

Clinica de neurologie (cond.: acad. prof. D. Miskolczy) și Secția de neurochirurgie  
(cond.: prof. T. Andrásosfszky, doctor în științe medicale) din Tîrgu-Mureș

## EFECTUL HIPOTENSIV AL SOLUȚIEI DE UREE-MANNITOL IN HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ.

(Date in legătură cu 186 de cazuri)

A. Máthé, S. Komjátszegi

În clinica noastră ureea a fost utilizată prima oară în anul 1961 pentru diminuarea tensiunii intracraniene (A. Máthé, S. Komjátszegi: Revista Medicală, 1961, 2). De atunci observațiile noastre au fost îmbogățite cu încă 186 de cazuri de care ne ocupăm în comunicarea de față.

Pentru combaterea edemului cerebral și a hipertensiunii intracraniene au fost folosite numeroase soluții diuretice și hipertionice, dar s-a constatat că nici una din ele nu este suficient de eficace pentru deshidratarea creierului. Introducerea ureei a marcat un moment hotărîtor. Primii care au aplicat această substanță în

tratamentul clinic au fost *Settlage* și *Javid* care în anul 1956 au reiatat observațiile făcute pe un vast material. În concordanță cu rezultatele experiențelor efectuate în prealabil pe animale (*Fremont—Smuth* și *Forbes*, 1927; *Smithe* 1950), observațiile clinice au confirmat faptul că ureea prezintă cea mai eficace substanță cunoscută pînă acum pentru combaterea edemului cerebral.

**Acțiunea farmaco-dinamică.** Ureea își exercită efectul ei deshidratant atît pe cale renală, cît și extrarenală. Exercițind o acțiune energetică asupra rinichilor, ea intensifică diureza. Pe cale extrarenală își manifestă efectul prin creșterea presiunii coloidosmotice, intensificînd în același timp permeabilitatea suprafețelor care delimitează țesuturile. Datorită acestui fapt, soluția pătrunde din țesuturi în circulația sanguină. Efectul deshidratant se manifestă cu toată fermitatea și în creier, fiind însoțită de o diminuare considerabilă a tensiunii lichidului cefalo-rahidian. După administrarea de uree, țesutul cerebral își micșorează volumul ca urmare a ratatinării celulelor gliale. (Rezultate ale cercetărilor efectuate la microscopul electronic de *Loew*). Diureza nu constituie o condiție indispensabilă a micșorării volumului masei cerebrale și a diminuării tensiunii intracraniene. *Javid* și *Anderson* au observat la maimuțe o micșorare apreciabilă a tensiunii lichidului cefalo-rahidian, chiar și după extirparea ambilor rinichi. Diminuarea tensiunii intracraniene se manifestă la 15—21 minute după începerea perfuziei, atîngînd punctul maxim între 1/2—3 ore: apoi se constată o ridicare treptată, pentru ca după oscilații pasajere, tensiunea să ajungă la valorile inițiale în interval de 24 ore. Intensitatea efectului depinde în primul rînd de cantitatea de uree administrată. Pentru a realiza o acțiune favorabilă este necesar să se administreze 0,5—1,5 g/kg de greutate corporală într-o soluție de 30%. Ca dizolvant se utilizează în general zahărul invert. Asocierea mannitolului la uree a fost introdusă de *Z. Hanko* și colab. (1961). Deși efectul diuretic al mannitolului se cunoaște de multă vreme, în literatura de specialitate nu am găsit nici o indicație privind asocierea lui cu ureea. Recent, în numeroase clinici, soluția hipertonică de mannitol se utilizează singură ca medicament hipotensiv (*Wise* și *Chater*, 1961; *Shenkin*, *Goluboff* și *Haft*, 1962).

**Modul de administrare.** Noi administrăm 1—1,5 g de uree/kg de greutate corporală într-o soluție de 30%, sub formă de infuzie intravenoasă. O doză se administrează în timp de 20—40 minute (în general 60 g de uree dizolvată ex tempore în 140 g de 1-mannitol 5%). În caz de operație, administrarea se face în așa fel, încît pînă la deschiderea durei să fie introdusă toată doza, sau cel puțin cea mai mare parte din ea. În administrarea per os folosim o soluție cu sirop de caramelă 25% (*Z. Hanko*). Această soluție cauzează într-o măsură mai mică tulburări gastro-intestinale, diaree, vărsături. Cantitatea zilnică se administrează cu lingura sau prin sondă nazală, divizată în 3—4 părți.

**Cazuistică.** Am utilizat ureea în tratamentul aplicat la 186 de bolnavi. Repartizarea cazurilor noastre este trecută în tabelul nr. 1.

Tablul nr. 1  
Repartizarea cazurilor tratate cu uree-mannitol

I. Procese expansive

1. Procese expansive supratentoriale

		93
Glioame	53	
Meningeome	9	
Metastaze	15	
Tumori hipofizare	3	
Cranio-faringeome	2	
Glioame ale nervului optic	1	
Tumori neverificate	2	
Parazitose (echinococoze)	1	
Abcese	7	

115

2. Procese expansive ale fosei craniene posteroare		22
Glioame, tumori Lindau	14	
Neurinoame acustice	4	
Tumori neverificate	1	
Parazitoze (cisticercoze)	1	
Abcese	2	
II. Hidrocefalie		7
III. Intervenții pentru a reduce volumul creierului		15
1. Operații Frazier (nevralgia trigemenului)	12	
2. Arahnite în regiunea chiasmei, aneurisme	3	
IV. Traumatisme crano-cefbrale		23
V. Cazuri netumorale		26
Stare epileptică	4	
Epilepsie	3	
Encefalită, pseudotumori	6	
Scleroză în plăci	2	
Meningită bazilară	2	
Accidente cerebro-vasculare	5	
Pazeze faciale	2	
Diverse	2	
	In total	186

### Rezultate

I. — *Considerații generale privind efectul ureei.* În cursul examinărilor noastre manometrice (efectuate la început pe cale lombară) am observat că tensiunea lichidului cefalo-rahidian a scăzut considerabil după 20—30 minute de la administrarea soluției de uree, în general la jumătatea valorii inițiale sau chiar sub ea. Într-un caz, această tensiune a scăzut de la 30 cm de apă la zero.

*Observații intra-operatorii.* Tensiunea intracraniană pronunțată ce se observă întotdeauna în procesele expansive a cedat în mod evident la bolnavii operații dacă li s-a administrat uree. În toate cazurile am remarcat că dura este laxă, că între ea și suprafața creierului apare deseori o adevărată breșă, că sîngerarea este mai redusă ca de obicei, că masa cerebrală din vecinătate poate fi separată mai ușor de pe abcese sau de pe tumorile circumscrise și că nu se observă nici o tendință la edematizare. Efectul soluției de a diminua volumul creierului, se manifestă în mod marcat nu numai în țesuturile cerebrale edematizate, ci și în cele intacte, și această însușire se exploatează la efectuarea intervențiilor chirurgicale pentru realizarea unei cât mai bune accesibilități operatorii.

### II. — *Observații clinice, indicații.*

În cele ce urmează vom încerca să confruntăm observațiile noastre cu cele mai importante relatări din literatura de specialitate referitoare la această problemă. Vom studia indicațiile utilizării clinice a ureei, clasificîndu-le în trei grupe: indicații diagnostice, chirurgicale și conservatoare.

#### A. *Indicații diagnostice.*

*Pneumoencefalografia.* Vogt relatează că încercînd fără succes să efectueze o encefalografie la doi bolnavi cu tumoare cerebrală (sistemul ventricular nu s-a umplut), repetînd acest examen după administrarea unei infuzii cu uree, ventricolele s-au umplut și au prezentat un desen clar. Noi am introdus această metodă nu de mult și aplicînd-o la doi bolnavi cu tumoare supratentorială, am reușit să obținem cu o encefalografie suboccipitală imagini foarte clare, bine conturate, fără ca starea bolnavilor să fie prezentat măcar cel mai ușor semn de înrăutățire. Operația executată imediat după aceea s-a desfășurat în condiții optime. Considerăm că acest procedeu va da rezultate din ce în ce mai bune, deoarece în procesele expansive supratentoriale ne poate oferi avantajul de a

renunța eventual la efectuarea ventriculografiei, fiind totodată o măsură preventivă a edemului cerebral.

Complicațiile bine cunoscute ale ventriculografiei (edemul cerebral, tulburări intervenite în dinamica lichidului cefalo-rahidian, dislocări în masă, angajări) pot fi evitate tot datorită acțiunii protectoare a ureei, fapt de care ne-am convins de mai multe ori.

**Electroencefalografia.** Asupra activității bioelectrice a creierului, ureea acționează prin diminuarea edemului asociat (*Silverman* și colab.); în unele cazuri diminuează fenomenele difuze și pune în evidență fenomenele de focar. Rezultatele celor 25 de electroencefalografii executate sub efectul ureei au fost relatate într-o altă comunicare (*L. Szabó, A. Máthé*).

Examenul neurologic poate fi ușurat prin faptul că simptomele generale ce derivă din hipertensiunea intracraniană, printre ele și tulburările de conștiință, starea neurologică a bolnavului, pot fi decelate, punându-se în evidență simptomele de focar mascate pînă atunci.

## B. — Indicații chirurgicale.

### I. — Procese expansive.

a) Procese supratentoriale. În legătură cu această problemă, observațiile noastre arată că ureea are un rol important în primul rînd în prevenirea complicațiilor edematoase. (Aceste observații concordă cu constatările lui *Igorov* și colab.). Toate semnele denotă că în procesul de edematizare factorul timp are o deosebită importanță, ceea ce înseamnă că cercul vicios al proceselor care se îmbină și se întrepînd nu devine ireversibil, decît după un anumit interval de timp. Foarte probabil că succesul tratamentului depinde mai cu seamă de faptul dacă decompresia medicamentoasă și operatorie are loc înainte de perioada critică. Ureea este aptă nu numai pentru a exercita un efect preventiv, ci influențează favorabil și evoluția postoperatorie. Starea bolnavilor este satisfăcătoare, atît din punct de vedere vital, cît și psihic. Bolnavii se alimentează bine, vorbesc, nu sînt somnolenți. Azi întîlnim numai rareori o complicație în trecut destul de frecventă, edemul cerebral, care survine de obicei după cîteva zile de la efectuarea operației. Aplicînd acest procedeu nu am avut nici un caz de deces printre cei nouă bolnavi operați pentru meningeom. Am operat 7 bolnavi cu abces cerebral, din care 6 s-au vindecat, iar unul a murit după 6 săptămîni de la intervenție (rezultatul examenului anatomo-patologic: meningo-encefalită purulentă diseminată). În ceea ce privește gliomele, nu am găsit nici o corelație între structura histologică și eficacitatea ureei. Aici factorul decisiv îl constituie mai ales stadiul hipertensiunii. Amintim de asemenea că în cazurile în care diminuarea locală a volumului creierului este mai mică decît de obicei, la operație găsim destul de des un gliom chistic.

b) Procese expansive ale fosei craniene posterioare. Spre deosebire de procesele expansive supratentoriale în care disproporția de volum este menținută de masa neoformată, de edemul asociat și de tulburările circulației venoase, în cazurile subtentoriale cauza principală a hipertensiunii o constituie hidrocefalia ocluzivă, prin blocarea circulației lichidului cefalo-rahidian.

Hipersecția de lichid reactivă ce se instalează după ventriculografie și chiar operație, poate să răstoarne echilibrul dinamicii lichidiene, de obicei foarte instabil, și să cauzeze un edem cerebral, și o angajare fatală chiar înainte de extirparea tumorii sau de restabilirea circulației lichidiene. Acțiunea protectoare a ureei poate să prelungească această perioadă de echilibru și să creeze condiții favorabile pentru faza decisivă a operației, care constă în eliberarea căilor lichidului cefalo-rahidian. De cînd utilizăm ureea nu am observat niciodată apariția încălcerilor în cursul operației. În schimb s-a întîmplat ca tumefiera cerebelului survenită în timpul intervenției să dispară văzînd cu ochii, sub efectul administrării rapide de uree, făcînd astfel posibilă efectuarea cu succes a intervenției chirurgicale. Foarte probabil că ureea diminuează și secreția de lichid.

c) Sindroame de angajare. *Stubbs* și *Pennybaker* relatează 6 cazuri grave de angajare, cind administrarea de uree a reușit să amelioreze starea bolnavilor și să se câștige astfel timp pentru extirparea tumorii. Pe lângă eșecurile înregistrate, noi am izbutit ca în 4 cazuri administrînd 90—120 g de uree în atac, să combatem încarcerarea manifestată prin simptome de comă profundă și de paralizie respiratoare eminentă, avînd astfel posibilitatea să executăm cu succes operația (un caz de gliom temporal, un caz de chist hidatic occipito-parietal, un caz de abces cerebelos și un caz de hematom subdural).

2. — Pentru a ușura abordarea chirurgicală a unor regiuni prin reducerea volumului creierului am efectuat infuzii de uree în 21 de cazuri (6 intervenții în regiunea chiasmei sînt trecute la procesele expansive în tabelul nr. 1).

Efectuînd 12 operații de neurotomie retroanglionară a trigemenului după metoda Frazier, am realizat un câștig de spațiu atît de considerabil, încît spatula luminatoare a devenit inutilă. Astăzi, în cursul acestor operații nu mai recurgem decît rareori la diminuarea tensiunii, deoarece colapsul cerebral este excesiv și o diminuare persistentă predis pune la hemoragii postoperatorie. De aceea, cînd administrăm uree, drenăm plaga.

În 9 cazuri de intervenție în regiunea chiasmei am administrat uree și anume: în 3 cazuri de tumori hipofizare, în 2 cranio-faringioame, într-un gliom al nervului optic, într-o arahnită optochiasmatică, într-un aneurism al cercului Willis. În toate aceste cazuri, ureea a asigurat bune condiții de intervenție și de vizualitate. În literatură se propune utilizarea ureei în chirurgia anevrismelor intra-craniene.

Intervențiile în unghiul ponto-cerebelos (radicotomiile trigemenului după Dandy) sînt considerabil ușurate de uree. Câștigarea de spațiu este deosebit de importantă mai ales în chirurgia neurinoamelor acustice, deoarece astfel se poate evita rezecția treinii externe a emisferei cerebeloase, iar pe de altă parte sînt bine vizibile și menajabile formațiile delicate ale regiunii profunde și înguste (trunchiul cerebral, nervii cranieni, vasele).

3. — Am administrat uree în 7 cazuri de hidrocefalie internă pentru a preveni complicațiile examenului pneumografic. În toate aceste cazuri, cauza hidrocefaliei a fost blocajul cisternei bazale ca urmare a meningitei bazilare (4 cazuri) sau a unui alt proces (3 cazuri). De fiecare dată am efectuat o perforare a lamei supraoptice. Și de data aceasta ureea a corespuns așteptărilor.

C. — *Indicații conservatoare.*

1. — Traumatisme.

a) Am avut 23 de cazuri de traumatisme cranio-cerebrale, fiecare constituind o contuzie cerebrală de diferită gravitate (comoțiile și hematoamele nu intră în sfera de indicații).

În ceea ce privește indicația ureei în cazurile de traumatisme cranio-cerebrale, părerile autorilor diferă. *Scharfetter*, *Hunziker*, *Bühlmann*, *Igorov*, la fel ca și *Stubbs* și *Pennybaker* o recomandă și relatează rezultate bune. Din cele 19 cazuri de contuzie cerebrală descrise de *Vogt*, în 11 s-a observat o ameliorare vădită, 2 au fost staționare, iar 6 bolnavi au decedat. *Janny* și *Simon* au o atitudine rezervată. *Urcioli* o evită, susținînd că deshidratarea masivă și rapidă produce tulburări în echilibrul biologic și altmînteri labil al bolnavilor.

Pe baza observațiilor noastre, noi împărțim bolnavii în patru grupe, în funcție de modul în care ureea influențează starea lor.

1. La unii bolnavi efectul ureei este imediat și spectaculos. Menționăm cazul unui bolnav în stare de comă profundă cu grave tulburări respiratoare din cauza unui traumatism cranio-cerebral, care după ce i s-a administrat prin infuzie 60 g de uree a putut să fie trezit, iar funcțiunile vitale s-au normalizat în aproximativ

o oră; bolnavul s-a vindecat. 2. — La o altă grupă de cazuri, ureea a ameliorat, starea de conștiință și tulburările respiratorii, bolnavii și-au recăpătat vioiciunea, au devenit uneori agitați, avînd nevoie cîteva zile încă de o reanimare insistentă. 3. — În mai multe cazuri, nu am observat decît o ameliorare pasajeră, urmată de o înrăutățire bruscă, pentru ca după o evoluție oscilantă, bolnavul să decedeze. 4. — Într-o anumită parte a cazurilor noastre ureea a fost ineficace.

Fără îndoială că soarta bolnavilor cu traumatisme cranio-cerebrale depinde de gravitatea leziunilor din creier, în sensul că evoluția afecțiunii este determinată de gradul și de locul destrucțiilor, ramolimentelor, hemoragiilor și edemului asociat, precum și de capacitatea de rezistență vitală a bolnavului. Dintre toate acestea ureea nu poate influența decît edemul. În cazurile în care leziunile anatomice sînt atît de grave, încît soarta bolnavului este pecetluită chiar fără să mai intervină un edem, ureea nu poate avea nici un efect. Trebuie să subliniem însă că niciodată nu se poate ști dinainte a cărei categorii îi aparține un caz sau altul.

În tratamentul bolnavilor cu traumatisme cranio-cerebrale noi aplicăm și hibernația medicamentoasă care, potrivit observațiilor noastre, are o acțiune favorabilă îndeosebi asupra tulburărilor respiratoare. Nu practicăm însă o hibernație profundă, pînă la starea de narcoză, deoarece considerăm că un anumit grad de conștiință constituie un factor important în combaterea tulburărilor funcțiilor cerebrale.

Așa cum rezultă și din cercetările întreprinse de *Mason* și *Raaf*, după o diureză cauzată de uree nu se produce la început nici o schimbare în electroliții serului, pierderile de Na-Cl, K prin urină fiind minime. După o osmoterapie mai îndelungată însă, pierderile mari de lichid și de electroliți cauzează tulburări vizibile: diminuarea turgorului tisular, uscăciunea limbii, tahicardie, hipotensiune arterială; pe de altă parte, examenele de laborator pun în evidență o înmulțire a electroliților din ser, o valoare crescută a hematocritului și un volum de sînge micșorat. Toate aceste tulburări pot fi prevenite printr-o completare perorală sau parenterală a lichidelor, și prin administrarea de electroliți. Ureea nu modifică în mod considerabil echilibrul acido-bazic. Asemenea tulburări survenite în cursul traumatismelor (de ex. acidoza) sînt secundare, constituind mai ales consecințe ale tulburărilor respiratorii (tahipnoe).

b) Traumatismele cervico-vertebrale. Pentru prevenirea edemului medular și bulbar ce se asociază fracturilor sau luxațiilor vertebrelor cervicale superioare, *Száva* a utilizat uree în 6 cazuri în Clinica ortopedică din Tg.-Mureș. Numai într-un singur caz a reușit să împiedice edemul ascendent (comunicare verbală).

2. — Starea epileptică. 4 bolnavi de epilepsie au primit o infuzie de uree după ce am constatat ineficacitatea procedeele obișnuite. La un bolnav accesele au fost suprimate definitiv, la alți doi au cedat în numai cîteva ore, iar la al patrulea medicamentul nu a avut nici un efect. Presupunem că ureea acționează asupra stării excitative a focarului epileptogen, diminuînd tumefierea și micșorînd hipertensiunea. În 2 cazuri de tenbrozitate epileptică persistentă, nu am observat nici o schimbare.

3. — Encefalită, encefalopatii, pseudotumori. Din cele 6 cazuri ale noastre de encefalită virotică presumpțivă, 3 au avut o formă pseudotumorală: un bolnav s-a ameliorat spectaculos, iar ceilalți doi au decedat. Dintre ceilalți trei, ameliorarea observată la unul a fost cauzată fără îndoială de uree; starea celorlalți doi bolnavi a rămas staționară. *Janny* și *Simon* au administrat uree în două cazuri de encefalită purulentă pentru a cîștiga timp înainte de încapsularea abcesului, deci pentru depășirea unei faze nepotrivite intervenției chirurgicale. Noi am avut 2 cazuri de encefalită purulentă diseminată și ureea a rămas ineficace în ambele. Bolnavii au decedat. *Katz*, *Greengard* și colab. relatează cazuri de encefalopatie de plumb tratate cu succes prin administrare de uree

*Scharfetter* și colab., *Stubbs* și *Pennybaker* susțin că în cazurile de pseudotumorii cerebrale, în care edemul papilar constituie simptomul principal, ureea accelerează regresivitatea stazei papilare și reduce pericolul atrofiei nervului optic. La noi în țară *Henter* a publicat o lucrare în care s-a ocupat de observațiile clinice referitoare la această problemă și de utilizarea ureei în oftalmologie.

4. — În tratamentul meningitei tuberculoase. *Stubbs* și *Pennybaker* au administrat uree în 3 cazuri, din care în 2 cu succes. În Secția de tuberculoză a Clinicii de pediatrie din Tirgu-Mureș, *Crépalý* a utilizat uree cu succes într-un caz (comunicare verbală). Noi am dat uree în două cazuri de meningită tuberculoasă cronică gravă, fără să reușim a ameliora starea bolnavilor.

5. — Eficiența ureei în accidentele vasculare cerebrale este problematică. *Janny* și *Simon* susțin că după faza inițială a afecțiunii se poate administra ureea pentru combaterea edemului tardiv care se asociază afecțiunii de bază. Noi am folosit acest medicament în 5 cazuri, dar fără succes (în 2 cazuri de tromboză cerebrală, într-un caz de hemoragie cerebrală, într-un caz de hematom al lobului parietal și într-un caz de tromboză sinusală multiplă).

6. — În radioterapia tumorilor cerebrale inoperabile și a metastazelor, ureea poate fi utilă pentru prevenirea eventualelor complicații edematoase. (*Vogt*.)

7. — Într-un caz de paralizie facială posttraumatică, *Vogt* a obținut o ameliorare rapidă foarte probabil prin suprimarea edemului canalului facial. Și noi am administrat uree în 2 cazuri de paralizie facială de origine traumatică: la primul nu am observat nici un efect, iar la cel de al doilea bolnav am constatat că, a doua zi a putut să-și închidă ochii. Deocamdată nu sintem în măsură să avem o părere în această problemă.

8. — O inițiativă importantă s-a făcut în ceea ce privește utilizarea ureei ca desintoxicant. *Clemessen* ca și *Lassen* au recomandat o metodă așa-numită „scandinavă“ în tratamentul intoxicațiilor cu barbiturice: provocarea unei diureze masive prin uree, administrare de lichide, și alcalinizare. În clinicile din Tg.-Mureș s-a folosit acest procedeu în 8 cazuri de intoxicație cu luminal și în 7 cazuri de intoxicație cu hidrazidă, utilizându-se cu succes acest procedeu în forma lui modificată de *Hanko* (completând administrarea cu o perfuzie de soluție de mannitol lactat).

9. Mulți autori recomandă ureea pentru combaterea unor anumite cefalei. Într-adevăr, ureea moderează pasajer durerile de cap cauzate de hipertensiunea intracraniană. Acest lucru l-am observat și noi în repetate rânduri, *Vogt* a administrat uree în 10 cazuri de cefalee postcomotivale și la 7 bolnavi durerea a fost definitiv suprimată. Și în anumite tablete pentru combaterea migrenei, principiul activ îl constituie ureea (iromin, calurin) dar nu dispunem de date în ceea ce privește eficacitatea acestor preparate. Noi am utilizat ureea per os într-un caz, dar migrena nu a dispărut.

10. Unii autori recomandă ureea în crizele Meniere și în eclampsie.

11. *Lwoff* relatează că potrivit unor cercetări experimentale ureea împiedică dezvoltarea virusului poliomielitice.

12. Ureea s-a dovedit a fi un bun medicament pentru a pregăti pe bolnavii cu hipertensiune intracraniană gravă în vederea transportării lor în clinicile neurochirurgicale (*Stubbs* și *Pennybaker*).

#### Contraindicații.

1. Ureea este contraindicată în faza acută a tuturor hemoragiilor intracraniene, deoarece o diminuare considerabilă de volum intensifică hemoragia. Unele angajări asociate hemoragiilor fac excepție de la această regulă (dacă reușim să prevenim paralizia respiratoare iminentă, putem cîștiga timp în vederea decomp-

presării prin operație; la fel și pregătirea preoperatorie imediată în anumite forme de hemoragie de ex. pentru îndepărtarea chirurgicală a hemoragiilor intracerebrale).

2. Unii autori susțin că nu trebuie să se administreze uree dacă se constată orice fel de tulburări ale funcțiilor renale. Alții însă (de ex. *Mason*) afirmă că o boală renală nu prea gravă, ca bunăoară un nivel moderat crescut de azot rezidual, nu constituie o contraindicație.

### *Efecte secundare, complicații.*

Forma mai ușoară a sindromului hipotensiv cauzat de uree (dureri de cap) poate fi suprimată prin administrare de lichide. În schimb, constituie o greutate faptul când infuzia de uree se efectuează în cazuri de hematom subdural mîind un proces tumoral, deoarece în asemenea cazuri ureea favorizează apariția complicațiilor frecvente ale acestor afecțiuni: hipotensiunea ventriculară, colapsul cerebral. După evacuarea hematomului, tensiunea intracraniană trebuie normalizată repede prin administrarea unei cantități corespunzătoare de lichide. Este și mai judicioasă atitudinea ca în caz de suspiciune serioasă de hematom subdural, să nu dăm uree înainte de efectuarea unei trepanații explorative.

Pe locul unde se administrează perfuzia poate să apară o tromboză venoasă sau uneori ulcerarea necrotică. Noi am observat două complicații de această natură, fără consecințe demne de a fi menționate. În timpul perfuziei, bolnavii s-au plîns uneori că au dureri în membrul respectiv, neajuns care s-a putut remedia prin încetinirea perfuziei.

În sfîrșit, am dori să ne oprim asupra problemei tumefierii reactive a creierului ce se observă după efectul ureei („rebound overshoot”). Se știe că efectul fiecărui medicament osmoterapeutic este urmat, după un anumit timp, de hidratarea organelor, cînd presiunea osmotică a singelui scade și principiul activ rămas în țesuturi realizează un grad mai mare de concentrație. Această reacție există și în cazul ureei, cu deosebire însă că apare mult mai tîrziu și este mai puțin intensă decît în cazul celorlalte substanțe osmoterapeutice. Cercetările experimentale ale lui *Rosomoff* arată că efectul deshidratant al ureei încetează aproximativ după 6 ore, cînd începe o perioadă reactivă, al cărei punct culminant se înregistrează între 12 și 18 ore. Acest fapt este confirmat și de observații clinice, printre altele și de observațiile noastre. Pe de altă parte, se constată că efectul inițial neobișnuit de puternic nu mai este atît de net după infuzii repetate. Lucrări care se ocupă de însușirile soluției hipertonică de mannitol (*Wise* și *Chater*) arată că creșterea tensiunii reactive ce urmează după efectul mannitolului este lipsită de importanță, fapt care reprezintă un avantaj față de uree. Noi nu am aplicat decît în cîteva cazuri un tratament în care să diminuăm tensiunea numai cu mannitol (aceasta din cauza lipsei de substanță).

Pentru realizarea unei diminuări cît mai durabile a tensiunii, am elaborat în clinica noastră un procedeu osmoterapeutic combinat și anume la 6—8 ore după administrarea infuziei de uree dăm o cantitate mare (1,5—4,5 g/kg greutate corporală) de soluție de mannitol 20% al cărei efect osmotic este de asemenea puternic, realizînd astfel un nou „atac” de deshidratare. Presupunem că „al doilea atac” mai puternic este asigurat de un medicament care se deosebește din punct de vedere chimic de principiul activ introdus anterior și administrarea lui să se facă în așa fel, încît efectul să înceapă înainte de apariția creșterii reactive a tensiunii. Dacă este necesară persistența unei tensiuni intracraniene diminuate, se vor face alternativ infuzii cu cele 2 soluții de hipertonică.

*Sosit la redacție: 25 octombrie 1963.*