluzie LAD



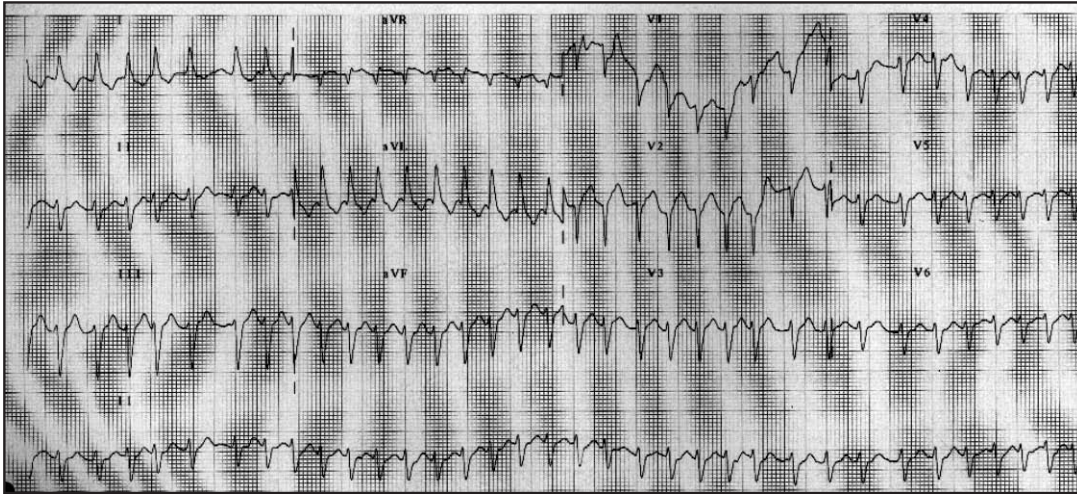
E: Coronarografie postoperatorie – graft pe LAD, permeabil



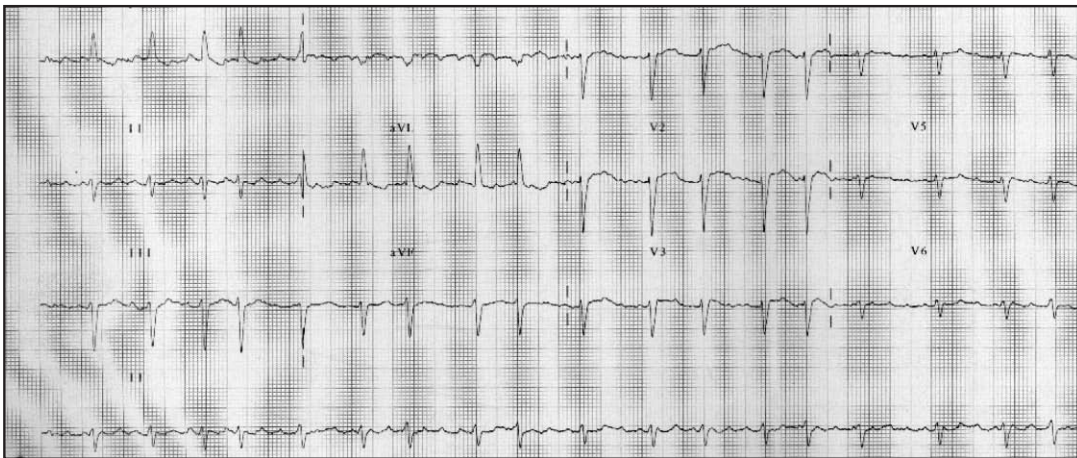
F: Ventriculografie stângă; Aneurism VS – aspect postoperator tardiv

Figura 18A-H: Pacient G.C. Aneurism de VS antero-lateral și apexian post IM – operat (revascularizare miocardică + reconstrucție geometrică de VS)

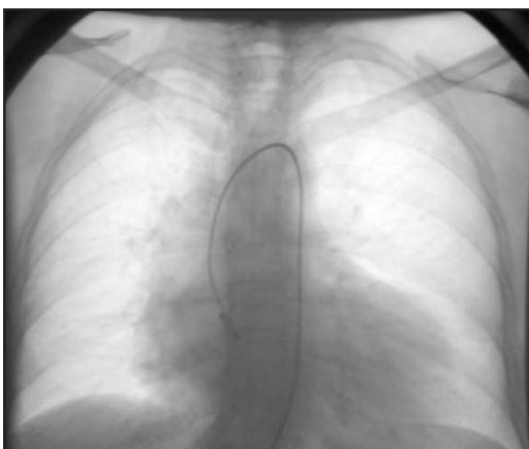
INTERESAREA CORONARIANĂ ÎN ANEURISMUL DE VENTRICUL STÂNG POST INFARCT MIOCARDIC



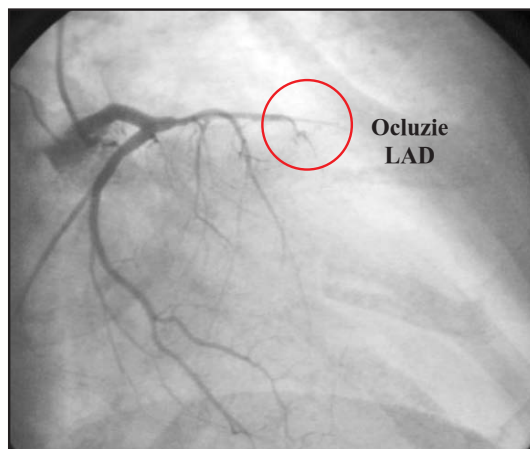
A: ECG – Fia; sechele IM antero-septal



B: ECG la același pacient – restabilirea RS

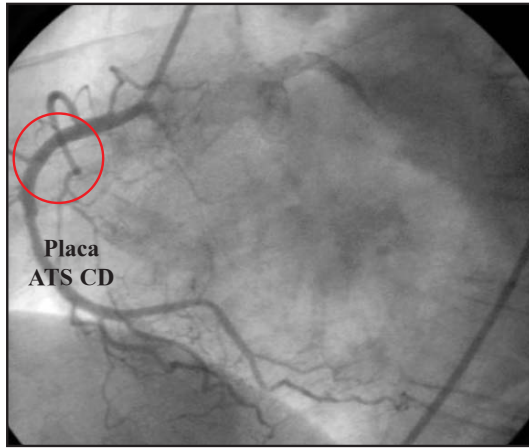


C: Radiografie cord-pulmonar – incidență PA

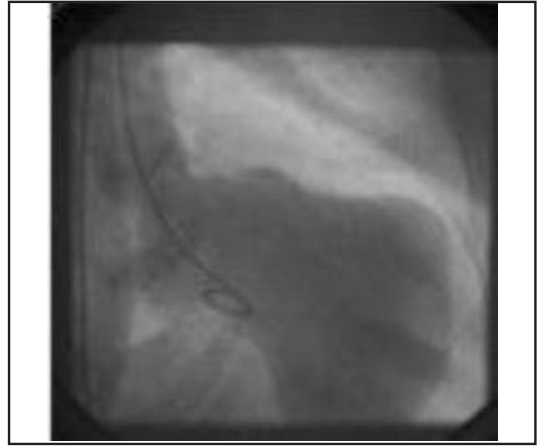


D: Coronarografie

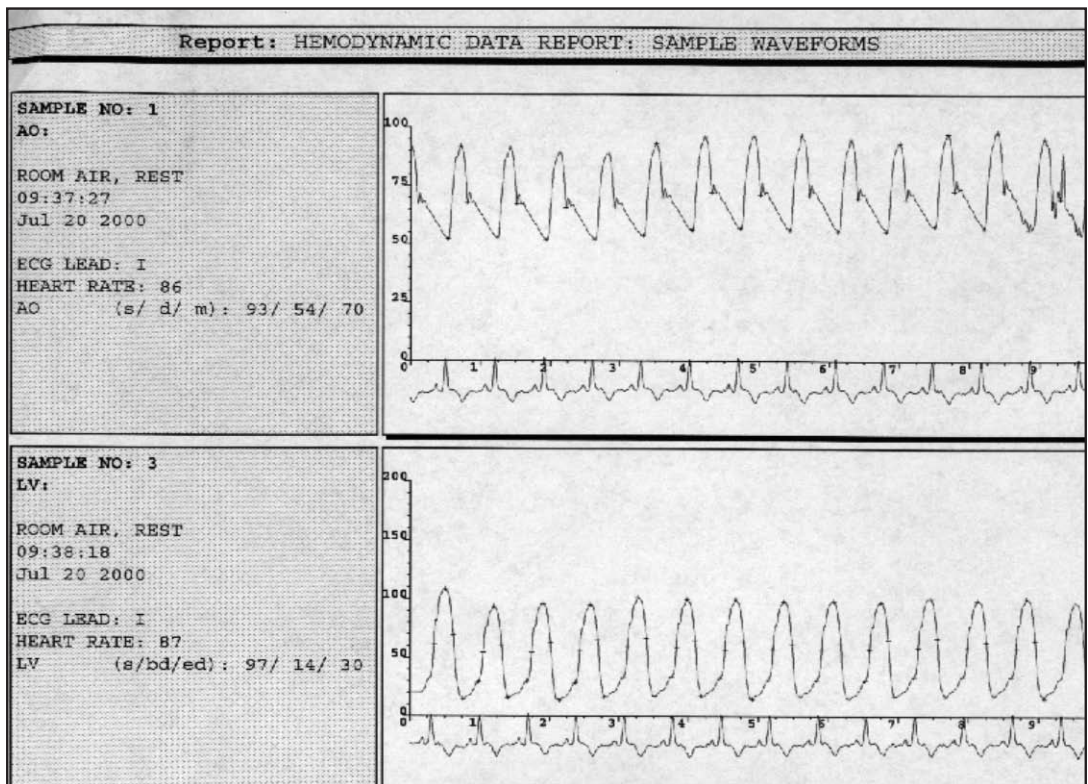
CONTRIBUȚII ORIGINALE



E: Coronarografie: placă ATS pe CD



F: Ventriculografie stângă – anevrism imens antero-lateral și apexian



G: Curba de presiune în VS-PTDVS = 30 mmHg

Figura 19A-G: Pacient R.V. – anevrism gigant de VS antero-lateral și apexian post IM

INTERESAREA CORONARIANĂ ÎN ANEURISMUL DE VENTRICUL STÂNG POST INFARCT MIocardic

Coronarografia și ventriculografia (20.07.2003) evidențiază:

- CS – ocluzie LAD în segmentul I (Figura 19D)
- Cx permeabilă
- CD – placă de aterom în segm. I cu stenoza lungă de 50-60% (Figura 19E)
- Aneurism imens antero-lateral și apexian (Figura 19F)
- Se contractă numai segmentele bazale
- PTDVS = 30 mmHg (Figura 19G)

Tratamentul a fost medicamentos și chirurgical - aneurismectomie de VS cu aneurismografie liniară + revascularizare miocardică prin mono *by-pass* aorto- coronarian cu AVSI pe CD).

Pacientul a prezentat tulburări de ritm paroxistice: Fia (Figura 19A) însă cu restabilirea rapidă a RS sub tratament antiaritmie cu Cordarone și beta-blocante (Figura 19B). Radiografia cord-pulmonar a evidențiat cardiomegalie (Figura 19C).

Postoperator, evoluția a fost lent favorabilă, în primele zile necesitând suport inotrop pozitiv simpatomimetic (Adrenalină + Dopamină).

Dacă pentru evaluarea funcțională și anatomică ventriculară, ecocardiografia are importanță mare, pentru evaluarea terapeutică coronarografia și ventriculografia ne-au ajutat evident și constituie, în acest raționament, elementul dominant decizional.

Privind astfel, putem înțelege și mecanismul de producere al aneurismului.

Analizând segmentar traseul coronarian afectat (bazal-I, mediu-II, distal-III), putem constata nu numai că mărirea aneurismului este în concordanță cu segmentul ocluzionat, dar și că alte teritorii coronariene ocluzionate pot contribui la mărirea aneurismului. Posibil, aceasta poate fi explicată și prin ocluzia coronariană a vasului „non responsabil” de infarct, dar a cărui circulație colaterală a împiedicat dezvoltarea aneurismală în acest teritoriu.

Tot din analiza coronarografică, constatăm că secvențialitatea stenozelor semnificative pe vasul responsabil de aneurism pot determina geneza și mărirea aneurismului.

În teritoriul LAD, vasul cel mai frecvent implicat în dezvoltarea aneurismală, apar multiple leziuni sub-ocluzive în afara celei responsabile de aneurism (leziunea responsabilă de aneurism am considerat a fi ultima, ocluzia coronariană).

Nu numai ocluzia coronariană a vasului responsabil de aneurism este generatoarea dezvoltării aneurismale, ci afectarea proximală a aceluiași vas, ceea ce determină fenomenul miocardic ischemic precoce ocluziei responsabile de aneurism.

Nu este exclus ca leziunile non-ocluzive situate distal față de ocluzia coronariană responsabilă de aneurism să contribuie la dezvoltarea aneurismală la miocardul infarctizat, acestea putând împiedica funcționalitatea postocluzională a circulației colaterale.

CONCLUZII

1. Aneurismul de VS postinfarct miocardic a fost predominant la sexul masculin (raport M:F=5:1)
2. Decadele de vârstă cele mai afectate au fost 51-60 ani și 61-70 ani
3. Localizarea antero-laterală și apexiană evaluată ventriculografic a fost predominantă în raport cu cea postero-inferioară
4. Interesarea uniconariană a fost relativ echilibrată cu afectarea multivasculară (bi- și triconariană) + left main.
5. În localizarea antero-apicală și laterală a dominat afectarea LAD, iar în cea posterioară și inferioară CD (ocluzia și stenoza >80% fiind dominante)
6. În aneurismele mari leziunile coronariene au fost mai severe (ocluzie și stenozes >80%) și localizările proximale (origine, segm. I), iar în cele medii și mici localizările au fost în segmentele II și III
7. Sărăcia circulației colaterale este foarte importantă pentru geneza aneurismului de VS post IM

Bibliografie

- 1 Kirklin J. W., Barrot, Boye B.C. – Cardiac Surgery reconstruction – Churchill-Livingstone, New-York 1993, Left ventricular aneurysm – p. 383-399;
- 2 Glower D. Donald, Lowe E. James – Left ventricular aneurysm – p. 771-788;
- 3 Mills L. Noel, Everson T. Charles, Hockmuth R. Davis – Technical advances in the treatment of left ventricular aneurysm – Ann. Thorac. Surg. 1993; 55: 792-800.
- 4 Detaint D., Messika-Zeitow D., Goube P., Boffa J., Acar C., Michel P.L. – An exceptional etiology of left ventricular aneurysm: type A amyloidosis – Arch. Mal Coeur Vaiss 2003 Apr 96 (4): 344-346;
- 5 Toda G., Yoshimuta T., Kawawo H., Yano K. – Glycogen storage disease associated with left ventricular aneurysm in an elderly patient – Jpn. Circ. J. 2001 May; 65 (5): 462-464;
- 6 Kosuge H., Noda M., Kakuta T., Kishi Y., Isobe M., Numawo F. – Left ventricular apical aneurysm in cardiac sarcoidosis – Jpn. Heart J. 2001 Mar; 42 (2): 265-269;
- 7 Dixon S. R., Legget M. E., Wong S. P. – Ventricular septal aneurysm: a complication of myocardial infarction – Echocardiography – 2000 Jul; 17 (5): 439-442;
- 8 Steindler D. – Echocardiography in Behcet's (echocardiography messages) – Jan 7; 1999;
- 9 Vaidi Yanathan D., Prabhakar D., Selvam K., Acagesan R., Thiru Navakarasu N., Muthukumar D. – Isolated congenital left ventricular diverticulum in adults – Indian Heart j. 2001; 53:211-213;
- 10 Uchida F., Fujii E., Matsuoka K., Okubo S., Kasai A., Omichi C., Naka T. – Idiopathic left ventricular aneurysm associated with pleomorphic ventricular tachycardia: a case report – J. Cardiol. 2002 Dec; 40 (6): 275-282;
- 11 Lubglazoff J. M., Ricard G., Luton D., Aujard Y., Magnier S., Azancot I. – Antenatal diagnosis of congenital left ventricular aneurysm – Arch. Mal. Coeur Vaiss 2003 May; 96 (5): 529-533;
- 12 Nahilnaran Asha, Nayar G. Pradeep, Sheshadri Nukuwaan, Sudarshia Gurijala and Abraham K. A. – Left ventricular Pseudoaneurysm (caused by Coronary spasm, Myocardial Infarction and

CONTRIBUȚII ORIGINALE

- Myocardial Rupture) – Tex. Heart Inst. J. 2002; 29 (2): 122-125;
- 13 Gould S. E. – Diseases of the coronary arteries – Pathology of the heart p. 555-642 – the second edition 1960 – (Charles C. Thomas – publisher);
- 14 Sadowski J., Wierzbicki K., Wojcik S., Wrobel K. – Left ventricular true aneurysm without coronary artery occlusion – a case study – Przegł. Lek. 2002; 59 (3): 190-192;
- 15 Ouyang F., Awiz M., Deger F. T., Bansch D., Schaumann A., Ernst S. – An under-recognized subepicardial reentrant ventricular Tachycardia attributable to left ventricular aneurysm in patients with normal coronary arteriograms – Circulation 2003 Jun 3; 107 (21): 2702-2709 Epub 2003, May;
- 16 Ciaroni S., Rudhart AM., Fournet P. C. – Unusual presentation of a left ventricular aneurysm – Echocardiography 2001 oct; 18 (7): 603-607;
- 17 Exadaktilos N., Marsonis A., Moschovitis I., Giannopoulos D., Gavaliatsisi, Papadimitriov C., Kakkavos D. – Left ventricular aneurysm with normal coronary vessels and cardiac mesothelial excrescences – Hellenic Journal of Cardiology 43: 71-75, 2002;
- 18 Spadaro P., Irace L., Santoro M., Russo D., Ducceschi V., Gregorio G. – Acute myocardial infarction complicated by ventricular aneurysm during pregnancy; A clinical case and review of the literature – Minerva Cardioangiol. – 2001 apr; 49 (2): 131-135.

POATE FI EVITATĂ NEFROPATIA PRIN SUBSTANȚE DE CONTRAST IODATE? EVIDENȚA ȘTIINȚIFICĂ ÎN 2005.

Paul Gusbeth-Tatomir, Adrian Covic

REZUMAT

În condițiile frecvenței sporite a manevrelor invazive necesitând administrarea substanțelor de contrast iodate (SCI) în medicina modernă, incidența nefropatiei la substanțe de contrast iodate (NSCI) este în creștere. Factorii de risc pentru NSCI sunt reprezentați în primul rând de disfuncția renală preexistentă (chiar inaparentă clinic), precum și de prezența diabetului zaharat, a hipovolemiei de orice cauză, a medicației nefrotice etc, îndeosebi la pacienți vârstnici. Prezența acestor factori de risc pare să fie mai importantă decât tipul de SCI utilizată. Prevenția NSCI beneficiază de câteva certitudini și multe controverse. Hidratarea pre- și post-intervenție cu ser fiziologic și/sau ser bicarbonat este cert benefică și obligatorie. Administrarea de N-acetil-cisteină, deși controversată, până la apariția unor studii de clasă A care să tranșeze beneficiul clinic al acesteia, este recomandabilă. Investigațiile ultimilor ani au demonstrat efectul benefic al administrării de Aminofilină/Teofilină în prevenția toxicității renale tubulare induse de SCI. Hemodializa convențională nu previne NSCI, ba chiar poate agrava disfuncția renală prin eventuala instabilitate hemodinamică. Este posibil ca hemodializa „high-flux“ și mai ales hemofiltrarea să contribuie eficient la prevenția NSCI, însă utilizarea sistematică a acestor tehnici moderne de epurare extracorporeală este limitată din motive logistice și de costuri ridicate. Autorii trec în revistă, într-o manieră sistematică, prin prisma medicinei bazate pe dovezi, principalele date acumulate în literatură privind mijloacele de prevenție a nefropatiei induse de substanțele de contrast iodate.

Cuvinte cheie: angiografie, insuficiență renală acută, nefropatie la substanțe de contrast iodate, N-acetil-cisteina, substanțe de contrast iodate

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

Adresa pentru corespondență:

Prof. Dr. Adrian Covic
Clinica de Nefrologie
Spitalul Clinic „Dr. C. I. Parhon“
Bd. Carol I nr. 50, Iași
Tel/Fax: +40-232-211572
E-mail: acovic@xnet.ro

INTRODUCERE

Impact medico-social

În epoca medicinei moderne, în care explorările imagistice utilizând substanțe de contrast iodate au luat un avânt fără precedent, nefropatia determinată de substanțele de contrast iodate (SCI) a devenit o cauză comună de insuficiență renală acută (IRA). Nefropatia la SCI reprezintă o problemă de sănătate publică, având în vedere că incidența acesteia este de circa 150 000 de cazuri pe an, la peste 1 milion de explorări imagistice utilizând SCI. Cel puțin 1% dintre pacienții cu IRA prin SCI necesită temporar dializă, iar datorită acestei complicații, spitalizarea este prelungită în medie cu 17 zile, determinând costuri suplimentare evaluate la 32 miliarde USD anual numai în Statele Unite. Chiar și la cazurile mai ușoare, care nu necesită epurare extracorporeală, prelungirea duratei de spitalizare cu doar 2 zile datorită IRA ridică costurile suplimentare anuale cu 148 de milioane de USD^{1,2}. Ca urmare, prevenția nefropatiei induse prin substanțele de contrast iodate prin identificarea pacienților cu risc crescut și profilactizarea acestora prin câteva măsuri simple, dar eficiente, devine esențială și obligatorie. Se vor detalia principalele date oferite de medicina bazată pe dovezi privind profilaxia insuficienței renale induse de SCI.

EPIDEMIOLOGIE

Incidența nefropatiei la substanțe de contrast iodate (NSCI) variază între 0 și 100%, funcție de modalitatea în care este definită aceasta și tipul de populație studiată. La pacienții non-diabetici cu funcție renală normală, incidența NSCI este de 2%, iar la subiecții cu disfuncție renală ușoară, incidența acestei complicații crește la 7%³. Subiecții care prezintă concomitent diabet zaharat și insuficiență renală cronică (IRC) prezintă un risc foarte ridicat – peste 50%⁴. Cum

incidența și prevalența nefropatiei diabetice este în continuă creștere, iar complicațiile cardiovasculare (necesitând explorări cardiovasculare cu SCI) la acești pacienți au proporții epidemice, numărul cazurilor de nefropatie la substanțe de contrast iodate va crește semnificativ în absența unor măsuri eficiente de profilaxie a acesteia.

Deși riscul de IRA severă (necesitând dializă) este relativ redus (0,5-2%), apariția acesteia se asociază cu un prognostic catastrofal: mortalitate intra-spitalicească de 36% și o supraviețuire la 2 ani de numai 19%. Circa 50% din cazuri vor necesita dializă cronică. De notat că, indiferent dacă necesarul de dializă este permanent sau temporar, în aceste cazuri, prognosticul este rezervat. Practic, rata mortalității intra-spitalicești în IRA severă post-SCI este similară cu cea prin alte cauze de IRA - între 25 și 76%^{2,5-11} (Tabelul 1).

FACTORI DE RISC PENTRU NEFROPATIA PRIN SCI

Principalii factori de risc asociați NSCI sunt sintetizați în Tabelul II. Cel mai important factor de risc este reprezentat de disfuncția renală preexistentă – de cele mai multe ori, expresie a insuficienței renale cronice, iar în unele cazuri de insuficiență renală acută de diferite cauze⁵. Pentru practica curentă, este necesar de subliniat că deseori pacienții cu disfuncție renală semnificativă (*clearance* creatininic <60 ml/min/1,73 m²) pot avea valori ale produșilor de retenție azotată în limite „normale“ (de ex. creatinina serică <1,5 mg/dl). Această situație este întâlnită în special la persoane vârstnice, malnutrite, cu greutate corporală și/sau masă musculară redusă etc. Ca urmare, la orice pacient care urmează să efectueze o procedură imagistică necesitând administrarea de SCI, calcularea *clearance*-ului de creatinină prin formula Cockcroft-Gault sau, mai bine, prin cea rezultată din studiul MDRD este obliga-

Tabelul 1: Impactul nefropatiei prin substanță de contrast iodată asupra severității IRA și a mortalității

Studiu	An	Nr. pacienți	Tipul de studiu	Necesar de dializă	Mortalitatea (la pacienții hemodializați)
Joachimsson ⁶	1989	5181	Pacienți cu <i>by-pass</i> coronarian	1,4%	57%
Andersson ⁷	1993	2009	Pacienți cu <i>by-pass</i> coronarian	1,2%	44%
Levy ⁸	1996	16.248	Indicații diverse pentru SCI	1,1%	34%
Rialp ⁹	1996	1087	Pacienți în terapie intensivă coronariană	–	76%
McCullogh ⁵	1997	3695	Cateterism cardiac	0,5%	37%
Chertow ¹⁰	1997	43642	Pacienți cu <i>by-pass</i> coronarian	1,1%	63,7%
Gruberg ¹¹	2000	12054	Cateterism cardiac	0,4%	25,5%

POATE FI EVITATĂ NEFROPATIA PRIN SUBSTANȚE DE CONTRAST IODATE?

torie. De asemenea, este de notat faptul că la disfuncții renale mai severe, cantitatea de SCI necesară pentru a declanșa IRA este mai redusă; astfel, la *clearance*-uri creatininice 30 ml/min/1,73 m², chiar și volume mai reduse de SCI de ordinul a 15-30 ml pot determina IRA severă, necesitând hemodializă¹².

În mai mică măsură decât disfuncția renală preexistentă, prezența diabetului zaharat, în special cu durată îndelungată (când afectarea microvasculară renală este foarte probabilă), a unei nefropatii fără disfuncție renală semnificativă (dar exprimată prin proteinurie), a hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și a deshidratării/hipotensiunii de orice cauză - sunt cauze favorizante de IRA prin substanțe de contrast iodate. De asemenea, unii factori asociați procedurii intervenționale pot favoriza NSCI: hipotensiunea în timpul procedurii intervenționale, embolismul coolesterolic, contrapulsăția intraaortică și utilizarea unor volume și a unor concentrații mari de SCI. Probabil factorul cel mai frecvent subestimat ce contribuie la disfuncția renală acută post-cateterism cardiac este embolismul coolesterolic, deseori asimptomatic, însă apărând la cel puțin 50% din cazuri¹³.

MECANISME PATOGENICE

Mecanismele generatoare ale NSCI (Figura 1 și Tabelul 3) nu sunt clare, însă par a implica verigi

Tabelul 2: Factori de risc pentru insuficiența renală acută determinată de substanțele de contrast iodate

Insuficiență renală cronică (<i>clearance</i> creatininic <60 ml/min/1,73 m ²)
Diabetul zaharat (în special durata acestuia)
Prezența proteinuriei (unei nefropatii incipiente)
Hipertensiunea arterială
Insuficiența cardiacă congestivă
Orice cauză de deshidratare
Volume mari de substanță de contrast
Embolism coolesterolic

patogenice complexe. Discutarea detaliată a mecanismelor patogenice ale nefropatiei prin substanțe de contrast iodate este dincolo de scopurile acestui *review* - pentru o sinteză a fiziopatologiei NSCI vezi Perrson și colab., *Kidney International* 2005; Detrenis și colab., *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005)^{14,15}. În sinteză sunt implicate alterări hemodinamice, disfuncția endotelială, acțiunea unor mediatori vasoactivi, factori reologici, radicalii liberi de oxigen, mecanisme imunologice, toxicitatea tubulară directă ș.a. Evidențierea rolului acestor verigi patogenice stă la baza diferitelor strategii terapeutice de prevenție a nefropatiei prin substanțe de contrast iodate.

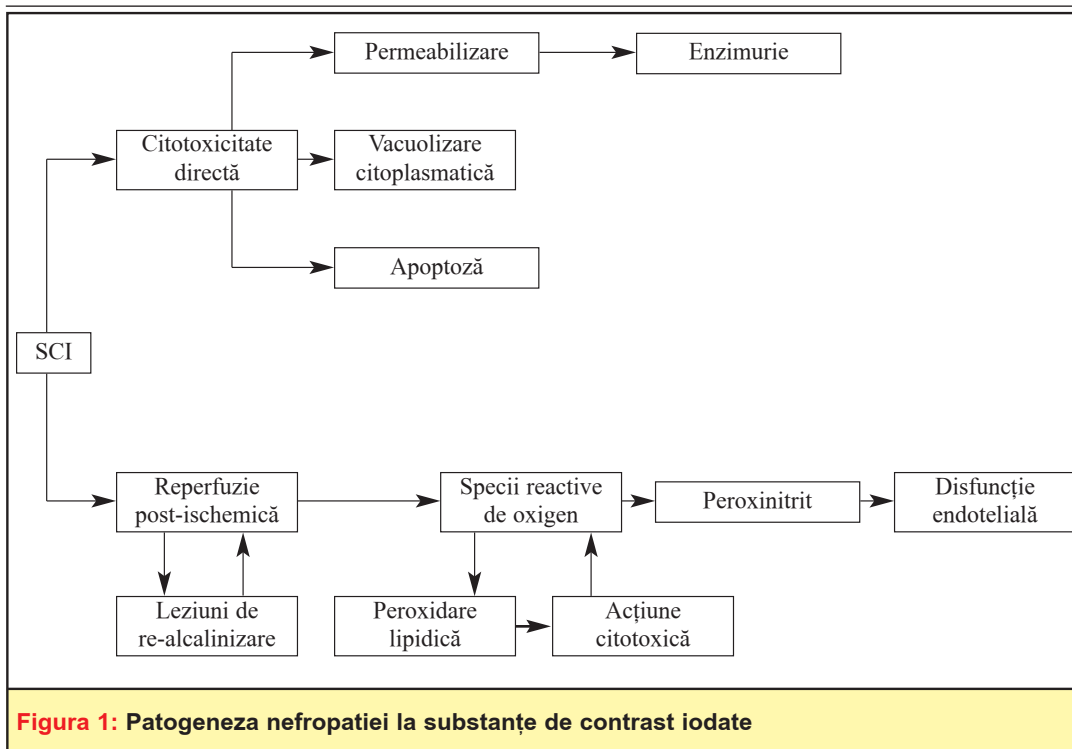


Figura 1: Patogeneza nefropatiei la substanțe de contrast iodate

Tabelul 3: Principalele verigi patogenice implicate în geneza nefropatiei prin substanțe de contrast iodate (SCI)

Verigă patogenică	
Alterări hemodinamice	SCI determină vasoconstricție renală prelungită (în special în medulară), mediată de adenozină → ↓ fluxului renal → ↓ ratei de filtrare glomerulară SCI determină natriureză și diureză osmotică, predispunând la hipovolemie
Disfuncția endotelială	↓ sintezei de NO, mediată de factorul nuclear kB → lezare ischemică prin sistemul endotelinelor
Substanțe vasoactive	↑ calciului intracelular activarea sistemului renină-angiotensină inhibarea sistemului prostaglandinic eliberarea de peptid natriuretic atrial (mecanism protectiv) eliberarea de ADH (vasoconstricție)
Factori reologici	↓ fluxului capilar în papila renală, ↓ vitezei eritrocitelor, ↑ agregării eritrocitare → hipervâscozitate plasmatică
Radicalii liberi de oxigen	Reperfuzie post-ischemică → eliberare de specii reactive de oxigen → disfuncție endotelială
Toxicitate tubulară directă	Alterarea proteinelor tubulare membranare și citoplasmatică → apoptoză
Mecanisme imunologice	Activarea C3 ↑ influxului de polimorfonucleare și macrofage în mezangiu

CLINICA ȘI DIAGNOSTICUL NEFROPATIEI PRIN SCI

Cele mai frecvent utilizate definiții ale nefropatiei prin substanțe de contrast iodate sunt reprezentate de o creștere, după administrarea de SCI, cu mai mult de 25% a nivelului creatininei serice față de cel inițial, respectiv o creștere, în valori absolute, de peste 0,5 mg/dl, a creatininei serice după procedura imagistică care a utilizat SCI. În majoritatea cazurilor, creșterea retenției azotate devine evidentă în 24 de ore, atingând un vârf la 48 pînă la 96 de ore după expunerea la SCI. În mod obișnuit, valorile creatininei serice se întorc la cele bazele în cel mult 2 săptămâni⁸. Absența unor cauze alternative de IRA este obligatorie în definiția NSCI¹⁴.

În viziunea multor autori, deteriorarea funcției renale reprezintă o „creatininopatie benignă“. Totuși, reducerea funcției renale se constituie într-o complicație serioasă, cu impact major asupra mortalității ulterioare a pacienților expuși la substanțe de contrast iodate¹.

Diferitele tipuri de substanțe de contrast iodate și riscul renal

Principalele tipuri de SCI sunt sintetizate în **Tabelul 4**. Datele acumulate de-a lungul anilor evidențiază diferențele mari între diversele tipuri de SCI atât în ceea ce privește proprietățile fizico-chimice, cât

și impactul asupra funcției renale. Astfel, SCI monomerică, cu osmolalitate redusă, neionice, ar fi mai puțin nefrotocice decât cele ionice și/sau cu osmolalitate crescută, cel puțin la pacienții cu disfuncție renală¹⁶. Opinia larg răspândită după care SCI nonionice, „hipo-osmolare“, ar fi mai puțin nefrotocice nu este însă susținută ferm de date de clasa A din literatura medicală¹⁵. Până în prezent nu există decât câteva studii comparative, cu un număr relativ redus de pacienți^{17,18}. Incidența NSCI funcție de tipul de SCI utilizată este sintetizată în **Tabelul 5**. Aceste date^{16,18-26} trebuie privite însă cu prudență, având în vedere heterogenitatea studiilor din care au fost derivate.

Teoretic, SCI izo-osmolare, în comparație cu cele cu osmolalitate redusă, ar avea avantajul că nu ar crește rezistența intravasculară. Din punct de vedere reologic, această presuposiție este însă falsă: osmolalitatea, conform legii lui Poiseuille, nu are nici un rol la nivelul fluxului sangvin, în timp ce vâscozitatea sangvină prezintă un rol decisiv¹⁴. Tocmai SCI „moderne“, izo-osmolare, dimerice (de ex. Iodixanol, VispaqueR), prezintă o vâscozitate ridicată în comparație cu cele cu osmolalitate redusă. O soluție de reducere a vâscozității SCI dimerice o reprezintă pre-încălzirea acestora înainte de perfuzare.

POATE FI EVITATĂ NEFROPATIA PRIN SUBSTANȚE DE CONTRAST IODATE?

PREVENȚIA NEFROPATIEI PRIN SCI

Hidratarea adecvată

Chiar la pacienți cu funcție renală normală (*clearance* creatininic mediu 110 ml/min/1,73 m²), hidratarea în timpul procedurii imagistice nu este suficientă pentru prevenția NSCI. Astfel, Bader și colab.²⁷ au administrat unui grup de pacienți câte 2000 ml ser fiziologic (SF) cu 12 ore înaintea procedurii, respectiv după procedură, în timp ce grupul de control a primit doar 300 ml SF în timpul procedurii. Pacienții prehidratați au prezentat o reducere semnificativ mai puțin importantă a ratei de filtrare glomerulară (18 ml/min/1,73 m²) față de subiecții care au primit hidratare minimă (34,6 ml/min/1,73 m²). Incidența nefropatiei la substanțe de contrast iodate, definită în aceasta investigație ca o creștere cu cel puțin 50% a nivelului creatininei serice, a fost de 5,3% la pacienții hidratați adecvat, în comparație cu 15% în grupul celor care hidratați minim. De menționat este faptul că în

Tabelul 4: Principalele tipuri de substanțe de contrast iodate

Clasa	Substanța
Monomer ionic, cu osmolalitate mare (1500-1800 mOsm/kg)	Diatrizoate (GastrografinR)
Dimer ionic, cu osmolalitate redusă (600-850 mOsm/kg)	Ioxaglate (HexabrixR)
Monomer nonionic, cu osmolalitate redusă (600-850 mOsm/kg)	Iopamidol (IopamiroR), Iomeprol (IomeronR), Iopromid (UltravistR), Iohexol (OmnipaqueR), Iopentol (ImagopaqueR)
Dimer nonionic, iso-osmolal (aprox. 290 mOsm/kg)	Iodixanol (VisipaqueR)

acest studiu a fost utilizată o SCI cu osmolaritate redusă²⁷.

Date mai vechi susțineau superioritatea administrării de soluție hidro-salină semiizotonă (0,45%) în

Tabelul 5: Tipurile de substanțe de contrast iodate (SCI) și incidența nefropatiei asociate SCI

Referința	Tipul de SCI	Nr. pacienți	Incidența NSCI	Observații
Briguori, J Am Coll Cardiol 2002 ¹⁹	Iopromide	183	11% 6% cu NAC	S-Crea medie 1,5 mg/dl
Huber, Radiology 2002 ²⁰	Iopremol	100	16% 4% cu teofilina	S-Crea ≥ 1,3 mg, ≥ 100 ml SCI
Taliercio, J Am Coll Cardiol 1991 ²¹	Iopamidol	307	8% 19% cu diatrizoate	S-Crea >0,5 mg/dl la 24 h
Kay, JAMA 2003 ²²		200	12% 4% cu NAC	Pacienți cu IRC stabilă, moderată
Oldemeyer, Am Heart J 2003 ²³		97	6,4% 8,2% cu NAC	
Rudnick, Kidney Int 1995 ¹⁶	Iohexol	1196	3% 7% cu diatrizoate	NSCI definită ca ↑ S-Crea ≥ 1mg/dl/48-72 ore
Aspelin, N Engl J Med 2003 ¹⁸		129 diabetici	26%	S-Crea 1,5-3 mg/dl
Durham, Kidney Int 2002 ²⁴		79	22% 26,3% cu NAC	
Aspelin, N Engl J Med 2003 ¹⁸				
Boccalandro, Catheter Cardiovasc Interv 2003 ²⁵	Iodixanol	129 diabetici 279	6% 12% 13% cu NAC	S-Crea 1,5-3 mg/dl
Baker, JACC 2003 ²⁶		80	21% 5% cu NAC	

S-Crea = creatinină serică; NAC = N-acetil-cisteină.

fața soluției izotone (0,9%) în prevenția nefropatiei de contrast. Soluția semiizotonă ar fi avut, în plus, beneficiul unei încărcări mai reduse cu sodiu la pacienții de multe ori cu funcție cardiacă compromisă. Totuși, o investigație prospectivă²⁸, randomizată și controlată, de mari dimensiuni (1620 de pacienți) a evidențiat că incidența NSCI a fost mai redusă (0,7%) la pacienții la care s-a administrat soluție izotonică (ser fiziologic) în comparație cu subiecții la care s-a administrat o soluție semi-izotonă (2%, $p = 0,04$); incidența efectelor adverse cardiace și vasculare periferice a fost similară în cele 2 grupuri; ambele grupuri de pacienți au primit o cantitate similară de lichide parenteral (circa 430 ml pre-intervenție, circa 360 ml în timpul angioplastiei și aproximativ 1270 ml după efectuarea intervenției coronariene²⁸).

Conform unor date recente, hidratarea cu bicarbonat de sodiu ar fi mai eficientă decât cea cu soluție de clorură de sodiu. Astfel, într-un studiu randomizat²⁹, cuprinzând 119 pacienți cu creatinina serică de 1,1 mg/dl, s-au administrat fie perfuzie de 154 mEq/l de bicarbonat de sodiu, fie soluție echimolară (159 mEq/l) de NaCl, înainte și după administrarea de Iopamidol. Creșterea cu cel puțin 25% a creatininei serice s-a înregistrat la 8 (13,6%) dintre pacienții tratați cu soluție de NaCl și la doar un pacient (1,7%) dintre cei tratați cu bicarbonat de sodiu. Ulterior, dintre cei 191 pacienți consecutivi la care s-a administrat în aceeași clinică exclusiv bicarbonat de sodiu, doar 3 (1,6%) au dezvoltat NSCI²⁹.

Diureticele

Deși utilizate pe larg în anii '80-'90, eficiența diureticelor în prevenția NSCI nu este demonstrată; mai mult, există numeroase dovezi clinice care contraindică administrarea de diuretice în această situație. Astfel, Solomon și colab.³⁰ au arătat într-un studiu prospectiv, randomizat, la o populație cu risc (cu disfuncție renală semnificativă), că administrarea imediat înaintea procedurii angiografice a Furosemidului sau Manitolului duce la NSCI la un o proporție importantă din cazuri: 28% la subiecții care au primit Manitol și chiar 40% la pacienții la care s-a administrat Furosemid, față de numai 11% dintre pacienții care au fost tratați exclusiv cu soluție salină 0,45%³⁰. Aceste rezultate sunt de înțeles din punct de vedere fiziopatologic, având în vedere hipovolemia cauzată de diuretice, un factor major de risc pentru NSCI.

N-acetil-cisteina (NAC)

În ultimii ani a devenit deosebit de populară utilizarea NAC, o substanță cu multiple acțiuni biologice, în prevenția NSCI. Utilizată inițial ca mucolitic, descoperirea acțiunilor antioxidante a determinat folosirea NAC în intoxicația cu Acetaminofen și boala ischemică coronariană. NAC s-a dovedit un antioxi-

dant eficace, mecanismul de acțiune fiind incomplet elucidat: fie un efect direct, al medicamentului în sine, fie inducția sintezei de glutation de către NAC³¹. În plus, avantajele teoretice ale NAC sunt reprezentate de costul redus și de profilul favorabil al reacțiilor adverse.

Interesul clinic pentru NAC a fost suscitată de către publicarea în anul 2000 a investigației lui Tepel și colab.³² care au investigat prospectiv, randomizat și placebo-controlat 83 de pacienți cu insuficiență renală ușoară/moderată. Subiecții tratați cu NAC au dezvoltat NSCI doar în 2% din cazuri, în timp ce pacienții la care s-a administrat placebo au dezvoltat nefropatia (definită ca o creștere de cel puțin 0,5 mg/dl a creatininei serice după administrarea SCI) în 21% din cazuri în următoarele 48 de ore. În grupul tratat cu NAC, creatinina serică s-a redus semnificativ (de la 2,5 la 2,1 mg/dl, $p < 0,001$) la 48 de ore, în timp ce în grupul placebo s-a înregistrat o creștere nesemnificativă a retenției azotate (creatinina serică de la 2,4 la 2,6 mg/dl, $p = 0,18$)³². Studiile ulterioare, de asemenea de mărime relativ redusă au dat rezultate contradictorii.

În fine, Kshirsagar și colab.³³ au efectuat în 2003 o meta-analiză a 16 studii publicate între anii 2000 și 2003, relativ heterogene ca număr de pacienți și doză (600-1500 mg/zi) și mod de administrare a NAC. Rezultatele meta-analizei au fost dezamăgitoare; pe baza investigațiilor de mici dimensiuni luate în studiu nu s-a realizat o concluzie fermă privind rolul nefroprotectiv al NAC la pacienții cu risc de a dezvolta NSCI. Autorii metaanalizei subliniază că este necesar un studiu de mari dimensiuni, randomizat și placebo-controlat care să tranșeze beneficiul administrării de N-acetilcisteină în prevenția nefropatiei de contrast³³. Acest studiu este în curs de desfășurare. Mai trebuie adăugat că cea mai recentă investigație randomizată, controlată³⁴, cuprinzând 295 de pacienți necesitând *bypass* coronarian, a dat rezultate negative. Ca urmare, în lumina datelor actuale, administrarea de NAC pentru prevenția NSCI este controversată; având în vedere însă costul redus, ușurința administrării și reacțiile adverse extrem de rare, recomandăm utilizarea în continuare a N-acetil-cisteinei în prevenția nefropatiei la substanțe de contrast iodate.

Antagoniștii de adenzină (teofilina și aminofilina)

Utilizarea Teofilinei/Aminofilinei ca antagonist al adenzinei este logică din punct de vedere fiziopatologic; numeroase studii experimentale au arătat că vasoconstricția prelungită este, în parte, mediată de adenzină. Teofilina și Aminofilina reprezintă antagoniști competitivi ai adenzinei, utilizați în *trial*-uri cu un număr mic de pacienți, cu variații mari în ceea ce privește momentul administrării, a dozei antagonistului de adenzină, dar și a modalității de definire a

POATE FI EVITATĂ NEFROPATIA PRIN SUBSTANȚE DE CONTRAST IODATE?

NSCI. O metaanaliză recentă³⁵ a analizat toate cele 7 *trial*-uri randomizate, cuprinzând 480 de pacienți, care au utilizat Teofilina în prevenția NSCI. Subiecții tratați cu Teofilină au prezentat o creștere cu 11,5 mmoli mai redusă a creatininei serice ($p = 0,004$) în comparație cu pacienții de control. Doar un pacient tratat cu Aminofilină (0,6%) a necesitat hemodializa pentru NSCI severă. Efectul nefroprotectiv al antagonistului de adenozină s-a dovedit a fi, în această metaanaliză, independent de tipul de studiu, tipul sau volumul de SCI administrată și de prezența sau absența terapiei de expandare volemică³⁵.

Fenoldopam mesilat (FM)

FM reprezintă un agonist specific al receptorilor dopaminergici tip 1 care, conform datelor experimentale, ar menține fluxul sangvin intrarenal nemodificat după administrarea de SCI. Unele studii observaționale și randomizate de mici dimensiuni au arătat rezultate încurajatoare³⁶. Pentru a clarifica eventualele efecte benefice ale administrării de Fenoldopam, Stone și colab.³⁷ au efectuat un studiu prospectiv, placebo-controlat, dublu-orb. Au fost incluși în *trial* 315 pacienți cu *clearance* creatininic <60 ml/min din 28 de centre nord-americane. Vârsta medie a fost de 70 de ani, iar *clearance*-ul creatininic mediu de 29 ml/min; jumătate dintre subiecți sufereau de diabet zaharat. Cantitatea medie de SCI administrată a fost de 157 ml. Pacienții randomizați la brațul de tratament activ au primit, pe lângă hidratarea standard, Fenoldopam în doză de 0,05 mg/kgc/min, titrat până la 0,10 mg/kgc/min, în timp ce în grupul placebo, subiecții au fost tratați doar prin hidratare conform protocoalelor standard. NSCI (definită ca o creștere a creatininei serice cu cel puțin 25% în primele 96 de ore post-procedură intervențională) a fost înregistrată la 33,6% din cei tratați cu Fenoldopam și la 30,1% dintre pacienții din grupul placebo. Diferența între grupul cu tratament activ și grupul placebo nu a fost semnificativ statistic. Nu au existat de asemenea diferențe semnificative statistice în ceea ce privește rata mortalității la 30 de zile (2% versus 3,8%), necesarul de dializă (2,6 versus 1,9%) sau rata de reinternare (17,6 versus 19,9%).³⁷

Două studii foarte recente^{38,39} care compară efectul de prevenție al Fenoldopam versus N-acetil-cisteină în NSCI au dat rezultate dezamăgitoare privind eficiența terapeutică a agonistului dopaminergic, fie în sensul că Fenoldopam ar fi mai puțin eficient decât NAC³⁸, fie n-ar aduce avantaje suplimentare față de NAC, un medicament mult mai ușor de administrat³⁹. Ca urmare, conform datelor din prezent, deși logică sub aspect fiziopatologic, administrarea de agonști ai receptorului 1 al dopaminei nu aduce beneficii în ceea ce privește prevenția nefropatiei la substanțe de contrast iodate.

Epurarea extracorporeală a substanțelor de contrast iodate

În prezent, nu este foarte clar dacă dializa preventivă la pacienții de mare risc, cu disfuncție renală cronică semnificativă, determină prevenirea deteriorării funcției renale. Teoretic, chiar și pacienții în program de hemodializă cronică sau de dializă peritoneală continuă ambulatorie care prezintă o diureză restantă ar beneficia de hemodializă imediat după administrarea SCI: **diureza restantă** la pacienții cu uremie cronică terminală reprezintă un element clinic esențial, deoarece se însumează cu *clearance*-ul metodei de dializă, determinând o epurare mai importantă a substanțelor de retenție azotată în comparație cu subiecții anurici. În plus, diureza restantă permite un control mai adecvat al status-ului volemic la pacientul cu uremie cronică.

În practică însă, hemodializa profilactică nu s-a dovedit eficientă în prevenția nefropatiei prin SCI⁴⁰⁻⁴³. Eficiența hemodializei depinde de mulți factori precum debitul sangvin, debitul dializatului, permeabilitatea membranei de dializă, durata hemodializei, mărimea moleculei de SCI, legarea de proteinele plasmatică, hidrofilia și încărcarea electrică a SCI. Mai mult, pentru a îndepărta SCI, în general sunt necesare mai multe ședințe de hemodializă; îndepărtarea SCI prin dializă peritoneală necesită până la 3 săptămâni. În plus, ședințele de hemodializă pot determina alterarea funcției renale prin activarea unor reacții inflamatorii cu eliberarea unor substanțe vasoactive care pot produce hipotensiune intradialitică, cu impact nefavorabil asupra funcției renale⁴⁴.

Totuși, există critici ai opiniei conform căreia epurarea extracorporeală nu ar reprezenta o opțiune viabilă în prevenția nefropatiei prin SCI; într-adevăr, faptul că timpul dintre administrarea SCI și inițierea dializei a fost prea lung în unele studii reprezintă un argument serios⁴⁵; în plus, o hemodializă „blândă”, cu un debit sangvin de doar 140 ml/min îndepărtează doar cel mult o treime din SCI⁴⁶. Schindler și colab.⁴⁵ au comparat eficiența diferitelor tipuri de epurare extracorporeală asupra eliminării SCI. Acești autori au demonstrat convingător că hemodializa „high-flux” și hemodiafiltrarea elimină în proporție mare SCI, în timp ce hemodializa „low-flux” a prezentat un efect modest asupra eliminării SCI.

Un studiu recent⁴⁷ demonstrează eficiența ridicată a hemofiltrării, o tehnică de epurare extracorporeală superioară hemodializei din punctul de vedere al stabilității hemodinamice, în profilaxia NSCI. Pacienții din studiu cu mare risc pentru NSCI (creatinina serică >2 mg/dl), pre-intervenție, au fost randomizați fie pentru hemofiltrare (rata de înlocuire a lichidului de 1000 ml/oră, fără reducerea greutateii corporale), fie pentru hidratare parenterală (4-8 ore pre-intervenție și 18-24

ore după procedură). Inițierea hemodializei pentru IRA severă a fost necesară la 25% dintre subiecții tratați prin hidratare simplă și la doar 3% dintre pacienții tratați profilactic prin hemofiltrare. Rata evenimentelor clinice semnificative intra-spitalicești a fost de 52% la cei tratați prin hidratare simplă și de doar 9% la cei tratați prin hemofiltrare. Mortalitatea intraspitalicească a fost de 2% în grupul tratat prin hemofiltrare (versus un alarmant 14% în grupul de control). De asemenea, mortalitatea anuală cumulativă s-a situat la 10% la cei tratați prin hemofiltrare și, respectiv 30% la subiecții tratați prin hidratare simplă⁴⁷. Deși convingătoare, aceste date pot fi utilizate limitat în practica curentă; costurile ridicate și complexitatea ei fac din hemofiltrare o tehnică prohibită în multe clinici.

În concluzie, în lumina datelor actuale, hemodializa preventivă la pacienții cu mare risc de deteriorare a funcției renale nu reprezintă o opțiune terapeutică clară; totuși, hemodializa intensivă, tip „high-flux” sau hemodiafiltrarea ar putea reprezenta opțiuni viabile (de altfel practicate pe scară largă în diverse clinici) la pacienții de mare risc pentru NSCI. Hemofiltrarea profilactică pare să reprezinte o soluție practică viabilă în prevenția NSCI, aplicarea ei pe scară largă fiind însă limitată de impedimente logistice sau financiare.

Agenții de contrast conținând gadoliniu

Agenții de contrast utilizând Gadoliniu pentru examinarea prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) sunt considerați în genere lipsiți de efecte nefrotoxice

semnificative. Totuși, pentru examinările prin computere tomografie, dozele de Gadoliniu utilizate sunt mult mai mari. La aceste doze, efectele nefrotoxice ale Gadoliniului devin evidente; astfel, Erley și colab.⁴⁸ au arătat, într-un studiu randomizat, că atât la administrarea de SCI convenționale, cât și la preparate conținând Gadoliniu, efectul nefrotoxic este similar.

Alte măsuri profilactice

Medicația potențial nefrotoxică trebuie oprită, de câte ori este posibil, cu cel puțin 1-2 zile înainte de efectuarea procedurii imagistice cu SCI. Principalele medicamente vizate sunt aminoglicozidele, Vancomicina, Amfotericina B și, în special antiinflamatoarele nesteroidiene. Acestea din urmă, utilizate pe larg îndeosebi la populația vârstnică, reduc rata de filtrare glomerulară prin efectul antiprostaglandinic, care interferează cu vasodilatația intrarenală.

CONCLUZII

Utilizarea pe scară largă în ultimii ani a substanțelor de contrast iodate (SCI) în cursul investigațiilor imagistice invazive a determinat recunoașterea nefropatiei la SCI (NSCI) ca o cauză intraspitalicească importantă de insuficiență renală acută. Mecanismele de producere a NSCI sunt complexe, incluzând toxicitatea tubulară directă, lezarea tubulară prin hipoperfuzie și creșterea stresului oxidativ, precum și disfuncția endotelială. Cel mai important factor de risc pentru NSCI este disfuncția renală pre-existentă, însă prezența hipovolemiei de orice cauză (inclusiv prin administrarea de diuretice), a medicației potențial nefrotoxice, a diabetului zaharat și a disfuncției cardiace semnificative poate contribui de asemenea semnificativ la inducerea toxicității prin SCI. Doza administrată de SCI pare a juca de asemenea un rol important, însă rolul de relativă „nefroprotecție” a SCI cu osmolaritate mai redusă, non-ionice este controversat.

Profilaxia NSCI cunoaște actualmente o serie de certitudini și multe controverse. Hidratarea adecvată imediat pre- și post-administrare de SCI cu ser fiziologic și/sau soluție de bicarbonat de sodiu este cert benefică, iar întreruperea administrării medicației potențial nefrotoxice este mandatorie. Investigațiile ultimilor ani au demonstrat efectul benefic al administrării de Aminofilină/Teofilină în prevenția toxicității renale tubulare induse de SCI. Hemodializa profilactică, în vederea epurării substanței de contrast, este controversată; în mod cert, hemodializa convențională, prin eficiența sa redusă, nu previne NSCI, ba chiar poate agrava disfuncția renală prin eventuala instabilitate hemodinamică (în special la pacienți diabetici, deshidratați sau cu insuficiență cardiacă). Este posibil ca hemodializa „high-flux” și mai ales hemofiltrarea să contribuie eficient la prevenția NSCI, însă utilizarea sistematică a acestor tehnici moderne de epurare extra-

Tabelul 6: Eficiența diverselor măsuri de prevenție a nefropatiei prin substanțe de contrast iodate prin prisma medicinei bazate pe dovezi

Medicație profilactică	Clasa de indicație terapeutică
Hidratare cu ser fiziologic	I
Hidratare profilactică cu ser demi-osmolar	IIb
Hidratare pofilactică cu bicarbonat de sodiu	I
Diuretice (Furosemid, Manitol)	III
Fenoldopam	IIb
Aminofilină/Teofilină	IIa
N-acetil-cisteina	IIb
Hemodializa convențională profilactică	IIb
Hemodializa „high-flux, high-efficiency”	IIa
Hemofiltrarea	IIa
Întreruperea medicației potențial nefrotoxice	I

Notă: **Clasa I:** Evidența sau acceptarea generală a utilității și eficienței unei proceduri diagnostice sau terapeutice. **Clasa II:** Divergențe de opinie asupra utilității și eficienței unei proceduri diagnostice sau terapeutice. **Clasa IIa:** tendința opiniilor este în favoarea procedurii; **Clasa IIb:** tendința opiniilor este mai puțin favorabilă procedurii. **Clasa III:** Evidența sau acceptarea inutilității procedurii diagnostice sau terapeutice care, în unele situații, poate fi chiar dăunătoare.

POATE FI EVITATĂ NEFROPATIA PRIN SUBSTANȚE DE CONTRAST IODATE?

corporeală este limitată din motive logistice și de costuri ridicate. În fine, utilizarea N-acetil-cisteinei, deși controversată, până la apariția unor studii de clasă A care să tranșeze beneficiul clinic al acesteia, este reco-

mandabilă. **Tablelul 6** sintetizează principalele indicații terapeutice ale diverselor metode de prevenție a nefropatiei la substanțe de contrast iodate, conform principiilor medicinei bazate pe dovezi.

Bibliografie

- 1 McCullough PA, Sandberg KR Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl 5): S3-9.
- 2 Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 409-16.
- 3 Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143-9.
- 4 Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 127-33.
- 5 McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
- 6 Joachimsson PO, Ståhle E, Nyström SO, et al. Incidence of acute renal failure in open heart surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3(Suppl 1): 58.
- 7 Andersson LG, Ekroth R, Bratteby LE, et al. Acute renal failure after coronary surgery—a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 237-41.
- 8 Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RJ. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-94.
- 9 Rialp G, Roglan A, Betbesé AJ, et al. Prognostic indexes and mortality in critically ill patients with acute renal failure treated with different dialytic techniques. *Ren Fail* 1996; 18: 667-75.
- 10 Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-84.
- 11 Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-8.
- 12 Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
- 13 Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1861-5.
- 14 Persson PB, Patzak A Renal haemodynamic alterations in contrast medium-induced nephropathy and the benefit of hydration. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2-5.
- 15 Detrenis S, Meschi M, Musini S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1542-50.
- 16 Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
- 17 Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iohexol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72: 701-3.
- 18 Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-9.
- 19 Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.
- 20 Huber W, Ilgmann K, Page M, et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223: 772-9.
- 21 Taliere CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 384-90.
- 22 Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 553-8.
- 23 Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J* 2003; 146: E23.
- 24 Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202-7.
- 25 Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, et al. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58: 336-41.
- 26 Baker CS, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-8.
- 27 Bader BD, Berger ED, Heede MB, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; 62: 1-7.
- 28 Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
- 29 Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-34.
- 30 Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
- 31 Fishbane S, Durham JH, Marzo K, et al. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 251-60.
- 32 Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
- 33 Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761-9.
- 34 Burns KE, Chu MW, Novick RJ, et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 342-50.
- 35 Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2747-53.
- 36 Madyoon H. Clinical experience with the use of fenoldopam for prevention of radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: S26-30.
- 37 Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284-91.
- 38 Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 762-5.
- 39 Ng TM, Shurmur SW, Silver M, et al. Comparison of N-acetylcysteine and fenoldopam for preventing contrast-induced nephropathy (CAFICIN). *Int J Cardiol* 2005; 103: 405-411.
- 40 Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002; 12: 3026-30.

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

- 41 Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-8.
- 42 Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 176-82.
- 43 Huber W, Jeschke B, Kreymann B, et al. Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. *Invest Radiol* 2002; 37: 471-81.
- 44 Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: i18-22.
- 45 Schindler R, Stahl C, Venz S, et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1471-4.
- 46 Lehnert T, Keller E, Gondolf K, et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 358-62.
- 47 Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radioccontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.
- 48 Erley CM, Bader BD, Berger ED, et al. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2526-31.

NOI ORIENTĂRI ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDIDEMIILOR ȘI ÎN PREVENȚIA CARDIOVASCULARĂ. (PARTEA A II-A) TERAPIA COMBINATĂ

Leonida Gherasim

Terapia combinată în dislipidemii, denumită și terapia „duală“, a apărut în ultimii ani ca alternativă la limitele monoterapiei cu hipolipemiente, de a realiza țintele terapeuțice la marea majoritate a cazurilor. Introducerea în terapie, cel puțin la pacienții cu risc cardiovascular înalt (sindroame coronariene acute, diabet zaharat), de doze mari de statine, sau noi statine și mai active pe parametrii lipidici (ex. Rosuvastatina), au oferit mai multă eficiență terapeuțică, fără ca însă astfel de regimuri terapeuțice să poată fi aplicate tuturor tipurilor de dislipidemii. Combinarea a două tipuri de medicamente hipolipemiente din clase diferite, cu mecanisme de acțiune diferite și cu efecte diferite pe parametrii lipidici (LDL-C, HDL-C, TG, apoB etc.), justifică sub raport conceptual, folosirea terapiei combinate în dislipidemii, cel puțin pentru grupe speciale de pacienți^{11,38}.

Terapia combinată în dislipidemii, repetă într-un fel conceptul terapiei combinate în HTA, în care monoterapia se dovedește eficace, pe termen lung, la aproximativ 50% dintre pacienți. Folosirea de două tipuri de antihipertensive, cu mecanisme de acțiune diferite, care își însumează sau își potențează efectele, realizează mai bine obiectivul major de control al TA, mai ales la grupele de HTA cu risc înalt.

Câteva elemente apărute în ultimii ani în managementul dislipidemiilor, au făcut ca terapia combinată să devină actuală și să apară ca o opțiune terapeuțică nouă și atrăgătoare, pentru rezultatul final: reducerea riscului cardiovascular.

Țintele lipidice pentru LDL-C din ce în ce mai mici (<100 mg/dl, optim <70 mg/dl), pentru pacienții cu risc înalt și foarte înalt, care formează grupul de persoane care au beneficiile cele mai mari de la terapia hipolipemiantă. Astfel de „ținte lipidice“ conduc la folosirea dozelor mari de statine, care au limite de eficiență și siguranță³.

Dozele standard sau mari de statine, scad riscul cardiovascular – în lumina studiilor actuale – cu aprox. 30-40%, ceea ce lasă un câmp relativ mare pentru găsirea de noi soluții terapeuțice în scăderea suplimentară a riscului. În fapt cu terapia actuală, există o limită a reducerii riscului, chiar când sunt controlați factorii lipidici și non-lipidici ai acestuia^{7,8}.

Tipurile de dislipidemii sunt relativ diverse la pacienții cu patologie cardiovasculară¹¹. Deși LDL-C este ținta principală a tratamentului, există grupe mari de pacienți - ca de exemplu dislipidemia aterogenă la pacienții cu diabet zaharat sau sindrom metabolic, la care ținta de tratament (secundară) poate fi HDL-C sau TG. Pentru astfel de situații sunt necesare noi scheme terapeuțice complementare terapiei cu statine, cu medicamente care au efecte speciale pe parametrii lipidici non LDL-C.

În ultimii ani la țintele lipidice clasice, s-au adăugat noi factori de risc cardiovasculari care pot fi controlați prin terapia hipolipemiantă: apo-B, apo-A, Lp (a), CRP^{15,16,39}. Terapia combinată poate influența în plus, sau complementar, unii din acești factori, reducând riscul cardiovascular.

În prezent, terapia combinată în dislipidemii folosește 3 tipuri de combinații pentru care există o experiență și pentru care au fost semnalate rezultate bune. În toate aceste combinații

Spitalul Universitar de Urgență
București

se regăesc statinele, clasa de hipolipemianțe cu rezultatele cele mai bune în prevenția cardiovasculară:

- statine plus fibrati.
- statine plus Niacin.
- statine plus Ezetimibe.

Terapia combinată (duală) statine plus fibrati, a fost folosită inițial în jurul anului 1990, dar numai în ultimii 5 ani această asociere a căpătat oarecare pondere în tratamentul dislipidemiilor și în reducerea riscului cardiovascular. Hiperlipidemia combinată (mixtă) și dislipidemia diabetică (aterogenă) sunt cele două condiții clinico-biologice în care terapia combinată – statine plus fibrati – și-a găsit o aplicare mai largă. Rațiunea asocierii celor două tipuri de hipolipemianțe este clară:

- fiecare din ele acționează pe mecanisme patologice diferite: inhibiția HGM-CoA reductazei sau activarea PPAR- α .
- fiecare din ele au efecte maxime, pe alte ținte lipidice, respectiv LDL-C și apo-B sau TG, HDL-C, non HDL-C
- fiecare din ele au efecte pleiotrope, în grade diferite (inflamație, disfuncție endotelială, hemostază) care influențează procesul aterosclerotic.

Se apreciază, astfel că asocierea statine plus fibrati, poate avea efecte aditive în corectarea dislipidemiilor și subsecvent asupra riscului cardiovascular, – potențându-și, probabil, acțiunile asupra mecanismelor patologice.

Statinele sau inhibitorii de HMG-CoA reductază, sunt clasa de agenți hipolipemianți cea mai eficientă și cea mai larg folosită; ele scad LDL-C și apo-B, ambele fracțiuni lipidice, țintă primară a tratamentului, aproape în toate tipurile de dislipidemii, chiar și atunci când LDL-C are valori în jurul lui 100 mg/dl. Eficacitatea și siguranța lor a fost demonstrată în zeci de studii clinice și statinele reprezintă terapia de bază, în prevenția primară și secundară a aterosclerozei și manifestărilor sale.

Fibrati (derivați de ac. fibric) au fost introduși în tratamentul dislipidemiilor (prin Fenofibrat) de aprox. 20 de ani. În terapeutică sunt folosiți Fenofibratul, Bezafibratul și în mai mică măsură, Gemfibrozilul.

Mecanismul lor de acțiune este astăzi cunoscut: ei activează un receptor nuclear-PPAR- α (peroxisomofilator – activate receptor alfa), factor de transcripție, care este calea principală prin care sunt mediate efectele fibratilor⁴⁰. Sunt astfel influențate metabolismul lipidic, inflamația vasculară și factorii hemostatici, procese implicate în ateroscleroză. Efectele terapiei cu fibrati asupra fracțiunilor lipidice variază cu populația studiată; de regulă se realizează o scădere a colesterolului total (CT) – mediată prin reducerea LDL-C – cu 15% sau mai mult și, în paralel, o creștere a HDL-C cu 10-15% împreună cu reducerea TG cu 30-40%. În plus, au fost semnalate reduceri ale fibrino-

genului plasmatic cu aprox 15%⁴¹. În studii clinice fibrati par să reducă riscul pentru evenimente coronare majore cu 15-20% (NCEP-ATP III 2001)¹. Studiile clinice folosind Gemfibrozil, Bezafibrat sau Fenofibrat au demonstrat reducerea ratei evenimentelor cardiovasculare în prevenția primară (Helsinki Heart Study)⁴² și secundară (VA-HIT)^{43,44}, dar și în descreșterea progresiei leziunilor aterosclerotice (DAIS)⁴⁵.

Fibrati în monoterapie sunt folosiți, în special, în dislipidemia aterogenă din DZ tip 2: sunt o opțiune secundară pentru scăderea LDL-C, după statine, și prima opțiune pentru creșterea HDL-C și scăderea TG – împreună cu modificarea stilului de viață¹⁴.

Studiile clinice care au folosit terapie duală – statine plus derivați de acid fibric – sunt relativ puține, explicabil în parte, prin teama de miotoxicitate. Majoritatea sunt de scurtă durată și sunt efectuate la pacienți cu hiperlipidemie combinată, asociată sau nu cu sindrom metabolic sau diabet zaharat, sau la pacienți cu hipercolesterolemie primară.

Cel mai recent studiu publicat, SAFARI (2005), a evaluat eficacitatea și tolerabilitatea Simvastatinei plus Fenofibrat în hiperlipidemia combinată⁴⁶. Este un studiu multicentric, randomizat, cu o durată de 18 ani, în care au fost urmăriți pentru evoluția parametrilor lipidici, 618 pacienți cu hiperlipidemie combinată, și care au primit fie monoterapie cu Simvastatină 20 mg/zi, fie terapie duală Simvastatină 20 mg plus Fenofibrat 160 mg/zi. La săpt. 12, față de bază, terapia duală a scăzut nivelul mediu al TG cu 43%, versus monoterapia cu Simvastatină 20,1% (p < 0,001). Media nivelului de LDL-C a scăzut cu 31,2% versus 25,8% (p < 0,001), iar a HDL-C a crescut cu 18% vs 9,7% (p < 0,001). Nu s-au semnalat nici un eveniment advers serios. Studiul condus de Grundy, conchide că terapia combinată Simvastatină 20 mg și Fenofibrat 160 mg comparativ cu monoterapia cu Simvastatină 20 mg la pacienții cu hiperlipidemie combinată, realizează o ameliorare a tuturor parametrilor lipidici, în condițiile unei foarte bune toleranțe.

Un studiu relativ similar folosind asociația Simvastatină 10 mg/zi și Fenofibrat 200 mg/zi, a fost efectuat la pacienți cu hiperlipidemie mixtă și sindrom metabolic⁴⁷. Studiul randomizat, placebo controlat cu un design crossover, a urmărit eficacitatea și siguranța combinației Simvastatină plus fibrati. Au fost trei faze de urmărire de cel puțin 3 luni fiecare: dublu placebo, Simvastatină 10 mg plus placebo, Simvastatină 10 mg plus Fenofibrat 200 mg. S-au efectuat determinări ale parametrilor lipidici pentru fiecare fază. Terapia cu Simvastatină a scăzut colesterolul total cu 27%, non HDL-C cu 30% și apo-B totală cu 31%. Parametrii dislipidemiei aterogene au fost influențați favorabil de terapia duală. Astfel, Simvastatină în monoterapie a scăzut TG nesemnificativ cu 23%, în timp ce adăugarea de Fenofibrat a scăzut semnificativ TG cu 52%

($p < 0,05$); Simvastatina singură a produs o creștere nesemnificativă de HDL-C cu 6%, dar adăugarea Fenofibratului la Simvastatină, a crescut HDL-C cu 23% ($p < 0,05$). De asemenea, subfracțiunile de LDL-C mici și dense au scăzut, în timp în raportul LDL-C mari/LDL-C mici a crescut. Tratamentul cu Simvastatină singură sau în combinație cu Fenofibrat nu a produs modificări semnificative ale transaminazelor sau creatinkinazei. Studiul care poartă girul lui Grundy SM, conchide subliniind eficiența și siguranța combinației Simvastatină 10 mg plus Fenofibrat 200 mg în tratamentul dislipidemieii aterogene.

Folosirea Simvastatinei plus fibrați se regăsește în mai multe studii clinice, care compară tratamentul combinat statine-fibrați cu monoterapia la pacienții cu hiperlipidemie mixtă. Combinația Fluvastatină 20 sau 40 mg plus Fenofibrat micronizat a fost de asemenea studiată, comparativ cu monoterapia cu Fenofibrat la pacienții cu hipercolesterolemie primară, de către grupul Francez de studiu al Fluvastatinei⁴⁸. Similar cu alte combinații cu statină, terapia duală Fluvastatină plus Fenofibrat micronizat, a scăzut statistic semnificativ colesterolul total, LDL-C, TG și apo-B, și a crescut HDL-C.

Alte studii au semnalat, de asemenea, eficiența și siguranța combinației dozelor mici de Atorvastatină (10 mg) cu Gemfibrozil (900-1200 mg) în tratamentul dislipidemieii diabetice⁴⁹ sau Atorvastatinei în doze mici (5-10 mg) în combinație cu Fenofibrat micronizat (200 mg) la pacienții cu hiperlipidemie mixtă⁵⁰.

Studiile clinice cu terapie duală (statină plus fibrați) publicate până în prezent au fost centrate pe urmărirea parametrilor lipidici, care de obicei se modifică în 2-4 săptămâni; aceștia au fost considerați markeri de eficiență a terapiei. Nu sunt publicate studii care să evalueze, în paralel, în cadrul terapiei combinate, efectele lipidice și evoluția evenimentelor cardiovasculare. Dovada eficienței atât a statinelor, cât și a fibraților (Gemfibrozil-studiul VA-HIT, Fenofibrat – studiul DAIS) asupra evenimentelor cardiovasculare sau asupra regresiei-progresiei aterosclerozei au fost aduse de numeroase studii clinice de prevenție primară și secundară.

Studiul FIELD (Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes) este un studiu multicentric, dublu orb, placebo-controlat, care-și propune să evalueze efectele pe morbiditate și mortalitate coronară, a tratamentului cu Fenofibrat la pacienții cu DZ și colesterol între 115 și 250 mg/dl (la intrarea în studiu). Numărul de pacienți randomizați este foarte mare (9795 pac), și perioada de urmărire de aprox. 5 ani. Efectele Fenofibratului asupra parametrilor lipidici, în special HDL-C și TG, și asupra evenimentelor coronare sau evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții diabetici, sunt așteptate a fi comunicate la sfârșitul anului 2005.

Folosirea combinației statine plus fibrați, ridică problema reacțiilor adverse, a fiecărui drog în parte și a asociației duale^{30,51}. În centrul reacțiilor adverse se găsește riscul de miopatie. Aceasta, se întâlnește ca reacție adversă la statine, este dependentă de doză și se observă mai frecvent cu statine (Lovastatină, Simvastatină, Atorvastatină) care folosesc citocromul P450, drept cale de metabolizare²⁹. Gemfibrozilul modifică farmacocinetica tuturor statinelor, cu excepția Fluvastatinei; Fenofibratul, deși nu a fost special evaluat, din studiile de până acum, nu pare să producă interacțiuni semnificative cu Simvastatina, Pravastatina, Rosuvastatina.

Interacțiunea dintre statine și Gemfibrozil a fost considerată a fi rezultatul interacțiunii cu citocromul P450. Mai recent s-a arătat că Gemfibrozilul inhibă glucuronidarea statinelor, care este calea principală de eliminare a acestora. Fibrații sunt de asemenea glucuronidați, interacționând astfel pentru eliminare cu statinele. Fenofibratul pare a avea un efect inhibitor mai puțin semnificativ pe glucuronidarea statinelor, ceea ce explică absența unei interacțiuni semnificative între Fenofibrat și statine. Pe baza reacțiilor adverse raportate, FDA a atras atenția asupra nivelului de risc al combinației statină – Gemfibrozil, care este mult mai mare decât cel înregistrat pentru statină – Fenofibrat²⁸.

Până în prezent nu există date statistice semnificative asupra cazurilor de miopatie, la terapia duală statine plus fibrați. Studiile clinice (aprox. 600 pacienți) au semnalat ca în terapia duală 1% din cazuri au avut o creștere $\times 3$ valorile normale ale CK fără simptome musculare și la 1% terapia a fost întreruptă din cauza disconfortului muscular⁵. Este foarte probabil ca riscul de miopatie să fie subestimat, deoarece din studiile clinice au fost excluși pacienții vârstnici și diabetici cu alterarea funcției renale, condiții în care miotoxicitatea la statine, dar și la fibrați este mai mare.

Recent, a fost evaluată incidența cazurilor de rhabdomioliză internată în spital la pacienții tratați cu medicație hipolipemiantă⁵². Din cei 252460 pacienți tratați au fost consemnate 24 de cazuri necesitând spitalizarea. Incidența medie per 10 000 persoane în cazul monoterapiei cu Atorvastatin, Pravastatin sau Simvastatin (doze mici sau moderate) a fost de 0,44, iar pentru fibrați de 2,82. Incidența a crescut la 5,90 în cazul terapiei combinate cu Atorvastatin, Pravastatin sau Simvastatin și un fibrat; combinația statină - fibrat a crescut riscul la pacienții vârstnici cu diabet zaharat.

Indicațiile folosirii terapiei duale – statine plus fibrați sunt până în prezent statutate. Experiența clinică evidențiază însă, trei domenii de indicații: 1) dislipidemiile la persoanele cu risc înalt, la care țintele lipidice principale LDL-C, HDL-C sau non HDL-C corectate prin terapia cu statine în doze medii-mari (monoterapia nu realizează țintele lipidice și clinice); 2) dislipidemia aterogenă din DZ tip 2 și la care monote-

rapia cu statine, nu realizează creșteri semnificative de HDL-C sau scăderi de TG; 3) dislipidemiile combinate. Limitele acestui tip de terapie combinată; nu țin de considerente teoretice, mecanisme patogenice, ci de riscul reacțiilor adverse, în special al miopatiei și rabdomiolizei.

Terapia combinată statine plus acid nicotinic reprezintă o altă direcție de tratament dual în dislipidemii. Oportunitatea acestei combinații rezultă din limita de reducere a riscului evenimentelor cardiovasculare, care este de maxim 30-40%, pentru o reducere similară de LDL-C, chiar după doze mari de statine. Statinele și acidul nicotinic au mecanisme de acțiune diferite, care conduc pentru statine, la scăderea predominantă a nivelelor CT și LDL-C, iar pentru acid nicotinic la creșterea HDL-C și scăderea TG. Pentru tratamentul dislipidemiilor și alți factori decât nivelul de LDL-C, ca de ex. nivelul HDL-C, reducerea proporției de LDL-C mici și dense, nivelul apo-B sau CRP, sunt implicați în riscul global cardiovascular și pot reprezenta ținte terapeutice suplimentare la pacienții tratați cu statine și care au un risc cardiovascular rezidual.

Dintre factorii biologici lipidici și nonlipidici mai sus semnalăți corectarea valorilor scăzute ale HDL reprezintă o țintă terapeutică secundară, dar importantă, în tratamentul dislipidemiilor și în reducerea riscului cardiovascular^{3,53,54}. Corectarea HDL-C scăzut se poate face prin tratament cu statine – dar care nu cresc HDL-C decât cu maxim 8-10%, cu fibrați și acid nicotinic; acesta din urmă este cel mai puternic agent farmacologic de creștere a HDL-C și de corectare a acestei anomalii lipidice importante sub aspect patogenic și a riscului cardiovascular^{54,55}.

Rolul nivelelor HDL-C, ca factor de risc cardiovascular independent a fost semnalat inițial în studiul Framingham și ulterior a fost confirmat de numeroase studii epidemiologice. În studiul Framingham, HDL-C a fost găsit ca factor principal de risc coronar, pentru orice tip de manifestări coronarane, la bărbați și femei; asociația a persistat după ajustarea pentru alți parametri lipidici, inclusiv pentru LDL-C⁵⁶.

Ulterior, alte studii epidemiologice, ca studiul PROCAM, Helsinki Heart Study, MRFIT, au confirmat că nivelul seric scăzut al HDL-C este un factor de risc independent pentru evenimente coronariene, indiferent de nivelul LDL-C. O analiză a datelor epidemiologice a arătat că pentru fiecare scădere a valorilor HDL-C cu 1 mg/dl, crește riscul de boală coronară cu 2% la bărbați și 3% la femei⁵⁷. În prezent, se apreciază că riscul cardiovascular crește de la valori HDL-C <40 mg/dl la bărbați și <50 mg/dl la femei; nu se cunoaște limita superioară a normalului pentru valorile HDL-C.

Care este amploarea acestei tulburări lipidice și care sunt beneficiile corecției valorilor scăzute ale HDL-C reprezintă probleme de amplă dezbatere actu-

ală printre cardiologi. Datele epidemiologice privind prevalența valorilor scăzute ale HDL-C sunt incomplete și dificil de comparat din cauza lipsei unei metode standardizate de dozare a HDL-C. Cu toate acestea datele disponibile, deși neuniforme, sunt concludente. În cohorta NHANES 1999-2000 (US National Health and Nutrition Examination Survey) 38% dintre bărbați și 43% dintre femei au avut valori scăzute ale HDL-C⁵⁸. În Anglia, the Health Survey for England 1998, a indicat o prevalență de 16,9% la bărbați și de 5,4% la femei, pentru vârsta ≥ 16 ani și nivel de HDL-C ≤ 35 mg/dl. Cifre asemănătoare sunt semnalate în Germania (15%), Olanda (15-23%), dar mult mai mici (7-9%) în Franța⁵⁹.

Importanța valorilor scăzute a HDL-C, ca factor de risc cardiovascular, este subliniată de faptul că nivelele HDL-C ≤ 40 mg/dl la bărbați și de ≤ 50 mg/dl la femei, sunt incluse și în criteriile de definire a sindromului metabolic. Scăderea HDL-C, însoțită de creșterea TG și valori normale sau aproape normale ale LDL-C, se regăsește în primul rând, ca tulburare lipidică majoră în DZ tip 2, boală cu risc cardiovascular major.

Corectarea valorilor scăzute ale HDL-C sau creșterea acestora reprezintă un obiectiv principal în prevenția cardiovasculară; beneficiul clinic al corecției a fost demonstrat de studiile clinice.

Studiile cu fibrați, au fost cele inițiale. Helsinki Heart Study din deceniul al 9-lea a arătat, că la o populație fără HDL-C scăzut, terapia cu fibrați a adus beneficii clinice considerate a fi datorate creșterii HDL-C⁴². Mai recent, studiul VA-HIT, a demonstrat o reducere a riscului de evenimente coronare cu 24% vs placebo ($p = 0,006$), de-a lungul tratamentului de 5 ani cu un fibrat (Gemfibrozil) la o populație cu infarct miocardic în istoric și valori bazale ale HDL-C ≤ 40 mg/dl⁴⁴.

Studii mai noi care au evaluat efectele cardiovasculare și lipidice ale acidului nicotinic, în monoterapie sau în combinație cu statine, au demonstrat că acesta este, în prezent, agentul farmacologic cel mai eficace de creștere a HDL-C. Dovezile au fost aduse de Coronary Heart Project, Stockholm Ischemic Heart Disease Study, HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study), FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study), ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol), CLAS (Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study) și UCSF-SCOR (University of California San Francisco Atherosclerosis Specialized Center of Research Intervention Trial).

În monoterapie sau în terapia combinată acidul nicotinic (Niacina) a fost folosită inițial ca Niacin IR (eliberare imediată), cu numeroase reacții adverse în special flushing – în dozele terapeutice). Ulterior s-a folosit Niacin SR (cu eliberare susținută) și acesta practic abandonat – din cauza hepatotoxicității, în favoarea Niacin IP (eliberare prelungită) sau

NOI ORIENTĂRI ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR ȘI ÎN PREVENȚIA CARDIOVASCULARĂ

Niaspan⁶⁰. Acesta din urmă are o rată de absorbție intermediară între preparatele de Niacin IR și SR și are reacții adverse limitate și tolerabilitate relativ bună. Dozele terapeutice sunt între 500-2000 mg/zi, în administrare unică, de obicei la culcare. Doza inițială este de 375-500 mg/zi și creșterea dozelor se face gradat, în câteva săptămâni, până la o doză individuală de menținere care este de 1000-2000 mg/zi; doza depinde de răspunsul pacientului și toleranță⁶¹. Efectele tratamentului pe diverse componente ale dislipidemiei, pentru niacin cu eliberare imediată sunt sintetizate în **Tabelul 1**.

Beneficiile terapiei cu niacină asupra parametrilor lipidici și asupra riscului cardiovascular au fost inițial dovedite în monoterapie și apoi în terapia combinată cu statine. Pentru monoterapie studiul cel mai frecvent citat este *Coronary Drug Project*, studiu prospectiv la 8341 bărbați cu istoric de IM, cu 5 regimuri terapeutice, din care numai două (acid nicotinic și clorfibrat) au fost evaluate (inițial la 6 ani apoi la 15 ani). După 6 ani de tratament grupul cu acid nicotinic a avut o reducere a CT cu 10% și a TG cu 26%; astfel de modificări s-au reflectat în reducerea incidenței IM non-fatal cu 26% ($p < 0,05$) și a accidentelor cerebrovasculare cu 24% comparativ cu placebo. După o urmărire suplimentară de 9 ani, a fost consemnată reducerea mortalității (-11%, $p = 0,004$) la pacienții tratați cu acid nicotinic, ca și a decesului prin boală coronară (-12%, $p < 0,01$)⁶².

După *Coronary Drug Project* numărul studiilor clinice folosind acidul nicotinic sau Niaspan s-au multiplicat; niacina a fost administrată în monoterapie sau în terapie combinată cu statine, (Colestipol). Cele mai mari studii HATS, FATS, ARBITER-2, CLAS, UCSF-SCOR, deja citate, au arătat beneficiilor monoterapiei cu Niaspan sau ale terapiei duale asupra parametrilor lipidici – în special HDL-C și subclasele sale, asupra progresiei aterosclerozei și asupra evoluției și riscului cardiovascular.

Prin rigurozitatea lui, studiul HATS merită amintit⁶³. Este un studiu randomizat, placebo controlat, la 160 pacienți cu boală coronară confirmată și dislipidemie (ex. HDL-C ≤ 35 mg/dl pentru bărbați și ≤ 40 mg/dl pentru femei). Durata studiului a fost de 6 ani. Au fost 4 brațe ale studiului, dintre care unul cu Simvastatin și Niacin și altul cu Simvastatin + Niacin + vitamine antioxidate. În grupul cu Simvastatin + Niacin, modificările lipidice față de bază au fost: LDL-C scădere cu 36-42%, HDL-C creștere de 18-26%, TG scădere cu 31-37% - toate statistic semnificativ față de placebo. În același grup de tratament a fost remarcată o reducere semnificativă a riscului pentru end point-ul combinat: deces, IM, stroke sau revascularizare, comparativ cu placebo (90%, $p = 0,03$). Efectele asupra evenimentelor cardiovasculare par a fi fost atenuate de adăugarea vitaminelor antioxidante. Urmărirea angiografică a leziunilor coronare a arătat o regresie

Tabelul 1: Efectele Niacinului IR, 3-4 mg/zi asupra unor parametri biologici-lipidici și non-lipidici (după Carlson LA-2004)

LDL-C (inclusiv LDL-mici și dense)	↓ 15-30%
TG	↓ 20-50%
HDL-C	↑ 20-40%
Lp(a)	↓ 15-40%
Glicemie à jeun	Creștere ușoară
Ac. uric	Creștere ușoară

(-4%) pentru regimul cu Niacin + Simvastatin și o progresie de 3,9% pentru placebo.

Efectele lipidice ale tratamentului cu acid nicotinic în combinație cu o statină și/sau un sechestrant de ac. biliari, au fost găsite semnificative asupra nivelurilor HDL-C, LDL-C și TC. În studiile FATS, CLAS II sau UCSF-SCOR, HDL-C a crescut de la 40 mg/dl la 54-58 mg/dl. Combinația Lovastatin și Colestipol, în FATS, a indus o creștere de 15% a HDL-C⁶⁴. În HATS și ARBITER-2, care au avut HDL-C bazal scăzut, creșterea HDL-C a fost în medie cu 9 mg/dl și 8 mg/dl, respectiv în grupele acid nicotinic-statină^{63,65}.

Importante de asemenea sunt modificările subclasei de lipide (subclasele HDL și LDL-C): HDL5 este forma de HDL-C cea mai cardioprotectivă, iar HDL-1 cea mai puțin protektivă; particulele LDL1 sunt cele mai mici și cele mai aterogene, iar LDL4, cele mai mari și mai puțin aterogene. Tratamentul cu Niaspan în doză de 1000-2000 mg/zi, a crescut referențial formele cardioprotective H4 și H5 HDL⁶⁶.

Beneficiile tratamentului cu Niacin- în monoterapie sau în combinație, sunt demonstrate nu numai de modificările parametrilor lipidici, dar și de reducerea progresiei aterosclerozei, evaluată prin angiografie coronară sau prin măsurarea grosimii intimă-medie carotidiană. Rezultatele studiului HATS au fost anterior semnalate. În studiul FATS, ateroscleroza măsurată ca modificări ale diametrului minim al lumenului coronar sau ca modificări ale extensiei stenozelor coronare, a progresat în grupul cu terapie convențională și a regresat în grupele cu acid nicotinic + Colestipol sau Lovastatină + Colestipol. Nivelele HDL-C, LDL-C și apo-B, împreună cu TA sistolică, s-au corelat independent cu regresia aterosclerozei coronare⁶⁴.

Studiul ARBITER-2 este de asemenea un studiu important, pentru rezultatele terapiei niacin plus statine⁶⁵. 167 pacienți cu boală coronară cunoscută și HDL-C < 45 mg/dl și care erau sub tratament cu statine de 1 an, au primit suplimentar Niaspan 1000 mg/zi. După un an s-a urmărit grosimea intimă-medie la carotida comună. Rezultatele au fost încurajatoare pentru terapia duală: HDL-C a crescut cu 21% (de la 39 la 47 mg/dl) în grupul cu niacină (terapia duală), iar grosimea intimă-medie a crescut semnificativ în grupul placebo ($p < 0,001$) și a rămas nemodificată în

grupul cu niacin ($p = 0,23$). Deși diferența între grupele analizate pentru *marker*-ul grosime intimă-medie nu a atins semnificația statistică ($p = 0,08$), niacina a redus semnificativ rata de progresie a grosimii intimă-medie la persoanele fără insulinorezistență ($p = 0,026$). Studiul ARBITER-2 a arătat eficiența terapiei duale statină plus niacină, măsurată prin creșterea nivelului HDL-C și încetinirea progresiei aterosclerozei. Combinația nu a determinat reacții adverse semnificative, în condițiile unei aderențe foarte bune la tratament (aprox. 90%). ARBITER-2 indică o direcție nouă și interesantă de tratament: creșterea HDL-C și scăderea LDL-C, pentru optimizarea încetinirii progresiei aterosclerozei.

Până în prezent au fost publicate câteva studii mai mici întinse pe o durată de aprox. 16 săptămâni, cu terapie combinată statine plus Niaspan (în principal Lovastatin, dar și Simvastatină și Atorvastatină), în care au fost urmăriți – în special – parametrii lipidici⁶⁷⁻⁶⁹. Efectele pe HDL-C și LDL-C au fost semnificative, după adăugarea a 1000 mg Niaspan. De exemplu, într-un studiu, doza maximă de Niaspan (2000 mg) combinată cu Lovastatin 40 mg a crescut HDL-C cu 29%, comparativ cu 9% creștere la Lovastatin 40 mg. Scăderea medie a LDL-C a fost mai mare cu Niaspan plus Lovastatin (-45,6%), decât la Lovastatină singură (-24,4%)⁶⁹. În alt studiu⁷⁰ cu patru brațe: Niaspan 1000 mg; Niaspan 1000 mg/Lovastatină 40 mg, Niaspan 2000 mg /Lovastatină, Atorvastatină 40 mg sau Simvastatină 40 mg, la 16 săptămâni, combinațiile Niaspan/Lovastatin au crescut HDL-C cu 17 și 32% respectiv, creștere semnificativă ($p < 0,05$) față de cea observată la Atorvastatină (+6%) și Simvastatină (+7%). LDL-C a fost redus cu 39-49% în toate cele 4 grupe dar schimbarea cea mai mare a fost în grupul cu Atorvastatină ($p < 0,05$). Lp(a) a fost redusă cu 19-21% în grupele cu Niaspan/Lovastatină, comparativ cu absența reducerii la Atorvastatină și Simvastatină; se reconfirmă astfel faptul că Niaspanul este singurul medicament hipolipemiant cu acțiune semnificativă pe Lp(a).

Un studiu pe termen lung (96 săptămâni), a confirmat efectele Niaspanului, în monoterapie sau combinat cu statine, asupra profilului lipidic la pacienții cu hipercolesterolemie primară⁶⁷.

Dislipidemia aterogenă, este tulburarea lipidică majoră în DZ și în sindromul metabolic. Din numeroase studii clinice mici și medii, a rezultat că Niaspanul nu modifică semnificativ parametrii glicemici, la normali și diabetici⁷¹. Întrucât scăderea HDL-C, însoțită de creșterea TG se întâlnește în dislipidemia diabetică, este legitimă cercetarea efectelor Niaspanului în monoterapie sau în terapia combinată cu statine la pacienții diabetici. Două studii clinice importante au răspuns la această întrebare. În studiul ADVENT, cel mai bine structurat, efectele Niaspanului asupra profilului lipidic la pacienții cu DZ tip 2,

au fost esențial similare cu cele de la pacienții non diabetici. Niaspanul 1500 mg în combinație cu Lovastatină 40 mg a crescut HDL-C semnificativ comparativ cu fenofibratul ($p < 0,05$) și a scăzut semnificativ ($p < 0,05$) pentru același comparator fenofibrat, LDL-C, non HDL-C, Lp(a). Frațiunile de HDL-C au fost de asemenea influențate favorabil⁷¹.

Efectele lipidice ale Niaspanului (2000 mg) plus Lovastatină (40 mg) au fost evaluate comparativ la pacienții cu sau fără sindrom metabolic⁶⁶. Au fost observate ameliorări marcate ale HDL-C, TG, Lp(a) și LDL-C, indiferent de prezența sau absența sindromului metabolic. Efectele clinice ale niacinei, în sindromul metabolic, au fost reevaluate recent pe baza datelor din *Coronary Drug Project*. Efectele acidului nicotinic pe evenimentele coronare și pe mortalitate au fost similare, la pacienții cu sau fără sindrom metabolic, sugerând că reducerea de risc este aceeași⁶⁶.

Toleranța și siguranța tratamentului cu Niaspan (în monoterapie și terapie combinată) au fost evaluate în multiple studii clinice, având în vedere efectele adverse ale acidului nicotinic, forma cu eliberare imediată (niacin IR) sau cu eliberare susținută (Niacin SR). În sens general roșeața tegumentelor (*flushing*), hepatotoxicitatea, rabdomioliza și creșterea glicemiei sunt posibile la orice preparat de niacină, dar în cazul Niaspanului diferă, ca frecvență, intensitate și în final, ca siguranță.

Roșeața tegumentelor (*flushing*) se întâlnește în cazul tratamentului cu Niaspan și, ca toate reacțiile adverse, este doză-dependentă. *Flushing*-ul este frecvent (>50% din cazuri) la primele administrări și la primele doze (de regulă 500 mg/zi), dar se întâlnește mai puțin frecvent ca în cazul niacinului IP; frecvența *flushing*-ului se reduce în săptămâni sau luni, când se atinge doza terapeutică de 2000-3000 mg/zi. În toate studiile clinice cu Niaspan, rata întreruperii tratamentului din cauza *flushing*-ului a fost de aproximativ 6%⁷².

Hepatotoxicitatea, exprimată prin creșterea de peste 3 ori a transaminazelor (GOT sau GPT) era întâlnită în perioada în care se administra Niacină SR; ea este la Niaspan minimă și similară cu cea semnalată la statine. La peste 8000 pacienți care au primit Niaspan, în monoterapie sau în combinație cu statine, creșterea enzimelor hepatice de peste 3 ori normalul, s-a întâlnit la < de 1% din cazuri⁶⁶.

Rabdomioliza, întâlnită foarte rar la monoterapie cu statine, poate fi potențial severă la combinația statine-fibrați sau acid nicotinic. În experiența clinică cu Niaspan rabdomioliza este neobișnuită; combinația cu statine nu crește riscul de miopatie, aceasta fiind similară cu cea semnalată în monoterapie cu statine.

Creșterea glicemiei după administrarea de Niacin IR a fost semnalată din 1990 și a constituit o barieră pentru tratamentul cu niacin la pacienții diabetici, deși aceștia reprezintă o grupă de populație cu nevoia cea

mai mare de corectare a valorilor scăzute ale HDL-C⁶⁰. Datele inițiale au fost contrazise de analiza rezultatelor studiilor clinice ulterioare cu Niaspan. Studiile cu Niaspan ADMIT (*Arterial Disease Multiple Intervention Trial*) și ADVENT (*Assessment of the Efficacy of Niaspan Trial*), precum și altele au arătat creșteri minime ale glicemiei à jeune și a HbA1c; acestea au putut fi corectate prin ajustarea terapiei antidiabetice^{71,73}. În prezent administrarea de Niaspan nu este contraindicată la pacienții diabetici sau cu sindrom metabolic; rezultatele asupra parametrilor lipidici sunt asemănătoare celor semnalate la populația nediabetică sau fără sindrom metabolic.

Datele anterior prezentate au subliniat eficiența Niaspanului – în monoterapie sau în terapie combinată asupra parametrilor lipidici, progresiei aterosclerozei sau evenimentelor clinice și au subliniat siguranța tratamentului. Există grupe de pacienți la care acest tip de terapie are indicații speciale? La această întrebare a răspuns, în bună parte, European Consensus Panel on HDL-C (2004)⁷². Documentul subliniază, pe baza dovezilor epidemiologice, clinice și de intervenție, poziția HDL-C ca factor de risc independent pentru boala coronară; în acest sens mai multe ghiduri internaționale au inclus scăderea valorilor HDL-C, în algoritmul clinic pentru tratamentul dislipidemiei. European Consensus Panel, recomandă, de asemenea, ca tratamentul valorilor scăzute ale HDL-C să fie efectuat în plus de creștere LDL-C (care reprezintă ținta principală), în contextul managementului riscului global cardiovascular. Nivelul minim țintă al HDL-C este de 40 mg/dl (pentru bărbați) și de 50 mg/dl (pentru femei), la pacienții cu boală coronară sau cu risc înalt sau echivalent de boală coronară.

În acest sens, este necesară o terapie agresivă, pentru realizarea țăintelor optime de LDL-C și HDL-C. Combinația niacin și hipolipemiantele care scad LDL-C (statine) reprezintă o alternativă terapeutică cu efecte optime pe reducerea riscului coronar⁷⁴.

Terapia combinată Ezetimibe plus statine.

Terapia combinată în tratamentul dislipidemiilor a intrat într-o etapă nouă prin introducerea în terapie a agenților care reduc cantitatea de colesterol absorbită din intestin. Ezetimibe – un inhibitor selectiv al absorbției colesterolului, a devansat sechestrării de acizi biliari, inhibitorii de lipază și sterolii care au efecte slabe asupra absorbției colesterolului.

Reducerea absorbției colesterolului prin Ezetimibe și reducerea sintezei colesterolului la nivelul hepatocitului prin statine, au ca efect însumat reducerea suplimentară a nivelului LDL-C plasmatic, cât mai aproape de ținta optimă definită în prezent. Acest mecanism dual care intervine în hemostazia colesterolului, reprezintă baza fiziopatologică a folosirii în prezent a combinației statine plus Ezetimibe.

Câteva date privind metabolismul colesterolului sunt esențiale pentru înțelegerea mecanismului de acțiune al terapiei duale statine plus Ezetimibe. Colesterolul total rezultă din sinteza colesterolului în ficat (calea endogenă) și din absorbția la nivel intestinal a colesterolului din alimente și din conținutul biliar (calea exogenă). Calea endogenă a sintezei de colesterol este, în final, ținta principală a tratamentului hipolipemiant, și în principal a statinelor. Acestea inhibând la nivel hepatocitar HMG-CoA reductaza reduc biosinteza colesterolului și ca răspuns homeostatic se produce creșterea densității receptorilor LDL-C la suprafața celulelor (*up regulation*) și a *clearance*-ului LDL-C.

Sursa exogenă de colesterol, care ajunge la nivelul intestinului este tot atât de importantă ca și sinteza sa. Ea provine din colesterolul alimentar (cantitate variabilă între 400-1000 mg/zi) și colesterolul secretat în bilă (aprox. 2000 mg/zi). Absorbția intestinală este în medie de 50%, astfel că pierderea zilnică de colesterol în fecale este de aprox. 1200-1600 mg/zi. Absorbția colesterolului alimentar și biliar se face la nivelul enterocitului, unde o proteină produsă de intestinul subțire – Nieman-Pick C1-like 1-(NPC1L1) joacă rol de transportor. Ezetimibul inhibă selectiv, foarte probabil, NPC1L1, și astfel absorbția colesterolului intestinal, fără să interfere cu absorbția trigliceridelor, acizilor grași și a vitaminelor liposolubile⁷⁵. Reducerea absorbției de colesterol prin Ezetimibe are variații individuale, dar poate ajunge până la 50% din colesterolul intestinal⁷⁶.

Ca urmare a reducerii absorbției de colesterol de către Ezetimibe, chilomicronii remnanți, care se întorc la ficat, conțin mai puțin colesterol per particulă; ficatul răspunde la reducerea nivelului de colesterol prin *up regulation* receptorilor LDL-C, creșterea *clearance*-ului LDL-C și scăderea LDL-C seric. Există însă și un răspuns compensator al ficatului la scăderea fluxului de colesterol de la intestin: creșterea biosintezei de colesterol; aceasta este o reacție parțială, care poate fi modulată prin administrarea suplimentară de statine^{75,76}.

În sinteză, combinația Ezetimibe plus statine are efecte potențiale de scădere a LDL-C prin trei mecanisme:

- reducerea absorbției intestinale de colesterol alimentar și biliar (prin Ezetimibe);
- creșterea *clearance*-ului particulelor LDL-C din sânge ca urmare a scăderii biosintezei de colesterol în hepatocit (prin statine);
- reducerea răspunsului compensator de creștere a sintezei hepatocitare a colesterolului rezultând din fluxul scăzut al colesterolului de la intestin la ficat ca urmare a acțiunii Ezetimibului (prin statine)

Ezetimibul – ca medicație hipolipemiantă a fost administrat inițial, după experimentare, în monote-

rapie, dar în prezent este folosit, în special, în terapie combinată cu statine.

Datele de farmacocinetică ale Ezetimibului sunt importante indiferent de modul de folosire^{76,77}. Este administrat oral în doză de 10-20 mg/zi, deși creșterea dozei peste 10 mg nu adaugă un răspuns terapeutic semnificativ. Ezetimibul este rapid absorbit și extensiv metabolizat via glucoronidare. Este reciclat pe cale enterohepatică și are timpul de înjumătățire de aproximativ 22 ore. Nu interferează cu enzimele care metabolizează medicamentele, de ex. CYP 450 și are astfel un potențial mic de interacțiuni medicamentoase. Nu modifică farmacocinetica statinelor, dar pare a crește concentrația fibraților. Eficiența și profilul de siguranță al Ezetimibului administrat cu fibrați nu a fost stabilit.

În studii de monoterapie, Ezetimibul a redus semnificativ statistic față de placebo LDL-C cu aprox. 17-18%, colesterolul total cu 13%, TG cu 8%, apo-B cu 14% și a crescut HDL-C cu aprox. 2%⁷⁶. Reducerea nivelurilor serice LDL-C, care este cel mai important parametru lipidic, se realizează la aprox 2 săptăm. și se menține pe toată perioada de tratament.

Tratamentul dual Ezetimibe plus statine se poate face, în prezent, folosind cei doi agenți separat (Ezetimibe 10 mg plus Simvastatină, Atorvastatină, Provastatină în doze variabile) sau cei doi agenți încorporați în aceeași tabletă (Simvastatin plus Ezetimibe, Inegy, Vytorin). Eficiența combinației asupra parametrilor lipidici, precum și siguranța tratamentului, a fost demonstrată de numeroase studii clinice.

Unul din primele studii clinice a fost publicat în 2002⁷⁹. Studiul și-a propus drept obiectiv să evalueze eficiența și siguranța coadministrării de Ezetimibe 10 mg sau placebo, adăugat terapiei cu statine, pentru o perioadă de 8 săptămâni la 769 pacienți cu hipercolesterolemie. Pacienții erau pe o doză stabilă de statine (Simvastatină, Atorvastatină sau alte statine) de mai mult de 6 săptămâni și nu realizaseră ținta LDL-C. Dintre pacienții în studiu aprox. 68% aveau boală coronară, diabet sau boli echivalente de risc cu boală coronară. Coadministrarea de Ezetimibe 10 mg/zi și statine a realizat o ameliorare semnificativă a parametrilor lipidici comparativ cu statine plus placebo. Adăugarea de Ezetimibe, a scăzut suplimentar LDL-C cu 25%, TG cu 14% și colesterolul total cu 17%, față de placebo (la toate $p < 0,001$).

La subgrupul de pacienți cu DZ tip 2 (191 pacienți), scăderea LDL-C a fost de 27%, în timp ce la grupul martor cu statină și placebo a fost de 2% ($p < 0,001$). Coadministrarea de Ezetimibe plus statină, a redus suplimentar CRP cu aprox. 9,7%, față de monoterapia cu statine ($p < 0,005$). În ansamblu, coadministrarea de Ezetimibe plus statină a realizat ținta LDL-C (NCEP ATP II) în 71,5% din cazuri vs 18,9% pentru subgrupul cu statină ($p < 0,001$). Terapia combinată cu Ezetimibe a fost bine tolerată, reacțiile adverse fiind similare celor întâlnite în monoterapia cu statine.

Rezultatele studiului lui Gagne și colab. au fost confirmate de un studiu asemănător publicat în 2004, efectuat la 887 pacienți cu hipercolesterolemie primară⁸⁰. Pacienții au fost randomizați în una din 10 subgrupe de tratament: placebo; Ezetimibe 10 mg/zi; Simvastatin 10, 20, 40 sau 80 mg/zi; Ezetimibe 10 mg plus Simvastatin 10, 20, 40 sau 80 mg/zi. Tratamentul combinat Ezetimibe plus Simvastatin a redus nivelul LDL-C cu 53, 2%, comparativ cu reducerea de 38,5% pentru Simvastatin. Pentru fiecare dozaj, tratamentul combinat Ezetimibe plus Simvastatină, a realizat o reducere mai mare a nivelurilor LDL-C, decât monoterapia cu Simvastatină ($p < 0,001$). Tratamentul combinat Ezetimibe/Simvastatin a realizat ținta LDL-C < 100 mg/dl în 82% din cazuri, versus 43% în monoterapie cu Simvastatină ($p < 0,001$). Studiul demonstrează astfel, că terapia duală – inhibiția absorbției de colesterol și a sintezei de colesterol – este mai eficace decât monoterapia cu Simvastatină.

Un studiu interesant (*VYVA Study – The Vytorin versus Atorvastatin*) a comparat rezultatele combinației Ezetimibe plus Simvastatin (într-o tabletă) (Vytorin) versus Atorvastatin la pacienții, cu hipercolesterolemie⁸¹. Au fost incluși în studiu 1902 pacienți cu nivel de LDL-C peste cel recomandat de NCEP ATP III. Pacienții au fost alocați să primească Ezetimibe/Simvastatin (10/10, 10/20, 10/40 sau 10/80 mg) sau Atorvastatină (10, 20, 40 sau 80 mg) pentru o perioadă de 6 săptămâni.

La analiza rezultatelor s-a constatat că pentru toate nivelele de dozaj ale medicamentelor, pacienții tratați cu Ezetimibe/Simvastatină au realizat o mai mare reducere a nivelurilor LDL-C decât cei care primeau Atorvastatină ca monoterapie (de ex. Ezetimibe/Simvastatin 10/20 mg a redus LDL-C cu 50,6% vs 43,7% pentru Atorvastatin 20 mg, $p < 0,001$); combinația Ezetimibe/Simvastatin 10/10 mg a scăzut LDL-C cu 47,1%, similar cu monoterapia cu Atorvastatin 40 mg, 48,3%. La sfârșitul studiului ținta LDL-C (NCEP ATP III) a fost realizată la un procent mai mare dintre pacienții care au primit Vytorin (89,1%), decât cei cu monoterapie cu Atorvastatin (81,1%, $p < 0,001$).

Rezultatele studiului Ballentyne et al (2005)⁸¹ sunt importante sub două aspecte:

- se demonstrează că terapia duală Ezetimibe/Simvastatin – este o opțiune mai eficace decât monoterapia cu Atorvastatin, atât în ceea ce privește reducerea absolută a nivelurilor LDL-C, cât și în obținerea țintelor LDL-C (NCEP ATP III);
- se aduc date care arată că terapia duală cu doze mici-moderate, determină modificări favorabile ale parametrilor lipidici cel puțin egale cu cele obținute de monoterapie în doze mari.

În ansamblu, studiul sugerează opțiunea pentru terapia duală (Ezetimibe/Statină) față de monoterapia cu statine cu doze mari pentru realizarea țintelor optime LDL-C.

Mai recent au fost publicate rezultatele studiului EASE (*The Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness*)⁸². 3030 pacienți care primeau o doză stabilă de statină și aveau nivelele LDL-C peste țintele NECP ATP III, au fost randomizați pentru terapia statină plus Ezetimibe sau statină plus placebo. Scopul studiului a fost de a determina gradul de reducere a LDL-C și de obținere a țintei LDL-C (NCEP ATP III), în două tipuri comparative de tratament (combinat versus monoterapie). După 6 săptămâni de tratament, Ezetimibil adăugat terapiei cu statine a redus nivelul LDL-C cu un plus de 25,8%, comparativ cu o reducere de 2,7% pentru placebo plus statine ($p < 0,001$). Pentru subgrupele de risc (înalt, moderat, scăzut), diferențele de scădere a LDL-C au fost de asemenea semnificative (între 24,0 și 19,9%, $p < 0,001$). Ținta LDL-C (NCEP ATP III) a fost atinsă de 71% dintre pacienții la care Ezetimibil s-a administrat în plus de statină, versus 20,6% la cei tratați cu placebo și statină ($p < 0,001$). În fiecare categorie de risc (NCEP ATP III), atingerea țintei LDL-C a fost semnificativ mai bună la terapia Ezetimibe plus statină, comparativ cu placebo plus statină ($p < 0,001$).

În studiul citat, au fost semnalate și alte ameliorări ale parametrilor lipidici: TG, non HDL-C și apo-B au fost reduse semnificativ în grupul cu terapie duală comparativ cu grupul placebo statine. Astfel de rezultate se regăsesc și în studiul Ballentyne et al, anterior citat⁸¹. Nivelul HDL-C a crescut cu 12,3% la pacienții tratați cu Ezetimibe 10 mg + Simvastatin 80 mg vs 6,5% la pacienții cu monoterapie cu Atorvastatin 80 mg ($p < 0,001$). La fel colesterolul total, apo-B, apo-A1, raportul apo-B/apo-A1 și non HDL-C s-a ameliorat la combinația Ezetimibe plus Simvastatin comparativ cu Atorvastatin.

Printre alte efecte benefice ale combinației Ezetimibe plus statine, a fost semnalată și scăderea nivelului hsCRP, comparativ cu monoterapia cu statine^{80,83}; acest element ar constitui un beneficiu suplimentar pentru reducerea riscului cardiovascular, dincolo de scăderea semnificativă a LDL-C.

Pacienții diabetici au un risc cardiovascular înalt sau foarte înalt. Nivelul țintă optim al LDL-C în tratamentul hipolipemiant la diabetici este < 70 mg/dl; acest nivel poate fi realizat prin monoterapie cu statine în doze mari, doze care implică și riscuri de toxicitate. Tratamentul dual cu Ezetimibe/Simvastatin (10/20 mg) a realizat într-un studiu LDL-C < 100 mg/dl la 75,7% dintre diabeticii tratați, versus 39,4% în grupul tratat cu monoterapie cu Simvastatin 40 mg/zi (84). De asemenea, terapia duală a realizat o reducere mai mare, statistic semnificativă ($p < 0,001$) a CT, apo-B, raport CT/HDL-C, raport LDL-C/HDL-C, raport apo-B/apo-A. Ezetimibil nu a afectat efectul benefic al Thiazolidindione asupra controlului glicemic în DZ tip 2.

Siguranța și tolerabilitatea terapiei combinate Ezetimibe/statină, fie administrată în preparate sepa-

rate, fie ca tabletă unică (Inegy), a fost dovedită de toate studiile publicate până în prezent. În terapia prelungită (peste 1 an) nu au fost semnalate riscuri suplimentare musculare sau hepatice în terapia duală, altele decât cele semnalate pentru monoterapia cu statine. În studiul EASE evenimentele clinice adverse au fost similare în grupul Ezetimibe plus statină (5,1%) și în grupul placebo plus statine (5,2%); întreruperea medicației datorită efectelor adverse a fost de asemenea asemănătoare (0,9% versus 1,6%)⁸². Creșterea transaminazelor (ALT și AST) peste valori $\times 3$ ori normalul, s-a produs cu o frecvență egală (0,1-0,4%) în ambele grupe de tratament. Nu au fost semnalate creșteri semnificative ale CK și/sau simptome musculare⁸².

CONCLUZII

Terapia combinată Ezetimibe plus statină, reprezintă o nouă opțiune, dovedită eficientă, în tratamentul dislipidemiei și în realizarea țintei LDL-C. Avantajele față de monoterapie se referă la câteva aspecte:

- terapia duală realizează mai frecvent țintă LDL-C și ameliorează alți parametri lipidici, mai frecvent decât monoterapia;
- beneficiile lipidice ale terapiei duale, se obțin cu Ezetimibe 10 mg și doze moderate de statine, spre deosebire de monoterapie cu statine, care realizează aceleași obiective la doze mari, ceea ce implică risc suplimentar de toxicitate.
- terapia combinată într-o singură tabletă (Ezetimibe plus Simvastatin) poate crește complianța la tratament, element esențial în succesul terapeutic pe termen lung

Principala limită a combinației Ezetimibe plus statină rezultă din absența studiilor clinice, care să demonstreze reducerea riscului cardiovascular, în plus de ameliorarea parametrilor lipidici. Trei studii clinice în desfășurare își propun să dovedească superioritatea combinației Ezetimibe/Simvastatină 10/40-80 mg vs Simvastatin 80 mg sau Simvastatin 40 mg sau placebo: ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression*), IMPROVE IT (*Improved Reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*); SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*).

Indicațiile potențiale ale terapiei combinate (Ezetimibe plus statine/sau ale monoterapiei cu Ezetimibe, au fost sintetizate în 2005 în „Position Statement of a United Kingdom consensus panel”⁸⁵:

- Ezetimibe plus statine, atunci când hipercolesterolemia nu este adecvat controlată de monoterapia cu statine;
- Ezetimibe plus statine, ca adjuvante la dietă, la pacienții cu hipercolesterolemie primară familială heterozigotă sau hipercolesterolemie non familială, care de regulă nu sunt controlate

adecvat cu statine;

- Ezetimibul este a doua linie de tratament, la pacienții care nu realizează țintele lipidice prin monoterapie cu statine; în acest caz terapia duală atinge mai frecvent și mai rapid țintele lipidice;
- Ezetimibul este indicat ca monoterapie la pacienții intoleranți la statine, precum și în sitosterolemia familială homozigotă (hiperabSORȚIA de sitosterol).

Indicațiile terapiei combinate semnalate par în prezent minime, dar studiile clinice în desfășurare, precum și experiențe individuale, vor lărgi în viitorul apropiat, aceste indicații. Eficiența și toleranța terapiei combinate Ezetimibe plus statine, pentru doze moderate, sunt principalele argumente față de opțiunea statine doze mari, în special la pacienții cu risc înalt și foarte înalt, la care țintele lipidice optime sunt strategii necesare pentru prevenția cardiovasculară.

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. Tratatamentul dislipidemiilor și al condițiilor patologice cardiovasculare asociate în lumina recomandărilor 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: Dyslipidemia 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. *Circulation* 2002, 107, 363-369
- 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, 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.
- 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, Baird-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.
- 28 Omar HA, Wilson JP- FDA adverse event reports on statin associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother*. 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 Lipidol* 2002, 13, 415-20.
- 32 Olsson AG, Mc Taggart F, Razia A. Rosuvastatin: a high effective new

NOI ORIENTĂRI ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR ȘI ÎN PREVENȚIA CARDIOVASCULARĂ

- HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovascular 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 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, Hunnigane 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.
 - 38 Shepherd J. Combined lipid lowering for the effective treatment drug therapy of hypercholesterolemia. *Europ Heart J* 2003, 24, 685-689.
 - 39 Sniderman AD, Furberg CD, Keech A et al. Apolipoprotein versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statins treatment. *Lancet* 2003, 361, 777-780.
 - 40 Staels B, Dallongeville J, Anwerac J et al. Mechanism of action of fibrates, on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998, 98, 2088-2093.
 - 41 Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate. An update review of its clinical efficacy in the management of dyslipidemia. *Drugs* 2002, 64, 1909-1944.
 - 42 Mannien V, Elo MO, Frick MH et al. Lipid alteration and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988, 260, 641-651.
 - 43 Rubins HB, Robins SG, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in man with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999, 341, 410-18.
 - 44 Robins SJ, Collins D, Witters JT et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HTT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285, 1585-1591.
 - 45 Effect of fenofibrat on progression of coronary heart disease in type 2 diabetes: in the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study: a randomized study. *Lancet* 2001, 347, 905-910.
 - 46 Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrat for combined hyperlipemia (the SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2005, 95, 462-468.
 - 47 Vega GL, Ma PT, Cater NB et al. Effects of adding fenofibrat (200mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003, 91, 956-960.
 - 48 Farnier M, Degager Sand the French Fluvastatin Study Group. Effect of combined fluvastatin-fenofibrat therapy compared with fenofibrat monotherapy in severe primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2000, 85, 53-57.
 - 49 Wagner AM, Jorba U, Bonet R et al. Efficacy of atorvastatin and gemfibrozil, alone and in low dose combination in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88, 3212-3217.
 - 50 Liamis G, Kakafira A, Bairaktari E et al. Combined treatment with fibrates and small doses of atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia. *Curr Med Research and Opin* 2002, 18, 125-128.
 - 51 Shek A, Ferrill MJ. Statin fibrat combination therapy. *Ann Pharmacother*. 2001, 35, 908-917.
 - 52 Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004, 292, 2585-2592.
 - 53 Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a marking group report and update. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43, 717-724.
 - 54 Shepherd J. Raising HDL-cholesterol and lowering CHD risk: does intervention work. *Europ Heart J* 2005, 7 (suppl F), F15-F22.
 - 55 Sacks FM and the expert group on HDL-cholesterol. The role of high-density lipoprotein cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendation. *Am J Cardiol* 2002, 90, 139-42.
 - 56 Gordon T, Castelli WP, Hyortland MC et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977, 62, 707-14.
 - 57 Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American Studies. *Circulation* 1989, 79, 8-15.
 - 58 Ford ES, Gills WH, Mukdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004, 27, 2444-2449.
 - 59 Bruckert E, Pamphile R, Mc Coy F, Andre Ph. Defining the prevalence of low HDL-C in a European cohort of dyslipidemic patients. *Europ Heart J* 2005, 7 (suppl F), F23-F26.
 - 60 Carlson LA. Niaspan, the prolonged release preparation on nicotinic acid (niacin), the broad spectrum lipid drug. *Intern J Clin Practice* 2004, 58, 706-713.
 - 61 Mc Govern ME. Niaspan: creating a new concept for raising HDL-C. *Europ Heart J* 2005, (suppl F), F41-F47.
 - 62 Conner PL, Berge KG, Wenger NF et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: lone-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1996, 8, 1245-55.
 - 63 Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001, 345, 1583-1592.
 - 64 Brown G, Albert JJ, Fisher DL et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990, 323, 1289-98.
 - 65 Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et al. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004, 110, 3512-3517.
 - 66 McGovern ME. Use of nicotinic acid in patients with elevated fasting glucose, diabetes or metabolic syndrome. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004, 4, 78-85.
 - 67 Guyton JR, Capuzzi DM. Treatment of hyperlipemia with combined niacin-statin regimens. *Am J Cardiol* 1998, 82, 82U-84U.
 - 68 Wolfe ML, Vartanian SF, Ross JL et al. Safety and effectiveness of niaspan with added sequentially to statins for the treatment of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2001, 87, 476-479.
 - 69 Insull JL, Mc Govern ME, Schrott H et al. Efficacy of extended release niacin with lovastatin for hypercholesterolemia assessing all reasonable doses with innovative surface analysis. *Arch Intern Med* 2004, 164, 1121-1227.
 - 70 Bays HE, Dugoune CA, Mc Govern ME et al. Comparison of once-daily niacin extended release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR versus DIBER Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation (ADVOCATE)). *Am J Cardiol* 2003, 91, 667-672.
 - 71 Grundy SM, Vega GL, Mc Govern ME et al. Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results for the assessment of Diabetes Control and Evaluation of Efficacy of Niaspan Trial. *Arch Intern Med* 2002, 162, 1568-1576.
 - 72 Chapman MJ, Assman G, Fruchard JC et al. Raising high-density lipoprotein

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

- cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid- a position paper developed by European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004, 20, 1253-1268.
- 73 Elam MB, Hunninghake DB, Davies KB et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glicemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *J Am Med Assoc* 2000, 284, 1263-70.
- 74 Brown BG. Maximizing coronary disease risk reduction using nicotinic acid combined with LDL-lowering therapy. *Europ Heart J* 2005, 7, (suppl F), F34-F40.
- 75 Catapano AL. Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *Europ Heart J* 2001, 3, (suppl E), E6-E10.
- 76 Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin Investig Drugs* 2002, 11, 1587-1604.
- 77 Leitersdorf E. Cholesterol absorption inhibitor: Filling an unmet need in lipid – lowering therapy. *Europ Heart J* 2001, 3, (suppl E), E17-E23.
- 78 Knapp RH, Gitter H, Truitt T et al. for the Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Europ Heart J* 2003, 24, 729-741.
- 79 Gagne C, Bays HE, Weiss SR et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002, 90, 1084-1091.
- 80 Goldberg AC, Spare A, Lin Y et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004, 79, 620-629.
- 81 Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z et al. Dose comparison study of the combination of ezetimibe with simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atrovastatin (VYUA) Study. *Am Heart J* 2005, 149, 464-473.
- 82 Pearson Th A, Denke MA, Mc Bride PE et al. A community-based, randomized trial of Ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III Goal for LDL Cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe Add-on Statine for Effectiveness (EASE) Trial. *Mayo Clin Proc* 2005, 80, 587-595.
- 83 Sager PT, Melani L, Lipka L et al for the Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of Ezetimibe and Simvastatin on high sensitivity C-Reactive Protein. *Am J Cardiol* 2003, 92, 1414-1418.
- 84 Gaudini LM, Luvin A, Meneghini L et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in thiazolidedione-treated type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2005, 7, 88-97.
- 85 Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, Daskalopoulou SS et al. The use of ezetimibe in achieving low density lipoprotein lowering goals in clinical practice: position statement of Kingdom Consensus Panel. *Curr Med Research and Opin* 2005, 21, 951-969.

BENEFICIUL INTERFERONULUI PEGYLAT- α 2a ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE CU VIRUS B

Florin Alexandru Căruntu*, Violeta Molagic**

REZUMAT

Infecția cronică cu VHB poate evolua către ciroză hepatică, care predispune la evoluție către carcinom hepatocelular și insuficiență hepatică. În lume, aproximativ două miliarde de persoane au fost infectate cu VHB, dintre care 400 de milioane au rămas infectate cronic, înregistrându-se anual 1-2 milioane de decese.

Deoarece infecția cronică cu VHB continuă să rămână o problemă majoră de sănătate publică, în ultimii ani au fost introduși în arsenalul terapeutic noi agenți antivirali.

Ținta finală a tratamentului este obținerea unei supresii susținute a replicării virale sub 10^5 copii/ml pentru pacienții cu AgHBe pozitiv și mai mică pentru cei cu AgHBe negativ.

Agenții antivirali disponibili în lume sunt împărțiți în 2 grupe: imunomodulatori care includ Interferonul- α , Peginterferonul- α 2a și Thymosin- α 1; și analogii nucleos(t)idici ca Lamivudina, Adefovir și Entecavir.

Răspunsul la tratamentul antiviral este împărțit în: răspuns biochimic (normalizarea valorilor ALT), răspuns virusologic (ADN-VHB seric nedetectabil, negativarea AgHBe și seroconversia HBe, negativarea AgHBs și eventual seroconversia HBs) și răspuns histologic (scăderea activității necroinflamatorii cu cel puțin 2 puncte).

La nivel mondial, la ora actuală sunt aprobați și utilizați în terapia infecției cronice VHB, 5 agenți terapeutici: Interferonul- α convențional, Lamivudina și Adefovir dipivoxil, din martie 2005 – Entecavirul și foarte recent, în februarie 2005, a fost aprobată și în Europa utilizarea Interferonului pegylat- α 2a în tratamentul hepatitei cronice cu virus B, AgHBe pozitiv și AgHBe negativ.

Cuvinte cheie: hepatită cronică, interferon, lamivudină, răspuns biochimic, răspuns virusologic

*UMF Carol Davila București, Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”

**Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”

INTERFERONUL ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VHB

În 1957, Isacs și Linderman descoperă interferonii, care sunt citokine, produse în mod natural în toate celulele eucariote ca răspuns la stimularea virală sau bacteriană. Au efecte antivirale, imunomodulatoare și antiproliferative.

Interferonul- α are efect antiviral și imunomodulator, fiind utilizat încă din 1992 în tratamentul hepatitei cronice cu VHB sub formă de Interferon- α 2a și Interferon- α 2b. Interferonul consensus (interferon- α sintetic) manifestă o activitate biologică mai intensă decât interferonul- α , dar nu a primit încă aprobarea FDA.

Avantajele utilizării Interferonului sunt date de durata finită a terapiei, fără a dezvolta rezistență, îmbunătățirea pe termen lung a necroinflamației hepatice, de negativarea AgHBs obținută în aproximativ 5-10% din cazurile tratate, în primul an de tratament și care ajunge la 25% la 5 ani și apariția anti-HBs.

Tabelul 1: Hepatită cronică cu AgHBe pozitiv

Variabile	IFN (%)	LAM (%)	ADV (%)	ETV (%)	PegIFN (%)
ADN-VHB nedetectabil	37	44	21	67	25
Seroconversia AgHBe	18	16-18	12	21	27
Normalizarea ALT	23	41-72	48	68	39
Îmbunătățire histologică	NA	49-56	53	72	38
Durabilitatea răspunsului	80-90	50-80	91	82	82
Rezistență	Nu	~20%/an	~2% la 2 ani	0	Nu

Tabelul 2: Hepatită cronică cu AgHBe negativ

Variabile	IFN (%)	LAM (%)	ADV (%)	ETV (%)	PegIFN (%)
ADN-VHB nedetectabil	60-70	50-70	51	90	63
Normalizare ALT	60-70	60-70	72	78	38
Îmbunătățire histologică	NA	60	64	70	48
Durabilitatea răspunsului	20-25	<10	<10	NA	~30
Rezistență	Nu	20%/an	2% la 2 ani	0	Nu

Terapia cu Interferon poate fi utilizată doar la pacienții cu suferință hepatică compensată și este mai puțin eficientă în cazul în care valorile ALT sunt mici, iar încărcătura virală VHB este mare.

Principalele dezavantaje sunt determinate de modul de administrare și efectele adverse înregistrate.

Eficiența terapiei este comparabilă în cazul utilizării celor 4 tipuri de tratament antiviral în uz (Interferon, Lamivudină, Adefovir dipivoxil, Entecavir), atât în cazul hepatitei cronice cu AgHBe pozitiv, cât și în cazul celei cu AgHBe negativ. Principala problemă este dată de durabilitatea răspunsului și de apariția rezistenței, care diferă în funcție de tratamentul utilizat.

Compararea răspunsului la tratament, a durabilității răspunsului și a ratelor de apariție a rezistenței între cele trei tipuri de tratament utilizate în prezent sunt redată în **Tabelele 1 și 2**.

Factorii predictivi pentru răspuns la terapia cu Interferon sunt: nivelul pretratament crescut al ALT și nivel scăzut al ADN-VHB seric. Factorii asociați cu un răspuns slab la terapia cu Interferon sunt: sexul masculin, vechimea suferinței hepatice, originea asiatică, mutantul precoc, coinfectia HIV. De asemenea, răspunsul imun al gazdei este important pentru obținerea seroconversiei AgHBe, știindu-se că un răspuns imun specific anti-VHB complet și viguros poate determina controlul și eliminarea virusului, prevenind progresia leziunilor hepatice.

Corelația dintre seroconversia AgHBe și nivelul pretratament al ALT este redată în **Tabelul 3**.

În cazul hepatitei cronice cu AgHBe pozitiv, scopul terapiei cu Interferon- α , este de a induce supresia virală, normalizarea ALT, seroconversia AgHBe, și ameliorarea histologică.

În cazul hepatitei cronice cu AgHBe negativ, seroconversia HBe nu poate fi folosită ca scop al terapiei cu Interferon, astfel încât răspunsul la tratamentul antiviral este definit prin normalizarea valorilor ALT, clearance-ul ADN-VHB și ameliorarea histologică. În acest caz, valorile biochimice și virusologice pretratament nu sunt factori predictivi pentru răspunsul la terapia cu Interferon, ci doar durata mai lungă a tratamentului - 12 luni.

O metaanaliză a 15 trialuri clinice au evidențiat că administrarea Interferonului convențional determină supresia ADN-VHB în 37% din cazuri, negativarea AgHBe în 33% din cazuri, determinând în 18% din pacienți seroconversie în sistemul HBe.

Dar atașarea unei molecule de polietilenglicol la molecula de interferon a dus la apariția Interferonilor pegylați cu un profil farmacocinetic mult mai bun din punct de vedere al absorbției distribuției, metabolizării și al clearance-ului renal.

Administrarea unei singure doze săptămânal asigură persistența unor concentrații plasmatice crescute, eficiente din punct de vedere antiviral, asigurând și o tolerabilitate mai bună.

BENEFICIUL INTERFERONULUI PEGYLAT- α 2a ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE CU VIRUS B

Astfel încât, pe baza experienței clinice vaste acumulate în ultimii ani prin utilizarea Peginterferonului- α 2a în tratamentul hepatitei cronice VHC, acesta a fost introdus și în tratamentul infecțiilor cronice cu virus hepatitic B.

UTILIZAREA PEGINTERFERON- α 2a ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE AGHBe POZITIV

Primul studiu care aprecia rata de răspuns a pacienților cu hepatită cronică AgHBe pozitiv la tratamentul cu PegInterferon- α 2a a fost cel al lui Cooksley et al. în februarie 2003. În acest studiu au fost randomizați 194 pacienți care au primit PegInterferon- α 2a (90 μ g/ săptămână, 180 μ g/ săptămână sau 270 μ g/ săptămână) sau Interferon- α 2a 4,5 MU \times 3/săptămână timp de 24 de săptămâni. Pacienții au fost ulterior monitorizați alte 24 de săptămâni. Aproape toți pacienții erau infectați cu VHB genotip C (67%) și genotip B (33%).

Rezultatele obținute sunt redată în **Tabelul 4**.

Terapia cu PegInterferon- α 2a sporește cu aproximativ 10% negativarea AgHBe și supresia încărcăturii virale VHB. Rata de răspuns combinat a fost de 2 ori mai mare în grupul pacienților care au primit PegInterferon versus interferon convențional ($p = 0,036$), fiind mai mare la grupul cu 180 μ g/săptămână.

Răspunsul combinat (indiferent de regimul utilizat) a fost influențat de genotipul VHB, fiind mai mare la pacienții cu genotip B (31%) vs genotip C (17,5%)- $p < 0,05$. Pentru ambele genotipuri, răspunsul combinat a fost mai mare pentru pacienții care au primit PegInterferon- α 2a (33%-genotip B, 21% - genotip C) versus cei tratați cu Interferon- α 2a (25%-genotip B, 6%-genotip C).

Cooksley a urmărit sub tratamentul cu PegInterferon- α 2a și evoluția pacienților „dificol de tratat” caracterizați prin nivel mic ALT ($< 2 \times$ ULN) și /sau nivel mare ADN-VHB ($> 8 \log_{10}$) și genotip C.

Tabelul 3: Seroconversia AgHBe și nivelul pre-tratament al ALT

ALT pre-tratament	Interferon	Lamivudină
$\leq 1 \times$ ULN	5%	2%
1-2 \times ULN	9%	7%
2-5 \times ULN	20%	20%
$> 5 \times$ ULN	30%	42%

Pacienții care au primit PegInterferon- α 2a au avut răspuns combinat de aproximativ 3 x mai mare decât cei tratați cu Interferon- α 2a (21,3 % vs 6,3%).

Reacțiile adverse înregistrate în timpul terapiei au fost similare pentru cele 2 tipuri de Interferon (2% PegInterferon- α 2a, 4% Interferon- α 2a).

Rezultatele obținute în urma acestui studiu arată că PegInterferonul administrat în cazul hepatitelor cu AgHBe pozitiv are un impact mai profund asupra VHB decât Interferonul convențional, dozele mari de 270 μ g nu conferă nici un beneficiu suplimentar față de dozele de 180 μ g/săptămână, iar factorii considerați ca predictivi pentru nonresponderi (ALT mic, ADN mare, genotip C) ar putea să fie mai puțin importanți în timpul terapiei cu PegInterferon. Rata de 33% seroconversie HBe observată în acest studiu, subliniază potențialul PegInterferon- α de îmbunătățire a eficacității terapiei curente a hepatitei cronice VHB.

Într-un alt studiu, Lau et al. au demonstrat că monoterapia cu PegInterferon determină o rată de răspuns semnificativ mai mare decât Lamivudina sau terapia combinată PegInterferon + Lamivudină.

Au fost randomizați 814 pacienți cu hepatită cronică cu AgHBe pozitiv care au primit următoarea schemă de tratament:

- PegInterferon- α 2a 180 μ g/săptămână + placebo ($n = 271$)
- Lamivudină 100 mg/zi ($n = 272$)

Tabelul 4: Hepatită cronică cu AgHBe pozitiv și tratament cu PegInterferon- α 2a

Săptămâna 48	PegInterferon- α 2a 90 μ g n = 49	PegInterferon- α 2a 180 μ g n = 46	PegInterferon- α 2a 270 μ g n = 48	Interferon- α 2a n = 51	Toate dozele PegInterferon- α 2a n = 143
Negativarea AgHBe	37%	35%	29%	25%	34%
Supresia ADN	43%	39%	27%	25%	36%
Normalizarea ALT	43%	35%	31%	25%	36%
Seroconversia HBe	37%	33%	27%	25%	32%
Răspuns combinat	27%	28%	19%	12%	24%

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

Tabelul 5: Hepatită cronică tratată cu PegIFN, Lamivudină sau terapie combinată

Săptămâna 72	PegInterferon $\alpha 2a$ + placebo	PegInterferon $\alpha 2a$ +Lamivudină	Lamivudină
Negativarea AgHBe	34%	28%	21%
Seroconversia HBe	32%	27%	19%
ADN <10 ⁵ copii/ml	32%	34%	22%
Normalizarea ALT	41%	39%	28%
Îmbunătățire histologică	38%	41%	34%
Răspuns combinat	23%	21%	10%
Seroconversie HBs	8 cazuri	8 cazuri	0 cazuri

- PegInterferon- $\alpha 2a$ 180 μ g/săptămână + Lamivudină 100 mg/zi (n = 271).

Durata terapiei a fost de 48 de săptămâni cu monitorizarea post terapie de 24 de săptămâni.

Rezultatele obținute sunt redată în **Tabelul 5**.

Valoarea pretratament a ALT rămâne un factor predictiv al răspunsului la tratamentul cu PegInterferon, astfel încât rata seroconversiei HBe crește cu cât valoarea ALT este mai mare.

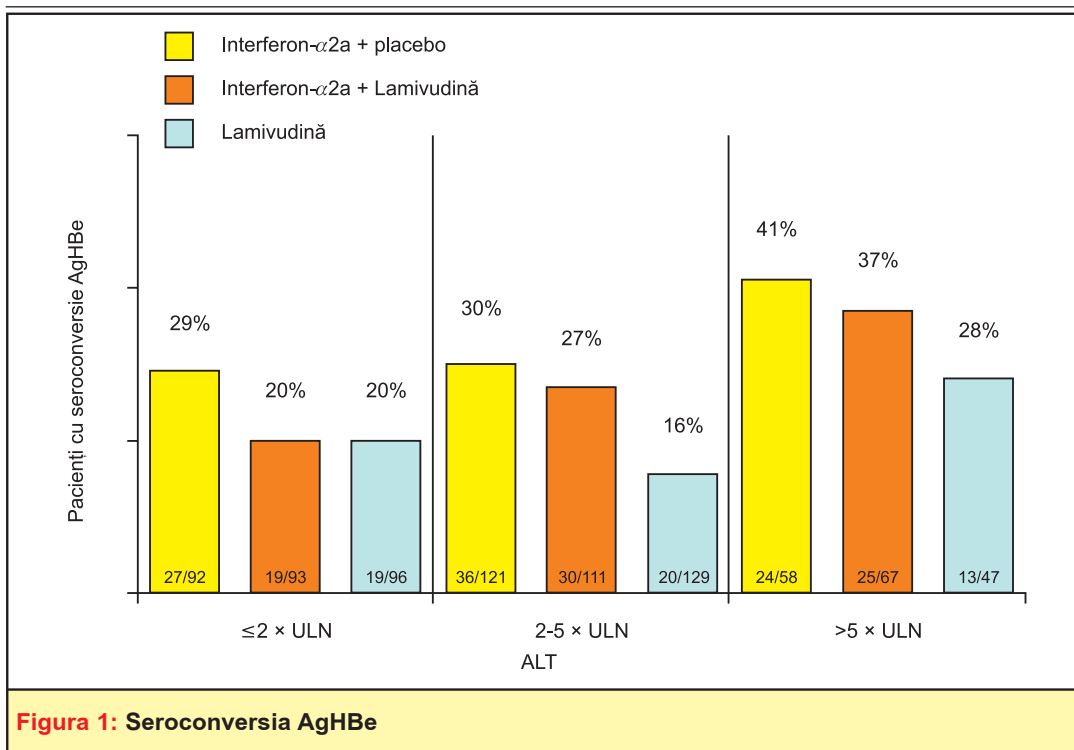
Utilizarea PegInterferonului în tratamentul hepatitelor cronice cu AgHBe pozitiv determină obținerea unor rezultate mai bune, deși durata este mai lungă decât cea folosită în mod curent pentru această categorie de pacienți.

Asocierea Lamivudinei la PegInterferon nu crește rata seroconversiei HBe. Rezistența la Lamivudină s-a înregistrat în 27% din cazurile care au primit monoterapie cu Lamivudină și doar în 4% din cazurile cu PegIFN +LAM.

În privința răspunsului susținut la terapia cu PegIFN în funcție de genotipul VHB, Chow et al, au evidențiat faptul că cea mai mare rată de seroconversie HBe a fost obținută pentru genotipul A (52%), în timp ce pentru genotipurile B și C rata a fost similară (31% și respectiv 30%). Cu toate acestea, autorii care au monitorizat timp de 24 de săptămâni post-terapie un număr de 814 pacienți au considerat că nu constituie factori predictivi semnificativi: genotipul, sexul, vârsta pacienților și nici greutatea.

Avantajele utilizării PegIFN ca primă linie terapeutică la pacienții cu hepatită cronică VHB cu AgHBe pozitiv sunt:

- Aproximativ 30% din pacienți vor negativ AgHBe sau vor realiza seroconversia în sistemul HBe.
- După un an de tratament s-a înregistrat un declin al ADN-VHB de 4 log₁₀
- Aproximativ 3-6% din cazuri au negativat AgHBs.



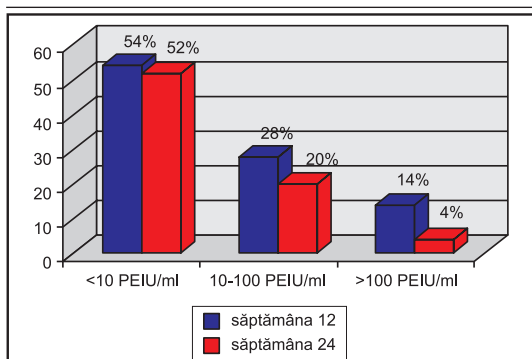


Figura 2: Corelația între seroconversia HBe obținută în săptămâna 72 și cantitatea de AgHBe

Seroconversia HBe este considerat un *marker* important pentru un răspuns terapeutic durabil și pentru îmbunătățirea evoluției clinice a pacienților cu hepatită cronică VHB cu AgHBe pozitiv. Este cunoscut faptul că factorii asociați seroconversiei HBe sunt:

1. valoarea ALT crescută
2. nivel seric ADN-VHB mic
3. activitatea histologică crescută.

Dar sub acțiunea terapiei antivirale, relaționarea dintre ADN și seroconversia HBe este imperfectă, deoarece în pofida supresiei încărcăturii virale VHB, seroconversia poate să nu se realizeze. În această situație răspunsul la tratament nu este susținut.

Fried et al. au încercat să evalueze influența nivelului AgHBe ca factor predictiv al seroconversiei la pacienții tratați cu monoterapia cu PegIFN- α 2a, precum și dinamica cantității acestuia în timpul terapiei.

AgHBe a fost exprimat cantitativ în PEIU/ml. Rezultatele studiului au arătat că procentul pacienților care realizează în săptămâna 72 seroconversia HBe sub terapia cu Pegasys este mai mare, cu cât cantitatea de AgHBe la inițierea terapiei este mai mică (Figura 2).

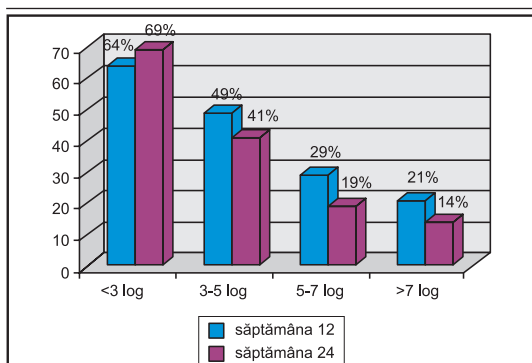


Figura 3: Relația între ADN-VHB și seroconversia HBe în săptămâna 72 de tratament

De asemenea, autorii au evidențiat că seroconversia în sistemul HBe este mai mare cu cât încărcătura virală scade mai mult sub tratament (Figura 3).

Autorii concluzionează că:

- Nivelul mare ALT, nivelul mic al ADN-VHB și nivelul mic al AgHBe la inițierea terapiei cu PegIFN- α 2a sunt factori predictivi importanți pentru realizarea seroconversiei HBe.
- Nivelurile din săpt. 12 și 24 ale AgHBe și ADN-VHB sunt asociate cu un răspuns susținut la terapie.
- Nivelul AgHBe >100 PEIU/ml din săpt. 24 de tratament, a fost identificat ca un bun indicator de nonresponder la monoterapie.
- Cuantificarea AgHBe sub terapie, poate diferenția responderii tardivi de nonresponderi
- La pacienții la care sub terapia cu PegIFN nu se produce scăderea nivelului de AgHBe sub nivelul critic, se poate lua în discuție întreruperea terapiei.
- Ar putea fi utilă monitorizarea permanentă a nivelului AgHBe pentru a putea prezice absența/prezența răspunsului la PegIFN în monoterapie.

UTILIZAREA PEGINTERFERONULUI- α 2a ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE CU AGHBE NEGATIV

În cazul hepatitei cronice cu AgHBe negativ (VHB mutant precoc sau core promoter), leziunile hepatice sunt mai severe și rapid progresive, având un prognostic prost, iar remisia spontană susținută este rară. Replicare virală este persistentă/intermitentă,

Tabelul 6: Hepatită cronică cu AgHBe negativ

Săptămâna 72	PegInterferon+ placebo	PegInterferon+ Lamivudină	Lamivudină
Normalizare ALT	59%	60%	44%
ADN <20 000 copii/ml	43%	44%	29%
Negativarea AgHBs	7 pacienți	5 pacienți	0 pacienți
Seroconversia HBs	5 pacienți	3 pacienți	0 pacienți
Răspuns combinat	59%	60%	44%
Îmbunătățirea necroinflamatiei	55%	46%	46%
Îmbunătățirea fibrozei	15%	13%	18%
Rezistența	0	1%	18%

activitate necroinflamatorie severă și fibroză progresivă. Aproximativ 40% evoluează spre ciroză hepatică. În România, se estimează că aproximativ 80% din hepatitele cronice VHB sunt variante e-negative. Aceste cazuri necesită terapie pe termen lung. Interferonul- α induce remisie biochimică și virusologică, dar, după oprirea terapiei, răspunsul este rar susținut.

Într-un studiu multicentric, Marcellin et al. au analizat eficacitatea și siguranța utilizării PegInterferonului- α 2a în terapia hepatitei cronice AgHBe negativ. Au fost cuprinși în studiu 537 de pacienți care au primit: PegInterferon- α 2a monoterapie 180 μ g/săptămână (n = 177 pacienți), PegInterferon- α 2a 180 μ g/săptămână plus Lamivudină 100 mg/zi (n = 179) și Lamivudină 100 mg/zi (n = 181) monoterapie. Durata tratamentului a fost de 48 săptămâni, pacienții fiind ulterior monitorizați alte 24 de săptămâni.

Rezultatele obținute sunt prezentate în **Tabelul 6**.

Răspunsul susținut este similar în grupurile de pacienți care au primit PegInterferon \pm Lamivudină, dar este superior celor care au primit doar Lamivudină.

Pacienții care au primit PegInterferon \pm Lamivudină, au înregistrat pe durata tratamentului, creșteri ale valorilor ALT ($>10 \times N$ sau >300 UI/ml), existând o asociere semnificativă între aceasta și obținerea normalizării susținute a valorilor ALT.

Factorii asociați cu un răspuns virologic susținut la 1 an după monoterapia cu Pegasys la pacienții cu AgHBe negativ sunt reprezentați de nivelul mare ALT la inițiere, de încărcătura virală mică și de genotipul C.

La 24 de săptămâni de la oprirea terapiei (*end of follow-up*) ADN-VHB a fost nedetectabil (<400 copii/ml prin PCR) astfel: 7% în cazul monoterapiei cu LAM, 19% în cazul terapiei cu PegIFN și 20% pentru terapia combinată.

Astfel încât, unul din avantajele utilizării terapiei cu PegIFN este obținerea în 20% din cazuri a unei remisii susținute și a negativării AgHBs în 5% din cazuri.

Tratamentul a fost bine tolerat. Efectele adverse cele mai frecvente au fost cele datorate PegInterferon. Incidența depresiei a fost de 3-4%, mult mai mică decât cea înregistrată la pacienții cu hepatită cronică VHC care primesc PegInterferon (16-20%).

Terapia cu PegInterferon- α 2a \pm Lamivudină determină o rată mai mare de răspuns susținut la pacienții cu AgHBe negativ, reducând astfel riscul de evoluție al bolii. De asemenea, asocierea Lamivudinei nu aduce beneficii suplimentare, dar scade semnificativ dezvoltarea rezistenței la Lamivudină.

Datorită rezultatelor obținute, la ora actuală, ghidurile internaționale recomandă utilizarea PegIFN ca primă opțiune terapeutică pentru hepatita cronică VHB cu AgHBe pozitiv sau negativ, durata terapiei fiind de 12 luni.

Una din țintele terapiei antivirale este reducerea sau chiar stoparea progresiei suferinței hepatice.

Sub tratamentul cu PegIFN, îmbunătățirea histologică este definită prin reducerea cu cel puțin 2 puncte a activității necroinflamatorii și este corelată cu răspuns biochimic, serologic și virusologic.

Lau et al. au urmărit pe 2 loturi mari de pacienți cu hepatită cronică VHB cu/fără AgHBe prezent, care au primit timp de 48 de săptăm. terapie cu PegIFN- α 2a \pm Lamivudină, relația dintre îmbunătățirea histologică și răspunsul susținut (monitorizarea pacienților la 24 de săptăm. postterapie) precum și identificarea factorilor predictivi pentru îmbunătățirea histologică.

În cazul hepatitei cronice VHB cu AgHBe pozitiv, 49% din pacienții monitorizați la 24 de săptăm. postterapie au obținut răspuns histologic. Rata de răspuns a fost semnificativ mai mare la cei care au realizat seroconversia AgHBe (73%) față de cei la care seroconversia HBe nu s-a realizat (36%). Printre responderi, încă de la inițierea terapiei, 80% din pacienți au avut un scor necroinflamator mic și 49% din ei au avut fibroză mică.

De asemenea, a existat o asociere semnificativă între rata de răspuns histologic și timpul în care s-a realizat seroconversia HBe. Cea mai mare rată de răspuns histologic – 89% din cazuri – a fost obținută la pacienții care au realizat seroconversia HBe până în săptăm. 24 de tratament față de 50% pentru cei la care seroconversia s-a obținut în săptăm. 48.

În cazul pacienților cu hepatită cronică VHB cu AgHBe negativ, în 59% din cazuri s-a obținut un răspuns histologic la 24 de săptăm. postterapie. În săptăm. 72 de la inițierea terapiei, rata de răspuns histologic a fost mai mare la pacienții care au obținut un răspuns combinat (ALT normal, ADN-VHB nedetectabil) față de cei care nu au realizat acest deziderat (78% versus 49%).

Printre responderi, 80% din cazuri au avut activitate necroinflamatorie mai mică, iar 465 din pacienți au avut fibroza mai mică.

Autorii concluzionează că:

- Sub tratamentul cu PegIFN a2a, răspunsul histologic a fost obținut în 49-59% din cazuri.
- A existat o corelație semnificativă între răspunsul susținut și îmbunătățirea activității histologice.
- Factorii predictivi pentru realizarea îmbunătățirii histologice sunt: nivelul inițial ALT mare și nivelul mic al AgHBe; nivelul ADN-VHB nu a fost identificat ca un predictor semnificativ al răspunsului histologic la terapia cu PegIFN, în special în cazul pacienților cu AgHBe negativi.

CONCLUZII

În ultimii ani au fost realizate progrese semnificative privind tratamentul hepatitei cronice VHB. Din februarie 2005 este aprobat în Uniunea Europeană uti-

BENEFICIUL INTERFERONULUI PEGYLAT- α 2a ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE CU VIRUS B

lizarea Interferonului pegylat- α 2a în tratamentul hepatitei cronice cu virus B AgHBe pozitive și AgHBe negative. Doza recomandată este de 180 μ g/săptămână pe o perioadă de 48 de săptămâni.

Tratamentul ideal în cazul hepatitei cronice VHB este administrarea unui antiviral sau a unei combinații de antivirale care să determine o supresie susținută a replicării virale în absența efectelor adverse sau a dezvoltării rezistenței. Deoarece nu există o asemenea terapie, ghidurile internaționale elaborate în 2005, recomandă PegIFN ca primă linie de tratament în cazul hepatitei cronice VHB cu replicare virală intensă, în speranța că Interferonul va iniția un control imun al infecției.

Analogii nucleosidici/nucleotidici necesită terapie de lungă durată, acest fapt crescând riscul de dezvoltare a rezistenței la tratament.

Avantajul utilizării Interferonului pegylat include eficiența sa comparativă cu a analogilor nucleosidici/nucleotidici și a Interferonului convențional, absența rezistenței virale, durata limitată a terapiei, durabilitatea răspunsului la tratament, abilitatea de a determina negativarea AgHBs și îmbunătățirea pe termen lung a activității necroinflamatorii.

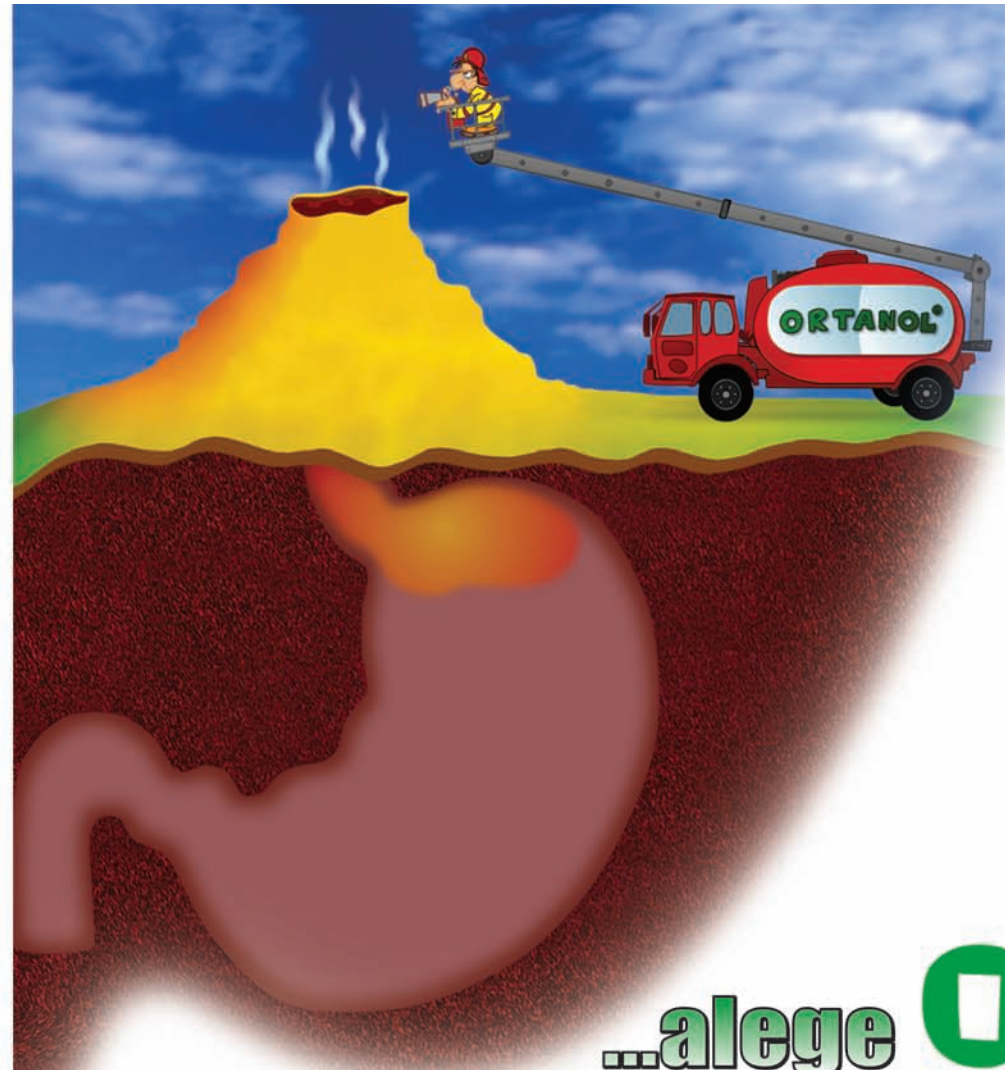
Utilizarea Peginterferonului- α 2a determină o creștere cu aproximativ 10% a negativării AgHBe și a supresiei virale și produce o rată mai mare de răspuns susținut, iar asocierea Lamivudinei nu aduce beneficii suplimentare.

Bibliografie

- 1 Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:S90-103.
- 2 Craxi A, Cooksley WG. Pegylated Interferons for Chronic Hepatitis B. *Antiviral Res* 2003; 60 (2): 87-89.
- 3 Hoofnagle JH. Chronic Hepatitis B. *N Engl. J. Med.* 1990; 323:337-339.
- 4 Lau G, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon α -2a (Pegasys) monotherapy and in combination with Lamivudine is more effective than Lamivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study. *Hepatology*, 2004; 40:171A (Abstract 20).
- 5 Marcellin P. and others. Peginterferon Alfa-2a alone, Lamivudine alone, and the Two Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, Volume 351, no. 12, 16 september 2004, pg. 1206-17.
- 6 Perrillo RP, Lai CL, Liaw ZF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, Heathcote EJ, Brown NA, Atkins M, Woessner M, Gardner S. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-94.
- 7 Piratvisuth T, Marcellin P, Lau G. At all. ALT flares and sustained ALT response in patients with HBe-Ag negative chronic hepatitis B treated with Peginterferon α -2a (40 KD), Peginterferon α -2a + Lamivudine or Lamivudine alone. *Hepatology* 2004; 40:656A (Abstract 137).
- 8 W.G.E. Cooksley, T. Piratvisuth et al. Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Reprinted article *Journal of Viral Hepatitis*, Volume 10, nr. 4, July 2003, pg. 298-305.
- 9 E. Jenny Heathcote. Interferon as first-line for chronic hepatitis B. *Hepatitis Annual Update 2005. Clinical Care Options* 2005, pg.69-77.
- 10 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon α -2a, Lamivudine and the combination for HBeAg positive chronic hepatitis B. *NEJM*, 2005;352(26):2682-2695.

LISTA RECLAMELOR DIN ACEST NUMĂR

Servier Pharma România (Noliprel)coperta 2
CSC Pharmaceuticals (Erdomed)pag. 4
Sicomed (Ibutin)pag. 8
Sicomed (Mononitron)pag. 20
AstraZeneca (Nexium)pag. 36
Lek Pharma Tech (Ortanol)pag. 78
Servier Pharma România (Prestarium)pag. 80
F. Hoffmann La Roche – Reprezentanța pentru România (Pegasys)coperta 3
Sanofi Aventis (Actonel)coperta 4



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

IN MEMORIAM

A plecat, fulgerător, dintre noi, un cardiolog de prestigiu, un mare profesor și un om cărui soarta îi dăruise simțul dreptății, datoriei și responsabilității: **Prof. Dr. George Georgescu**. Dispariția sa, neașteptată și crudă, din lumea celor vii, a șocat lumea medicală și academică și a îndurerat mii și zeci de mii de bolnavi cărora le-a fost medic și sfătuitor.

Prof. Dr. George Georgescu s-a născut la 18 iunie 1943 și după studiile primare și liceale s-a îndreptat spre medicină. A absolvit Facultatea de Medicină din Iași în 1961 ca șef de promoție, și tot ca șef de promoție s-a pregătit temeinic pentru internat. Cariera medicală a fost ascendentă, începând ca medic secundar și apoi ca medic specialist de medicină internă și cardiologie în Clinica condusă de Prof. Negoită la Spiridonie. Din 1990 a obținut bine meritatul titlu de medic primar interne și cardiologie, devenind prin perseverență, muncă, studii și inteligență, unul din cei mai străluciți cardiologi din Moldova și din țară.

Paralel cu activitatea medicală, Prof. Dr. George Georgescu a fost cadru universitar la Facultatea de Medicină la care s-a format. A obținut prin concurs toate gradele universitare, de la asistent la profesor (1995), strălucind în activitatea didactică prin claritatea lecțiilor și conferințelor pentru studenții sau medicii în formare. Dăruirea pentru activitatea didactică a fost dublată la Prof. Dr. George Georgescu de o înaltă exigență, semn al responsabilității pentru profesia medicală.

Încununarea calităților excepționale de medic și universitar ale Prof. Dr. George Georgescu, a constituit-o înființarea în 1997 a Centrului de Cardiologie Iași, unitate medicală de excelență, pe care Domnia Sa a proiectat-o, organizat-o și condus-o, ca Director, cu competență și profesionalism. Centrul de Cardiologie este o unitate de vârf în cardiologia românească, Prof. Dr. George Georgescu, fiind astfel nu numai constructorul, dar și sufletul său.

Paralel cu activitatea de medic și universitar de excepție, Prof. Dr. George Georgescu, s-a implicat în activitatea științifică și publicistică, devenind o prezență respectată și competență la reuniunile cardiologice din țara noastră.

A ținut zeci de conferințe științifice, a publicat în extensor sau în rezumat aproape 200 articole, și a fost autor sau coautor la 9 tratate, monografii sau manuale. Activitatea sa științifică și universitară i-a adus Premiul Gheorghe Marinescu al Academiei Române (1983), Titlul de Doctor Honoris Causa al Universității Ovidius Constanța (2003), precum și Titlul de Fellow of the European Society of Cardiology (2004). Președintele României i-a acordat Ordinul Național „Serviciul Credincios” în grad de cavaler, pentru contribuții la promovarea medicinei cardiovasculare moderne.

A plecat dintre noi, fără să ne lase un cuvânt, un om fermecător – după ce l-ai cunoscut – un om înțelept și drept, un cardiolog pentru care fiecare viață salvată era o bucurie. Dăruirea, pricepera și știința sa erau egale numai de spiritual dreptății și responsabilității. În acest spirit a creat și condus Centrul de Cardiologie Iași, Clinica de Cardiologie; în același spirit a format cardiologi în Moldova și în țară și a îndrumat studenții.

Viața și activitatea lui Puiu Georgescu rămâne un exemplu pentru toți, iar dispariția sa nedreaptă și dureroasă – o pierdere ireparabilă pentru cardiologie și lumea universitară.

*Prof. Dr. Leonida Gherasim
Membru de Onoare al Academiei Române*

În hipertensiune, insuficiența cardiacă și prevenția AVC recurent

PRESTARIUM®

O dată pe zi

perindopril

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

Cea mai bună alegere dintre inhibitorii ECA

Reducerea eficientă
a tensiunii arteriale¹



Protecție optimă:
inimă, creier, rinichi, vase²⁻⁶

Eficacitate
confirmată în studiul

EUROPA^{2,7}

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



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



Life through Discovery

Servier Pharma

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