

P.11/ 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 48
2002/4

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



Revista de Medicină și Farmacie

Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Publicație a
Universității de Medicină și Farmacie
din Târgu Mureș
University Press

ISSN 1221-2229

Adresa

Gheorghe Marinescu nr. 38, 4300 Târgu Mureș

Tel. (+40)-265-215551

Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Marius Sabău
Rector

Prof. dr. Örs Nagy
Prof. dr. Constantin Copotoiu
Prorectori

Conf. dr. Virgil Gliga
Conf. dr. Sorin Popșor
Conf. dr. Maria Dogaru
Decani

Prof. dr. Béla Tőkés
Prof. dr. Galafteon Oltean
Conf. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef
Carmen Căldăraru
Secretar de redacție
Emilian Carașca
Dan Dobreanu
Grigore Dogaru
Imre Egyed
Sigrid Eșianu
Monica Monea Pop
Loránd Szász
Tibor Szilágyi
Alexandru Schiopu
Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare Deák Vasile
Coperta MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Actualități în tratamentul fibrozei hepatice

D. Georgescu 248

A Hodgkin-Huxley modell. 50 év az idegingerület megértésének
szolgálatában

T. Szilágyi 253

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Unele probleme medicale și juridice privind dreptul de autonomie al
bolnavului

L. Hecser, Katalin Siklodi-Palfi 259

Tapasztalataink az ambuláns vérnyomásmonitorozás terén

L. Máthé, E. Abraham, C. Podoleanu, Doina Podoleanu, A. Incze ... 263

ARTICOLE ORIGINALE

Studiul clinic-radiologic al tipurilor de endoproteze utilizate în
patologia șoldului

T. Bătagă, O. Nagy, A.C. Balint, O. Russu 268

Locul ecografiei în diagnosticul și tratamentul anuriei obstruative
litiazice

R. Boja, V. Oșan, O. Golea, S. Nedelcu, I. Negruț, D. Nicolescu 271

Evaluarea sensibilității testelor dipstick și a examenului
microscopic în diagnosticul infecției urinare

G. Dogaru, Carmen Căldăraru, Ioana Bădilică, I. Barb 274

Contribuții la clarificarea relațiilor cantitative structură-activitate
(QSAR) în clasa sulfonamidelor

L. Ferencz 279

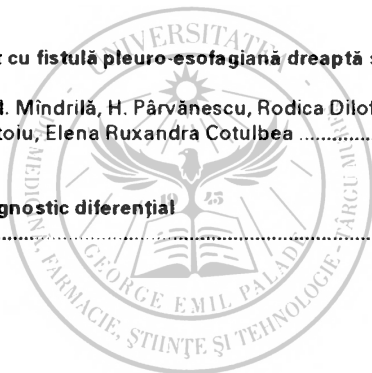
Studiu asupra efectului hemoreologic acut al Pravastatinului în
arteriopatiile diabetice cu dislipidemii

Piroska Kelemen, Emese Bálint, Katalin Makó, Z. Brassai 285

Studiul efectului agenților de comprimare asupra parametrilor farmacotehnologici în cazul comprimatelor de aspirină Daniela Muntean, Zs. Pocsai, R. Botoș	289
Studiu comparativ a două medicamente antihipertensive: Renitec și Vimapril cu ajutorul monitorizării tensionale pe 24 de ore Kinga Simon, A. Incze, Doina Podoleanu, C. Podoleanu, Réka Kolumban	292
Polarografia nitronelor II. Dependența de temperatură și influența stratului dublu electric în polarografia nitronelor Gabriela Suci, B. Tökés	296

PREZENTĂRI DE CAZ

Modalități de tratament chirurgical în pancreatita cronică calcifiantă cu impietruire wirsungiană C. Copotoiu, Sanda Copotoiu, V. Habor, A. Mureșan, S. Sorlea, B. Moldovan, O. Diac	300
Empiem pleural acut bilateral complicat cu fistulă pleuro-esofagiană dreaptă și abces mediastinal posterior gigant R.M. Cotulbea, F. Calotă, A. Dobrinescu, I. Mindrilă, H. Părvănescu, Rodica Dilof, Violeta Bobia, Aristida Georgescu, D. Grecescu, A. Săftoiu, Elena Ruxandra Cotulbea	306
O vasculită sistemică - probleme de diagnostic diferențial Monika Szabo	310



Actualități în tratamentul fibrozei hepatice

D. Georgescu

Fibroza hepatică reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate în bolile ficatului. În ciuda progreselor făcute în medicină, ciroza este considerată ireversibilă și reprezintă stadiul final al majorității bolilor hepatice cronice. Autorul face o trecere în revistă a principalelor strategii terapeutice ale fibrozei hepatice, cu trei aspecte principale: inhibiția metabolismului colagenului, supresia inflamației hepatice și supresia sau reversia activării lipocitelor.

Cuvinte cheie: hepatită cronică, fibroză hepatică, ciroză.

Fibrosis is the leading cause of morbidity and mortality from hepatic disease. Despite the huge progresses in medicine, cirrhosis is deemed irreversible and represents the end-stage of most chronic hepatic diseases. Developing new strategies in treatment of liver fibrosis is one of the major challenges of modern medicine. The author is making an overview of the main strategies for treatment of hepatic fibrosis, falling under three general headings: inhibition of collagen metabolism, suppression of hepatic inflammation and suppression or reversal of lipocyte activation.

Key words: chronic hepatitis, hepatic fibrosis, cirrhosis.

Strategiile terapeutice ale tratamentului fibrozei hepatice s-au îndreptat în trei direcții, în concordanță cu mecanismele fiziopatologice ale producerii acesteia: 1) inhibiția sintezei colagenului (sinteza precursorilor, hidroxilarea, secreția sau procesele postsecreției); 2) supresia procesului inflamator hepatic; 3) supresia activării lipocitelor.¹⁹

O analiză mai realistă a agenților antifibrotici existenți se poate face numai analizând fiecare tip de hepatopatie cronică în parte, întrucât considerațiile etiologice sunt foarte importante, iar același agent antifibrotic poate acționa asupra unor mecanisme patogenetice diferite; nu în ultimul rând, unii agenți antifibrotici sunt utili doar în hepatopatii cu o anumită etiologie.

INHIBIȚIA SINTEZEI COLAGENULUI

Este o perspectivă terapeutică seducătoare, dar greu de pus în practică în primul rând datorită lipsei de selectivitate hepatică a diversilor agenți farmacologici testați. Cel mai promițător pare a fi agentul HOE 077 (Lufironil), inhibitor al prollyl-4-hidroxilazei, care devine activ după demetilare oxidativă în ficat, unde inhibă sinteza procologenului de tip I și activitatea

profibrotică a metaloproteinazei I (TIMP 1).²⁰ HOE 077 acționează competitiv cu acidul alfa-ceto-glutaric în procesul de biosinteză a colagenului, indiferent de factorul stimulator al sintezei acestuia. Formarea de fibrile de colagen este astfel deficitară iar degradarea acestuia mai ușoară.¹⁹ Medicamentul, deși încă în fază experimentală, pare să fie una dintre cele mai promițătoare terapii ale fibrozei hepatice. Posibilele reacții adverse vasculare și cutanate, mai ales pe termen lung, ridică încă probleme în utilizarea lui.²¹

SUPRESIA PROCESULUI INFLAMATOR HEPATIC

Reprezintă în prezent principala țintă a tratamentului antifibrotic hepatic, fiind o măsură terapeutică patogenetică, cunoscut fiind faptul că radicalii liberi de oxigen și citokinele proinflamatorii sunt cei mai importanți promotori ai activării și transformării fibroblastice a lipocitelor hepatice, momentul cheie în dezvoltarea și promovarea fibrozei.²²

Tratamentul antiviral reprezintă tratamentul etiologic al hepatitelor și cirozelor virale B, C și D, eficiența lui asupra evoluției fibrozei fiind dovedită de numeroase studii.

Lamivudina este un analog nucleozidic care inhibă selectiv activitatea revers-transcriptazei ADN a virusului hepatitei B, ducând astfel la inhibarea replicării virale. Implicit, odată cu eliminarea virusului, scade și intensitatea procesului inflamator hepatic și

promovarea fibrozei. Spre deosebire de tratamentul cu interferon, majoritatea pacienților cu replicare activă a virusului B răspund la tratament într-un interval de câteva săptămâni, prin scăderea viremiei, scăderea până la normalizare a transaminazelor, seroconversie în sistemul HBe. Lamivudina este medicamentul de primă alegere în tratamentul pacienților cu hepatită cronică B cu virus pre-core mutant (Ag HBe negativ), care reprezintă 7-30% din cazurile de hepatită cronică B.¹¹ Efectul antifibrotic este manifest la pacienții responsivi la tratament. Prin supresia replicării virale evoluția spre ciroză hepatică este împiedicată, iar la acești bolnavi fibroza deja constituită are un anumit potențial de reversibilitate, dovedit prin ameliorarea scorului fibrozei hepatice pe biopsii seriate la peste 11% din pacienți.^{9,28} Datele integrate ale mai multor studii arată că doar 1,8% din pacienții tratați cu Lamivudină evoluează spre ciroză, comparativ cu 7,1% din cei care au primit placebo.⁹ Efectul antifibrotic al lamivudinei este superior interferonului în hepatita cronică B.¹¹ Toleranța și siguranța preparatului sunt excelente, astfel încât se poate administra și la pacienții cu ciroză hepatică, la care terapia cu interferon este contraindicată.³⁰ Doza cea mai folosită este de 100 mg/zi. Tratamentul se continuă până la obținerea seroconversiei susținute în sistemul „e”, în general între 1 și 5 ani.¹³ Rezultatele histologice în ceea ce privește fibroza apar în general după un an de tratament și sunt independente de prezența seroconversiei în sistemul „e”.⁹ De menționat că acestea nu sunt influențate nefavorabil de posibila apariție a unor mutante virale (în special mutanta YMDD), eveniment care se petrece după un an la aproximativ 27% din pacienți.⁴ Ca perspectivă terapeutică a acestor mutante virale stau noi analogi nucleozidici, cei mai studiați fiind Adefovir dipivoxil și Entacavirul, agenți terapeutici care deschid noi perspective în terapia de eradicare a virusului B și implicit prevenirea dezvoltării cirozei hepatice.¹³

Ribavirina este un analog guanozinic care inhibă guaniltransferaza, metiltransferaza și polimeraza mRNA. Este folosită doar în asociere cu interferonul în tratamentul hepatitei cronice C. Dozele administrate sunt de 800-1200 mg/zi, timp de 1-1,5 ani.²⁶ În cazul unui răspuns complet susținut, care se obține la aproximativ 45% din pacienți, eliminarea virusului duce la supresia procesului inflamator hepatic și a fibrogenezei, iar, în timp, o posibilă regresie a fibrozei.²¹ Toleranța preparatului este bună, iar principalele reacții adverse, anemia hemolitică și supresia medulară, reversibile la reducerea dozei sau suspendarea tratamentului.²⁶

Famciclovirul este un derivat guaninic care are drept metabolit activ penciclovirul, un inhibitor al AND polimerazei virusului hepatitei B. Se folosește doar în asociere cu interferonul, în doze de 3x500 mg/zi.¹³

Lobucavirul este un derivat guanozinic deosebit de eficient împotriva virusului hepatitei B. Se folosește doar în combinație cu interferonul, în doze de 4x200 mg/zi.¹³

Interferonul alfa este o glicoproteină a cărei activitate antivirală se exercită prin activarea ribonucleazelor, creșterea activității oligoadenilat sintetazei, creșterea sintezei proteinei Mx, creșterea activității celulelor NK și a expresiei antigenelor HLA de clasă 1 pe membrana hepatocitară.¹⁴

Activitatea antifibrotică a alfa-interferonului se exercită prin două mecanisme: direct, asupra lipocitelor și fibroblastilor prin inhibarea fibrogenezei și indirect, prin inhibarea replicării virale și eliminarea virusului.^{11,27}

În cazul hepatitei cronice C administrarea interferonului alfa 3 MU la două zile asociat cu Ribavirină 1200 mg/zi timp de 12-18 luni, duce la un răspuns susținut la aproximativ 45% din pacienți.⁴⁷ Biopsiile seriate au arătat o importantă reducere a scorurilor necroinflamatorii și o ușoară reducere a fibrozei hepatice.²⁷ De remarcat reducerea fibrozei hepatice și la pacienții neresponsivi, indiferent de genotip, scorul necroinflamator și de inhibarea replicării virale.¹⁰ Deși inițial controversată, administrarea acestei terapii în ciroza virală C (clasa Child A și B) a dus la rate de răspuns de 20% și la o importantă regresie a fibrozei hepatice, existând studii care indică reversibilitatea cirozei incipiente.⁶ Administrarea peginterferonului alfa (1 μg/kg/săptămână) în asociere cu Ribavirina crește rata de răspuns și profilul de siguranță al tratamentului, atât la cirozici cât și la non-responderi.³³ În cazul non-responderilor, mai multe studii au indicat ameliorări histologice prin menținerea tratamentului cu interferon, independent de nivelul viremiei.¹⁰

În cazul hepatitei cronice B medicația de primă intenție rămâne lamivudina. Interferonul poate fi indicat singur sau în asociere cu aceasta²⁵, în doză de 3 MU la două zile, 6-12 luni, cu o creștere a răspunsului virusologic și scădere a incidenței mutantelor virale. La pacienții care fac seroconversie, se constată importantă reducere a fibrozei hepatice, dar ameliorări ale fibrozei se produc și la pacienții non-responsivi.²⁹

Corticosteroidii reprezintă tratamentul de elecție în hepatitele autoimune, Prednisonul fiind medicamentul cel mai eficient, singur sau în asociere cu azatioprina.¹⁵ Sub un regim terapeutic ce cuprinde Prednison 10 mg/zi asociat cu azatioprina 50 mg/zi, remisiunea completă apare după 2 ani la 33% din pacienți.¹⁵ La aceștia se remarcă o notabilă regresie a fibrozei hepatice, alături de regresia infiltratului inflamator.⁷ Ameliorarea fibrozei și încetinirea progresiei ei se înregistrează și la pacienții non-responsivi. Administrarea glucocorticoizilor la pacienții cu ciroză autoimună duce la ameliorări histologice notabile, cu o supraviețuire la 5 ani de 95%, unele cazuri de ciroză incipientă fiind reversibile.⁷

Azatioprina este un inhibitor al proliferării limfocitelor T și a diferențierii limfocitelor B și T activate. Este utilizată doar în asociere cu corticosteroidii în hepatitele autoimune, colangitele autoimune și ciroza biliară primară. Prin efectul

antiinflamator exercită un important efect antifibrotic, fiind cuprinsă în schemele standard de tratament a afecțiunilor menționate.¹⁵

Acidul ursodeoxicolic (UDCA) reprezintă tratamentul medicamentos de elecție al cirozei biliare primare.^{15,20} În doză de 13-15 mg/kgc/zi încetinește progresia bolii și se amână astfel momentul transplantului hepatic. După 4 ani de tratament, se observă chiar stabilizare a leziunilor fibrotice la 30% din pacienți, alături de reducere a infiltratului inflamator și proliferărilor ductulare.²⁰ Asocierea de colecicină sau metotrexat are efecte favorabile minime.¹¹ Mai judicioasă este luarea în considerare a corticoterapiei, mai ales în cazul unei sindrom de overlap între ciroza biliară primară și hepatita autoimună.¹⁵

Administrarea acidului ursodeoxicolic în colangita sclerozantă primară duce la ameliorări biologice, dar fără ameliorare a leziunilor histologice.²⁰

Asocierea acidului ursodeoxicolic cu interferonul în tratamentul hepatitelor cronice virale ameliorează rata de răspuns virologic, dar nu pare să aibă un efect antifibrotic propriu.⁴

Colchicina este un alcaloid cu multiple acțiuni farmacodinamice, cu posibil efect favorabil asupra prevenirii și regresiei fibrozei hepatice. Colechicina prezintă importante proprietăți antiinflamatorii, diminuând astfel reacția mezenchimală și implicit și producția de citokine profibrotice.¹⁵ Acest efect antiinflamator este benefic în ciroza biliară primară, unde colecicina se poate asocia acidului ursodeoxicolic, cu unele rezultate în sensul ameliorării scorului necroinflamator și al fibrozei.¹¹ Date recente indică o bună eficiență în prevenirea cirozei în hepatita cronică B.¹⁵ Nu același efect se constată la asocierea colecicinei cu interferonul alfa în hepatita cronică C, asociere care s-a dovedit nocivă în sensul scăderii ratei de răspuns biochimic și virologic.¹ Efectul antifibrotic al colecicinei se exercită prin stimularea secreției de collagenaze și prin inhibarea polimerizării tubulinei și a fusului celular înubând astfel diviziunea celulară și proliferarea fibroblastilor.²² Efectul antifibrotic al colecicinei este evident mai ales în ciroza alcoolică, dar și în hemocromatoză și boala Wilson. Utilitatea în cirozele virale este discutabilă și neconfirmată. Dozele uzuale sunt de 2x0,6 mg/zi, timp de mai mulți ani, toleranța fiind bună iar reacțiile adverse rare, mai importante fiind discraziile sangvine.^{12,22}

Pentoxifilina, pe lângă binecunoscutele efecte hemoreologice și vasodilatatoare prezintă și un puternic efect supresor asupra factorului de necroză tumorală (TNF alfa), previne aderența leucocitelor la endoteliul vascular și scade expresia moleculelor de adeziune intercelulară 1 (ICAM1) în monocite. Prin aceste mecanisme sau prin mecanism direct, pentoxifilina inhibă proliferarea și diferențierea miofibroblastică a celulelor lto în fazele precoce ale fibrogenezei.⁹ Pentoxifilina scade sinteza de procologen 1 și stimulează acțiunea collagenazelor responsabile de

degradarea lui, acest ultim mecanism fiind principalul responsabil de efectul antifibrotic.²⁴ Pentoxifilina exercită și un moderat efect antiinflamator asupra celulelor mezenchimale.¹⁵ Aceste efecte ale pentoxifilinei sunt dependente de doză, fiind evidente la doze în jur de 12 mg/kgc zilnic. Folosirea pentoxifilinei ca agent antifibrotic a dat rezultate controversate în diversele trialuri terapeutice, dar este utilă mai ales ca adjuvant și mai ales când pacientul prezintă și alte afecțiuni în care pentoxifilina este indicată.¹⁵ O indicație specială a Pentoxifilinei ar fi administrarea timp de 4 săptămâni în perioada preoperatorie a pacienților cirofici care necesită efectuarea unei rezecții hepatice pentru hepatocarcinoame, cu îmbunătățire semnificativă a capacității regenerative a ficatului, morfologică și funcțională și o mortalitate mai scăzută.¹⁶

Malotiolatul este un tiol capabil să reducă fibrinogeneza prin supresia activării citocromului P450 și prin efectul antioxidant. Efectul antifibrotic este evident mai ales în agresiunile toxice ale ficatului.⁸

Polienilfosfatidilcolina (PPC) este un fosfolipid polinesaturat extras din semințele de soia. Administrarea acesteia are efect protector, curativ și regenerativ asupra membranelor hepatocitare și celulelor endoteliale. Aceste efecte au fost dovedite atât la oameni cât și la variate specii animale, administrarea PPC fiind benefică în majoritatea agresiunilor toxice asupra ficatului. PPC exercită și efect inhibitor asupra celulelor Kupffer⁸ și proliferării celulelor stelate și transducerea semnalelor intracelulare care promovează fibroza.¹⁹ Alte mecanisme antifibrotice sunt cel antioxidant, prin fixarea radicalilor liberi de oxigen, precum și stimularea activității collagenazelor. Efectele antifibrotice ale PPC sunt evidente mai ales în cazul hepatopatiei etanolică și agresiunile toxice asupra ficatului, dar și în steatoza hepatică nealcoolică, hepatitele virale acute, hepatitele cronice virale și cirozele hepatice. Doza utilă este de 200-500 mg/zi, efectele benefice fiind evidențiate după 1-2 ani.^{18,19}

S-adenozil metionina (SAME) este un constituenț universal al celulelor organismului, fiind un important substrat metabolic în procesele de transmetilare, transulfurare și în sinteza poliaminelor. Astfel, SAME exercită un important efect antioxidant refăcând rezervele hepatice de glutiation și de alfa tocoferol, mai ales în cazul hepatopatiei etanolică, care reprezintă principala indicație a acesteia.¹⁴ Reducerea stresului oxidativ scade activarea celulelor stelate și încetinește progresia fibrozei.³² Doza utilă este de 800 mg/zi intravenos sau 1600 mg/zi per os.

Silimarina este un amestec de trei flavonoide strâns înrudite (silibinina, silidianina și silicristina) extrase din semințele plantei *Silybum marianum*, cunoscută și apreciată de secole în medicina tradițională ca remediu în bolile hepatice. Constituenții exercită importante efecte membranotropice și hepatoprotectoare, de neutralizare a radicalilor oxizi și de prevenire a peroxidării lipidelor membranare.¹³ O serie

de studii au arătat efect de protecție împotriva injuriei genomice, inhibarea activării și proliferării celulelor stelate⁹, creșterea sintezei de proteine hepatice, activitate antitumorală, stabilizare a mastocitelor, chelator al fierului, intervenții multiple în metabolismul intracelular al calciului.⁸ Flavone cu spectru terapeutic asemănător s-au obținut și din *Carduus nutans*, precum și din *Salvia miltiorrhiza* sau preparate din palnte tradiționale chineze și japoneze.¹⁰ Doza este de 0,2 grame silimarină zilnic, în cure de 3-6 luni. Reacțiile adverse sunt cu totul rare și nespecifice, toleranța preparatului fiind foarte bună. Deși controverse, peste 120 de studii clinice recente indică ameliorări ale scorurilor fibrozei și markerilor serologici ai fibrozei la pacienții tratați cu asemenea preparate.¹¹ Efectul menționat este maxim în hepatopatia etanolică, dar și în hepatitele cronice virale;^{14,15} nu există date care să confirme eficiența silimarinei în ciroza biliară primară, afecțiune în care nu este indicată.¹⁹

MODULAREA ACTIVĂRII LIPOCITELOR

Reprezintă un tratament patogenic al fibrozei hepatice, cunoscută fiind secvența activării acestora, cu depleția rezervelor de acid retinoic, transformare miofibroblastică și producere excesivă de agenți ai matricei extracelulare. Mesagerii celulari care determină această activare sunt extrem de numeroși, fiecare din ei reprezentând o potențială țintă terapeutică.

Deși depleția de acid retinoic precede transformarea miofibroblastică a lipocitelor, suplimentarea acestuia nu a dus la efectele benefice așteptate, ci chiar la o accelerare a procesului de fibroză.¹²

Interferonul alfa și beta exercită activitate antifibrotică proprie, prin acțiune modulatorie asupra lipocitelor, activitate independentă de cea antivirală. Acest efect este evident în cazul interferonului gama, care prezintă activitate antifibrotică fără să prezinte activitate antivirală.^{6,10,22}

Interleukina 10 este o citokină care inhibă răspunsul proinflamator hepatic și are efect modulator asupra fibrogenezei. Efectul antiviral în cazul hepatitelor cronice este nul, putând fi folosită doar ca terapie adjuvantă. Toleranța tratamentului cu interleukină 10 este foarte bună, reacțiile adverse minime și duc la ameliorare marcată a scorurilor necroinflamatorii și fibrozei la pacienții cu hepatite virale. Costul ridicat este un factor limitativ, la fel și numărul mic de pacienți tratați cu interleukină 10. Tratamentul reprezintă o alternativă promițătoare la pacienții neresponsivi la terapia cu interferon.¹⁷

Antagoniștii factorului de transformare beta (TGF-beta) – anticorpi monoclonali, adenovirusuri modificate genetic – duc la scăderea marcată a acumulării matricei extracelulare, stimularea regenerării hepatocitelor, creșterea numărului lipocitelor normale și scăderea numărului celor transformate miofibroblastice. Aplicațiile clinice sunt încă în faza de cercetare.²⁴

Telomeraza, enzimă cu rol crucial în menținerea lungimii normale a telomerilor, administrată la pacienții cu fibroză hepatică avansată, duce la stoparea și chiar regresia procesului de fibroză, prin acțiune atât asupra miofibroblastilor cât și a hepatocitelor. Aplicațiile metodei sunt încă experimentale.⁷

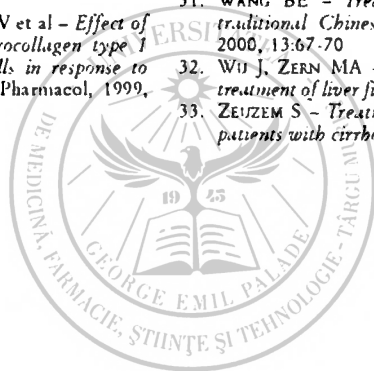
CONCLUZII

Prima linie a tratamentului fibrozei hepatice o reprezintă tratamentul etiologic sau patogenetic al bolii de bază; agenții cu acțiune directă asupra fibrozei au efect adjuvant, reprezentând terapii de asociere la cele menționate anterior. Eforturile în cercetare se fac deopotrivă pentru ambele clase de agenți terapeutici, ultimii 10 ani aducând schimbări fundamentale în strategia terapeutică a celor mai multe afecțiuni hepatice.

BIBLIOGRAFIE

1. ANGELICO M, CEPPARULO M, BARIATTANI A et al *Unfavourable effects of colchicine in combination with interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C* Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2000, 14:1459-1467
2. ATKINS M, HUNT CM, BROWN N et al *Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus in a large cohort of lamivudine-treated hepatitis B patients*, Hepatology, 1988, 28:318-319
3. BERGER A – *Cirrhosis may be amenable to telomerase treatment*, BMJ, 2000, 7:320-322
4. BOUCHER E, GUYADER D, JACQUELINET S et al *Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in chronic viral C hepatitis: controlled randomised trial in 203 patients*. Dig Liver Dis, 2000, 32:29-33
5. DESMOULIERE A, XU GX, COSTA AMA et al *Effect of pentoxifylline on early proliferation and phenotypic modulation of fibrogenic cells in two rat models of liver fibrosis and on cultured hepatic stellate cells*, J Hepatol, 1999, 30:621-634
6. DUFOUR JF, DELELLIS R, KAPLAN MM – *Regression of hepatic fibrosis in hepatitis C with long term IF treatment*, Dig Dis Sci, 1998, 43:2573-2576
7. DUFOUR JF, DELELLIS R, KAPLAN MM – *Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis*, Ann Internal Med, 1997, 127:981-985
8. FRIEDMAN SL *The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies*, N Engl J Med, 1993, 328:1826-1828
9. GOODMAN Z, DHILLON AP, WU PC et al *Lamivudine treatment reduces progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis B infection*, J Hepatol, 1999, 30:59-60
10. GUERRET S, DESMOULIERE A, CHOSSEGROS P et al *Long term administration of IF alfa in non-responder patients with chronic hepatitis C: follow up of liver fibrosis over 5 years*, J Viral Hepat, 1999, (2):125-133
11. KAPLAN MM, SCHMID C, PROVENZALE D et al *A prospective trial of colchicine and metothrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis*, Gastroenterology, 1999, 111:1173-1180
12. KERSHENOBICH D, VARGAS F, GARCIA TSAO G et al *Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver*, N Engl J Med, 1988, 3:1709-1711
13. LEUNG N – *Nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B* Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2000, 15:53-60
14. LIEBER CS – *Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments*, J Hepatol, 2000, 32:113-128

15. MONTGOMERY B, JACQUELYN JM - *Hepatic Fibrosis and Cirrhosis*, in: Zakimi D, Boyer T - *Hepatology*, WB Saunders, 1999, 506-516
16. MEISER M, ZHANG MN, GONG YW et al - *Effect of preoperative interventions on outcome following liver resection*, *J Hepatol*, 2000, 32:287-292
17. NELSON DR, LAUWERS GY, LAU JYN et al - *Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis: a pilot trial of IF nonresponders*, *Gastroenterology*, 2001, 118:665-660
18. ONETA CM, MAK KM, LIEBER CS - *Dilinoleonylphosphatidylcholine selectively modulates lipopolysaccharide-induced Kupffer cell activation*, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 2001, 134:466-470
19. POINACHIKJ, BARAONA E, ZHAO JB et al - *Dilinoleonylphosphatidylcholine decreases hepatic stellate cell activation*, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1999, 133:342-348
20. POUJON R, POUJON RE - *Treatment of primary biliary cirrhosis*, *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*, 2000, 14:615-624
21. POWNARD T, M HUTCHISON J, DAVIS GL et al - *Impact of interferon alfa 2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*, *Hepatology*, 2000, 32:1131-1137
22. RHODEN EL, PEREIRA-LIMA J, RHODEN CR et al - *The role of colchicine in prevention of hepatic cirrhosis*, *Hepato-Gastroenterology*, 1999, 46:1111-1115
23. ROMANELLI RG, CALIGIURI A, CARLONI V et al - *Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor beta*, *Br J Pharmacol*, 1999, 12:1047-1054
24. SAKAIDA I, UCHIDA K, HIRANAKA K et al - *Prolyl 4-hydroxylase inhibitor (HOE 077) prevents TIMP-1 gene expression*, *J Gastroenterol*, 1999, 34:376-377
25. SCHALM SW, HEATHCOTE J, CIANCIARA J et al - *Lamivudine and alpha-interferon combination in patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial*, *Gut*, 2000, 46:562-568
26. SCHWARZ R, GLAUMANN H, REICHARD C et al - *Histological and virological long term outcome in patients treated with IF alpha treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C*, *J Viral Hepat*, 1999, (3):237-242
27. SOBESKY R, MATHURIN P, CHARLOTTE F - *The impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: A dynamic view*, *Gastroenterology*, 1999, 116:378-386
28. SUZUKY Y, KUMADA H, IKEDA K et al - *Histological changes in liver biopsies after one year of Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection*, *J Hepatol*, 1999, 30:743-748
29. VAN MILLIGEN-DE-WIT AWM, KULPER H, CAMONLIO L - *Does ursodeoxycholic acid mediate immunomodulatory and anti-inflammatory effects in patients with primary sclerosing cholangitis?*, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 11:129-136
30. VILLENEUVE JR, CONDREAY LID, WILLEMS B et al - *Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B*, *Hepatology*, 2000, 31:207-210
31. WANG BE - *Treatment of chronic liver diseases with traditional Chinese medicine*, *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 13:67-70
32. WU J, ZERN MA - *Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis*, *J Gastroenterol*, 2000, 35:665-672
33. ZEJZEM S - *Treatment of chronic hepatitis C infection in patients with cirrhosis*, *J Viral Hepat*, 2001, 5:327-334



A Hodgkin – Huxley modell. 50 év az idegingerület megértésének szolgálatában

T. Szilágyi

In 1952 Hodgkin și Huxley au demonstrat că generarea potențialelor de acțiune este un fenomen neliniar care apare din cauza conductanțelor ionice dependente de voltaj care se activează și se inactivează în timp. Ei au combinat cu succes tehnica „voltage-clamp”, manipularea concentrațiilor ionice și modelarea cantitativă, prin care au creat nu numai cadrul conceptual pentru înțelegerea propagării potențialelor de acțiune în axoni, dar au fundamentat cercetarea excitabilității nervoase într-un context mult mai larg.

Modelul Hodgkin – Huxley a fost extins mai târziu de la curenții originali de sodiu și potasiu din axonul de sepie la un număr mare de curenți ionici. Canale ionice dependente de voltaj au fost descoperite pe lângă axon și în corpul celular și în dendritele neuronilor. În acest articol sunt prezentate avantajele și dezavantajele formalismului Hodgkin – Huxley. Acest model fenomenologic și deterministic nu poate lua în considerare mecanismele biofizice ale închiderii și deschiderii canalelor și nu descrie caracterul stohastic al funcționării canalelor ionice la nivel molecular. Ecuațiile Hodgkin – Huxley nu pot fi rezolvate analitic, de aceea au fost dezvoltate simulări numerice sofisticate, care pot descrie corespunzător proprietățile electrofiziologice ale majorității neuronilor. Comportamentul colectiv al neuronilor dintr-o rețea extinsă se poate investiga, însă, mai ușor cu modele mai simple care pot fi studiate analitic.

Chiar dacă în zilele noastre există și alte modele de neuroni, modelul Hodgkin – Huxley rămâne un cadru teoretic și metodologic stabil în studierea excitabilității în sistemul nervos.

Cuvinte cheie: excitabilitate, potențiale de acțiune, canale ionice, electrofiziologie, modele, simulare pe calculator

In 1952 Hodgkin and Huxley demonstrated that action potential generation is a nonlinear phenomenon arising from voltage-dependent membrane conductances that activate and inactivate in time. They successfully combined the voltage-clamp technique, manipulations of ionic concentrations and quantitative modeling, and provided not only the appropriate conceptual framework for understanding spike propagation in axons, but also laid the basis for exploring neuronal excitability in a much wider context.

Later, the Hodgkin – Huxley model was extended from the original sodium and potassium currents of the squid axon to a large number of ionic currents. Besides the axon, voltage dependent ion channels were discovered also in the soma and dendrites of neurons. In this paper, advantages and drawbacks of the Hodgkin – Huxley formalism are presented. This phenomenological and deterministic model can not account for the biophysical mechanisms of gating and does not capture the stochastic nature of ion channel function at molecular level. The Hodgkin – Huxley equations can not be solved analytically, therefore sophisticated numerical simulations have been developed, which can adequately describe the electrophysiological properties of most neurons. However, the collective behaviour of neurons in large networks is generally easier to explore with simpler, analytically tractable models.

Even if several other neuron models exist today, the Hodgkin – Huxley model remained a stable theoretical and methodological framework for studying excitability in the nervous system.

Key words: excitability, action potentials, ion channels, electrophysiology, models, computer simulation

A emberiség számára több mint három évszázadba került, míg elfogadta és megértette, hogy az idegműködés fizikai jelenségeken alapszik. Az első tudományos értékű megfigyeléseket Luigi Galvani (1737-1798) béka ideg-izom készítményen végzett kísérletei jelentették. Ő azonban tévesen arra a következtetésre jutott, hogy „az elektromosság az

állatban rejlik”, ezt az izmokból az idegekbe áramló „idegnedvek” közvetítik. Eredményei, Alessandro Volta elemének megalkotásával, 1800 után nyertek tudományos megalapozottságot. Carlo Matteucci (1811-1868) kísérletei kimutatták, hogy a sérült izomból elektromos áram vezethető el, sőt idegingerlés után az izomban áram keletkezik. A XIX. század közepére a kizárólag élő szervezetekre jellemző erő, a természetfeletti „vitalizmus” áramlását hirdető nézet fokozatosan háttérbe szorult. 1850-ben Hermann von Helmholtznak (1821-1894) sikerült bebizonyítania, hogy az idegi jelek véges és mérhető sebességgel

terjednek. A megközelítőleg 27 m/s-os vezetési sebesség azonban szokatlanul lassú volt egy elektromos jelenség számára. Emile du Bois-Reymond (1818–1896) kísérleteire és modelljére támaszkodva Helmholtz feltételezte, hogy az idegimpulzus vezetése egy vezető kábelben folyó passzív áramnál komplexebb elektromos-molekuláris átrendeződésen alapul. Ez a nézet összhangban volt a vezetési sebesség erős hőmérséklet függésével is. Elképzelése szerint az idegi jel egy csőbe töltött robbanó elegy fokozatos égéséhez hasonlóan terjed. Henry Bowditch (1840–1911) és Francis Gotch (1853–1913) kísérletei kimutatták hogy az ideg és izom ingerlékenysége messzemenően nem lineáris, „minden vagy semmi” jellegű. Kiderült az is, hogy az idegi jel változás nélkül terjed, vagyis nem csökken a távolsággal.

A következő lényeges előrelépést Julius Bernstein (1839–1917) bioelektromos potenciálokra vonatkozó mechanisztikus elmélete jelentette. Ez Walther Nernst (1864–1941) elektrokémiai elméletére épült; a sejten belüli negatívítást a K^+ elektrokémiai egyensúlyával és a sejtmembrán nyugalmi állapotában szelektív kálium permeabilitásával magyarázta. Bernstein feltételezte, hogy idegimpulzus keletkezésekor a membrán átteresztőképessége hirtelen minden ion számára megnő, ez pedig a potenciálkülönbséget megszüntetni igyekszik. Ezt a permeabilitás növekedést később Cole és Curtis kísérletesen is igazolta.³

A HODGKIN – HUXLEY MODELL

1939-ben Alan Hodgkin (1914–1998) és Andrew Huxley tintahal óriás axon belsejébe vezetett elektróddal kimutatta, hogy akciós potenciál idején a membrán belül negatív polaritása nem csak megszűnik, hanem meg is fordul (overshoot), vagyis a sejt belseje körülbelül 40 mV-tal pozitívabb lesz mint külseje.⁴ Ezt a megfigyelést Bernstein elméletével nem lehetett megmagyarázni. A membrán feszültség-áram összefüggéseinek méréséhez a membránpotenciált rögzített értéken kellett tartani (feszültségzár –voltage-clamp-módszer). Ezt úgy valósították meg, hogy a feszültség mérő elektródon kívül egy másik elektródot is bevezettek az óriás axon belsejébe, és ezen keresztül olyan erősségű áramot vezettek a sejthez, mely a membrán feszültségváltozását pontosan ellensúlyozta. Tekintettel az akciós potenciál robbanásszerű jellegére, ezt csak egy kellően gyors, elektronikus feed-back rendszerrel lehetett megvalósítani. Az első ilyen kísérleteket Cole végezte tintahal óriás axonon.^{2,3} 1948 nyarán Hodgkin, Katz és Huxley is elkezdtek a voltage-clamp módszert használni, majd a külső Na^+ koncentrációt változtatva a Na^+ és K^+ áramokat különválasztották. Ezen áramok idő- és feszültségfüggéséhez egyenleteket illesztettek, melyek alapján sikerült az akciós potenciált matematikai úton szimulálni. Látványos eredményeiket 1952-ben közzölték.^{11,10,12,13} Az idegimpulzus keletkezését és terjedését tisztázó eredményeikért Hodgkin és Huxley 1963-ban orvosi Nobel-díjat kapott (J. C. Eccles-szel megosztva).

A Hodgkin - Huxley modell egy egyszerű és egyben kísérletesen ellenőrizhető keretet teremtett az idegsejt-membrán nem lineáris viselkedésének magyarázatára. Lényegét a membránpotenciál és az idő függvényében aktiválódó és inaktiválódó ionáramok képezik. A kiinduló pontot a sejtthártya egy izopotenciális területén átfolyó áramot leíró membránegyenlet képezi. A membrán kapacitásán létrejövő feszültségváltozás sebessége arányos a membránon átfolyó ion árammal. Ez utóbbi felbontható a Na^+ , a K^+ és az egyéb ionok által létrehozott áramokra, tehát:

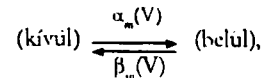
$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_l(V-E_l) - g_{Na}(V)(V-E_{K_3}) - g_K(V)(V-E_K)$$

ahol C_m a membrán kapacitása, V a membránpotenciál, g_l , $g_{Na}(V)$ és $g_K(V)$ a membrán vezetőképessége a szivárgási (leak), Na^+ és K^+ áramok irányába, továbbá E_l , E_{Na} és E_K ezek egyensúlyi potenciálja. Ez utóbbi a Nernst egyenlet alapján számítható ki. K^+ esetén például:

$$E_K = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o}$$

ahol R az egyetemes gázállandó, T az abszolút hőmérséklet, Z az iontöltésszám (például: K^+ esetén $Z=1$, Cl^- esetén $Z=-1$), F a Faraday állandó, valamint $[K^+]_i$ és $[K^+]_o$ a K^+ ionok sejten kívüli illetve sejten belüli koncentrációja.

Miért és hogyan függ a membrán vezetőképessége $g_{Na}(V)$ és $g_K(V)$ – a membránpotenciáltól? Hodgkin és Huxley nyitott és zárt állapot között ingadozó, elektromosan töltött „kapuzó részecskékkel” próbálta értelmezni a kísérleti eredményeket. Ezen feltételezés szerint a Na^+ vagy K^+ ionok csak akkor juthatnak át a membránon, ha több, egymástól függetlenül működő és a membránban egy bizonyos helyzetet elfoglaló részecske összekapcsolódik. Eredeti elképzelésük szerint, ezen részecskék a membrán külső vagy belső oldalán helyezkedhetnek el és töltésük miatt, a membránpotenciál függvényében kintől be vagy fordított irányba mozdulnak el. A két állapot közötti átmenet tehát feszültségfüggő és az alábbi összefüggéssel írható le:



ahol α és β a kintől-be illetve bentől-ki történő átmenet sebességi állandói. Ha m a membrán belső oldalán található részecskék hányadát jelenti és $(1-m)$ a külső oldalon található hányadát, egy első-rendű kinetikai egyenletet kapunk:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(I^+) (1-m) - \beta_m(I^-) m$$

Feltételezve, hogy a részecskék belül kell tartózkodjanak ahhoz, hogy ionok hatolhassanak át a membránon, ennek vezetőképessége arányos kell legyen m valamilyen függvényével. A tintahal óriásaxon esetén, Hodgkin és Huxley úgy találták, hogy a Na^+ és K^+ áramok nemlineáris viselkedését, kísérletetett aktivációját és szigmoidális felfutó szakaszát úgy lehet a legjobban illeszteni, hogy a konduktanciát arányosnak tekintik több ilyen változó szorzatával:¹²

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

$$g_K = \bar{g}_K n^4$$

ahol \bar{g}_{Na} és \bar{g}_K a vezetőképesség maximális értékét jelentik, m , h , n pedig három különböző típusú kapuzó részecske membránon belüli hányadát. A fenti egyenletek úgy értelmezhetők, hogy a Na^+ ionok membránon való áthaladásához három m típusú és egy h típusú részecske összeilleszkedése szükséges, míg a K^+ ionok áramlásához négy n típusú részecske kell illeszkedjen. Ezek a részecskék egymástól függetlenül működnek, ami az $m^3 h$ és n^4 kifejezést eredményezi.

Amikor később kiderült, hogy az ionáramokat az ionsatornák nyitása és záródása eredményezi, a kapuzó részecskék fogalmát a csatorna pórusában található kapuk helyettesítették be. Hodgkin és Huxley feltételezésének újabb értelmezésében a csatorna pórusát négy kapu ellenőrzi, ezek a kapuk egymástól függetlenül működnek és mind a négy kapu nyitva kell legyen ahhoz, hogy a csatorna vezessen.

m és n esetén az $\alpha(V)$ és $\beta(V)$ sebességi állandók olyanok, hogy a depolarizáció a kapu nyitásának kedvez, ez a jelenség az *aktiváció*. Ezzel szemben, h sebességi állandói olyanok, hogy a depolarizáció a kapu záródásának kedvez, ez az *inaktiváció*. Hodgkin és Huxley kísérletei megállapították, hogy három egyforma aktivációs kapu (m^3) és egyetlen inaktivációs kapu (h) elegendő ahhoz, hogy a Na^+ áram tulajdonságait megmagyarázza. A K^+ áram nem inaktiválódik, ezért jól leírható négy aktivációs kapuval (n^4).

A fenti lépéseket összegezve az alábbi egyenletrendszeret kapjuk:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_l(V - E_l) - \bar{g}_{Na} m^3 h(V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4(V - E_K)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$

Az α és β sebességi állandókat a kísérleti adatokhoz illesztett empirikus függvényekkel határozták meg:¹²

$$m: \alpha_m = \frac{0.1(V_m - V + 25)}{\exp\left(\frac{V_m - V + 25}{10}\right) + 1} \quad \beta_m = 4 \exp\left[\left(\frac{V_m - V}{10}\right) \cdot 18\right]$$

$$h: \alpha_h = 0.07 \exp\left[\left(\frac{V_m - V}{10}\right) \cdot 20\right] \quad \beta_h = \frac{1}{1 - \exp\left[\left(\frac{V_m - V + 30}{10}\right) \cdot 10\right]}$$

$$n: \alpha_n = \frac{0.01(V_m - V + 10)}{\exp\left(\frac{V_m - V + 10}{10}\right) + 1} \quad \beta_n = 0.125 \exp\left[\left(\frac{V_m - V}{10}\right) \cdot 80\right]$$

Ezeket az összefüggéseket Hodgkin és Huxley a tintahal óriás axonon, 6°C hőmérsékleten állapította meg. A fenti egyenletek a jelenleg elfogadott egyezményeket követik; az eredeti tanulmányban a feszültség tengely fordított polaritású volt és a feszültség értékeit a nyugalmi membránpotenciálhoz (V_m) viszonyítva mérték.

A Hodgkin - Huxley egyenleteket gyakran írják a kísérleti adatokhoz könnyebben illeszthető formában. Az aktiváció kinetikai egyenlete átirtható a következő alakra:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty(V) - m}{\tau_m(V)}$$

ahol:

$$m_\infty(V) = \frac{\alpha(V)}{\alpha(V) + \beta(V)}$$

$$\tau_m(V) = \frac{1}{\alpha(V) + \beta(V)}$$

A Hodgkin-Huxley egyenletek ekkor a következők lesznek:

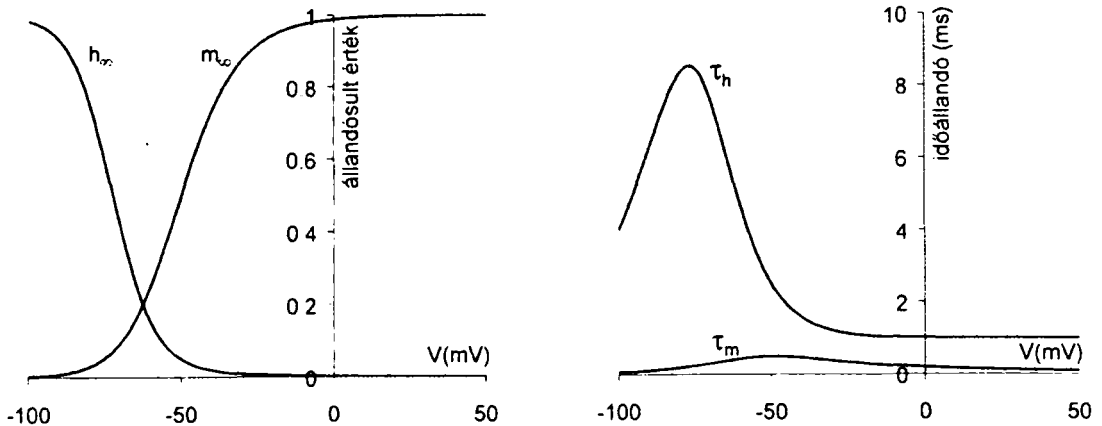
$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_l(V - E_l) - \bar{g}_{Na} m^3 h(V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4(V - E_K)$$

$$\frac{dm}{dt} = (m_\infty(V) - m)/\tau_m(V)$$

$$\frac{dh}{dt} = (h_\infty(V) - h)/\tau_h(V)$$

$$\frac{dn}{dt} = (n_\infty(V) - n)/\tau_n(V)$$

ahol m_∞ a Na^+ áram állandósult (steady-state) aktivációs értéke és τ_m az aktivációs időállandó (n_∞ és τ_n ugyanezek K^+ áram esetén). A h_∞ és τ_h az állandósult inaktiváció értékét illetve az inaktivációs időállandót jelentik (1. ábra).



1. ábra. A nátrium áram aktivációs (m) és inaktivációs (h) változóinak állandósult értékei és időállandói a membránpotenciál függvényében

1952-TŐL NAPJAINKIG.

Hodgkin és Huxley eredményei megteremtettek egy elméleti keretet, melyben érthetővé vált az akciós potenciál terjedése az axonban. Későbbi elektrofiziológiai kutatások kiterjesztették ezt a szemléletet a sejtestre is, kimutatva, hogy számos feszültség- vagy Ca^{2+} -függő áram szabályozza a motoneuronok²⁹ és más idegsejtek akciós potenciálsorozat gerjesztését, a küszöb alatti potenciál oszcillációkat¹⁹ és rezonancia tulajdonságokat.¹⁷ Az utóbbi évtizedben egyértelművé vált, hogy a dendritekben is nagyon sokféle feszültség- vagy Ca^{2+} -függő csatorna található.¹⁹ Ezek helyi aktivációt idézhetnek elő a dendritekben vagy dendritüskéikben, továbbá lehetővé teszik, hogy az akciós potenciál az axon és sejtest irányából visszafelé is terjedjen a dendritekre.²⁴ Az eredeti, csupán két feszültségfüggő áramot tartalmazó Hodgkin-Huxley modell nem elegendő ezen jelenségek magyarázatához, habár azonos elvi alapon más áramok is leírhatók, és egy komplexebb rendszerbe illesztve, a kísérleti adatokkal jól egyező modellt készíthető. Az ilyen bonyolult rendszerek ingerlékenységének jellemzése, a különböző ionáramok közötti kölcsönhatások megértése a matematikai keret lényeges bővítését tette szükségessé (fázis-sík analízis (phase plain analysis),⁶ Morris-Lecar modell²⁴, bifurkáció analízis).

A Hodgkin-Huxley modell fenomenológiai és determinisztikus típusú, amely bizonyos membránrészecskék működése révén keletkező áramokat leíró empirikus egyenletekre épül. 1952-ben ezen részecskék léte és természetébe még igen vitatott volt. Csak a folt-feszültségzár (patch-clamp) technika bevezetésével²² derült fény az ioncsatornákra; majd molekuláris genetikai módszerekkel a csatorna-fehérjék szerkezete is ismertté vált.²³ A Hodgkin-Huxley modell négy makroszkópikus változóba (membránpotenciál és

a három kapu-változó: m , h és n) tömöríti számtalan ioncsatorna véletlenszerű nyílását és csukódását. Mindamellett, hogy Hodgkin és Huxley nem feszültségfüggő ioncsatornák feltételezésével értelmezte a jelenségeket, eredményeik fektették le a „kapu elmélet” alapjait, ők javasolták először, hogy a membránban elmozduló elektromosan töltött részecskék ellenőrzik annak Na^+ és K^+ iránti permeabilitását. A későbbi eredmények nagymértékben igazolták elméletüket, sőt azt is állíthatjuk, hogy egyenleteik megjósolták a K^+ csatorna tetramér szerkezetét és kapuzási tulajdonságait. A csatornák nyílt és általában több zárt állapota közötti átmenetet Markov modellekkel lehet biofizikailag pontosan leírni.³ A Markov modellek abból a feltevésekből indulnak ki, hogy az ioncsatornák kapuzása a csatorna-fehérje konformáció változás sorozata révén valósul meg, és a különböző állapotok közötti átmenet valószínűsége csak a jelen állapottól függ (múlttól független). Ezek a kinetikai sémák egy általánosabb keretet teremtenek az ioncsatornák működésének leírására, és alesoporként magukba foglalják a Hodgkin-Huxley modellt is.

Az egyedi csatornák áramának mérése kiderítette, hogy a nyitó feszültség körüli értéken a csatornák pillanatszerűen nyílnak, bizonyos ideig meghatározott erősségű áramot engednek át, majd pillanatszerűen záródnak. A jelenség négyszögimpulzus sorozathoz hasonlít. A fizikai jelenségekhez hasonlóan, a folytonos változást mutató, a kauzalitás törvényeinek engedelmeskedő makroszkópikus jelenségek mikroszkópikus-molekuláris szinten a valószínűség bizonytalanságának alávetett, statisztikai jellegű eseményekre bomlanak. Az utóbbi évtizedben világossá vált, hogy az ioncsatornák véletlenszerű nyílása és záródása miatt a membrán nyitott ioncsatornáinak száma számottevően ingadozik („csatorna zaj”), ami az

akciós potenciál keletkezési időpontjának véletlenszerű ingadozásához vezethet. Ezt a jelenséget mind elméleti síkon, a Hodgkin-Huxley modell sztochasztikus változatával,^{27,28} mind kísérletesen, agykérgi piramissejtekben¹⁸ ki lehetett mutatni. Az idegsejtek ingerlésre adott válaszában valószínűleg kevésbé jelentős az ioncsatornák működésének sztochasztikus természete, ha a szinaptikus zaj dominál. Ez azonban azt mutatja, hogy a determinisztikus Hodgkin-Huxley modell csak nagyszámú nyitott ioncsatorna esetén érvényes. Ez a feltétel kétségtelenül igaz az axonok esetén, de nem biztos hogy teljesül a gyengén ingerelhető dendritekben.²⁰

A Hodgkin-Huxley modellt nem lehet analitikusan megoldani. Huxley egy kezdetleges számológép segítségével numerikusan integrálta a nemlineáris differenciál egyenleteket,¹⁴ összehasonlítva a modell által szolgáltatott eredményeket a tintahal axonon kapott kísérleti adatokkal. Az elektromos vagy morfológiai szempontból változó szakaszokat tartalmazó axonok, illetve a mielinhüvelyes axonok vezetésének tanulmányozása numerikus szimulációkat igényelt.⁴ Ezekben az axont diszkrét szakaszok láncolatának tekintették, lefedtetve a manapság igen népszerű kompartmentális modellezés alapjait. Ebben a modellezett neuront kis izopotenciális membránszakaszokra osztják, amelyeket egy-egy Hodgkin-Huxley típusú modell ír le, és a citoplazmatikus ellenálláson keresztül kapcsolódnak a szomszédos szakaszokhoz.²⁶ A számítástechnika látványos fejlődése, hatékonyabb numerikus algoritmusok kifejlesztése és a szimulációs programok (pl. GENESIS, NEURON) hozzáférhetősége révén már megszokottak a több ezer kompartmentumból álló idegsejt modellek. Ennek ellenére, még a legmodernebb modellek sem tudják magukba foglalni az idegsejtek összes szerkezeti részletét. Például egy kisagyú Purkinje sejt körülbelül 100000 dendrittűskéjét nem lehet egyedileg megmodellezni, ezért ezeket a dendritek elektromos tulajdonságainak módosításával, globálisan veszik figyelembe, és csak a közvetlen szinaptikus bemenetet kapó tűskék jelennek meg részletesen a modellben.

A sejtszintű neuronműködés vizsgálatában egyértelműen bevált kompartmentális modellek azonban nem bizonyultak gyümölcsözőnek a nagy ideghálózatok kollektív viselkedésének tanulmányozásában. A nagy ideghálózatok szimulálásához a Hodgkin-Huxley modell túl komplex. Az eredeti izopotenciális Hodgkin-Huxley modell is 16 paramétert foglal magába, melyek megadják a membrán kapacitást, maximális ion-konduktanciákat, egyensúlyi potenciálokat és a két feszültségfüggő áram kinetikáját. Ha további áramokat is tartalmaz a modell, vagy a neuron térszerkezetét is tükrözi, a paraméterek száma óriásira nő. Emiatt a „valóságű” modelleket általában aprólékos paraméter-hangolással állítják be, hogy utánozni tudja a kísérleti eredményeket. A hálózat működéséről és a rendszer viselkedését meghatározó kulcsfontosságú paramétereikről ez a módszer kevesebb

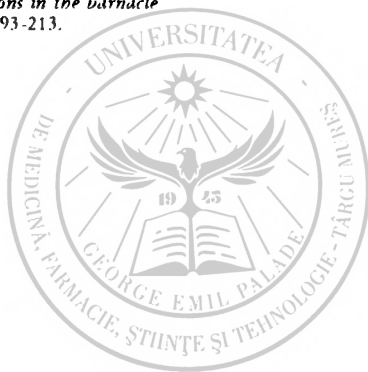
információt szolgáltat, mint az egyszerűbb, de analitikusan tanulmányozható modellek. Például a serkentés, gátlás és a sejtek belső elektromos tulajdonságainak hatását a hálózat szinkronizációra elsősorban ilyen egyszerűbb modellek segítségével sikerült tisztázni: összegző-és-tűzelő modellek (integrate-and-fire¹, konduktancia alapú neuronok fázis-oscillátor modellje², sőt csupán bináris neuronokkal dolgozó modellek is érdekes információkat szolgáltatnak a hálózat működés dinamikájáról.²⁹ Egyszerű nemlineáris modellek építhetők úgy, hogy viselkedésük minőségi és mennyiségi szempontból is hasonló a Hodgkin-Huxley típusú konduktancia modellekhez. Számos új, szinkronizációra¹⁶ vagy állandó állapotra⁴ vonatkozó tanulmány ilyen modellt használ.

A Hodgkin-Huxley egyenletek nem csak az akciós potenciál keletkezésének és terjedésének modelljét teremtették meg, de magukba foglalják az idegingerlékenység alapvető jellegzetességeit is: a feszültségfüggő ionáramok időben eltérő folyású aktiválódását és inaktíválódását. Ezek az egyenletek tömören, matematikailag írják le egy erősen nemlineáris viselkedésű fizikai rendszert, az idegsejtet. A megfelelő szintű biofizikai absztrakció lehetővé teszi a modell paraméterek közvetlen kísérletes meghatározását és a modell kiterjesztését a tintahal axonnal lényegesen bonyolultabb ingerlékenységű membránokra is. Mindamellert, hogy jelenleg számos más modell is használatos, az idegingerlékenység modern tanulmányozását lehetővé tevő alapokat a Hodgkin és Huxley javasolta modell fektette le, amely ezen a területen mind a mai napig alapvető módszertani és elméleti keretet jelent.

IRODALOM

1. CHOW CC, WHITE JA, RITT J et al - *Frequency control in synchronized networks of inhibitory neurons*, J Comput Neurosci, 1998, 5:407-20.
2. COLE KS - *Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane*, Arch Sci Physiol, 1949, 3.
3. COLE K S, CURTIS H J - *Electric impedance of the squid giant axon during activity*, J Gen Physiol, 1939, 22.
4. COOLEY JW, DODGE FA Jr - *Digital computer solutions for excitation and propagation of the nerve impulse*, Biophys J, 1966, 6:583-99.
5. DESTEXHE A, MAINEN ZF, SEJNOWSKI TJ - *Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism*, J Comput Neurosci, 1994, 1:195-230.
6. FITZHUGH R - *Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations*, J Gen Physiol, 1960, 43:867-896.
7. HANSEL D - *Phase dynamics for weakly coupled Hodgkin-Huxley neurons*, Europhys Lett, 1993, 23:367.
8. HANSEL D, MATO G - *Existence and stability of persistent states in large neuronal networks*, Phys Rev Lett, 2001, 86:4175-4178.
9. HODGKIN AL, HUXLEY AF - *Action potentials recorded from inside a nerve fiber*, Nature, 1939, 144:710-711.
10. HODGKIN AL, HUXLEY AF - *The components of membrane conductance in the giant axon of loligo*, J Physiol, 1952, 116:473-496.
11. HODGKIN AL, HUXLEY AF - *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo*, J Physiol, 1952, 116:449-472.

12. HODGKIN AL, HUXLEY AF - *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, J Physiol, 1952, 117:500-544.
13. HODGKIN AL, HUXLEY AF, KATZ B - *Measurement of current voltage relations in the membrane of the giant axon of loligo*, J Physiol, 1952, 116:424-448.
14. HUXLEY A - *From overshoot to voltage clamp*, Trends Neurosci, 2002, 25:553.
15. JOHNSTON D, MAGEE JC, COLBERT CM et al - *Active properties of neuronal dendrites*, Annu Rev Neurosci, 1996, 19:165-86.
16. KARBOWSKI J, KOPELL N - *Multispikes and synchronization in a large neural network with temporal delays*, Neural Comput, 2000, 12:1573-606.
17. LAMPL I, YAROM Y - *Subthreshold oscillations and resonant behavior: two manifestations of the same mechanism*, Neuroscience, 1997, 78:325-41.
18. MAINEN Z F, SEJNOWSKI T J - *Reliability of spike timing in neocortical neurons*, Science, 1995, 268:1503-1506.
19. MANOR Y, RINZEL J, SEGEV I et al - *Low-amplitude oscillations in the inferior olive: a model based on electrical coupling of neurons with heterogeneous channel densities*, J Neurophysiol, 1997, 77:2736-52.
20. MEUNIER C, SEGEV I - *Playing the Devil's advocate: is the Hodgkin-Huxley model useful?*, Trends Neurosci, 2002, 25:558.
21. MORRIS C, LECAR H - *Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber*, Biophys J, 1981, 35:193-213.
22. NEHER E, SAKMANN B - *Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres*, Nature, 1976, 260:799-802.
23. NODA M, SHIMIZU S, TANABE T et al - *Primary structure of Electrophorus electricus sodium channel deduced from cDNA sequence*, Nature, 1984, 312:121-7.
24. SCHNEIDMAN E, FREEDMAN B, SEGEV I - *Ion channel stochasticity may be critical in determining the reliability and precision of spike timing*, Neural Comput, 1998, 10:1679-703.
25. SCHWINDT P C, CRILL W E - *Factors influencing motoneuron rhythmic firing: results from a voltage-clamp study*, J Neurophysiol, 1982, 48:875-90.
26. SEGEV I, BURKE R E - *Compartmental models of complex neurons*, In Koch C, Segev I (Eds.): *Methods in Neuronal Modeling*, MIT Press - A Bradford Book, 1998, 93-137.
27. STRASSBERG D, DEFELICE L J - *Limitations of the Hodgkin-Huxley formalism: Effects of single channel kinetics on transmembrane voltage dynamics*, Neural Comput, 1993, 5:843-856.
28. STUART G J, SAKMANN B - *Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites*, Nature, 1994, 367:69-72.
29. VAN VREESWIJK C, SOMPOLINSKY H - *Chaotic balanced state in a model of cortical circuits*, Neural Comput, 1998, 10:1321-1371.



Unele probleme medicale și juridice privind dreptul de autonomie al bolnavului

L. Hecser, Katalin Siklodi-Palfi

Una din problemele practice cu care se poate confrunta un medic este cazul unui pacient în stare critică, în incapacitate de a da un consens în legătură cu o procedură pe care acesta a refuzat-o anterior. Chestiunea poate constitui o temă de discuție din punct de vedere al specialistului și bioeticianului, inclusiv în context juridic. În această conjunctură trebuie analizate trei aspecte și anume competența pacientului de a elabora o decizie asupra tratamentului ce i se va aplica, opinia anterioară de a refuza o intervenție chirurgicală și inabilitatea secundară a persoanei în cauză de a elabora un consens față de o intervenție chirurgicală de urgență. Autorii se referă la o cazistică concretă și la soluții juridice din literatura de specialitate și expun unele stipulări din Codul Penal Român în tangență cu acest subiect.

Cuvinte cheie: autonomia pacientului, medicină, drept

The practical problem which doctor is confronted with occur in the concrete case of a patient in critical condition, incapable of giving his consent to a procedure which he had formerly refused to assent to. The issue can constitute a matter of discussion from the point of view of the specialist and the bioethician, sometimes in a legal context as well. Under these circumstances there are three aspect that must be analyzed the patient's ability to make a decision about the treatment to be applied, the former refusal to undergo on operation and the secondary inability of the person concerned to give his consent to an emergency surgical intervention. The authors refer to concrete casuistry and legal solutions in specialized literature and expose the relevant stipulations from the Romanian Penal Code.

Key words: patients self-determination, medicine, law

L bolile progresive, invalidante sau letale, în care terapia existentă este ineficace sau este inutilizabilă, medicii trebuie să poată prescrie alte metode sau tratamente pe care le consideră utile în salvarea vieții, restabilirea sănătății sau ameliorarea suferinței. Aceste intervenții cunoscute în general sub numele de "protocol de compasiune" (altădată denumite "cercetare clinică") nu sunt considerate ca atitudini de cercetare. Recurgerea la astfel de intervenții ar trebui să facă mai întâi obiectul unui examen și a unei aprobări a comitetului independent de etică și cercetare, cu excepția cazurilor în care situația este urgentă și întârzierea deciziei ar fi o piedică. Fiecare subiect trebuie să fie informat, obiectiv și suficient despre scopurile, metoda, posibilele avantaje ori riscuri și inconvenientele pe care le poate produce. Viitorii

subiecți trebuie informați despre procedurile sau intervențiile aplicate cu intenția unor posibile avantaje în ce privește recuperarea sănătății. Asupra pacientului nu trebuie să se facă nici o presiune excesivă sau constrângere nejustificată. Bolnavul trebuie să fie informat de dreptul său de a-și retrage consimțământul în orice moment.

Problema practică cu care se poate confrunta un medic apare în cazul unui pacient în stare critică, în incapacitate de a da un consens în legătură cu o procedură pe care acesta a refuzat-o anterior. Chestiunea poate constitui temă de discuție din punctul de vedere al specialistului și bioeticianului, inclusiv în context juridic.

Un caz concret, recent, a fost larg dezbatut în literatura engleză de specialitate.¹⁰ O femeie italiană, de 72 ani, având cunoștințe minore de limbă engleză este spitalizată pentru o hemoptizie minoră. Antecedentele personale sunt complexe, în ele figurând astm bronșic, varice esofagiene, un episod recent de tromboembolism pulmonar și o tiroidectomie pentru gușă multinodulară.

Medicația primită de bolnavă a fost de asemenea complexă: salbutamol, ipratropinum, becotid, warfarina, tiroxina. Examenul clinică evidențiază obezitate (105 kg) și existența unei tumori cervicale care se extinde în regiunea retrosternală; funcțiile vitale sunt stabile.

S-a stabilit diagnosticul de tromboembolie pulmonară de intensitate minoră și pacienta a primit în cursul nopții terapie simptomatică. A doua zi bolnava prezintă o obstrucție acută a căilor respiratorii superioare datorită hemoptiziei. A necesitat resuscitare, efectuată de o echipă de specialiști ATI, pacienta a fost intubată și ventilată mecanic, apoi a fost transferată la secția ATI, unde a primit un tratament de sedare. Bronhoscopia arată o compresie externă traheală cu hemoragie de contact a mucoasei. CT și MRI demonstrează o tumefiere cervicală de 10x8 cm, considerată a fi, probabil, un nodul tiroidian. Tumefierea se extinde de la mandibulă până la carenă și include vasele mari mediastinale. S-a concluzionat că hemoragia acută în nodul tiroidian tumoral a cauzat obstrucția căilor respiratorii superioare și că hemoptizia a rezultat în urma eroziunii peretelui traheal.

Opțiunile terapeutice

Medicul endocrinolog care a avut-o pe bolnavă în tratament în decurs de câțiva ani pentru disfuncție tiroidiană, a menționat că pacienta a refuzat deja o propunere de reintervenție chirurgicală pentru gușa și a refuzat, de asemenea, terapia de sclerozare a varicelor esofagiene. S-a sugerat că trebuie continuat un tratament de susținere în cadrul secției ATI, dar cu respectarea opțiunilor terapeutice, conservative, ale bolnavei.

Chirurgul a considerat că această atitudine terapeutică este hazardată datorită gușei voluminoase cu extindere retrosternală care afectă vasele mari din toracele superior. S-ar fi impus, probabil, un by-pass cardio-pulmonar dar s-a considerat că acesta ar fi prea periculos din cauza stării generale alterate a pacientei. Volumul și situația anatomică a gușei (care se extinde de-a lungul traheei) nu permitea nici traheostomia și nici dezinserția de peretele traheal. Opțiunea s-a discutat cu soțul bolnavei, după ce chirurgul a consimțat în foaia de observație a pacientei comentariul următor "ca rudă apropiată, soțul și-a dat consensul pentru o intervenție chirurgicală în principiu, de realizat în urgență". Soțul a insistat că soția lui este reticentă față de o intervenție chirurgicală pentru care motiv a apărut un conflict vis-a-vis de recomandarea medicală.

Decizia și conflictul

S-a decis în stadiul clinic respectiv că pacienta trebuie trezită și extubată pentru ca să aibă capacitatea de a decide asupra tratamentului propus. Din nefericire, încercarea de extubare a eșuat imediat din cauza obstrucției căilor respiratorii superioare. Din această cauză bolnava a fost din nou sedată, intubată și ventilată în continuare. Tiroidectomia părea singura măsură terapeutică, dar aceasta a fost dificil de realizat tehnic din cauza îndepărtării aparatului de intubare.

Conflictul care s-a creat a avut această conjunctură tactică. Familia a solicitat efectuarea intervenției

chirurgicale deși bolnava în cauză a obiectat (documentat anterior aceasta. La rândul ei, echipa clinică a susținut fără rezerve că intervenția chirurgicală trebuie încercată. În acest context s-a iscat o dilemă în ce privește etica în legătură cu actul operator fără consensul pacientei. S-a decis în sensul soluției unice, de a supune toate informațiile clinice unei conferințe (dezbaterei), în vederea adoptării unei atitudini legale. Dezbaterea nu a mai avut loc pentru că pacienta a decedat între timp în urma unei hemoptizii masive. Autopsia a demonstrat prezența unei tumori tiroidiene maligne, masive, care a infiltrat peretele traheal și a erodat un vas pulmonar de mare calibru.

În situația în care pacienții au o boală critică și necesită o intervenție chirurgicală, de regulă opțiunile terapeutice se discută cu familia, dar consensul este obținut (din considerente legale) de consultați. Acest caz este neobișnuit în sensul că bolnava a refuzat anterior consensul pentru o intervenție chirurgicală, în condiția dată însă a devenit absolut necesară efectuarea acesteia pentru salvarea vieții pacientei.

În cazul unui pacient la care nu s-a formulat de fapt o concluzie definitivă înaintea decesului, există trei probleme de consens ce se iau în considerare⁶ și care cuprind: (1) competența pacientului de a elabora o decizie asupra tratamentului ce i se va aplica, (2) opinia anterioară de a refuza o intervenție chirurgicală și (3) inabilitatea secundară a pacientului de a elabora un consens față de o intervenție chirurgicală de urgență.

În acest sens analiza celor trei elemente arată următoarele:⁶

(1) Competența pacientului

Un adult cu capacitate de funcțiune și de exercițiu, are dreptul fundamental de a-și da sau nu acceptul vis-a-vis de unele examinări, explorări și investigații clinice, paraclinice sau de tratament. În dreptul comun din Anglia și Wales, pentru adultul incompetent nu există mecanisme de a autoriza o altă persoană sau încuviințarea din partea unei instanțe de judecată care să formuleze un consens în numele pacientului. În Scoția, totuși, se poate realiza aceasta prin Curtea de Sesiune pentru numirea unui Tutore Dativ care poate da un text de consens în numele pacientului incompetent.⁵

Este o practică acceptabilă aceea de a implica rudele și alte persoane de îngrijire-asistență medico-sanitară în formularea deciziei, însă ele nu pot, în condițiile legii să administreze o responsabilitate formală a consensului. Nici recomandarea medicală nu poate realiza așa ceva. Din punct de vedere practic, se pune problema momentului când putem stabili competența unui pacient și cum se poate autentifica aceasta.

În 1995, BMA (British Medical Association) și Low Society au elaborat un cadru de evaluare a capacității mentale. Acesta cuprinde următoarele trei criterii:

-Pacientul trebuie să fie capabil să înțeleagă într-un limbaj simplu și inteligibil dacă tratamentul propus este folositor, justificat, beneficiile, riscurile și alternativele lui;

-Pacientul trebuie să înțeleagă consecințele unui tratament neacceptat;

-Pacientul trebuie să aibă capacitatea de a reține informația destul de evidentă de a elabora o decizie efectivă și de a elabora o decizie liberă, fără constrângeri.

Aceste criterii sunt larg aplicate la pacienți cu boli psihice sau handicap mental. În situații concrete o boală poate să fie numai somatică (fizică); totuși, pacientul este incapabil psihic, din cauza stării lui de conștiință compromisă (inconștiență)

(2) Respingerea anterioară unui act medical și starea critică curentă

În cursul dezbaterilor juridice Tameside Trust vs CH s-a enunțat că "un pacient cu competență mentală are un drept absolut de a refuza, din anumite considerente, un consens vis a vis de un tratament medical; considerentele pot fi raționale sau iraționale, cu sau fără argumentare, și toate acestea trebuie respectate întocmai, chiar dacă decizia va duce la moartea celui în cauză".¹² Unii pacienți pot formula un consens general în promovarea tratamentului pentru starea maladivă (boală) însă ei pot, din considerente religioase sau din alte considerente, să refuze un consens pentru aspectele particulare sau pentru tratamente specifice. Un exemplu în această privință este dat de martorii lui Iehova (și nu numai), care nu acceptă transfuzia de sânge, o restricție ce trebuie promovată în toate circumstanțele pentru că pacientul dorește să i se respecte această decizie personală. A administra o transfuzie de sânge în fața unei astfel de restricții implică deschiderea unei anchete penale, punerea sub acuzare prin rechizitoriu a asistentelor care au realizat actul medico-sanitar în cauză. Astfel de acuzări s-au formulat în instanțele de judecată din Canada.⁹

În situația în care un pacient este incapabil sau este incompetent, Comisia de Drept din Anglia recomandă o atentă reconsiderare privind "dorințele anterioare și actuale, existența emoțiilor, orientarea sentimentelor persoanei afectate și factorii, că persoana poate fi considerată a fi capabilă, ca atare".¹²

În cazul prezentat și analizat, pacientul a avut o opinie documentată în constelația căreia a respins o nouă intervenție chirurgicală pe tiroidă. Dar la bolnava în cauză s-au avut în vedere toți factorii? Aici este puțin probabil că pacienta a fost întrebată astfel "veți avea un consens pentru o operație dacă gușa va vătămă beregata?" În această situație este, de asemenea, improbabil ca ea să fi refuzat noua intervenție chirurgicală. Refuzul anterior al bolnavei de a se supune unei intervenții chirurgicale nu este relevant pentru noua situație creată, de stare critică, și acest refuz nu trebuie să fie luat în considerare, motivația fiind interesul major al pacientului.⁷

Dacă clinicianul nu a preparat un accept pentru această ipoteză, el va căuta un remediu legal printr-o declarație în urgență înaintată judecătorului Curții, că va fi efectuată o operație chirurgicală legitimă (în aceste situații instanțele de judecată nu solicită un

consens actualizat). Dacă, totuși, pacientul a fost întrebat în realitate privind obstrucția traheală, chiar în această situație răspunsul "NU" al acestuia față de actul chirurgical ce urma să fie efectuat nu trebuie însușit, și sesizările juridice ar fi eşuate.

Definiția "tratamentului de necesitate"

În această privință trebuie amintită decizia justițională concretă, exprimată în sensul că "În situația în care un pacient este lipsit temporar sau permanent de capacitatea de a-și da sau nu consensul față de un tratament medical, acesta este axiomatic în sensul că tratamentul de necesitate care poate salva viața sau sănătatea sau prosperitatea pacientului, poate fi aplicat fără consens...nu este numai o stare de legitimitate pentru medici de a aplica un tratament necesar pacientului incapabil, dar va fi, de asemenea, dreptul lui comun de îndatorire ca atare".^{6,11} Dacă în fața judecătorului există o declarație de opinie, textul consensului din partea unui chirurg de bună credință, că tratamentul aplicat este cel mai indicat, problema tratamentului "de necesitate" este rezolvată.⁶ Dacă o rezecție a glandei tiroide este dificilă din punct de vedere tehnic, aceasta poate fi considerată în realitate un tratament de "necesitate", și în acest caz există un raționament clinic. Dar este clar pentru majoritatea membrilor dintr-o echipă clinică că acesta constituie un act îndreptat, în cel mai bun sens, în interesul pacientului.

De peste trei decenii consensul informat a devenit un aspect deosebit de important în tratamentul clinic al pacientului.⁴ Acordul pacientului la controlul naturii și extinderii asistenței medico-sanitare a devenit o valoare morală inviolabilă. Autonomia pacientului atinge precedentul deasupra și asupra beneficiului profesional și față de dorințele contrare ale altora. Unele decizii care violează dorința pacientului au fost condamnate ca paternalisme intolerabile, în cel mai bun caz, și ca manipulație coercitivă sau chiar un atac la persoană, în cel mai rău caz; astfel, se pune logic întrebarea: care este problema morală în care se proiectează un astfel de pacient?²

Autonomia și pacientul incapabil

Problema morală izvorăște din cauza consensului informat, care adesea nu este o conduită demnă de încredere în asistența unui pacient care se află într-o stare patologică, de boală critică. Pentru ca un pacient ca acesta să-și exercite autonomia, trebuie să fie îndeplinite unele condiții. Pacientul poate să fie competent, toate opiniile trebuie să fie prezentate și cunoscute iar pacientul trebuie să fie capabil să înțeleagă consecințele ce pot să urmeze în cursul diferit al acțiunii.⁷

Într-o descărcare emoțională și de modificări rapide în instanțele asistenței de urgență, consensul dat de un pacient aflat în stare foarte gravă este adesea diferit.

Este clar că pacienta nu a dorit intervenția chirurgicală pentru tratamentul gușei și al varicelor esofagiene. Dar acest refuz față de tratamentul chirurgical pentru aceste afecțiuni emite o mică lumină dacă el se referă la acceptarea operației care să salveze

viata. Este clar că soțul bolnavei a refuzat astfel, generalizarea în ansamblu a terapiei chirurgicale. Astfel, exprimarea anterioară cu privire la natura și direcția asistenței poate fi interpretată ca o aplicare la noile circumstanțe de urgență.¹⁰

Limitele sensului moral

Din alte deducții, că consensul informat nu este totdeauna o condiție de luat în seamă în circumstanțele terapiei intensive spitalizate, este că aceste asistențe aplicate sunt adesea incerte privind prognosticul, și posibil, asupra admiterii că aceasta se va prelungi până la sfârșit, fiind favorabil pacientului. Faptele clinice prezentate la pacient rezidă în credința puternică că unele tratamente sunt capabile de a mulțumi dorința soțului bolnavei de a "o face bine".

Prelungirea vieții într-o unitate de ATI nu poate fi un mijloc susținut de asistență medicală, ci mai degrabă este o prelungire a unei vieți puternic compromise. Dacă medicul este reticent în a aplica un tratament care poate reda sănătatea pentru că nu dispune de un consens explicit din partea bolnavului, respectul autonomiei acestuia este existența dincolo de limitele unui sens moral. Dorința unui consens specific nu trebuie niciodată să fie o măsură ca un pacient sedat într-o unitate de ATI nu va beneficia de tratament curativ.¹⁰

Totuși, medicii trebuie să distingă dintre beneficiul obișnuit favorizant pacientului care nu are consens și simpla prelungire a vieții muribundului sau a suferinței unui pacient care nu a formulat un protest față de o atitudine terapeutică sau medicală. În cazul concret, aspectul clinic arată că intervenția chirurgicală nu a fost posibilă din punct de vedere tehnic și probabil nu ar fi dat un rezultat satisfăcător, nu din cauza lipsei unui consens din partea bolnavei.

Autonomia pacientului trebuie să fie o conduită obligatorie în asistența medicală. Dacă un bolnav în stare critică nu poate fi consultat asupra consensului, totuși atitudinea medicală trebuie să fie cumpătată în limitele jurisprudenței.² Într-un proiect recent elaborat se propune ca comitetul independent de etică, în caz de cercetare clinică, să poată deroga obligația consimțământului. Este cazul cercetării fără risc, când este în joc bunăstarea pacientului, pentru o prelevare anonimă de țesut, dar și în alte cazuri privind epidemiologia și evaluarea politicilor sanitare. Este cazul și a situațiilor de urgență, mai ales când subiectul și-a pierdut puterea de decizie, temporar sau permanent, sau când procedura de cercetare nu poate aștepta obținerea consimțământului subiectului sau reprezentantului lui legal. În acest ultim caz, comitetul de etică ar putea cere aplicarea procedurilor speciale pentru a proteja drepturile și bunăstarea subiectului supus cercetării.¹⁴

În legătură cu acest subiect, din Codul Penal Român se rețin trei articole, și anume art. 175, alin. 1, care stipulează în legătură cu omorul calificat: "omorul săvârșit cu premeditare" și alin. 4 "omorul săvârșit profitând de starea de neputință a victimei de a se apăra", art. 314 care prevede punerea în primejdie a unei persoane în neputință de a se îngriji "Părăsirea, alungarea sau lăsarea fără ajutor, în orice mod, a unui

copil sau a unei persoane care nu are puțința de a se îngriji, de către acela care o are sub pază sau îngrijire, punându-i în pericol iminent viața, sănătatea sau integritatea corporală, se pedepsește cu închisoare de la 3 luni la 3 ani", și art. 315 care privește lăsarea fără ajutor "Omisiunea de a da ajutorul necesar sau de a înștiința autoritatea, de către cel care a găsit o persoană a cărei viață, sănătate sau integritate corporală este în primejdie și care este lipsită de puțința de a se salva, se pedepsește cu închisoare de la o lună la un an sau amendă".³ Trebuie reținut însă că în Constituție (art. 22, alin. 1) se reglementează și garantează trei drepturi fundamentale cetățenești care, deși sunt într-o legătură indisolubilă, nu sunt confundabile din punct de vedere juridic. Aceste drepturi sunt dreptul la viață, dreptul la integritate fizică și dreptul la integritate psihică.⁴

Dreptul persoanei de a dispune de ea însăși este de fapt un aspect al vieții intime și private, fiind una din cele mai naturale, inalienabile și imprescriptibile drepturi ale omului. Acest drept cuprinde de fapt două aspecte: numai persoana poate dispune de ființa sa, de integritatea sa fizică și de libertatea sa, și prin exercitarea acestui drept persoana nu trebuie să încalce drepturile altora, ordinea publică sau bunele moravuri.

BIBLIOGRAFIE

1. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, LAW SOCIETY. *Report assessment of mental capacity - guidance for doctors and lawyers*. London: BMA, 1995.
2. CAPLAN AL, HANSEN-FLASCHEN J - *Previous refusal of consent may not be relevant. Ethical debate*. Br Med J, 1997; 315:1532.
3. *Codul Penal și Codul de Procedură Penală*, 1997.
4. CONSTANTINESCU M, DELEANU I, IORGOVAN A, ET AL - *Constituția României - Comentarii și adnotări*, București, 1992, 24-29.
5. GILBERTHOPE J - *Consent to treatment*. London: Medical Defence Union, 1996, 36-58.
6. HOYTE PJ - *Consent may not be needed to save life. Ethical debate*. Br Med J, 1997; 315:1531-1532.
7. HOYTE PJ - *The principles of consent*. Int J Orthopaed Trauma, 1996; 6:74-77.
8. *Law Commission. Mental incapacity. Item 9 of the fourth program of law reform: mentally incapacitated adults*. London: HMSO, 1995 (Law Commission no.231).
9. *Malett vs Shulman 1988*. In: Annual report of the Canadian Medical Protective Association 1989. Ottawa: Canadian Medical Protection Association, 1989:17-26.
10. MCFADZEAN J, MONSON JP, WATSON JD, COAKLEY JH - *The dilemma of the incapacitated patient who has previously refused consent for surgery. The case history. Ethical debate*. Br Med J, 1997; 315:1530-1531.
11. *RE F (F vs West Berkshire Health Authority and another*. 1989, 2 W.L.R. 1025, 2 A.I.I. ER 545-71 HL)
12. *Tameside and Glossop Acute Service vs CH* [1996] 1 Family Law Report 762.
13. VAN DER HEUVEL M - *Legiferarea eutanasiei și a sinuciderii asistate: o soluție?* Viața Medicală, 2001; 4:8.
14. *Proiect de modificare a Declarației Asociației Medicale Mondiale (AMM) de la Helsinki (1964)*. Bul Asoc Med Rom 2000; 1:17-20.

Tapasztalataink az ambuláns vérnyomás-monitorozás terén

L. Máthé¹, E. Abraham², C. Podoleanu¹, Doina Podoleanu¹, A. Incze¹

Tehnica monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale (ABPM) a fost descoperită și perfecționată în California la sfârșitul anilor '50. Introducerea metodei a fost indicată de datele care au demonstrat o mare variabilitate individuală a tensiunii arteriale uneori chiar extremă. Prin monitorizarea tensiunii timp de 24 ore s-au descoperit importante diferențe individuale în unele cazuri de hipertensiune, valorile tensionale crescute sunt limitate numai pe o anumită perioadă a zilei, există hipertensiune arterială apărută numai în prezența cadrului sanitar așa numita hipertensiune de "halat alb", sau creșterea izolată nocturnă a tensiunii arteriale. S-a demonstrat și faptul că ABPM-ul poate ușura în mare măsură terapia hipertensiunii rezistente prin determinarea persistenței creșterii tensiunii arteriale și prin instituirea unui tratament adecvat. În acest articol am încercat să răspundem la mai multe întrebări. Ce înseamnă variabilitatea tensiunii arteriale? Cum evaluăm curba? Când este inutilă efectuarea monitorizării? Care sunt avantajele și dezavantajele metodei? Printre altele am prezentat și fenomenul de "halat alb". În ultima parte a lucrării am prezentat rezultatele unui studiu efectuat în clinica noastră privind efectul antihipertensiv al irbesartanului.

Cuvinte cheie hipertensiune, antagoniști de All, ABPM

The 24 hour blood pressure monitoring (ABPM) method was developed in California in the late fifties. The reason why it was put into practice (and spread so quickly) was the recognition, that blood pressure values show great-sometimes extreme individual variation during the day. ABPM proved to be the only method which could reliably assess the diurnal rhythm of blood pressure. Regarding to this new aspects of blood pressure circadian profile were discovered (daytime and nighttime variations) and with the help of some indexes a more precise aspect of blood pressure behaviour could be determined. ABPM is also the best procedure to evaluate the effects of antihypertensive agents and to adjust adequate treatment. In this article we tried to answer some questions. What is blood pressure variability mean? How to analyse ABPM recordings? When is useless performing it? Advantages and disadvantages of the method? At the end of the study we presented our results in monitoring the antihypertensive effect of irbesartan.

Keywords: hypertension, All blockers, ABPM

A ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) technikáját az ötvenes évek végén Kaliforniában fejlesztettek ki. Bár az első, kereskedelmi forgalomban beszerezhető készülékek már a hatvanas években piacra kerültek, az Egyesült Államokban a mai napig nem ismerték fel a módszer hasznosságát. Az utóbbi 15 év alatt ugrásszerűen gyarapodott a szakirodalomban publikált, az ambuláns vérnyomás-monitorozással kapcsolatos kérdéseket tárgyaló közlemények száma, sőt mi több, kifejezetten e problémák közlésére szánt folyóiratot (pl. Blood Pressure Monitoring) is

indítottak. Az ABPM rendkívül értékes kutatóeljárásá vált, mely az új vérnyomáscsökkentők klinikai kipróbálásában is szabványnak tekinthető.

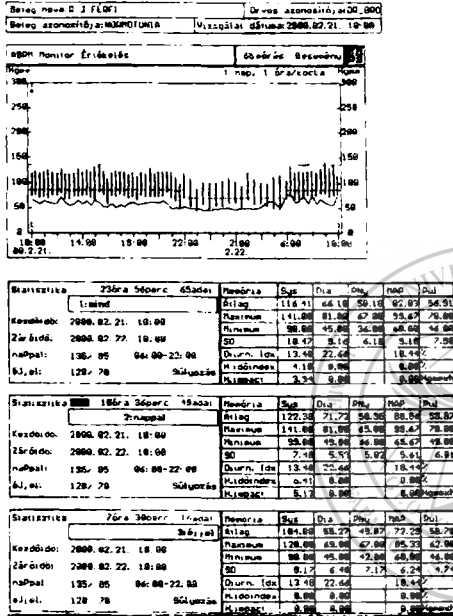
A módszer bevezetését azok az adatok indokolták, amelyek a vérnyomás jelentős, esetenként extrém egyéni változékonyságát igazolták. Kiderült, hogy a hipertóniás betegek vérnyomás-variabilitása oly mértékű lehet, hogy az automatikus monitorozás körülményei között nem ritkán 24 óra leforgása alatt a legmagasabb diastolés vérnyomás meghaladja a legalacsonyabb systoles értéket.¹⁶

A vérnyomás egésznapos vizsgálata jelentős egyéni különbségeket is felfedezett: egyes hipertóniaformákban az emelkedett vérnyomásértékek csak a nap bizonyos időszakára korlátozódnak - léteznek

¹IV-es Belgyógyászati Klinika, Marosvásárhely
Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Általános Orvosi Kar, V éves hallgató
Levelezői cím: Dr. Mathe Lehel, IV-es Belgyógyászati Klinika, Gheorghe Marincescu u. 1, Marosvásárhely

Hosszútávú variabilitás: a vérnyomás szezonális ingadozása. A vérnyomás télen átlagosan 5 Hgmm-rel magasabb, mint nyáron.

Mi látszik a képernyőn? Hogyan értékeljük a görbét (3. ábra)?



3. ábra. A képernyő kijelzései és a görbe értékelése

A monitor által mért értékek számítógépen jeleníthetők meg. A program az értékeket grafikon formájában ábrázolja, melyről minden mért vérnyomásérték és pulzusszám leolvasható. A táblázatban a mérések statisztikai értékelése látható. A statisztikai program az átlagos systoles és diastolés vérnyomásértéket, az a systolés és diastolés vérnyomás különbséget, azaz a pulzusnyomást (PNy), az artériás középvernyomásértéket (MAP), a pulzusszám átlagát, valamint ezen értékek maximumát, minimumát és standard deviációját is megadja. A statisztikai számítások elvégezhetők nappali, éjszakai vagy egyéb más tetszőleges időtartamra. A statisztikai adatlapról leolvashatjuk a vizsgálat időtartamát, a vérnyomás-mérések, illetve a jelzett események számát, a vizsgálat kezdő és záró időpontját, valamint a nappali és éjszakai

periódusok időtartamát. A megfelelő gombok segítségével ezen időpontokat beállíthatjuk vagy szükség esetén módosíthatjuk.

A diurnális index (Diurn.Idx) az éjszakai vérnyomáscsökkenés mértékéről ad információt. Az indexet mind a systoles, mind a diastolés vérnyomásra kiszámolja a program, a nappali és éjszakai vérnyomáskülönbséget a nappali érték százalékában fejezi ki (systoles és diastolés indexérték, SÍ/DÍ). Kórosnak a 10% alatti SÍ és/vagy DÍ értéket tekintjük, ilyenkor non dipper jelenségről beszélünk. Csökkenés cardiovascularis rizikótényező, és gyakran társul emelkedett balkamra-izomtömeggel, gyakoribb lacunáris infarktussal, secundér hypertoniával, veszélyeztetett terhességgel, autonóm neuropathiával, diabeteshez társuló komplikációkkal.

A hypertoniás időindex (H. időindex - percent time elevation index, PTEI), jelzi, hogy a vizsgált időtartam hány százalékában haladta meg a vérnyomás a normális értéket. Ha a hypertoniás időindex 15% feletti értéket mutat, valószínűsíthető a hypertonia betegsége, 40% feletti érték már utalhat a célszervkárosodás(ok) megjelenésére.

A hyperbáriás impact (H.impact-HI) Hgmm x óra dimenzióban fejezi ki a normális értéket meghaladó vérnyomást. Nem csak időben, hanem a nyomás mértékét is kifejező értékben (norm.<60) a legfontosabb jelzi a hypertonia mértékét a vizsgálati időszakban.

A vérnyomásátlag szórása (standard deviáció - SD) az egyedi mérések labilitását jelzi, a cardiovascularis neuropathia egyik legérzékenyebb mutatója. A vérnyomás-labilitás növekedése ugyancsak cardiovascularis rizikótényező, emellett antihypertensiv kezelés során a kezelés egyenletes hatásának az egyik legfontosabb jelzője.

Hogyan végezzük az ABPM vizsgálatot?

- A készüléket kiadó orvos vagy asszisztens ismerje a készülék működési elvét
- Ellenőrizzük az elemek töltöttségi állapotát
- A készülék felhelyezésekor ne sajnáljuk az időt a beteg tájékoztatására
- Győződjünk meg arról, hogy a beteg tud-e vigyázni a gépre
- Vezettessünk naplót, melyet a gép levételekor a beteggel beszéljünk meg
- A naplónak nem csak a gyógyszerbevétel idejét, "minden" tevékenységét írassunk be
- Hívjuk fel a beteg figyelmét, hogy a kar nyugvó állapotban legyen a mérések során.
- Ne a domináns kezen történjen a vizsgálat. Ne pihenőnapon, hanem a szokásos mindennapi tevékenység alatt történjen a vizsgálat
- Nappali időszak 06.00-22.00, éjszakai 22.00-06.00 periódus közötti beállítással történjen.
- Javasoljuk, hogy alváskor a monitort, tokot vegye le magáról (mandzsetat ne).
- Végezzünk felhelyezéskor próbamérést.

Mennyi ideig tartson a vizsgálat? Milyen gyakorisággal mérjük?

- Indikációtól függően 5-24-27-48 óráig
- Nappali periódusra 5 óra/10-15 percként
- Legelfogadottabb "gold standard" 24 óra/nappal 20, éjjel 30 percként. Féherköpeny-jelenség, gyógyszerhatástartam-vizsgálat esetén 27-óra
- Frontérezkenység, gyógyszervizsgálat 48 óra

Mikor érdemes elvégezni a monitorozást?

- cardiovasculáris rizikó megállapítására (pontos, összehasonlítható adatok)
- ismételten észlelt magas-normális vérnyomásértékek (stádium megállapítás)
- "fehér köpeny" hypertonia gyanúja (felesleges kezeléskor elkerülhető)
- epizódikus hypertonia gyanúja, labilitás vizsgálata (más módon nem derülhet ki)
- az antihypertenzív kezelés során feltételezett hypotenzív esemény
- gyógyszerrezisztencia gyanúja esetén
- szekunder hypertonia (diurnális ritmus csökkent vagy hiányzik)
- cél szervkárosodásra következtethetünk mind a napi átlag, mind a diurnális indexek, mind a standard deviáció alapján
- terhességi hypertonia (diurnális index csökkenése kórijósló)
- szervtranszplantáció után (diurnális index csökkenése vagy megszűnése rejekeciót jelezhet)
- szimpatikotónia, paraszimpatikus károsodás
- glomeruláris vesebetegségek (csökkent indexek, autonóm neuropathia)
- alvási apnoe syndroma (magas éjszakai vérnyomásvariabilitás)
- pánikbetegség (pszichés tenzióemelkedés, epizódikus vérnyomásúgrás)
- magas-normális vérnyomású sportolónál alkalmassági vizsgálat (vérnyomásúgrás)

Mikor felesleges elvégezni a monitorozást?

- ha az eseti szisztolés vérnyomásérték meghaladja a 180 Hgmm-t
- a mandzetta "elviselhetetlen" erős szorítása miatt
- a ritmuszavar is (pitvarfibrilláció, gyakori ES) számos hibás, nem értékelhető mérést eredményezhet.

Az ABPM előnyei:

Diagnosztikailag:

- csökken a mérési hibák és tévedések valószínűsége (objektívebb)
- elkerülhető a "fehérköpeny-hypertonia" által okozott téves hypertonia diagnózis. A kiszámítható vérnyomásátlagok és a hypertoniás időindex segít a stádiumbeosztás felállításában.
- rövidebb idő elegendő a diagnózishoz (3-5 vizit helyett 24-48 óra).

Differenciáldiagnosztikailag:

- lehetővé válik általa a beteg panaszai és az aktuális vérnyomás közötti összefüggés tisztázása (hypertóniás, illetve hypotóniás epizódok felismerése).
- lehetővé teszi bizonyos szekunder hypertóniák gyanújának felállítását, ha a normális napszaki ritmus hiányzik (pl. renoparenchymás hypertonia, diabeteses neuropathia, Cushing-szindróma, Conn-szindróma, pheochromocytóma, terhességi toxæmia, autonóm neuropathia).

Terápiásan:

- lehetővé teszi a terápia individualizálását, a beteg napszaki ritmusának megfelelő gyógyszer beállítását (periódikus, vérnyomásfüggő panaszok kezelése, korareggeli vérnyomáscsúcs eltörlése, elmaradt éjszakai vérnyomáscsökkenés helyreállítása).
- bizonyos gyógyszerrezisztens hypertóniák hátterében a "fehérköpeny-jelenség" igazolódhat.

Az ABPM hátrányai:

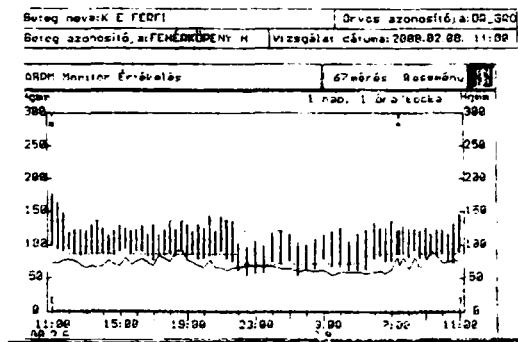
- a betegek egy részének éjszakai nyugalmát zavarja
 - a kar mozgása téves értékeket eredményezhet elsősorban az auskultációs eljárás alapján működő készülékek esetében
 - költségesebb, mint a hagyományos vérnyomásmérő készülék és értékelése is időigényesebb.
- Az általános leírás után bemutatjuk két konkrét gyakorlati alkalmazását.

A "fehérköpeny-hypertonia" és a "fehérköpeny-jelenség"

Mindannyiunk által észlelhető, hogy következetes különbség van a hypertóniás betegek otthoni önmérése, illetve az orvos által a rendelőben mért vérnyomásértéke között. Az egészségügyi személyzet jelenlétében emelkedő vérnyomás és szívfrekvencia jelenséget "fehérköpeny-jelenség"-nek nevezték el. "Fehérköpeny hypertoniáról" akkor beszélünk, ha a vérnyomás következetesen emelkedett az egészségügyi személyzet jelenlétében mérve, de normális minden más alkalommal. Jelenleg is vita folyik arról, hogy a "fehérköpeny hypertonia" mennyire benignus jelenség, valamint arról is, hogy mi a mechanizmusa.

A "fehérköpeny-hypertoniát" nem lehet ABPM-vizsgálat nélkül, pusztán otthoni önmérések, illetve a rendelői mérések közötti különbség alapján diagnosztizálni, mivel az otthoni normotenzio ellenére a munka során lehet magas a vérnyomás.

Ennek a jelenségnek az ismerete igen fontos, mert bizonyos felmérések alapján hypertóniásoknál átlagosan 27/15 Hgmm-es emelkedés jöhet ezáltal létre. Egy betegnél tapasztalt fehérköpeny jelenséget mutatja a 4. ábra, amely illusztrálja, hogy a "fehérköpeny jelenség" miatt tévesen hypertóniát diagnosztizáltak egyébként normotensív egyénnél.



4. ábra. Az ABPM felhelyezésekor fellépő "fehérköpeny-hypertonia"

Az ambuláns vérnyomás-monitorozást egyre gyakrabban alkalmazzák új vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hatásainak értékelésére.¹⁰ A következőkben bemutatunk egy, a klinikánkon általunk végzett vizsgálatot, amelynek célja az irbesartan vérnyomáscsökkentő hatásának kutatása ABPM segítségével.

Beteganyagunkban 24 enyhe és közepesúlyos hypertoniás beteg (16 nő, 8 férfi, átlagéletkoruk 61,3 év) szerepelt. 14 napig 150 mg irbesartant (Aprovel[®]) kaptak monoterápiában. Azon betegek, akiknél a vérnyomás nem csökkent a célvérnyomás (nappali 135/85 Hgmm, éjszakai 120/70) alá, az adagot megdupláztuk.

A kezelés hatására a páciensek vérnyomása szignifikánsan csökkent (TAS 8,2 Hgmm-, a TAD 7,3 Hgmm-rel csökkent, $P < 0,01$). A kezelés nem befolyásolta a vérnyomás fiziológiás napi ritmusát és a szívfrekvenciát. Hatása független az életkortól, <65 év (15 beteg), TAS csökkenése szignifikáns 8,3 Hgmm, TAD csökkenése 7,4 Hgmm >65 év (9 páciens), TAS és TAD csökkenése szintén szignifikáns: 7,9 Hgmm, illetve 7,1 Hgmm.

Ugyanúgy, a hatás független a betegek nemétől is. A TAS és TAD szignifikáns csökkenést mutatott úgy a 16 nő, mint a 8 férfi esetében (6,9 Hgmm, illetve 6,0 Hgmm-cs csökkenés).

A betegek többségénél szignifikáns vérnyomáscsökkenés érhető el 150 mg irbesartannal (72%).

A maradék/csökkenés minden esetben meghaladta az 50%-ot.

Következtetésként elmondhatjuk, hogy az irbesartan, 150-300 mg-os dózisban alkalmazva, közepesúlyos hypertoniás betegekben lassan, egyenletesen csökkenti a vérnyomást. Hatása dóziszfüggő. 300 mg-os dózis már kifejti a maximális vérnyomáscsökkentő hatást. Hosszú hatástartamára utal az a tapasztalat is, hogy a 150 mg-os adagot naponta egyszer adva ugyanúgy csökkenti a vérnyomást, mint a kétszer 75 mg.^{1,3,7,8}

Az irbesartan egy jól tolerálható, biztonságos gyógyszer. A kezelés időtartama alatt nem észleltünk mellékhatásokat.

IRODALOM

1. ÁBRAHÁM GY - ACE-gátlók és AT-antagonista gyógyszerek, Tényeken Alapuló Orvoslás, 2000, 3A:13-37.
2. ANDRITOIU AC - Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, Editura MJM Craiova, 2000.
3. BARNA I - ABPM zsebkönyv, AstraZeneca, 2000.
4. BARNA I - ABPM atlasz, Richter Gedeon, 1999.
5. BYNY LR - Losartan potassium lowers blood pressure measured by ambulatory blood pressure monitoring, Journal of Hypertension, 1995, 13:S25-33.
6. FARSANG CS, ALFÖLDI S - Ambuláns vérnyomás-monitorozás és gyakorlati alkalmazása, Medintel, 1995.
7. FARSANG CS - Az angiotenzin II AT1 receptorblokkolók jelentősége, Hypertonia és Nephrologia, 1999, 3:80-83.
8. FOGANI R, ZOPPI A, MUGELLINI A et al - Comparative efficacy of losartan and valsartan in mild to moderate hypertension: Results of 24-h ambulatory blood pressure monitoring, Current Therapeutic Research, 1999, 4:195-206.
9. HOEGHALM A, KRISTENSEN KS, MADSEN NR et al - White coat hypertension diagnosed by 24-h ambulatory monitoring. Examination of 159 newly diagnosed hypertensive patient, American Journal of Hypertension, 1992, 5:64-70.
10. MANCIA G, OMBONI S, PARATI G et al - Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: Additional Information from a large data site, Blood Pressure, 1995, 4:148-156.
11. MEREDITH PA - Trough peak ratios for drugs acting on the Renin-angiotensin system, Blood Pressure Variability, St. Andrews, 1995, 19A.
12. MESSERLI FH, WEBER MA, AMUNER HR - Angiotensin II inhibition: a new therapeutic principle, American Internal Medicine, 1996, 156:1957-1965.
13. WEBER MA, BYNY RL, PRATT A et al - Blood pressure effects of the Angiotensin II receptor blocker, Arch Intern Med, 1995, 155:405-411.

Studiul clinico-radiologic al tipurilor de endoproteze utilizate în patologia șoldului

T. Bățaga, Ö. Nagy, A.C. Bálint, O. Russu

Autorii prezintă evaluarea clinico-radiologică a diferitelor tipuri de endoproteze de șold utilizate în artroplastii în Clinica de Ortopedie - Traumatologie Tg - Mureș, între 1990 - 2000. S-au evaluat 350 de artroplastii de șold pentru următoarele afecțiuni: coxartroză primară, displazie de șold, necroză avasculară de cap femural, artrită reumatoidă și posttraumatică. S-au utilizat 4 tipuri de endoproteze: Biotechni, Plus - Endoprothetic, Protetim și Stryker.

Pentru pacienții cu vârsta sub 45 de ani am utilizat endoproteze necimentate tip Biotechni și peste 55 de ani endoproteze cimentate Biotechni, Plus - Endoprothetic, Protetim și Stryker.

Evaluarea clinico - radiologică a diferitelor tipuri de endoproteze s-a efectuat la 3, 6, 9, 12, 18 și 24 de luni după scala Britton - Murray. Rezultatele au fost excelente în 187 de cazuri, foarte bune în 78 de cazuri, bune în 54 de cazuri și satisfăcătoare în 31 de cazuri.

În concluzie putem afirma că evaluarea clinico - radiologică a diferitelor tipuri de endoproteze este indicată pentru tipul de coxartroză, starea biologică a pacientului, morfologia osului, pentru asigurarea unui succes al vieții sociale și economice al acestor pacienți.

Cuvinte cheie: coxartroză; artroplastie; endoproteze; evaluare

The authors present the clinical and radiological evaluation of the different types of endoprosthesis used for hip arthroplasty in the Clinic of Orthopaedy -Traumatology Tg-Mureș, between 1990-2000. They evaluated 350 primary hip arthroplasty in which the diagnosis were: primary arthritis, hip dysplasia, vascular femoral head necrosis, rheumatoid and posttraumatic arthritis. We use 4 types of endoprosthesis: Biotechni, Plus-Endoprothetic, Protetim and Stryker.

For the patient under 45 years we use cementless endoprosthesis type Biotechni and after 55 years we use cemented prosthesis types Plus - Endoprothetic, Protetim, Biotechni, and Stryker. The clinical and radiological evaluation was made after the Britton-Murray scale, after 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months.

The results were excellent in 187 cases, very good in 78 cases, fair in 54 cases and poor in 31 cases.

In conclusion we can affirm that this clinical and radiological evaluation indicated the types of endoprosthesis used with must be personalized by the type of arthritis, the biological status of patients and the bone aspect, which assure successfully life and social and economical rehabilitation

Key words: primary arthritis, hip arthroplasty, endoprosthesis, evaluation

Artroplastia de șold este astăzi una dintre intervențiile de elecție în coxartrozele primare sau secundare. Fiecare tip de endoproteză implantată are o geometrie adaptată la arhitectura articulației coxo-femorale și la solicitările biomecanice la care acesta este supus.

Există diferite scale de evaluare a artroplastiiilor de șold care s-au efectuat și pentru a determina costurile socio-economice și calitatea implanturilor utilizate. În 1985 Galante pledează pentru uniformizare a evaluării și raportării rezultatelor după artroplastia de șold. După 10 ani de la propunerea sa, acest deziderat a devenit extrem de important având în vedere faptul că au apărut pe piața implanturilor ortopedice numeroase tipuri, cu geometrii variabile adaptate la arhitectura osului și care nu au fost încă testate clinic.

Metoda tradițională care utiliza doar scorul Harris, proiectat în 1969 pentru evaluarea artroplastiei acetabulare, a fost însoțită de alte clasificări. Toate în mod egal evaluau rezultatele în excelente, bune, satisfăcătoare și asigurau comparații între diferite echipe ortopedice asupra rezultatelor artroplastiei. Această evaluare este necesară pentru evaluarea rezultatelor artroplastiei și momentul în care este necesară efectuarea reviziei. Această decizie depinde de numeroși factori, care au criterii diferite și care indică necesitatea reviziei.

Studiul prezintă evaluarea clinico-radiologică ale artroplastiiilor de șold cu diferite tipuri de endoproteze în funcție de etiologia artrozei, stadiul ei radiologic, de aspectul arhitecturii osoase și design-ul implantului în Clinica de Ortopedie-Traumatologie Târgu-Mureș utilizând scala Britton-Murray.^{1,2,7}

MATERIAL ȘI METODĂ

În Clinica de Ortopedie - Traumatologie Târgu-Mureș - Prof. Dr. Nagy Ors - între 1998-2000, în funcție de diagnosticul etiologic al coxartrozelor s-au efectuat 350 de artroplastii primare. Diagnosticul etiologic al coxartrozelor erau: displazie de șold, necroză avasculară de cap femural, primară, reumatică și posttraumatică (Figura 1).^{4,5}

S-au utilizat 4 tipuri de endoproteze: Biotechni, Plus-Endoprothetic, Stryker și Protetim. Vârsta medie a pacienților a fost de 55 de ani (vârsta pacienților fiind între 35-75 de ani). Pentru pacienții până la 45 de ani, s-au utilizat endoproteze necimentate tip Filler (Biotechni), iar la cei peste 55 de ani, s-au utilizat endoproteze cimentate tip Endo-Prothetic Plus, Protetim, Biotechni și Stryker. În toate cazurile s-a efectuat antibioprofilaxie cu Kefurox 2 x1,0 g/zi, 5 zile postoperator și tromboprofilaxie cu Fraxiparină 0,5 U.I., tot 5 zile.

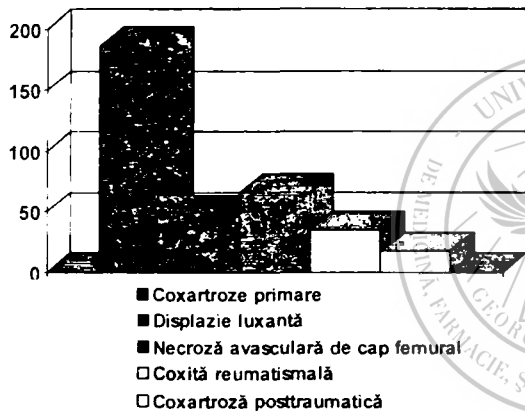


Figura 1. Repartizarea pacienților în funcție de etiologia coxartrozei

Evaluarea clinico radiologică s-a efectuat la 3, 6, 12, 18, respectiv 24 de luni după scala Britton-Murray (Tabelul I). La fiecare control clinic și radiologic s-au evaluat: nivelul durerii, mobilitatea, imaginea radiologică și opinia pacientului despre artroplastie și tipul de endoproteza implantată.⁶

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În figurile 2a, 2b, 3 sunt prezentate aspecte radiologice ale controalelor efectuate la intervale de timp specificate cu câteva din tipurile de endoproteze utilizate.



Figura 2a. Necroză avasculară de cap femural drept, stadiul V, Steinberg.



Figura 2b. Artroplastie de șold drept cu endoproteză totală cimentată, tip Protetim, control la 3 luni

Tabel I. Scala Britton-Murray pentru evaluarea artroplastiiilor de șold

Scor	Durere	Mobilitate	Aspectul radiologic	Opinie pacient
1	Absentă	Normală	Excelent	Excelentă
2	Ușoară	3/4	Neschimbat	Foarte bună
3	Moderat remitentă	1/2	Deteriorare moderată	Bună
3	Moderat constantă	1/4	Deteriorare severă	Satisfăcător
5	Severă remitentă	Minimală	Deteriorare severă componentă acetabulară sau femurală	Nesatisfăcător
6	Severă constantă	Redoare severă	Decimentare aseptică a ambelor componente	Foarte nesatisfăcător



Figura 3. Displazie luxantă de șold drept operată prin artroplastie cu endoproteză totală necimentată tip Biotechni (control la 6 luni)

În 187 de cazuri rezultatul a fost excelent, în 78 de cazuri a fost foarte bun, în 54 de cazuri bun și satisfăcător în 31 de cazuri. Rezultatele satisfăcătoare le-am obținut în cazul unei anamneze de peste 7 ani a coxartrozei, cu modificări ale coloanei, amiotrofie musculară și mers șchiopătat de peste 4 ani.

În 88 % din cazuri, indiferent de etiologie și de vârstă sau sex, durerea era severă preoperator, iar după artroplastia șoldului, indiferent de tipul ei, în 77 % din cazuri durerile au cedat după primele șase luni postoperator. Am găsit o asociere clară între gradul durerii pre și postoperator în timpul efectuării studiului.⁷

Oricum durerea și părerea pacientului despre rezultatele postoperatorii, precum și programul de recuperare urmat, sunt cele care indică succesul artroplastiei. Este foarte important ca pacienții să fie conștientizați despre necesitatea efectuării unui program de recuperare adecvat care să le refacă tonusul muscular și biomecanica locomoției.

Datele confirmă că durerea se ameliorează în primele șase luni și prezintă o ușoară ameliorare în următorii doi ani.

Prin urmare durerea este cel mai util parametru al succesului artroplastiei fiind corelată cu opinia pacientului și indică momentul reviziei. Trendul ei se ameliorează în primele șase luni și continuă să se amelioreze în primii doi ani. Durerea este mai comună decât revizia; utilizarea ei diferențiază și tipurile de implanturi al căror design-uri sunt diferite și reflectă modul lor de integrare în osul gazdă.^{8,9}

Putem concluziona că fiecare tip de endoproteză trebuie personalizat în funcție de tipul de coxartroză, primară sau secundară, de conformația pacientului și de aspectul radiologic al șoldului afectat, asigurându-se astfel succesul acestei intervenții chirurgicale.

Recomandăm acest mod de evaluare clinicoradiologică care monitorizează astfel și noile design-uri ale diferitelor tipuri de endoproteze și modul lor de integrare osoasă. Această tehnică poate efectua distincția timpurie între diferitele tipuri de implanturi utilizate în funcție de diagnostic și structura osului, fiind utilă chirurgului ortoped și pacientului în momentul indicației unui anumit tip de endoproteză, cimentată și necimentată.

Aceste informații sunt simplu de obținut, dar trebuie colectate prin utilizarea acestei scale Britton-Murray care sunt importante atât pentru chirurgul ortoped, cât și pentru producătorul endoprotezei, asigurând succesul artroplastiei pentru pacient.

BIBLIOGRAFIE

1. BRITTON A, MURRAY D, BULSTRODE C ET AL - *Loss to follow-up: does it matter?* (Letter), *Lancet*, 2000, 342:1551-1512.
2. BULSTRODE CJ - *Keeping up with orthopaedic epidemics*, *Br Med J*, 1999, 295-514.
3. CARR AJ, MORRIS RW, MURRAY DW ET AL - *Survival analysis in joint replacement surgery*, *J Bone Joint Surg*, 1993, 75-B:178-182.
4. DAWSON J, FITZPATRICK R, CARR R ET AL - *Questionnaire on the perception of patients about total hip replacement*, *J Bone Joint Surg*, 1996, 78-B:185-190.
5. DENISCHI A, DINULESCU I, MEDREA O - *Coxartroza*, 1997.
6. GALANTE J - *The need for standardized system for evaluating results of total hip surgery*, *J Bone Joint Surg*, 1985, 67-A:511-512.
7. HARRIS WH - *Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty: an end results study using a new method of result evaluation*, *J Bone Joint Surg*, 1969; 51-A:737-755.
8. MALCHAU H, HERBERTS P, AHNFELT L - *Prognosis of total hip replacement in Sweden*, *Acta Orthop Scan*, 1997, 68:497-506.
9. MURRAY DW, CARR AJ, BULSTRODE CJ - *Survival analysis of joint replacements*, *J Bone Joint Surg*, 1993, 75-B:697-704.

Locul ecografiei în diagnosticul și tratamentul anuriei obstructive litiazice

R. Boja, V. Oșan, O. Golea, S. Nedelcu, I. Negruț, D. Nicolescu

Complicația litiazei urinare, anuria obstructivă, cu insuficiența renală acută consecutivă este agravată deseori de starea septică asociată.

Autorii prezintă experiența personală de 515 pacienți cu uropatie obstructivă superioară de diverse etiologii, internați și operați în Clinica Urologică într-un interval de 17 ani (1985-2001). Între aceștia 279 au avut anuria obstructivă litiazică.

Nefrostomia percutanată este o derivație urinară înaltă la fel de eficientă ca și nefrostomia clasică, dar mai puțin traumatizantă, fiind mai ușor de suportat mai ales de către vârstnici.

Examenul ecografic practicat în urgență în asemenea cazuri, ocupă un loc central în diagnosticul și tratamentul anuriei obstructive litiazice.

Cuvinte cheie: litiază, anurie obstructivă, ecografie

The obstructive anuria, one of the complication of the urinary stone disease, with the consecutive acute renal failure, is often worsed by the associated urosepsis.

The authors present their personal experience with 515 patients presenting superior obstructive uropathy of diverse etiology hospitalized and operated in the Urological Clinic in a period of 17 years (1985-2001). 279 of these patients had anuria caused by lithiasic obstruction.

The percutaneous nephrostomy is a high urinary diversion, as efficient as the classical nephrostomy, but with less trauma, being easier tolerated especially by the elderly patients.

The ultrasonography performed in emergency in these cases, occupy a central place in the diagnosis and in the treatment of the obstructive lithiasic anuria

Key words: renal stone, acute renal failure, echography.

Anuria obstructivă este o complicație gravă a litiazei urinare. De obicei obstacolul este unilateral pe rinichi unic funcțional, mai rar litiaza bilaterală obstruează concomitent sau succesiv căile urinare principale, determinând anuria litiazică.

Între investigațiile care se practică de urgență cu scop diagnostic, examenul ecografic ocupă un loc primordial; el se practică de cele mai multe ori chiar înaintea examenelor de laborator și chiar a explorărilor radiologice. Cu cât numărul de zile de anurie este mai mare cu atât dezechilibrul bioumoral din cadrul IRA sunt mai grave; adesea IRA poate fi asociată cu o stare toxică-septică. Intotdeauna, salvarea vieții bolnavului depinde de promptitudinea diagnosticului, de realizarea urgentă a unui drenaj eficient (nefrostomia percutanată), de măsurile de reanimare și terapie intensivă instituite cu promptitudine.^{1,2}

Ecografia are deci pe lângă valențe diagnostice și incontestabile atribute terapeutice, mai concret, de monitorizare corectă a puncției renale percutanate, în

vederea creării traiectului de NP și a plasării sondei de nefrostomie în cavitățile renale. Dacă starea generală a bolnavului permite și dacă manevrele endoscopice de extragere a calculului nu sunt dificile, litiaza (obstacolul) se poate rezolva în același timp operator. Când starea generală gravă a pacientului nu permite manevre terapeutice suplimentare, calculul se extrage "la rece", într-o ședință ulterioară, după revenirea la normal a constantelor biologice și ameliorarea stării generale a bolnavului.¹

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea este un studiu retrospectiv pe 515 bolnavi cu uropatie obstructivă superioară, de diverse etiologii, internați și operați în Clinica Urologică din Târgu-Mureș într-un interval de 17 ani (1985-2001). La toți pacienții s-a practicat de urgență NP în scop de derivație urinară înaltă. La 279 bolnavi etiologia obstrucției a fost de natură litiazică. Lucrarea vizează acești 279 bolnavi cu anurie obstructivă litiazică. 147 (52,68%) bolnavi s-au prezentat după 3 sau mai multe zile de anurie obstructivă, cu stare generală alterată.

Examenul ecografic s-a efectuat de urgență la toți bolnavii, indiferent de starea generală, ca primă

investigație. Examenul ecografic renal descoperă dilatații mai mult sau mai puțin exprimate ale căilor urinare superioare, când obstacolul este situat la nivelul joncțiunii pielo-ureterale, când calculul este ureteral, și ureterul suprajacent calculului este dilatat. Ecografia permite aprecierea gradului dilatației sistemului pielocaliceal și a ureterului. Se identifică precis numărul și sediul calculilor, când aceștia sunt localizați în rinichi, sau în ureterul superior. Apoi investigația ecografică determină cu precizie indiciile parenchimatose, în mod normal de 1,5-2 cm și gradul suferinței acestuia (laminare consecutivă obstacolului).^{4,5}

Când bolnavul are ambii rinichi, ecografia a evidențiat de regulă de o parte un rinichi compromis morfofuncțional: scleroatrofic, hidronefroză congenitală cu indice parenchimos practic absent, pionefroză litiazică, la 81 (29,03%) din bolnavi. De cealaltă parte fiind prezent obstacolul litiazic

Doar 25(8,96%) dintre pacienți au avut litiază obstructivă bilaterală. La această categorie de bolnavi, examenul ecografic are marele merit de a fi singura investigație rapidă și eficientă, în măsură să precizeze care este rinichiul mai bun din punct de vedere morfologic, indiferent de gradul insuficienței renale, prin studiul comparativ atent și corect al ambilor rinichi și, prin determinarea indicelui parenchimos renal.

De regulă, pentru stabilirea sediului nefrostomiei percutanate de mare valoare este cunoașterea sediului durerii mai intense, sau în ultimă instanță partea unde a avut pacientul ultima oară senzații dureroase. Dacă acesta nu poate preciza cu exactitate detaliul amintit, indexul parenchimos este elementul cel mai important în vederea stabilirii sediului nefrostomiei percutanate.⁶

La toți bolnavii cu anurie obstructivă examenul ecografic al rinichiului/lor este urmat de examenul regiunii hipogastrice. Absența urinei din vezică (imposibilitatea de vizualizare a vezicii) confirmă anuria. La aceasta se adaugă staza uni- sau bilaterală în căile urinare superioare identificată anterior.

După prelevarea sângelui, pentru determinarea constantelor biologice, bolnavul este dus în sala de operație împreună cu ecograful. În 60 de minute de la sosire acesta are nefrostomia percutanată de derivație plasată cu precizie, de partea cea mai puțin compromisă morfofuncțional.

REZULTATE

În primele 48-72 de ore de la NP au decedat 13(4,65%) bolnavi cu IRA ireversibilă, prin deficit parenchimos renal avansat. Toți bolnavii decedați s-au internat în anurie obstructivă de 4-5 zile, cu sindrom toxico-septic asociat.

Au supraviețuit 266 (95,34%) bolnavi. La 31/266 (7,89%) bolnavi, obstacolul s-a îndepărtat "la cald" - anurie obstructivă de 24 ore, în faza de toleranță clinică, cu stare generală bună. La 214 (80,45%) bolnavi, calculul a fost rezolvat în general după 7-10 zile de la NP, tot pe cale endoscopică, în timp ce 31 (11,65%)

bolnavi și-au eliminat spontan calculul. Intervențiile complementare de îndepărtare a calculului sunt redactate în tabelul I.

Tabelul I.

Intervenție	N	%
Nefrectomie	8	3,73
NLP	95	44,40
USA	31	14,49
Ureterolitomie iliacă	5	2,33
USR	9	4,20
USR + NLP	25	11,69
Zeiss	13	6,04
Eliminare spontană	28	13,09
T o t a l	214	99,97

DISCUȚII

Intervenția deschisă, nefrostomia clasică, practică în scop de drenaj, ridică probleme deosebite la această categorie de bolnavi cu deficite funcționale și dezechilibre umorale grave, evoluând uneori pe un fond septic, ceea ce face ca prognosticul să fie foarte rezervat. În schimb, nefrostomia percutanată este o metodă de derivație urinară înaltă la fel de eficientă ca și nefrostomia clasică, dar mai puțin traumatizantă, printr-o plagă de numai 1 cm, cu agresivitate minimă. Din acest motiv este mult mai ușor de tolerat, mai ales de către vârstnici. În plus, este mai rapidă în execuție și scurtează la maximum timpul operator.

Ulterior, în funcție de starea morfofuncțională a rinichiului și calitatea urinei care se scurg prin tubul de nefrostomie se va decide între ablația endoscopică a calculului și nefrectomie.^{4,5,6}

Examenul ecografic are un rol central în diagnosticul acestor bolnavi. Alături de examenul clinic, ecografia este în măsură să investigheze cu acuratețe, starea morfologică a rinichiului, evidențiind cu multă precizie răsunetul calculului asupra parenchimului renal. De asemenea, ecografia permite evidențierea calculului obstructiv și a sediului său renal, sau ureteral superior. În cazul anuriei obstructive prin obstacol bilateral, ecografia este în măsură să decidă care este rinichiul care va trebui derivat în urgență, de obicei rinichiul cu modificări morfologice mai puțin importante, deci cu o capacitate funcțională mai bună.^{7,8,9,10}

Coroborarea datelor clinice cu rezultatul ecografiei privind indiciile parenchimatose este o metodă care pe parcursul experienței noastre de peste 17 ani, de când utilizăm examenul ecografic la bolnavii cu anurie litiazică, ne-a permis să practicăm de fiecare dată nefrostomia percutanată de partea adecuată.

Un alt moment esențial al ecografiei, la această categorie de bolnavi, constă în însăși realizarea nefrostomiei percutanate. Puncția percutanată a rinichiului se efectuează în condiții de anurie numai ecografic, deoarece opacifierea sistemului cavitat renal este imposibilă. Deficitul funcțional renal face UV

nep practicabilă, iar obstrucția completă a rinichiului prin calcul ureteral, sau la nivelul JPU nu permite opacifierea retrogradă prin sondă ureterală. Alteori cateterismul uretral este imposibil (stricțiuni uretrale, adenom de prostată, etc.).

Examenul ecografic în zilele următoare derivației urinare este singura investigație în măsură să stabilească cu precizie dacă nefrostomia este corectă și eficientă, ceea ce înseamnă scurgerea de urină pe sonda de nefrostomie și dispariția completă a stazei renale. Acest examen se poate practica fără nici o problemă chiar și la patul bolnavului și poate fi repetat ori de câte ori este nevoie. Alteori nefrostomia percutanată poate evidenția o serie de complicații: dislocarea sondei de NP din rinichi, revărsat lichidian perirenal (hematom, urinom). În ultimă instanță de corectitudinea efectuării nefrostomiei percutanate depinde salvarea vieții bolnavului, evitarea complicațiilor severe (hemoragie) și, extragerea ulterioară endoscopică a calculului.

Ulterior, după ablația calculului, ecografia este în măsură să evidențieze aspectul rinichiului, persistența sau absența stazei, cât și corectitudinea intervenției propriu-zise de extragere a calculilor, cu alte cuvinte prezența sau absența calculilor restanți.

CONCLUZII

1. Uropatia obstructivă înaltă, indiferent de etiologie reprezintă o indicație de urgență pentru efectuarea derivației urinare înalte.

2. În vederea cunoașterii precise a situației pre- și postoperatorii a acestor bolnavi este deosebit de important ca urologul să știe să practice această investigație.

3. Momentul operator incumbă responsabilitatea urologului care trebuie să practice o NP corectă, al cărui traiect să poată fi folosit ulterior pentru ablația calculului.

4. Urologul este singurul în măsură să depisteze eventualele complicații și să intervină corespunzător și în timp util.

5. Responsabilitatea controlului postoperator revine urologului care a practicat intervenția, singurul în măsură să ia decizii noi în legătură cu eventuali calculi restanți.

6. La bolnavii cu anurie prin neoplasme urinare sau extrarenale, NP definitivă reprezintă ultimul act terapeutic în vederea prelungirii vieții bolnavului.

BIBLIOGRAFIE

1. AMPLATZ K, LANGE PH - *Atlas of Endourology*. Year Book Publishers, 1986.
2. BOJA R, CANTAR C, OȘAN V et al - *Nefrostomia percutanată în IRA litiazică*, al III-lea Congres al Societății Române de Urologie, Sibiu, 1993.
3. BOJA R - *Chirurgia percutanată reno ureterală*, Ed Leda și Muntenia, Constanța, 2000, 223.
4. GOODWIN WE - *A memoir of percutaneous acces to the Kidney (Antegrade pyelography and percutaneous nephrostomy)*, J Endourol, 1991, 3:185.
5. KORTH K - *Percutaneous surgery of Kidney stones*, Ed Springer Verlag, 1984.
6. NICULESCU D, BOJA R, BAKOS I et al - *O nouă tehnică de derivație urinară înaltă: nefrostomia percutanată*, USSM Târgu Mureș, 1986.
7. NICULESCU D, BOJA R, KESZ I et al - *Experiența noastră în chirurgia percutanată a lituizei renale*, Rev Med Farm Târgu Mureș, 1988, 2:199.
8. NICULESCU D, BOJA R, BAKOS I et al - *Our remarks on 350 percutaneous Kidney operations*, Congresul Societății Maghiare de Endourologie, Szeged, 1988.
9. NICULESCU D, BOJA R, BAKOS I et al - *The place of echography in percutaneous nephrostomy and nephrolithotomy*, Int Urol Nephrol, 1988, 2:111.
10. SEGURA JW - *Endourology*, J Urol, 1984, 6:1079.

Evaluarea sensibilității testelor dipstick și a examenului microscopic în diagnosticul infecției urinare

G. Dogaru¹, Carmen Căldăraru², Ioana Bădilică³, I. Barb¹

Examenul sumar de urină este frecvent utilizat pentru diagnosticul unei infecții de tract urinar în serviciile de urgență sau în practica medicinei de familie. La 306 pacienți am efectuat testul la nitriți, determinarea leucocitelor prin metoda cu benzi test, analiza microscopică pentru prezența de leucocite și bacterii în sedimentul urinar. Folosind urocultura ca metodă standard de diagnostic pentru infecția tractului urinar, am calculat sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și negativă pentru diferite definiții ale unui test standard pozitiv pentru infecția tractului urinar. Rezultatele indică o lipsă de sensibilitate a testelor studiate pentru diagnosticul unei infecții de tract urinar. Cuvinte cheie: infecția tractului urinar, test screening, diagnostic

Results of urinalysis are often used for diagnose a urinary tract infection in emergency departments and in family practice. We assayed 306 urine specimens for nitrite test, leukocyte and for sediment microscopy in order to detect pyuria and bacteriuria. Using positive culture as the "gold standard" for diagnosing a urinary tract infection, we calculate sensibility, sensitivity, positive predictive value and negative predictive value for different definitions of a semmificative screening test for urinary tract infection. Results indicated a lack of sensitivity for nitrite test, leukocyte and microscopy as indicators of urinary tract infections.

Key words: urinary tract infection, screening tests, diagnosis

Adresându-se tuturor categoriilor de vârstă și fiind o patologie frecventă atât în cadrul practicii medicale în ambulator cât și a celei intraspitalicești, și nu în ultimul rând deoarece sunt cauza principală de bacteriemie cu Gram-negativi, infecțiile tractului urinar (ITU) reprezintă o cauză importantă de morbiditate, fiind recunoscute și ca un factor important de creștere a cheltuielilor medicale.^{6,14}

Se explică astfel de ce numeroase studii au încercat să răspundă la o serie de întrebări legate de atitudinea medicală care trebuie urmată în aceste cazuri: care e metoda cea mai sigură de diagnostic?, când trebuie efectuat examenul bacteriologic al urinei?, care este terapia indicată și durata optimă de tratament?, care sunt grupele de risc și la ce categorii de pacienți se impune intervenția terapeutică imediată?

Cu toate acestea, există mari diferențe între modul de abordare a acestei patologii de către diferitele specialități la care astfel de pacienți se adresează (medici pediatri, nefrologi, urologi sau în cadrul practicii medicinei de familie), semnalându-se

numeroase greșeli, în parte generate de metodele de diagnostic disponibile și de interpretarea eronată a unor din acestea.⁷

În condițiile în care efectuarea examenului bacteriologic al urinei (singura metodă validată ca sigură pentru diagnosticul ITU, în prezența bacteriuriei semnificative) nu este o examinare de rutină, sunt disponibile câteva teste screening a căror valoare, doar orientativă pentru diagnostic, a fost mult comentată de literatura de specialitate:^{11,20,21}

1. testul la nitriți - folosit ca "marker surogat" pentru bacteriurie, având la bază o reacție chimică descrisă de Griess-Ilosvay, se bazează pe capacitatea unor bacterii de a reduce nitratul la nitrit;

2. testul leucocit- esterazei - indicator al piuriei, detectează producerea enzimei de către neutrofilele gazdei;

3. prezența leucocitelor în urina proaspătă;

4. prezența leucocitelor, însoțită sau nu de bacteriurie, în sedimentul urinar.¹⁵

Studiul își propune evaluarea performanței diagnostice a acestor metode screening, singure sau în diferite combinații, la pacienți spitalizați, comparativ cu urocultura, considerată metoda standard de diagnostic a infecțiilor tractului urinar.^{14,15}

¹Disciplina Medicină internă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Studentă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: G. Dogaru, Clinica de Nefrologie, str. Gh. Marinescu nr. 1 4300 Târgu-Mureș

Am considerat că o astfel de evaluare este necesară atât datorită numărului mare de pacienți cărora, în diferite servicii medicale cu posibilități diagnostice, li se indică tratament (de multe ori insuficient sau ineficient) numai după simpla efectuare a examenului sumar de urină, dar și ținând cont că fenomenul e mult mai frecvent în practica medicului de familie, rezultatul acestei "atitudini" terapeutice fiind nu numai un raport scăzut cost-beneficiu, dar și selectarea, la un număr mare de pacienți, a unor tulpini microbiene extrem de rezistente.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienți studiați

Studiul a fost efectuat pe un număr de 306 pacienți internați, cu sau fără simptomatologie care să sugereze o infecție a tractului urinar. La toți pacienții au fost efectuate examenul bacteriologic și examenul sumar de urină și s-a notat prezența simptomatologiei sugestive pentru o ITU atunci când a fost necesar.

Prelevarea probelor a fost realizată la prima urină de dimineață, din mijlocul jetului urinar, folosind recipiente sterile, după toaletă genitală riguroasă.

Metode de laborator

Pentru examenul sumar de urină examinarea probelor a fost realizată în primele 2 ore după recoltare: pe lângă examenul rapid cu benzi test s-a practicat examenul microscopic al sedimentului urinar cu aprecierea semicantitativă a numărului de leucocite și bacterii.

Prin metoda dipstick (Multistix 10 SG, Bayer) s-a urmărit: 1. testul la nitriți înregistrat ca pozitiv sau negativ la 60 secunde și 2. numărul de leucocite apreciat la 2 minute ca: negativ, mic (sub 15 leucocite/ μ l), urme (70 leucocite/ μ l), moderat (125 leucocite/ μ l) și mare (500 leucocite/ μ l) (date furnizate de fabricant).

După centrifugarea urinei, examenul microscopic ($\times 400$) a urmărit evidențierea leucocitelor (apreciate ca număr celule / câmp) și a bacteriilor (apreciate ca pozitiv sau negativ) în sediment.

Examenul bacteriologic al urinei s-a realizat prin metoda ansei calibrate, însămânțările s-au efectuat pe medii geloză-sânge, geloză lactozată cu albastru de bromtimol sau mediu Istrate meitert sau Mac Conkey după caz.^{7,8,11}

Definiții

Urocultura a fost considerată semnificativă dacă au fost evidențiate peste 100000 unități formatoare de colonii (CFU)/ml urină, culturi monomicrobiene și bimicrobiene, valorile menționate definind prezența unei infecții a tractului urinar.

Pentru cerințele studiului, la examenul dipstick cu precizarea numărului de leucocite a fost considerată ca sugestivă pentru suspiciunea de infecție urinară o înregistrare peste valoarea "urme" (peste 70 leucocite/ μ l).

Examenul microscopic al sedimentului urinar a fost considerat semnificativ pentru infecție urinară dacă a evidențiat un număr mai mare de 10 leucocite/câmp sau dacă a identificat cel puțin o bacterie/câmp.

Analiza statistică

Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă au fost calculate pentru variate "definiții" ale unui test sau combinații de teste considerate a fi sugestive pentru diagnosticul rapid al unei infecții de tract urinar, după cum urmează:

1. test la nitriți pozitiv,
2. leucocite peste valoarea "urme" la metoda cu benzi test
3. peste 5 leucocite/câmp în sedimentul urinar cantitativ
4. prezența de bacterii la examenul microscopic al urinei
5. prezența de leucocite și de bacterii la microscopie (examen microscopic pozitiv)
5. test la nitriți pozitiv și leucocite peste valoarea "urme" (examen dipstick pozitiv)
7. test la nitriți pozitiv, peste 5 leucocite/câmp și prezența de bacterii la microscopie.

REZULTATE

Lotul studiat a cuprins un număr de 306 cazuri; 187 femei și 119 bărbați, cu vârste cuprinse între 16 și 80 ani; din cele 187 femei, 63 au prezentat urocultura semnificativă, iar la bărbați 20 din uroculturi au fost semnificative pentru diagnosticul de infecție urinară.

Examenul bacteriologic a fost pozitiv (peste 100000 CFU/ml urină) în 83 cazuri, în 55 cazuri agentul microbial izolat fiind *Escherichia coli*

Tabelul 1. Reprezentarea procentuală a agenților microbieni izolați în cursul infecțiilor tractului urinar la lotul studiat

Agent microbial izolat	Număr cazuri	Procente
<i>Escherichia coli</i>	55	66,20
<i>Klebsiella spp.</i>	3	3,60
<i>Proteus spp.</i>	1	1,20
<i>Streptococ fecal</i>	4	4,8
<i>Enterobacter</i>	9	10,80
<i>Streptococ grup B</i>	5	6,2
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,20
<i>Stafilococ epidermidis</i>	2	2,40
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	3,60
Total uroculturi semnificative	83	100,00

(66,20%). În tabelul I este prezentată distribuția procentuală a agenților microbieni izolați în cursul infecțiilor urinare la lotul studiat.

În tabelele II - VIII se prezintă rezultatele screeningului folosind diferite definiții ale unui test pozitiv pentru diagnosticul de ITU comparativ cu urocultura, considerată metodă standard de diagnostic pentru infecția tractului reno-urinar.

În tabelul IX sunt prezentate comparativ, pentru fiecare din modurile de definire ale unui test screening pozitiv considerate, sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă a testului.

Tabelul II. Rezultatele screeningului folosind testul la nitriți pentru diagnosticul ITU

Urocultură	Test pozitiv		Test la nitriți Test negativ		Total	
	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente
Pozitiv	47	61,84	29	38,16	76	100,00
Negativ	36	15,66	194	84,34	230	100,00

Tabelul III. Rezultatele screeningului ITU folosind prezența leucocitelor >"urme" la metoda cu benzi test

Urocultură	Test pozitiv		Leucocite Dipstick Test negativ		Total	
	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente
Pozitiv	26	52,00	24	48,00	50	100,00
Negativ	57	22,27	199	77,73	256	100,00

Tabelul IV. Rezultatele screeningului folosind prezența bacteriilor în sediment pentru diagnosticul ITU

Urocultură	Bacterii sediment Test pozitiv		Test negativ		Total	
	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente
Pozitiv	40	54,05	34	45,95	74	100,00
Negativ	43	18,54	189	81,46	232	100,00

Tabelul V. Rezultatele screeningului folosind prezența a peste 10 leucocite/câmp pentru diagnosticul ITU

Urocultură	Test pozitiv		Leucocite sediment Test negativ		Total	
	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente
Pozitiv	47	52,22	43	47,78	90	100,00
Negativ	36	16,67	180	83,33	216	100,00

Tabelul VI. Rezultatele screeningului folosind testul dipstick (nitriți și leucocite >"urme") pentru diagnosticul ITU

Urocultură	Test pozitiv		Test dipstick Test negativ		Total	
	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente
Pozitiv	22	31,42	48	68,58	70	100,00
Negativ	61	25,85	175	74,15	236	100,00

Tabelul VII. Rezultatele screeningului folosind examenul microscopic pentru diagnosticul ITU

Urocultură	Test pozitiv		Microscopie Test negativ		Total	
	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente
Pozitiv	31	31,63	67	68,37	98	100,00
Negativ	52	25,00	156	75,00	208	100,00

Tabelul VIII. Rezultatele screeningului ITU folosind testul la nitriți și microscopia

Urocultură	Test pozitiv		Dipstick și microscopie Test negativ		Total	
	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente	Nr. cazuri	Procente
Pozitiv	29	29,00	71	71,00	100	100,00
Negativ	54	26,22	152	73,78	206	100,00

Tabelul IX. Prezentarea comparativă a sensibilității, specificității, valorii predictive pozitive și negative pentru diferite definiții ale unui test screening pozitiv pentru diagnosticul de ITU

Test studiat	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Valoare predictivă pozitivă (%)	Valoare predictivă negativă (%)
Nitriti dipstick	56,62	86,99	61,84	84,34
Leucocite dipstick	31,32	89,23	52,00	77,73
Leucocite sediment	56,62	80,71	52,22	83,33
Bacterii sediment	48,19	84,75	54,05	81,46
Dipstick	26,50	78,47	31,42	74,15
Microscopie	37,34	69,95	31,63	75,00
Dipstick + microscopie	34,93	68,16	29,00	73,78

DISCUȚII

Studiul a dorit să investigheze capacitatea unor metode screening rapide de a indica prezența sau absența unei infecții urinare, deci utilitatea lor în condițiile unui examen rapid, în excluderea unei ITU sau în ghidarea necesității unui tratament antimicrobian.

Având valoarea predictivă negativă cea mai mare, testul la nitriți pare a avea, comparativ cu celelalte metode studiate, relevanța cea mai mare în excluderea unei infecții urinare; totuși, numărul mare de rezultate fals negative (43,38%) îl recomandă ca impracticabil pentru screeningul ITU în spital. Semenik și colab.¹⁶ calculează o sensibilitate a testului de 43,6 % și o valoare predictivă negativă de 97,1%, diferențele fiind legate probabil de includerea în studiu numai a pacienților cu simptomatologie sugestivă pentru o infecție de tract urinar; și aici însă concluzia este utilitatea redusă ca metodă screening pentru ITU.

Într-un studiu vizând posibilitatea utilizării testului la nitriți ca "ghid" pentru aprecierea oportunității administrării de antimicrobiene în ITU, Larson M și colab. obțin aceleași rezultate: o sensibilitate mică a testului explicată de către autori prin numărul mare de factori care pot "altera" performanța testului.¹²

Holloway și colab., încercând să determine capacitatea testului la nitriți de a indica tipul de microorganism care produc ITU, demonstrează că un test la nitriți pozitiv este înalt predictiv pentru absența bacteriuriei enterococice pure.¹⁰ În acest sens merită să subliniem că la lotul studiat de noi toate cazurile de bacteriurie semnificativă cu *Enterococ* au prezentat test la nitriți negativ și să considerăm ipoteza anterioară cel puțin interesantă, ea necesitând însă confirmare pe un număr mai mare de cazuri.

Prezența leucocitelor la metoda dipstick a dovedit o sensibilitate mică și o valoare predictivă pozitivă de 52,22%, numărul mare de rezultate fals pozitive (48,00%) conferindu-i o utilitate mică în diagnostic. Sultana și colab. raportează o sensibilitate a testului de 72%, la fel în condițiile unor pacienți cu simptomatologie sugestivă pentru infecția tractului urinar, dar folosind ca definiție a unui test pozitiv un număr de leucocite la examenul dipstick mai mare sau egal cu valoarea "urme".¹⁷

Combinarea rezultatelor celor două teste (leucocite + test la nitriți = dipstick) a condus la obținerea celei mai mici sensibilități (26,50%), cu o valoare predictivă pozitivă mică (31,42%), fără a dovedi o siguranță mai mare în excluderea unei ITU decât testele separate.

Referitor la microscopie, pentru toate definițiile unui test screening luate în studiu (prezența leucocitelor în sedimentul urinar sau a bacteriilor sau a leucocitelor și bacteriilor), aceasta nu s-a dovedit a fi capabilă să ofere rezultate superioare, deși în studiu anterior, Hoberman și colab. au demonstrat că prezența leucocitelor, a bacteriilor și a leucocitelor și bacteriilor în sediment sunt testele screening cu sensibilitatea cea mai mare (95%) și cu valoarea predictivă pozitivă cea mai crescută (85%).⁹

Rezultate asemănătoare obține și Leanos Miranda care arată și o creștere a specificității (99%) și valorii predictive pozitive (96%) atunci când cele două teste sunt folosite împreună în diagnostic.¹³ Și din acest punct de vedere rezultatele noastre sunt mult diferite: prin combinarea celor două metode (leucocite și bacterii în sediment) am obținut o sensibilitate mai mică decât în cazul prezenței separate a leucocitelor, respectiv a bacteriilor în sediment (37,34% față de 56,62% respectiv 48,19%), aceeași tendință fiind păstrată și pentru valoarea predictivă pozitivă a testelor.

Un fapt care ar putea explica valorile mici obținute de noi pentru prezența leucocitelor în sediment și a testului combinat (leucocite și bacterii în sediment) ar fi ipoteza inițială de a defini un test pozitiv prin prezența a peste 10 leucocite /câmp, știut fiind că limita acceptată este de 5 leucocite/câmp.^{2,18}

La fel ca și alți autori,^{3, 19} nu considerăm microscopia urinară un test capabil să ofere siguranță în diagnosticul sau excluderea unei ITU.

Combinarea tuturor testelor screening considerate (dipstick și microscopie) a "generat" un test cu cele mai mici valori predictive (pozitivă 29,00% și negativă 73,78%), rezultate surprinzătoare dacă ne gândim că o numeroși autori indică efectuarea microscopiei la pacienții simptomatici cu test la nitriți negativ pentru creșterea sensibilității testului.^{1,5}

Limitele studiului

Studiul de față a fost realizat pe baza unui număr mare de pacienți fără simptomatologie urinară care să indice prezența unei ITU, așa explicându-se poate o

parte din diferențele față de rezultatele comunicate de alți autori, deși nu sunt puține studiile efectuate pe pacienți cu caracteristici apropiate celor din lotul nostru.¹⁰

În selectarea cazurilor cu infecție de tract urinar am luat în calcul numai uroculturile la care au fost izolate peste 100000CFU/ml, majoritatea autorilor pledând în sprijinul acestui criteriu în definirea ITU. Există însă și alte opinii legate de subestimarea cazurilor cu bacteriurie cuprinsă între 10.000 și 100.000 CFU/ml, în special la pacienții simptomatici și mai ales la bărbați unde contaminarea este mult mai rară.⁷ În lotul specificat, destul de important numeric (42 pacienți), s-au înregistrat un număr de 7 cazuri cu test la nitriți pozitiv și prezența de bacterii în sediment. Cel puțin la aceste 7 cazuri ar fi fost indicată repetarea examenului bacteriologic.

Un alt factor de eroare ar putea fi numărul mare de cazuri (17) cu uroculturi semnificative (peste 10⁵ CFU/ml) dar la care s-au pus în evidență culturi mixte, la 6 din acești pacienți fiind pozitiv testul la nitriți, toți prezentând criteriul de pozitivitate ales pentru rezultatul testului dipstick pentru leucocite și la toți înregistrându-se prezența de bacterii în sediment.

Referitor la numărul de leucocite, așa cum am arătat anterior, și în cazul testului dipstick, dar și pentru microscopie, valorile alese de noi ca relevante pentru un test pozitiv au fost mult peste cele indicate de literatura de specialitate¹¹ în acest fel încercând să înlăturăm, cel puțin în cazul microscopiei, dezavantajul exprimării semicanitative a numărului de leucocite.

În ceea ce privește testul la nitriți, nu s-a ținut cont de situațiile care ar fi putut induce rezultate false. Deși rezultatele fals pozitive ale testului sunt rare, cele fals negative sunt frecvente, ținând de aportul mic de nitrat în dietă, reducerea nitratului numai de către anumite bacterii, timpul scurt de "contact" al bacteriilor cu urina în cazul micțiunilor frecvente, reducerea completă a nitratului sau densitatea urinară peste 1020.⁴ Am încercat să evităm pe cât posibil aceste valori false prin prelevarea probelor numai din urina de dimineață, la cel puțin 6 ore după o micțiune anterioară; mai mult, din acest punct de vedere considerăm că au fost îndeplinite mai multe din condițiile impuse unui test corect efectuat decât presupune recoltarea urinei în ambulator sau urgență, în astfel de situații proba prelevată nefiind întotdeauna urina de dimineață.

CONCLUZIE

Nici una din metodele screening studiate nu poate oferi practicianului posibilitatea de a exclude, dar mai ales de a diagnostica cu destulă siguranță o infecție de tract urinar; prin urmare, considerăm nejustificată atitudinea, des întâlnită în ultima perioadă, de a administra un tratament antimicrobian fără practicarea uroculturii, singura acceptată pretutindeni ca sigură în diagnosticul infecțiilor tractului urinar

BIBLIOGRAFIE

1. BARRY H, EBELL H, HICKNER J - *Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost utility analysis of office-based strategies.* J Fam Pract, 1997; 44: 49-60.
2. BREMNER JD, SADOVSKY R - *Evaluation of dysuria in adults.* Am Fam Physician, 2002; 65: 1589-1596.
3. CARROLL KC, HALE DC, VANBOERUM DH, ET AL - *Laboratory evaluation of urinary tract infection in an ambulatory clinic.* Am J Clin Pathol, 1994; 101: 100-103.
4. DAVIES BI - *Urinary tract infections in family practice.* In: *Urinary Tract Infections.* Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Bailey RR, London: Chapman&Hall, 1998; 155-173.
5. DELZELL JE, FITZSIMMONS A - *Urinary tract infections. Reference guide.* American Board of Family Practice. 2001.
6. DOGARU G - *Epidemiologia și etiologia infecțiilor tractului urinar.* Revista de Medicină și farmacie Târgu-Mureș, 1998, 44, Supliment 2: 7-16
7. FRANZ M, HORL WH - *Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Pathophysiology and diagnostic techniques.* Nephrol Dial Transplant, 1999; 14: 2746-2753.
8. GRAHAM JC, GALLOWAY A - *The laboratory diagnosis of urinary tract infection.* J Clin Pathol, 2001; 54: 911-919.
9. HOBBERMAN A, WALD ER - *Urinary tract infections in young febrile children.* Pediatr Infect Dis J, 1997; 16: 11-17.
10. HOLLOWAY J, JOSHI N, O'BRIAN T - *Positive urine nitrite test: an accurate predictor of absence of pure Enterococcal bacteriuria.* South Med J, 2000; 93: 681-682.
11. LAMMERS RL, GIBSON S, KOVACS V, ET AL - *Comparison of test characteristics of urine dipstick and urinalysis at various test cutoff points.* Ann Emerg Med, 2001; 38: 505-512.
12. LARSON MJ, BROOKS CB, LEARY WC, LEWIS LM - *Can urinary nitrite results be used to guide antimicrobial choice for urinary tract infection?* J Emerg Med, 1997; 15: 435-438.
13. LEANOS MIRANDA A, CONTRERAS HERNANDEZ I, CAMACHO R, ET AL - *Diagnostic yield of various urine tests in urinary tract infection.* Rev Invest Clin, 1999; 48: 117-123.
14. ORENSTEIN R, WONG ES - *Urinary tract infection in adults.* Am Fam Physician, 1999; 62:1321-1325.
15. SANDERSON PJ - *Laboratory methods.* In: *Urinary Tract Infection.* Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Bailey RR, eds. London: Chapman&Hall, 1998;
16. SEMENIUK H, CHURCH D - *Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections.* J Clin Microbiol, 1999; 37: 3051-3052.
17. SULTANA RV, ZALSTEIN S, CAMERON P, CAMPBELL D - *Dipstick urinalysis and the accuracy of the clinical diagnosis of urinary tract infection.* J Emerg Med, 2001; 20: 13-19.
18. URSEA N, DOGARU G, COMAN M - *Infecțiile tractului renourinar.* București, Ed Fundației Române a Rinichiului, 2000.
19. VANNOSTRAND JD, JUNKINS AD, BARTHOLDI RK - *Poor predictive ability of urinalysis and microscopic evaluation to diagnose urinary tract infection.* Am J Clin Pathol, 2000; 113: 709-712.
20. WAISMAN Y, ZEREM E, AMIR L, MIMOUNI M - *The validity of the Uriscreen test for early detection of urinary tract infection in children.* Pediatrics 1999; 104: 41-44.
21. ZAMAN Z, BORREMANS A, VERHAEGEN J, ET AL - *Disappointing dipstick screening for urinary tract infection in hospital inpatients.* J Clin Pathol, 1998; 51: 471-472.

Contribuții la clarificarea relațiilor cantitative structură-activitate (QSAR) în clasa sulfonamidelor

L. Ferencz

Am stabilit câteva corelații între parametrii farmacocinetici ai unor sulfonamide și parametrii structurali, ca $\log P$, pK_a și indicele topologic Randić.

De asemenea, am studiat interacțiunile care se stabilesc între sulfonamide și ciclodextrine. Se pare că, spre deosebire de cele cunoscute despre acești complecși, parametrul hidrofob nu este unul important în realizarea legăturilor din acești complecși. Deoarece în formarea complecșilor de incluziune (unde molecula oaspete se află în cavitatea gazdei) un rol hotărâtor au forțele de interacțiune slabe (Van der Waals), interiorul cavității fiind puternic hidrofob, putem afirma că, în aceste cazuri moleculele de sulfonamidă nu se află în cavitate. Mult mai probabil se realizează complecși „externi”, prin intermediul unor legături de hidrogen pe partea exterioară (muchia) inelului. Eventual se formează complecși de tip „sandwich”, în care o moleculă de sulfonamidă se află între două molecule de ciclodextrină. Probabil cel mai aproape de realitate se află presupunerea conform căreia moleculele mici realizează totuși incluziunea cel puțin în parte-, iar cele mari formează complecși externi.

Cuvinte cheie QSAR, sulfonamide, ciclodextrine.

We tried a number of correlations between the pharmacokinetic parameters of some sulfonamides, and structural parameters like $\log P$, pK_a and Randić topological index.

We also studied the interactions established between sulfonamides and cyclodextrins. It seems that, in contrast to what we knew about these complexes, the hydrophobic parameter is not an important one in establishing of the bindings in these complexes. Because in the formation of inclusion complexes have a determinant role the weak interaction forces (Van der Waals), the inside of the cavity having strong hydrophobic character, we can state that in these cases the sulfonamide molecules do not take place in the cavity. More probably external complexes are established, through some hydrogen bonds on the external part of the ring. Maybe „sandwich”-type complexes are established, where a molecule of sulfonamide is included between two cyclodextrin molecules. Probably the nearest to reality is the assumption that the small molecules form the inclusion -at least partially-, but the big ones form external complexes.

Key words QSAR, sulfonamides, cyclodextrins.

Metoda QSAR este o variantă a proiectării medicamentelor care, bazându-se pe relațiile cantitative între structură și efect (*Quantitative Structure Activity Relationship*), folosind metodele statisticii matematice, încearcă identificarea substanței cu proprietăți optime din cadrul unei clase de compuși, găsită ca fiind eficace.

Metodele QSAR se împart în două categorii: metode statistice și metode topologice.

Trăsătura comună a metodelor statistice este că vizează optimizarea structurii (efectului) prin studierea unui număr relativ mare de substanțe omoloage (10÷50) din cadrul unor clase de compuși având o activitate biologică oarecare.

O clasă importantă de medicamente, care oferă un exemplu foarte bun pentru a demonstra dependența activității de proprietățile fizico-chimice, sunt sulfonamidele. Acestea reprezintă, exceptând antibioticele, clasa de substanțe medicamentoase care a raportat cel mai mare succes chimioterapeutic datorită ridicatei activități antimicrobiene. Este de înțeles atunci numărul mare de cercetări care au investigat modul lor de acțiune, relația dintre structură și activitatea lor bacteriostatică, hipoglicemiantă sau diuretică.

Spectrul larg de acțiuni biologice al sulfonamidelor menține mereu treaz interesul pentru această clasă de compuși. Din aceste cauze, am considerat utilă încercarea de a studia prin metodele QSAR, relațiile între structura sulfonamidelor, respectiv comportarea lor farmacocinetică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru calculul ecuațiilor de regresie și indicatorii de calitate ale acestora am folosit programe de concepție și realizare proprie REGRESS și REGRESSM, rulate pe un calculator PC echipat cu chipset Intel® 815, procesor Intel Celeron® 1,2 GHz și 320 Mb SDRAM PC133.

REZULTATE

În cazul metodelor *topologice*, structura chimică este reprezentată cu *indecși topologici*, derivați din formula structurală bidimensională a moleculelor. Acești indecși pot caracteriza forma, dimensiunile, ramificațiile, sistemele inelare ale moleculelor, în două dimensiuni. Metodele de descriere specifice se bazează pe *teoria grafurilor*.^{1,2}

Un indice topologic des utilizat este conectivitatea moleculară, definită de KIER.⁶

Indicii topologici au avantajul că se determină prin calcul, prin metode simple.

Indicele topologic, notat χ , a fost compus de către RANDIĆ și se calculează conform următoarelor secvențe de operații:

1. în formula structurală proiectivă a compusului considerat se neglijează atomii de hidrogen;

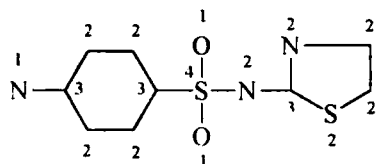
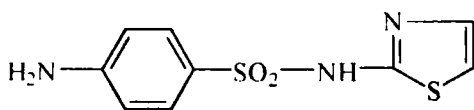
2. în formula obținută, fiecărui atom "i" i se atașează valoarea d_i , reprezentând conectivitatea atomului;

3. legătura chimică μ între atomii "i" și "j" se caracterizează prin valoarea $(\delta_i \cdot \delta_j)^{-1/2}$

4. indicele χ se calculează astfel:

$$\chi = \sum_{\mu} (\delta_i \cdot \delta_j)^{-1/2} \quad (1)$$

De exemplu, valorile conectivităților atomilor din molecula de sulfatiazol sunt:



$$\chi = \frac{1}{\sqrt{3}} + \left(\frac{1}{\sqrt{6}} + \frac{1}{\sqrt{4}} + \frac{1}{\sqrt{6}} + \frac{1}{\sqrt{6}} + \frac{1}{\sqrt{4}} + \frac{1}{\sqrt{6}} \right) + \frac{1}{\sqrt{12}} + \frac{1}{\sqrt{4}} + \frac{1}{\sqrt{4}} + \frac{1}{\sqrt{8}} + \frac{1}{\sqrt{6}} + \left(\frac{1}{\sqrt{6}} + \frac{1}{\sqrt{4}} + \frac{1}{\sqrt{4}} + \frac{1}{\sqrt{4}} + \frac{1}{\sqrt{6}} \right) = 7,577$$

În tabelul I se dau valorile calculate de noi pentru 26 sulfonamide. χ este o măsură a volumului Van der Waals al moleculei, deci un parametru steric.

Tabelul I. Indicii topologici Randić, calculați pentru 26 sulfonamide

Denumire	Indicele topologic Randić (χ)
Sulfacarbamida (1)	6,415
Sulfacetamida (2)	6,415
Sulfadiazina (3)	8,077
Sulfadimetoxina (4)	9,941
Sulfadimidina (5)	8,865
Sulfatidol (6)	7,971
Sulfafenazol (7)	7,988
Sulfafurazol (8)	8,398
Sulfaguanidina (9)	6,415
Sulfamerazina (10)	8,471
Sulfametina (11)	9,009
Sulfametazol (12)	7,971
Sulfametomidina (13)	9,403
Sulfametoxazol (14)	7,971
Sulfametoxipirazina (15)	9,192
Sulfametoxipiridazina (16)	9,009
Sulfamonometoxina (17)	9,009
Sulfamoxol (18)	8,381
Sulfanilamida (19)	4,999
Sulfaperina (20)	8,471
Sulfapirazina (21)	8,077
Sulfapiridina (22)	8,077
Sulfasomizol (23)	7,971
Sulfatiazol (24)	7,577
Sulfatiouree (25)	6,415
Sulfisomidina (26)	8,865

În tabelul II am redat câteva proprietăți fizico-chimice și biologice ale unor sulfonamide. În continuare vom încerca stabilirea unor relații cantitative între acești parametri, în vederea clarificării interacțiunilor care se stabilesc între receptori și sulfonamide în organism.

Tempul de înjumătățire biologic ($t_{1/2}$) arată perioada de timp în care concentrația substanței medicamentoase din sânge se reduce de la o anumită valoare la jumătatea ei prin metabolizare și eliminare.

Tot în acest tabel am redat constantele de stabilitate (k) ale complexelor sulfonamidă- β -ciclodextrină, stabilite cu trei metode diferite.¹⁰ Se știe că în formarea complexelor de incluziune ai ciclodextrinelor o importanță deosebită au forțele de interacțiune apolare (Van der Waals), stabilite între cavitatea ciclodextrinei - apolară- și suprafețele hidrofobe ale moleculelor „oaspete”. O relație strânsă între constantele de stabilitate și $\log P$ ar dovedi existența complexelor de incluziune „adevărați”.

Pe baza tabelului de mai sus am încercat pentru început stabilirea unor relații cantitative între parametrii farmacocinetici și parametrii structurali ai unora dintre sulfonamide.

Tabelul II. Parametrii fizico-chimici și farmacocinetici ai sulfonamidelor studiate

Subst	log P exper. ³	pKa ⁹	χ Randić	t _{1/2} (h) ⁸	Legat de proteine B (%) ¹⁶	Constantele de stabilitate ale complexelor cu β-ciclodextrină, determinate prin diferite metode (k)			
						HPLC *	Solub. **	UV ***	Media
(1)	-0,62	-	6,415	-	-	-	-	-	-
(2)	-0,96	5,40	6,415	9,9	17	-	-	-	-
(3)	-0,09	6,48	8,077	16,8	47	340	340	140	273,33
(4)	-0,24	5,98	9,941	33,5	98	340	180	110	210
(5)	0,89	7,40	8,865	6,3	81	-	-	-	-
(6)	-	5,10	7,971	-	-	-	-	-	-
(7)	1,52	5,80	7,988	8,8	96	420	230	110	253,33
(8)	1,01	4,79	8,398	6,0	85	730	460	320	503,33
(9)	-1,22	12,1	6,415	-	-	-	-	-	-
(10)	0,14	6,85	8,471	21,7	-	220	150	170	180
(11)	0,41	6,80	9,009	48,0	85	-	-	-	-
(12)	0,54	5,22	7,971	-	-	1270	1070	550	963,33
(13)	-	7,06	9,403	-	-	300	220	150	223,33
(14)	0,89	5,70	7,971	11,0	65	-	-	-	-
(15)	0,70	-	9,192	65,0	66	-	-	-	-
(16)	0,32	7,00	9,009	39,3	90	-	-	-	-
(17)	0,70	6,05	9,009	-	-	380	310	250	313,33
(18)	-	-	8,381	10,0	-	-	-	-	-
(19)	-0,62	10,42	4,999	9,4	16	-	-	-	-
(20)	0,34	-	8,471	24,0	-	-	-	-	-
(21)	-	-	8,077	-	-	-	-	-	-
(22)	0,35	8,56	8,077	-	-	450	500	480	476,66
(23)	-	5,72	7,971	-	-	860	760	600	740
(24)	0,05	7,23	7,577	3,6	75	1860	1800	1650	1770
(25)	-	4,80	6,415	3,5	7	-	-	-	-
(26)	-0,33	7,47	8,865	6,0	75	140	130	130	133,33

Valorile t_{1/2} sunt mediile valorilor date de diferiți autori. *metoda HPLC, în tampon fosfat 0,1M (la pH 3,0), folosind o coloană de schimb cationic, **metoda solubilității, în apă distilată, ***metoda UV, în tampon fosfat 0,1 M (la pH 7,0)

Corelând timpul de înjumătățire biologic cu logaritmul coeficientului de partiție experimental (log P), exponentul de aciditate (pKa) și indicele topologic Randić (χ), pentru substanțele 2, 4, 7, 8, 11, 14, 16, 19 și 24, am obținut următorii indicatori:

$$t_{1/2} = f(\log P, pKa, \chi) \quad (2)$$

$$R = 0,876$$

$$R^2 = 0,767$$

$$n = 9$$

$$F(3,5) = 5,511; p < 0,048$$

$$\text{Eroarea (abaterea) standard a estimării} = 10,135$$

asupra variabilei dependente). *F* compară dispersia în jurul liniei de regresie cu dispersia cauzată de erorile experimentale, și oferă o imagine asupra compatibilității tipului de funcție ales cu datele observate, iar valoarea *p* reprezintă probabilitatea erorii, dacă respingem ipoteza de zero.

Se pare că, în eliminarea sulfonamidelor din organism (respectiv în capacitatea țesuturilor de a reține aceste substanțe) parametrul hidrofob, capacitatea de ionizare și volumul moleculei joacă un rol important. Parametrul steric (descriș aici cu ajutorul indicelui topologic Randić) are o importanță deosebită ($p < 0,01$),

Tabelul III. Parametri ecuației de regresie 2.

	Coeficienții ecuației de regresie	Eroarea standard a coeficienților	Coeficienții de corelare parțiali	<i>p</i>
Intercept	-132,822	39,544		
log P	-11,173	6,129	-0,631	0,118
pKa	5,334	2,659	0,667	0,091
χ (Randić)	15,384	3,915	0,869	0,007

unde *R* este coeficientul de corelare multiplu iar *R*² coeficientul de determinare. Valorile *F* și *p* sunt criteriile de acceptare sau respingere ale ipotezei de zero (variația parametrilor nu are o influență semnificativă

influențând probabil prin capacitatea moleculei de a se atașa de proteine și alte macromolecule. Ponderea celorlalte variabile concordă cu cele cunoscute referitor la transportul medicamentelor în organism, adică forma

neionizată are importanță în traversarea barierelor lipidice, iar formele ionizate în traversarea diferitelor medii apoase din organism.^{4,5} Analizând capacitatea sulfonamidelor de a se lega de proteinele din plasmă, $B(\%)$ în legătură cu coeficientul lor de partiție, exponentul de aciditate și parametrul steric, am obținut următoarele rezultate:

În continuare, am studiat interacțiunile care se stabilesc între sulfonamide și ciclodextrine. Complecșii de incluziune ai ciclodextrinelor (inclusiv ai sulfonamidelor) se folosesc frecvent pentru condiționarea medicamentelor, aceste forme prezentând o serie de avantaje: solubilitate mai bună, stabilitate mărită, dispariția gustului amar, etc.

Tabelul IV. Parametri ecuației de regresie 3.

	Coefficienții ecuației de regresie	Eroarea standard a coeficienților	Coefficienții de corelare parțiali	p
Intercept	-62,692	50,773		
$\log P$	15,544	7,870	0,662	0,095
pK_a	2,416	3,414	0,301	0,505
χ (Randić)	13,775	5,027	0,774	0,033

$$B(\%) = f(\log P, pK_a, \chi) \quad (3)$$

$$R = 0,946$$

$$R^2 = 0,895$$

$$n = 9$$

$$F(3,5) = 14,244; p < 0,006$$

$$\text{Eroarea standard a estimării} = 13,013$$

Adică, legătura sulfonamidă-proteină (cel puțin în cazul celor 9 sulfonamide studiate) este de natură preponderent hidrofobă și se stabilește între moleculele neionizate și suprafața neutră a proteinei. Parametrul steric are și în acest caz o importanță deosebită.

Ciclodextrina α include 6 unități de glucopiranoză, ciclodextrina β conține 7 unități, iar ciclodextrina γ cuprinde 8 asemenea unități.

Ca o consecință a conformației C₁, a unităților de glucopiranoză, toate grupele hidroxil secundare sunt situate pe una din cele două muchii ale inelului, și toți hidroxilii primari pe cealaltă muchie (Figura 1). Cavitata este delimitată de atomii de hidrogen și respectiv de punțile de oxigen glicozidic. Perechile de electroni neparticipanți la punțile de oxigen glicozidic sunt direcționate spre interiorul cavității, producând o mare densitate de electroni, conferind un caracter de bază Lewis.

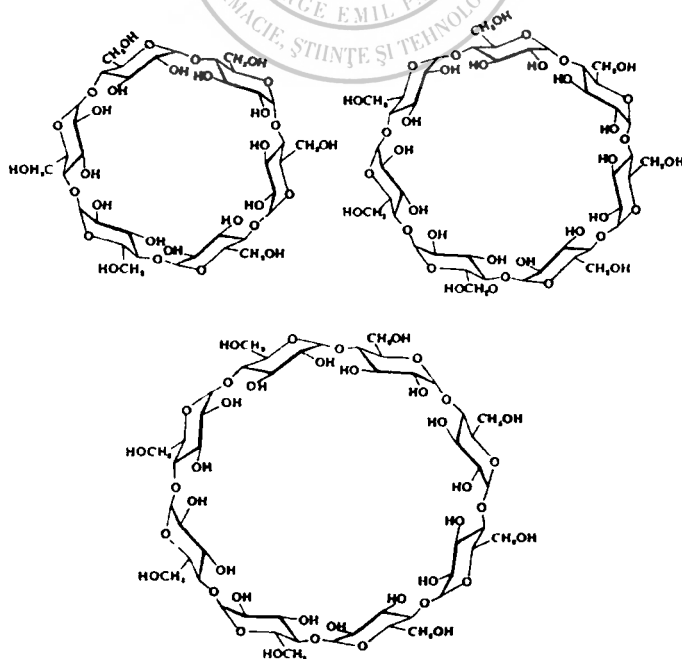


Figura 1. α -, β - și γ -ciclodextrina⁷

Complecșii de incluziune ai ciclodextrinelor sunt compuși moleculari cu structura caracteristică unui cilindru, în care un component (molecula „gazdă”) include parțial o altă moleculă. Compușul inclus (molecula „oaspete”) este situată în cavitatea gazdei, fără afectarea semnificativă a structurii scheletului gazdei. Cu excepția unei slabe deformații, este o proprietate caracteristică ca mărimea și configurația cavității existente să rămână practic nealterate. Câteva cerințe trebuie îndeplinite pentru a se forma relația gazdă-oaspete, pentru că situsurile de legare ale gazdei și ale moleculei oaspete trebuie să fie complementare stereoelectronic. Trăsătura caracteristică a moleculei „gazdă” este aceea că situsurile de legare sunt orientate în aceeași direcție spațială, în timp ce în molecula „oaspete” situsurile de legare diverg în complex.^{11,12,14,15}

Corelând stabilitățile (constantele de stabilitate) ale complecșilor β -ciclodextrină-sulfonamidă cu parametri structurali pentru substanțele 3, 4, 7, 8, 10, 12, 17, 22, 24 și 26 am obținut relațiile prezentate mai jos:

$$k = f(\log P) \quad (4)$$

$$R = 0,186$$

$$R^2 = 0,034$$

$$n = 10$$

$$F(1,8) = 0,289; p < 0,605$$

$$\text{Eroarea standard a estimării} = 526,237$$

Tabelul V. Parametrii ecuației de regresie 4

	Coefficienții ecuației de regresie	Eroarea standard a coeficienților
Intercept	581,881	216,153
log P	-138,206	256,887

Se pare că, spre deosebire de cele cunoscute despre acești complecși, parametrul hidrofob nu este unul important în realizarea acestor legături.¹³ Deoarece în formarea complecșilor de incluziune (unde molecula oaspete se află în cavitatea gazdei) un rol hotărâtor au forțele de interacțiune slabe (Van der Waals), interiorul cavității fiind puternic hidrofob, putem afirma că, în aceste cazuri *moleculele de sulfonamidă nu se află în cavitate*. Mult mai probabil se realizează complecși „externi”, prin intermediul unor legături de hidrogen pe partea exterioară (muchia) inelului. Eventual se formează complecși de tip „sandwich”, în care o moleculă de sulfonamidă se află între două molecule de ciclodextrină.

Aceeași concluzie este subliniată și de ecuația de regresie de mai jos. Ponderele parametrului hidrofob este nesemnificativă, însă stabilitatea complecșilor este mult diminuată la moleculele mari (coeficient de corelare negativ între stabilitate și parametrul steric). Probabil cel mai aproape de realitate se află presupunerea conform căreia moleculele mici realizează totuși incluziunea -cel puțin în parte-, iar cele mari formează complecși externi.

$$k = f(\log P, \chi) \quad (5)$$

$$R = 0,588$$

$$R^2 = 0,345$$

$$n = 10$$

$$F(2,7) = 1,850; p < 0,226$$

$$\text{Eroarea standard a estimării} = 463,153$$

Tabelul VI Parametrii ecuației de regresie 5

	Coefficienții ecuației de regresie	Eroarea standard a coeficienților	Coefficienții de corelare parțiali	ρ
Intercept	4276,417	2034,210		
log P	39,172	246,115	0,060	0,877
χ (Randic)	-449,165	246,226	-0,567	0,105

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Ecuțiile de regresie calculate au scopul de a clarifica anumite aspecte legate de absorbția, transportul și eliminarea sulfonamidelor în organism.

Cu toate că, în ecuațiile calculate ponderea coeficienților constantelor de hidrofobitate nu este mare, ele au semnificație statistică, deci legăturile hidrofobe intervin în mecanismul de transport (și probabil de acțiune) al sulfonamidelor.

Pe baza acestor ecuații se poate presupune că, pentru formele ionizate, permeabilitatea celulară este etapa determinantă de viteză, deci cea mai lentă. Aceasta concordă foarte bine cu teoria lui COWLES privind acțiunea sulfonamidelor, conform căreia concentrația ionică intracelulară, și nu cea extracelulară determină puterea bacteriostatică. Concentrația formei ionizate în interiorul celulei este limitată însă de posibilitatea de pătrundere a formei neionizate, unica în stare să treacă prin membrana celulară.

Din calculele noastre reiese că, spre deosebire de cele cunoscute despre complecșii de ciclodextrine, parametrul hidrofob nu este unul important în realizarea legăturilor în acești complecși. Această afirmație este valabilă în majoritatea cazurilor, când moleculele sunt prea voluminoase pentru a fi incluse, sau se pot forma legături mai puternice (de hidrogen) pe muchia inelului ciclodextrinic. În aceste cazuri, bilanțul de energie în cazul incluziunii ar fi defavorabil și formarea complecșilor externi mai avantajos din punct de vedere energetic. Probabil cel mai aproape de realitate se află presupunerea conform căreia moleculele mici realizează incluziunea, iar cele mari formează complecși externi, eventual de tip „sandwich”. Cu toate acestea, „capsularea moleculară” rămâne o posibilitate interesantă în condiționarea medicamentelor.

BIBLIOGRAFIE

- DIUDEA VM - *Qspp/Qsar Studies by Molecular Descriptors*, Nova Science Publishers, 2000.
- DIUDEA VM, GUTMAN I, LORENTZ J - *Molecular Topology*, Nova Science Publishers, 2001.
- FERENCZ L - *Calculăm sau măsurăm? Posibilitățile și limitele evaluării asistate de calculator a hidrofobității medicamentelor*, Revista de Medicina și Farmacie Târgu-Mureș, 1998, 44:34-37.

4. FERENCZ L - *Utilizarea tensiunilor interfaciale în modelarea transferului medicamentelor prin bariere lipidice*, Farmacia, 1997, 45:29-35.
5. FERENCZ L, AJTAY M, DUDUTZ GY et al. - *Transzportfolyamatok in vitro vizsgálata. II. Átviteli sebességi állandók meghatározása háromfázisú folyadék-hid modellben*. Revista de Medicină și Farmacie târgu Mures, 1996, 42:117-121.
6. KIER LB, HALL LH - *Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research*, Academic Press, New York, 1976.
7. KOVÁCS K, HALMOS M - *A szerves kémia alapjai*, Tankönyvkiadó, Budapest, 1986, 478.
8. RÁCZ I - *Gyógyszerformulálás*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1984, 317-320.
9. SZASZ GY - *Gyógyszerészeti kémia*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1983, 1098.
10. SZEJTLI J - *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publishers, London, 1988, 260-262.
11. TÖKES B, FERENCZ L - *Zárványkomplexek tanulmányozása termóanalitikai úton*, Az EME Műz Füv, 1999, 8:5-10.
12. TÖKES B, FERENCZ L - *Zárványkomplexek. I. A kémiai szerkezet és polarográfus paraméterek összefüggései egyes ciklodextrin-zárványkomplexek esetében*. Az EME Műz Füv, 1998, 4:41-48.
13. TÖKES B, FERENCZ L, KAJCSA L et al. - *A kémiai szerkezet és polarográfus paraméterek összefüggései egyes ciklodextrin-zárványkomplexek esetében*. Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 1997, Abstracts, 37.
14. TÖKES B, MOLNÁR E, KAJCSA L et al. - *Cercetări electrometrice și optice privind mecanismul formării unor complecși de incluziune ai ciclodextrinelor*. Conferința Națională de Farmacie, Tg. Mureș, 16-18. oct. 1996. În: Revista de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1996, 42:34.
15. TÖKES B, SUCIU G, FERENCZ L - *Complecși de incluziune ai ciclodextrinelor. Relații liniare de energie liberă*. Sesiunea anuală de comunicări științifice a cadrelor didactice și studenților, U.M.F. Tg.-Mureș, 19-20 mai 1994. În: Revista de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1994, 40:98.
16. WISEMAN EH, NELSON E - *Correlation of In Vivo Metabolism Rate and Physical Properties of Sulfonamides*, Journ Pharm Sci, 1964, 53:992.



Studiu asupra efectului hemoreologic acut al Pravastatinului în arteriopatiile diabetice cu dislipidemii

Piroska Kelemen, Emese Bálint, Katalin Makó, Z. Brassai

În diabetul zaharat există modificări hemoreologice induse, printre alți factori, de dislipidemiile asociate, de hiperfibrinogenemie și de hipervâscozitatea sanguină. Scopul lucrării este studierea efectului hemoreologic acut al Pravastatinului în arteriopatiile diabetice cu dislipidemii. Am inclus în studiu 2 loturi cu câte 20 de bolnavi cu arteriopatie diabetică confirmată angiografic și hipercolesterolemie. Primul lot a urmat tratament hemoreologic (Dextran 70 + Pentoxifilin) asociat cu Pravastatin timp de 10 zile, al doilea lot a beneficiat numai de tratament hemoreologic. S-au determinat profilul lipidic, fibrinogenemia și vâscozitatea sanguină înainte începerii și după 10 zile de tratament. Tratamentul complex cu Pravastatin are efecte net favorabile asupra modificărilor hemoreologice existente în dislipidemiile diabetice.

Cuvinte cheie: arteriopatie diabetică, dislipidemie, efect hemoreologic, Pravastatin

In diabetes mellitus there are hemoreologic alterations induced, among other factors by associated dyslipidaemia, hyperfibrinogenemia and hyperviscosity. The aim of this work is the study of the acute hemoreologic effect of Pravastatin in diabetic arteriopathy with dyslipidaemia. We included 2 groups of 20 patients with diabetic arteriopathy confirmed angiographically and hypercholesterolaemia. The first group received hemoreologic treatment (Dextran 70 + Pentoxifyllin) associated with Pravastatin, 10 days. The second group received only hemoreologic treatment for the same period. It has been measured the lipid profile, fibrinogen and blood viscosity before and after the treatment. The complex therapy with Pravastatin was more efficient than the hemoreologic treatment by itself.

Key words: diabetic arteriopathy, dyslipidaemia, hemoreologic effect, Pravastatin

Importanța diabetului zaharat constă în morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară crescută, ce depășește semnificativ pe cea întâlnită la populația generală.^{6,14} În 80% din cazuri complicațiile aterosclerotice (cardiopatia ischemică, accidentele vasculare cerebrale, arteriopatia diabetică) sunt responsabile pentru decesul bolnavilor diabetici.¹¹ O explicație a acestui fenomen este oferită de diabetul însuși care la ora actuală, după American Heart Association, este considerat cel mai important factor de risc cardiovascular.³ La apariția complicațiilor cardiovasculare contribuie asocierea celorlalți factori de risc, cum ar fi fumatul, dislipidemia, hipertensiunea arterială, hiperuricemia, hiperfibrinogenemia.¹¹

În diabetul zaharat există modificări hemoreologice, care determină o stare protrombotică, de hipercoagulabilitate. Modificările hemoreologice constau în hipervâscozitate, hiperfibrinogenemie, dislipidemie, modificări reologice la nivelul eritrocitelor, trombocitelor, leucocitelor și în disfuncția endotelului.^{6,13}

Se cunosc efectele favorabile ale statinelor în privința scăderii evenimentelor cardiovasculare la diabetici, care se datoresc nu numai efectului hipolipemiant, ci și a efectului pleiotrop a acestei grupe de medicamente.^{5,12}

Scopul acestei lucrări este studierea efectului hemoreologic acut al Pravastatinului în arteriopatiile diabetice asociate cu dislipidemia, urmărind modificarea profilului lipidic, a fibrinogenemiei și a vâscozității sanguine.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu prospectiv, comparativ, randomizat, simplu orb privind efectul Pravastatinului în tratamentul pacienților cu arteriopatii diabetice confirmate angiografic și cu dislipidemia asociate.

În studiu au fost incluși 40 de pacienți cu diabet zaharat (DZ) de tip 2, cu arteriopatie diabetică și hipercolesterolemie (izolată sau cu hipertrigliceridemie) asociată, internați în Clinica Medicală II, pe perioada ianuarie 2000 – ianuarie 2002. Incluziunea s-a făcut pe baza acordului explicit al pacienților, după o informare detaliată asupra scopurilor și metodei studiului. Criteriile de includere au fost următoarele:

1. prezența diabetului zaharat de tip 2
2. vârstă între 40 și 76 ani
3. valori ale colesterolului total ≥ 200 mg/dl (izolat sau asociat cu hipertrigliceridemie)
4. prezența arteriopatiei diabetice confirmată angiografic

5. absența unor contraindicații evidente pentru tratamentul cu inhibitorii ai HMG-CoA-reductazei (hipersensibilitate, hepatopatii, sarcină)

Angiografiile au fost făcute la Laboratorul de Angiografie a Clinicii Medicale 2 prin metoda percutană transfemurală selectivă.

Bolnavii au fost împărțiți în două loturi egale de câte 20 de subiecți. Cele 2 loturi au fost asemănătoare între ele în privința repartiției pe sexe, pe grupe de vârstă, vechimea diabetului zaharat, stadiul arteriopatiei diabetice și prezența dislipidemiei.

Repartiția bolnavilor pe sexe și grupe de vârstă a fost următoarea: 35% au fost femei între 49-76 ani (vârstă medie 62,5 ani), 65% bărbați între 40-74 ani (vârstă medie 57 ani) (Figura 1). În loturile noastre nu se remarcă estomparea diferenței de sexe caracteristică arteriopatiilor diabetice.

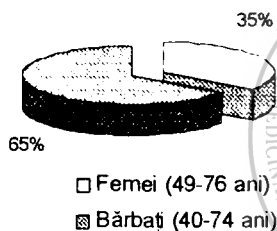


Figura 1 Repartiția bolnavilor pe sexe și grupe de vârstă (lotul 1 și 2)

În funcție de durata diabetului zaharat 30% din pacienți au fost cu diabet zaharat recent depistat, 15%-15% cu durata între 1-5 respectiv 6-10 ani, și 40% cu durată peste 10 ani (Figura 2). În literatura de specialitate 50% din bolnavii la care se depistează diabetul zaharat de tip 2 au deja complicații cardiovasculare.¹¹

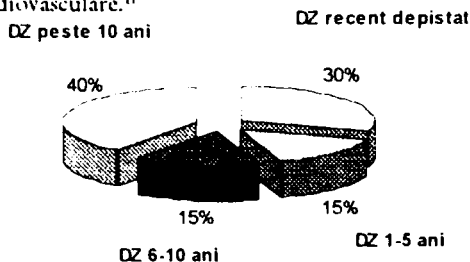


Figura 2 Repartiția bolnavilor în funcție de durata DZ (lotul 1 și 2)

În funcție de stadiul arteriopatiei diabetice după stadializarea Fontaine 65% au fost în stadiul II, 15% în stadiul III și 20% în stadiul IV (Figura 3).

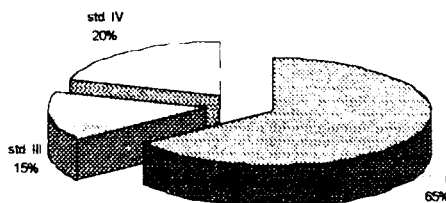


Figura 3. Repartiția bolnavilor în funcție de stadiul arteriopatiei diabetice (lotul 1 și 2)

Ambele loturi au primit tratament hemoreologic 14 zile, care a constat din perfuzii endovenoase cu Dextran 70 alternativ cu Pentoxifilin 200mg/zi. Primul lot (Lot 1) a beneficiat pe lângă tratamentul hemoreologic și de tratament hipolipemizant cu Pravastatin 10mg/zi, timp de 10 zile. Înaintea internării bolnavii n-au primit tratament medicamentos hipolipemizant de cel puțin 3 luni.

S-au determinat și s-au comparat următorii parametri în prima zi și după 10 zile de tratament la cele 2 loturi:

1. colesterolul total
2. trigliceridele
3. fibrinogenul
4. vâscozitatea sanguină
5. transaminazele
6. creatinfosfokinaza

Dozările biochimice ale colesterolului, trigliceridemiei, fibrinogenului, a transaminazelor și a creatinfosfokinazei s-au efectuat în Laboratorul Central al Spitalului Județean cu metode enzimactice standardizate.

Din motive obiective nu s-au putut determina fracțiile LDL- și HDL-colesterol. Vâscozitatea sanguină a fost determinată cu vâscozimetru „Preciss 344” prin metoda Hess Martinet. Valorile normale ale vâscozității sanguine determinate cu această metodă sunt între 32-35cp. Obiectivul principal al studiului a fost efectul acut al Pravastatinului asupra colesterolului total, trigliceridemiei, fibrinogenului, vâscozității sanguine. Ca obiective secundare s-au analizat toleranța preparatului apreciate clinic și biochimic.

Pentru prelucrarea statistică și compararea datelor s-a folosit testul Student, considerând semnificativ $p < 0,05$.

REZULTATE

Valorile inițiale ale colesterolului oscilează între 211-375mg%. Colesterolemia prezintă o scădere semnificativă ($p < 0,001$) la lotul 1 după 10 zile de tratament complex hemoreologic asociat cu Pravastatin (Figura 4). De remarcat scăderea mai importantă în caz de valori inițiale mai mari.

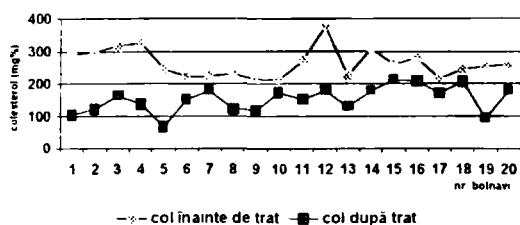


Figura 4. Scăderea colesterolemiei la lotul 1 (tratament hemoreologic + Pravastatin). n = 20, p < 0,001

60% din pacienți în ambele loturi prezintă și hipertrigliceridemie (valori între 164-275mg%). Scăderea trigliceridemieii la lotul 1 este semnificativă (p<0,05) (Figura 5). Și în acest caz scăderea este mai accentuată dacă valorile inițiale au fost mai mari.

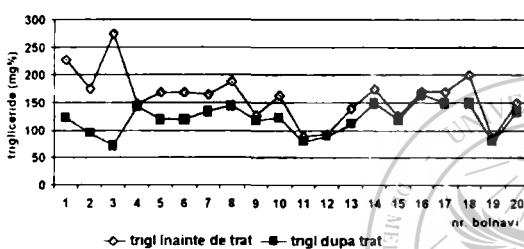


Figura 5. Scăderea trigliceridemieii la lotul 1 (tratament hemoreologic + Pravastatin). n = 20, p < 0,05

În ambele loturi 60% din bolnavi prezintă hiperfibrinogenemie (valori peste 400 mg%) caracteristică diabetului zaharat. Scăderea fibrinogenemieii la lotul 1 este nesemnificativă (p<0,1).

Pe baza vâscozităților sanguine inițiale măsurate la ambele loturi putem confirma și noi existența hipervâscozității în diabetul zaharat de tip 2 asociat cu dislipidemie (valori între 36-54 cp). Vâscozitatea sanguină prezintă o scădere semnificativă (p<0,001) după 10 zile de tratament complex hemoreologic asociat cu Pravastatin (lot 1) (Figura 6).

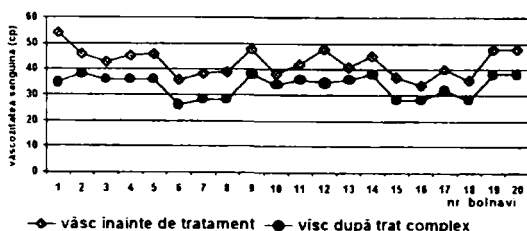


Figura 6. Scăderea vâscozității sanguine la lotul 1 (tratament hemoreologic + Pravastatin) n = 20, p < 0,001

La lotul 2, după tratament hemoreologic în sine scăderea colesterolemiei, a trigliceridemieii și a fibrinogenemieii este nesemnificativă (p<0,1).

Vâscozitatea sanguină prezintă o scădere semnificativă (p<0,005) după 10 zile de tratament hemoreologic la lotul 2 (Figura 7).

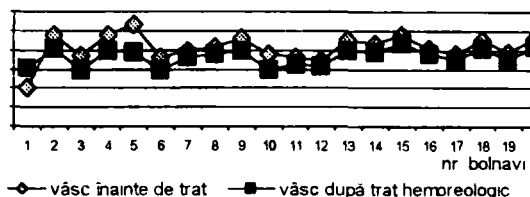


Figura 7. Scăderea vâscozității sanguine la lotul 2 (tratament hemoreologic). n=20, p<0,005

Transaminazele și creatinfosfokinaza n-au prezentat modificări semnificative în cursul studiului.

Toleranța Pravastatinului a fost foarte bună, fără efecte secundare clinice și biologice.

DISCUȚII

Diabetul zaharat se poate considera o boală vasculară din cauza complicațiilor cronice, macro și microangiopatia diabetică.¹¹ Microangiopatia diabetică poate fi prevenită prin controlul riguros al glicemiei.¹⁴ În apariția macroangiopatiei diabetice rol important are dislipidemia diabetică aterogenă, cu următoarele caracteristici: hipertrigliceridemie, creșterea colesterolului total (mai ales a fracției aterogene LDL mic și dens), scăderea HDL colesterolului protectiv și creșterea apolipoproteinei B.¹¹

Riscul cardiovascular al diabeticii este aproape identic cu riscul absolut al bolnavilor cu coronaropatie manifestă. Din aceste considerente recomandările americane indică scăderea agresivă a LDL-colesterolemiei (< 130 mg/dl), a colesterolemiei totale (< 200 mg/dl) și a trigliceridemieii (<150 mg/dl).⁷

Primele modificări în patogeniza aterosclerozei sunt legate de creșterea fracției LDL-colesterolului și de disfuncția endotelială, scăzând sinteza endotelială de NO. Pe baza studiilor clinice și epidemiologice cel mai important factor de risc cardiovascular se consideră creșterea LDL-colesterolului. Statinele scad cel mai eficient LDL-colesterolemia, pe lângă scăderea trigliceridemieii, creșterea HDL-colesterolemiei și ameliorarea disfuncției endoteliale. Tratamentul hipolipemizant cu statine ameliorează vasodilatația dependentă de endoteliu, scade activitatea celulelor vasculare și adeziunea leucocitară, astfel favorizând stabilitatea plăcii ateromatoase.

În literatura de specialitate rezultatele nu sunt concludente în privința influențării fibrinogenemieii de către statine, însă influențează favorabil starea protrombotică.²⁹

Studii multicentrice confirmă scăderea evenimentelor cardiovasculare la bolnavii diabetici în

urma tratamentului hipolipemizant eficient cu statine.^{10,12}

În studiul nostru am urmărit efectele hipolipemizante și hemoreologice acute ale Pravastatinului. După 10 zile de tratament complex, hemoreologie asociat cu 10mg Pravastatin, colesterolemia, trigliceridemia și vâscozitatea sanguină prezintă scăderi semnificative față de valorile inițiale ridicate.

În urma tratamentului hemoreologic în sine numai vâscozitatea sanguină prezintă o scădere semnificativă, dar într-o măsură mai mică față de tratamentul complex. Scăderea fibrinogenemiei este nesemnificativă în ambele loturi.

Statinele, în afară de efecte hipolipemiante, au și efecte pleiotropice: influențarea disfuncției endoteliale, diminuarea proliferării și migrării celulare, influențarea disfuncției plachetare, atenuarea stresului oxidativ, atenuarea procesului de reject la cei cu transplant de cord, influențarea adeziunii moleculare.¹

Aceste caracteristici sunt răspunzătoare de efectele hemoreologice favorabile ale statinelor. Totodată explică faptul, că statinele sunt medicamente nu numai hipolipemizante, ci și antiaterosclerotice, scăzând mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară pe termen lung.⁴

Efectul hemoreologic favorabil al perfuziilor cu Dextran alternativ cu Pentoxifilin se datorează creșterii flexibilității eritrocitare, inhibării agregării eritrocitare (efect antisludge) și efectului antitrombotic prin formarea unui strat molecular protectiv pe suprafața endotelialului și a trombocitelor.¹

CONCLUZII

În arteriopatia diabetică cu dislipidemie deja după 10 zile de tratament complex hemoreologic asociat cu Pravastatin se observă scăderea semnificativă a vâscozității sanguine ($p < 0,001$). Aceasta se datorește efectului hipolipemizant și pleiotrop al Pravastatinului, scăzând semnificativ atât colesterolemia totală ($p < 0,001$), cât și trigliceridemia ($p < 0,05$).

Tratamentul hemoreologic în sine scade semnificativ, dar într-o măsură mai mică vâscozitatea sanguină ($p < 0,005$) după 10 zile de tratament.

Tratamentul complex (hemoreologic+hipolipemizant cu Pravastatin) are efecte net favorabile asupra modificărilor hemoreologice existente în dislipidemiile diabetice.

În arteriopatia diabetică modificările aterosclerotice sunt difuze, plurisegmentare și distale, rareori putem indica reconstrucție arterială. Din acest motiv este important tratamentul hemoreologic combinat în salvarea membrului ischemic.

BIBLIOGRAFIE

- BRASSAI Z, BRASSAI A, PUSKAS A et al - *Hemorheologic treatment in chronic occlusive arterial disease of the lower limbs*, Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery, 2000, 1:14-16
- DI GARBO V, BUONO M, DI RAIMONDO D et al - *Non lipid, dose-dependent effects of Pravastatin treatment on hemostatic system and inflammatory response*, European Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 56:277-284
- GRUNDY SM, BENJAMIN IJ, BURKE GL et al *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*, Circulation, 1999,100:1134-1146
- HOWARD BV - *Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus*, J.Lipid Res, 1997, 28:613-628
- ILTZ JL, WHITE JR - *Clinical management of hyperlipidaemia in diabetes patients*, Diabetes Spectrum, 1998, 11:88-93
- LAAKSO M, LEATO S - *Epidemiology of macrovascular disease on diabetes*, Diabetes Rev,1994, 5:294-315
- NCEI - ATP III, Jama, 2001, 285:2486-2497
- PYORALA K, PEDERSEN TR, KJESKSHUS J et al - *Cholesterol lowering with Simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, Diabetes Care,1997, 20:614-620
- RAUCH U, OSENDE JI, CHESEBRO JH et al *Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid lowering therapy by statins*, Atherosclerosis, 2000, 153:181-189
- SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I et al - *Prevention of coronary heart disease with Pravastatin in men with hypercholesterolemia (The WOSCOP Study)*, N Engl J Med, 1995, 333:1301-1307
- SPANHEIMER ROBERT G - *Reducing cardiovascular risk in diabetes*, Postgraduate Medicine, 2001, 4:33-43
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group - *Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*, N Engl J Med, 1998, 339:1349-1357
- UDVARDY M - *Diabetes and haemostasis*, Diabetologia Hungarica, 1995, 3:5-10
- United Kingdom Prospective Diabetes Study 17 - *A 9-year update of randomized controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus*, Ann Intern Med, 1996,124:136-145

Studiul efectului agenților de comprimare asupra parametrilor farmacotehnologici în cazul comprimatelor de aspirină

Daniela Muntean¹, Zs. Pocsai², R. Botoș³

Stabilirea formulelor de fabricație a medicamentelor este faza cea mai importantă în elaborarea de produse noi. Alegerea corectă, calitativă și cantitativă a excipienților este importantă din punct de vedere al proprietăților farmaco-tehnologice a formei farmaceutice obținute, a proprietăților de biodisponibilitate și de stabilitate dar și din punct de vedere economic. Pentru evaluarea efectelor excipienților au fost studiate mai multe serii de comprimate cu conținut de acid acetilsalicilic, menținându-se constante concentrația principiului activ, masa comprimatelor, procesul de fabricație. Cercetările s-au efectuat pe trei grupe de produs urmărindu-se efectul variației raportului dintre excipienții cu proprietăți de diluare: efectul agenților de lubrefiere, efectul concentrației liantului. În vederea evaluării produșilor obținuți au fost verificați parametrii critici care dau informații despre proprietățile fizice, farmaco-tehnologice și de stabilitate a comprimatelor obținute. masa comprimatelor, dimensiunile, rezistența la rupere, friabilitate, timpul de dezagregare, dizolvarea, determinarea cantitativă a principiului activ. Cuvinte cheie acid acetilsalicilic, excipienți, parametri farmacotehnologici.

Determination of the fabrication formulas of the medicine is the most important phase in the issue of new products. A correct selection of excipients – speaking in quality and quantity terms – is of great importance – from the point of view of the pharma-tehnological properties of the resulted pharmaceutical products. We should also mention the properties of biodisponibility, stability and an economical stand point. In order to evaluate the effects of the excipients many tablet series were studied. They had a certain content of acetylsalicylic acid. The concentration of the active principle, the tablet masse and the making process were maintained constant all the time. The research was made on three groups of products, recording the effect of the variation-relation between the excipients with dilution properties, the effect of lubrication agents, the effect of the substances link concentration. In order to evaluate the resulted products we checked the critical parameters, giving information about the physical, pharma-technological and stability properties of the related tablets: tablet mass, dimensions, resistance to tear (break), friability, desagregation time, dissolution, quantitative determination of the active principle.

Key words acetylsalicylic acid, excipients, pharma-tehnological parameters.

Lucrarea propune o metodologie de lucru care are ca scop alegerea unei formule de fabricație a comprimatelor de aspirină. Sunt verificați anumiți parametri critici din a căror evaluare s-a ales compoziția optimă a comprimatelor, adecvată scopului produs.^{1,2,3,4}

MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetările s-au efectuat pe trei grupe de produs:

- la seriile de comprimate din prima grupă a fost variat raportul între excipienții cu proprietăți de diluare (A)
- la seriile de comprimate din a doua grupă s-a studiat efectul agenților de lubrefiere (B)

-la seriile de comprimate din a treia grupă s-au studiat efectul concentrației liantului (C)

În vederea efectuării studiilor propuse s-au realizat grupe de produs cu un conținut de 100 mg acid acetilsalicilic (AAS)/comprimat, menținându-se constante:

- mărimea comprimatelor
- granulația AAS (160-250 μg)
- procesul tehnologic cu etapele:
 - granularea excipienților cu soluție alcoolică de POLIVIDONĂ;
 - amestecarea granulatului uscat și uniformizat cu AAS;
 - pușarea amestecului cu AEROSIL și lubrifianțul utilizat;
 - comprimarea propriu-zisă;
 - metodologia de control.

Compoziția grupelor de produs studiate (A, B, C) este redată în tabelele I-III.

¹Disciplina Controlul Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

²AESCULAP S.A. Târgu-Mureș

³LEK-PHARMATECH Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență șef de lucrări Dr. Daniela Muntean, Disciplina Controlul Medicamentului, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, str. Gh. Marmecu 38, RO-4300

Tabelul 1 Grupa A

Compoziția (mg)	Seria					
	1	2	3	4	5	6
AAS	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Amidon de porumb	23,00	46,00	69,00	92,00	115,00	120,70
Celuloza microcristalină	97,70	74,70	51,70	28,70	5,70	-
Poliplasdone XL	42,5%	32,5%	22,5%	12,5%	2,5%	-
Polividona	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Aerosil	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Compritol 888-ATO	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
M/comprimat	2,30	2,30	2,30	2,30	2,30	2,30
M/comprimat	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg

Tabelul 2. Grupa B

Compoziția (mg)	Seria					
	1	2	3	4	5	6
AAS	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Amidon de porumb	46,00	46,00	46,00	46,00	46,00	46,00
Celuloza microcristalină	75,5	74,0	72,5	75,5	74,0	72,5
Poliplasdone XL	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Polividona	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Aerosil	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Stearina	-	-	-	1,5	3,0	4,5
Compritol 888-ATO	1,50	3,00	4,50	-	-	-
M/comprimat	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg

Tabelul 3. Grupa C

Compoziția (mg)	Seria					
	1	2	3	4	5	6
AAS	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Amidon de porumb	46,00	46,00	46,00	46,00	46,00	46,00
Celuloza microcristalină	77,0	76,5	76,0	75,5	75,0	74,5
Poliplasdone XL	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Polividona	0,50	1,00	1,50	2,00	2,50	3,00
Aerosil	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Compritol 888-ATO	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
M/comprimat	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg

Tabelul 4

Parametrul studiat	Seria					
	1	2	3	4	5	6
Rezistența la rupere (N)	152	137	110	91	75	62
Friabilitatea (%)	0,06	0,08	0,13	0,20	0,24	0,29
Dezagregarea (min)	3'10"	3'15"	3'05"	3'00"	2'52"	2'56"
Dizolvarea (% AAS dizolvat după 30 min)	87,0	93,0	92,0	96,7	93,8	94,6

Tabelul 5

Parametrul studiat	Seria					
	1	2	3	4	5	6
Rezistența la rupere (N)	127	138	145	113	125	127
Friabilitatea (%)	0,10	0,07	0,05	0,13	0,09	0,09
Dezagregarea (min)	2'30"	3'30"	4'50"	3'00"	3'50"	5'10"
Dizolvarea (% AAS dizolvat după 30 min)	96,0	91,0	83,0	89,3	81,7	78,3

Tabelul 6

Parametrul studiat	Seria					
	1	2	3	4	5	6
Rezistența la rupere (N)	97,3	104,6	110,5	127,0	139,0	158,3
Friabilitatea (%)	0,18	0,13	0,11	0,10	0,06	0,04
Dezagregarea (min)	2'00"	2'05"	2'20"	2'30"	2'50"	3'50"
Dizolvarea (% AAS dizolvat după 30 min)	97,3	98,5	95,7	96,0	93,5	89,8

Pentru alegerea unei formule de preparare, din cele propuse, care să ofere proprietăți optime comprimatelor de AAS obținute, s-au determinat în cadrul fiecărei grupe de produs, următorii parametri: rezistența la rupere, friabilitatea, dezagregarea, dizolvarea, conform Farmacopeei Europene ed. III și Addendum 2001.⁵

Studiul rezistenței la rupere s-a realizat cu ajutorul unui aparat DR. SCHLEUNIGER G.D., rezultatele fiind valori medii exprimate în newtoni.

Friabilitatea se exprimă în termeni de masă pierdută, se calculează în procente din masa inițială și a fost determinată conform prevederilor în vigoare cu un aparat Erweka.

Dezagregarea comprimatelor – metoda A FR X supliment 2001.⁶

Testul de dizolvare stabilește cantitatea de substanță activă dizolvată din comprimat într-un anumit timp. Condițiile experimentale în cazul testului de dizolvare sunt următoarele:

- aparat de dizolvare SR-8-PLUS HANSON-RESEARCH cu șapte cupe, după USP XXV (cap. ASPIRINE).⁷

- viteză de rotație = 50 rot./min.
- temperatura = $37 \pm 0,5$ °C
- mediu de dizolvare = tampon acetat
- timp total de determinare = 30 min.

Determinarea cantitativă a substanței dizolvate s-a realizat printr-o metodă spectrofotometrică cu un aparat JASCO V-530, determinându-se absorbția la $\lambda=265$ nm.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele obținute în cadrul grupelor de produs studiate, privind parametrii farmaco-tehnologici, rezistența la rupere, friabilitatea, dezagregarea, dizolvarea în funcție de excipienții cu efect diluant, lubrefiant și liant adăugați, sunt însumate în tabelele IV-VI.

Se constată următoarele:

1. Creșterea cantitativă de amidon de porumb în compoziția produsului duce la o creștere a friabilității și o scădere semnificativă a rezistenței la rupere a comprimatelor.

Studiile de stabilitate începute pe produsele respective au demonstrat că o cantitate crescută de amidon de porumb accelerează hidroliza AAS datorită probabil conținutului său mare în apă (farmacopeile limitează conținutul în apă al amidonului la max. 15%).

Creșterea cantității de amidon de porumb în compoziția comprimatelor duce la o îmbunătățire a proprietăților de dezagregare și dizolvare (Tabelul I).⁴

2. Pentru etapa următoare a studiului, respectiv efectul lubrefianților s-a ales ca formulă de pornire compoziția B₁ care avea proprietăți optime în punctul de vedere al parametrilor studiați.

Se constată că o creștere a procentului de lubrefiant utilizat duce la o creștere a timpului de dezagregare, în același timp influențând friabilitatea comprimatelor.

Acidul stearic utilizat în aceeași concentrație ca și dibehenatul de glicerină are efecte negative mai accentuate asupra dezagregării și dizolvării, în timp ce proprietățile de lubrifiere sunt aproape egale.

În prezența unei cantități de acid stearic ce variază între 1,5-4,5 mg/comprimat cantitatea de AAS dizolvată după 30 min. variază între 83,0 și 78,3 % în timp ce în prezența Compritolului 888 ATO în aceeași cantitate / comprimat, cantitatea de AAS dizolvată după 30 min. variază între 96,0 și 83,0% (Tabelele II și V).

3. În ceea ce privește efectul liantului (Polividona) din compoziția comprimatelor se poate constata că acestea influențează toți parametrii studiați.¹

Creșterea cantității liantului din compoziție duce la creșterea rezistenței la rupere, scăderea friabilității, mărirea timpului de dezagregare, scăderea cantității de substanță dizolvată (Tabelele III și VI).

CONCLUZII

În ceea ce privește calitatea produsului, atât din punct de vedere al proprietăților de biodisponibilitate – dizolvare, dezagregare – cât și al celor care influențează manipularea produsului – ambalare, transport, depozitare – un rol hotărâtor îl are alegerea judicioasă a excipienților.

Stabilirea corectă a calității și cantității excipienților trebuie să urmărească obținerea unui produs care să prezinte următoarele caracteristici:

- rezistență cât mai mare la rupere
- friabilitate cât mai mică
- timp de dezagregare scurt
- dizolvare într-un procent cât mai ridicat.

Din aceste considerente compoziția cu interesul cel mai mare este compoziția C₁ care întrunește toate calitățile mai sus enumerate și care face în prezent obiectul unui studiu de stabilitate.

BIBLIOGRAFIE

1. AIACHE JM, AIACHE S, RENOUX R - *Initiation a la connaissance du médicament*, 2^{me} ed, Ed MASSON, Paris, 1995.
2. LEUCUȚA S - *Tehnologia formelor farmaceutice*, Ed DACIA, Cluj Napoca, 1995, 150-155.
3. MUNTEAN D, TÖKES B, SUCIU G - *Studiul comparativ al stabilității și vitezei de cedare a acidului acetilsalicilic din comprimate*, Al XI-lea Congres Național de Farmacie 8-10 octombrie 1998, vol de rezumate II, 435.
4. VOLKER B - *Generic Drug Formulation*, 2^{ed} ed BASF, cap 2,3, 1999.
5. ***European Pharmacopoeia 2001, cap 2.9.7, 2.9.8
6. ***FR X + Supliment 2001.
7. ***The United States Pharmacopoeia ed. XXV.

Studiu comparativ a două medicamente antihipertensive: Renitec și Vimapril cu ajutorul monitorizării tensionale pe 24 de ore

Kinga Simon¹, A. Incze², Doina Podoleanu², C. Podoleanu², Réka Kolumban³

Tratamentul hipertensiunii se situează și astăzi printre principalele probleme ale medicinei, folosirea necorespunzătoare a medicației antihipertensive având o serie de complicații majore. Pentru a stabili un dozaj optim al medicației se folosește monitorizarea tensiunii arteriale pe 24 de ore - ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), care ne dă informații despre oscilațiile tensiunii arteriale pe parcursul activității obișnuite. Metoda este de mare folos în cazul comparării eficienței terapeutice antihipertensive - în cazul nostru renitec versus vimapril, prin compararea anumitor parametri furnizați de această metodă (media sistolică- MS, media diastolică- MD, sarcina de presiune sistolică exprimată în procente- PTES, sarcina de presiune diastolică exprimată în procente- PTED) și prelucrate de calculator. În cazul Vimaprilului s-a obținut o scădere mai evidentă a MS și PTED.

Cuvinte cheie: monitorizarea tensiunii arteriale pe 24 de ore în condiții ambulatorii (ABPM), renitec, vimapril.

The treatment of hypertension, today, is one of the most important problems in medicine, the incorrect use of antihypertensive medication could produce a lot of major complications. We are helped by ambulatory blood pressure monitoring to establish an optimal dosage of medication, which gives us information about the variations of blood pressure under usual activity. The method is helpful in comparison of antihypertensive therapeutic efficiency - in our case renitec versus vimapril. In our study we are followed some parameters like, MS- mean systolic, MD- mean diastolic, PTES- systolic percent time elevation, PTED- diastolic percent time elevation, which are analysed by the computer. So in this case we have found a significant decrease of MS and PTED with vimapril.

Key words: ambulatory blood pressure monitoring, renitec, vimapril.

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă cea mai răspândită afecțiune cardiovasculară în masa populației și una dintre problemele cele mai importante de sănătate publică în țările dezvoltate. Incidența HTA este în continuă creștere, iar pe de altă parte HTA este considerat ca factorul de risc major pentru ateroscleroza cu localizare în special coronariană, cerebrală, renală și reprezintă principala cauză de morbiditate și de mortalitate cardiovasculară și generală în majoritatea țărilor industrializate.

Tocmai din aceste considerente este esențială urmărirea bolnavilor cu HTA pe parcursul tratamentului antihipertensiv pentru a evita apariția puseelor hipertensive cauzatoare de numeroase complicații majore. Urmărirea cea mai atentă se poate efectua cu ajutorul monitorizării tensionale pe 24 de ore în condiții ambulatorii - Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). Această metodă oferă o imagine în cifre și grafice a ritmului circadian presional

culegând datele presionale și calculând electronic o multitudine de variabile. ABPM este singura metodă de monitorizare neinvazivă care apreciază atât valorile presionale nocturne cât și modificările de puls și tensiune apărute la trezire sau sub efectul medicației antihipertensive. Deci putem afirma că folosirea ABPM-ului este indicată în ajustarea optimă al tratamentului antihipertensiv, în eliminarea "hipertensiunii de halat alb", monitorizarea hipertensiunii rezistente la tratament, urmărirea hipertensiunii borderline și paroxistice, monitorizarea hipertensiunii din sarcină.¹⁴

MATERIAL ȘI METODĂ

În cursul acestui studiu am urmărit un grup de 16 bolnavi cu HTA esențială stadiul II, neavând alte boli asociate. Ca și tratament antihipertensiv s-a administrat în monoterapie la 8 din pacienți Renitec (Merk Sharp & Dohme) în doză de 2x10mg/zi, iar restul bolnavilor au primit Vimapril (Vimspectrum-România) ca monoterapie în dozaj de 2x10mg/zi. Urmărirea valorilor tensionale s-a efectuat cu ajutorul ABPM-ului. Înregistrările s-au făcut înainte de tratament și în ziua 5 a tratamentului.

¹Clinica Medicală III Târgu-Mureș

²Disciplina Medicină internă II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Studentă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: Simon Kinga, Clinica Medicală III, str Gh. Marincescu nr 1, 4300 Târgu-Mureș

Echipamentul folosit (ABPM-04 MEDITECH) constă dintr-un manometru electronic care captează semnalul oscilator de la artera brahială printr-o manșetă gonflabilă la un procesor cu memorie și de aici la un computer care oferă utilizatorului un număr sporit de grafice și parametri, determinați pe intervale de timp stabilite.

Măsurătorile se realizează într-un interval de 24 de ore. Acest interval este împărțit într-un segment diurn (day-time) sau de activitate (awake) și un segment nocturn (night-time sau sleeptime). În segmentul de timp diurn (7.00-22.00h) pacientul a desfășurat o activitate cotidiană, pasul de măsurare pentru care s-a optat a fost de 15 minute. Intervalul nocturn este cuprins între orele 22.00-7.00 și el include perioada de somn în care valorile tensionale de regulă scad la valori mai reduse. Pasul de măsurare în perioada nocturnă a fost de 30 de minute.

Parametrii urmăriți de noi pentru a aprecia efectul antihipertensiv al Renitecului și Vimaprilului (ambele conținând maleat de enalapril) au fost media sistolică (MS), media diastolică (MD), sarcina de presiune sistolică exprimată în procente (PTES) și sarcina de presiune diastolică exprimată în procente (PTED).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Datele presionale colectate de computer și rămase valide au fost analizate inițial printr-o simplă inspecție vizuală și ulterior apelând la funcțiile statistice din programul livrat de către firma producătoare. Nu am luat în calcul acele determinări care au fost mai mari de 250 mmHg sau mai mici decât 70 mmHg pentru valoarea sistolică și mai mari decât 150 mmHg sau mai mici decât 40 mmHg pentru valoarea diastolică.

Valorea normală a monitorizării automate ABPM este de 135/85 mmHg, această valoare se referă la tensiunea arterială diurnă și este un standard care și-a dovedit caracterul valid pînă în prezent.^{1,9,10}

În tratamentul HTA ușoare și moderate ca tratament de primă linie alături de beta-blocante pot fi reprezentate de medicamentele din grupa inhibitorilor enzimei de conversie (IEC), care acționează prin inhibarea formării de Angiotensina II, și a degradării bradikininei cu rol vasodilatator, prin stimularea sintezei prostaglandinei E2 cu rol vasodilatator și diuretic, inhibarea eliberării de aldosteron, creșterea excreției de sodiu.^{6,7} La nivel central reduc tonusul simpatic și cresc cel parasimpatic, la nivel periferic scad biosinteza și eliberarea presinaptică a noradrenalinei (NE), cresc recaptarea de NE și reduc efectul postsinaptic al calciului;^{6,7} în plus au capacitatea de a induce regresia hipertrofiei ventriculare stîngi.^{8,11} Enalaprilul constituie un cap de serie al acestui grup de medicamente antihipertensive.

Primul parametru urmărit a fost tensiunea sistolică, variațiile sale pe parcurs de 24 de ore. La fiecare bolnav am calculat media aritmetică a tensiunilor sistolice pe 24 de ore înainte și după tratament atît în cazul administrării de Renitec cît și al Vimaprilului. Apoi am

sintetizat media tensiunilor sistolice înainte și după tratament și am ajuns la media sistolică-MS. Tensiunea arterială sistolică reprezintă un parametru de tonicitate, reflectă de fapt punctul maxim al unei unde oscilatorii prin natura sa, înregistrate îndeosebi în arterele mari. Tensiunea sistolică este determinată de volumul de bătaie cardiac, contractilitatea cardiacă și elasticitatea arterelor mari. În cazul administrării de Renitec s-a ajuns de la o valoare a MS de 148,5 mmHg la o valoare de 136,1 mmHg, adică s-a obținut o scădere de 8,34% (p<0,05). La celălalt grup de bolnavi s-a obținut o modificare al MS de la 170,5 mmHg la 139,7 mmHg, adică s-a ajuns la o scădere de 18,04% (p<0,05),

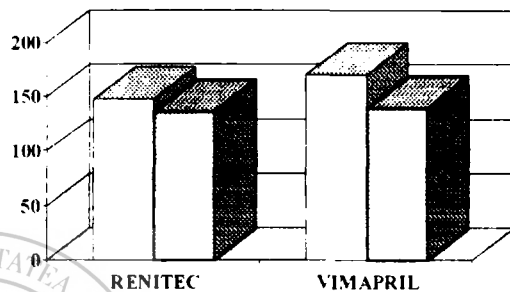


Figura 1. Media sistolică înainte și după tratament (mmHg)

Următorul parametru urmărit este reprezentat de MEDIA DIASTOLICĂ-MD, pe care am calculat luând în considerare tensiunea diastolică la fiecare bolnav, calculând media lor înainte și după tratament, apoi sintetizând aceste valori prin media aritmetică. Tensiunea diastolică este determinată în principal de rezistența periferică a arterelor mici și arteriolelor. În cazul grupului tratat cu Renitec s-a obținut o scădere a MD de la 96 mmHg la 84,2 mmHg, adică o scădere de 12,28% (p<0,05). În cazul bolnavilor sub tratament cu Vimapril am găsit o scădere a MD de la 95,5 mmHg la 82,5 mmHg, adică o modificare cu 13,61% (p<0,05), (Figura 2).

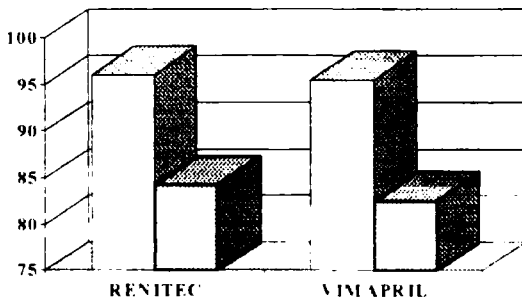


Fig.2. Media diastolică înainte și după tratament (mmHg)

Un alt parametru de tonicitate este sarcina (cronică) de presiune (BP load) exprimată în procente = PTE (Percent Time Elevation). Acest parametru reflectă în procente timpul în care parametrii presionali sistolici și diastolici depășesc o limită aleasă arbitrar, respectiv 140/90 mmHg pe intervalul diurn și 120/80 mmHg pe intervalul nocturn. În caz optim valoarea nu depășește 25% pe 24 de ore. Valori moderat crescute pot conduce la un scor grav al afectării organelor țintă din HTA. Relația cu riscul cardiovascular pe termen lung a fost bine argumentată.^{6,11} La valori ale PTE peste 25% deja au fost găsite modificări ale fundului de ochi - retinopatie hipertensivă grII/III.²³ Din aceste considerente este esențial urmărirea scăderii acestui parametru atât a componenteii sistolice cât și a componenteii diastolice, prin tratament, în vederea ameliorării prognosticului pe termen lung al complicațiilor HTA.

La fiecarec bolnav am urmărit PTES, adică procentul în care tensiunea arterială sistolică a depășit valoarea normală aleasă arbitrar pe parcurs de 24 de ore. S-a calculat media acestor valori înainte de tratament și după administrarea drogurilor. La pacienții tratați cu Renitec s-a ajuns la o scădere de la 80,12% la 50,07%, adică modificarea parametrului cu 37,51%. În cazul celor tratați cu Vimapril s-a obținut o modificare de la 54,75% la 35,55%, o scădere cu 35,02% (Figura 3), în ambele cazuri scăderea a fost semnificativă.

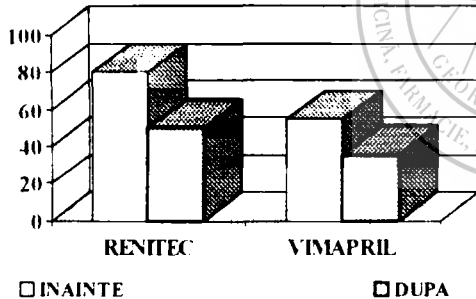


Figura 3. PTES înainte și după tratament (%)

Pentru parametrul PTED (Diastolic Percent Time Elevation), am procedat la fel, acesta reflectând procentul creșterii tensiunii diastolice peste valoarea normală pe parcursul a 24 de ore. După calcularea mediei PTED la toți bolnavii înainte de tratament și după administrarea de Renitec respectiv Vimapril, s-a găsit o scădere cu 38,97% (de la 72,75% la 44,4%), respectiv 60,24% (de la 55,25% la 21,97%) (Figura 4).

În final dacă comparăm efectele obținute prin administrarea celor două medicamente putem observa aproape aceleași modificări a parametrilor cu mici diferențe al MS, PTED în cazul folosirii Vimaprilului, și al PTES în cazul Renitecului (Figura 5).

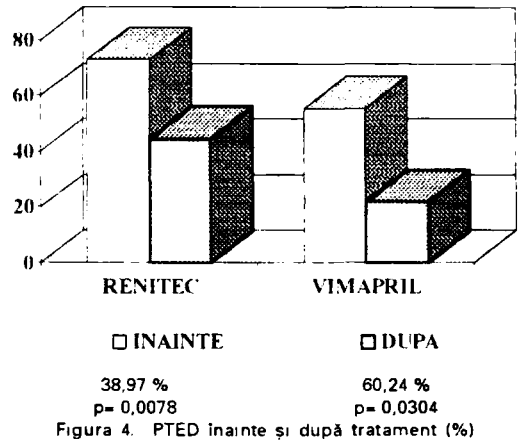


Figura 4. PTED înainte și după tratament (%)

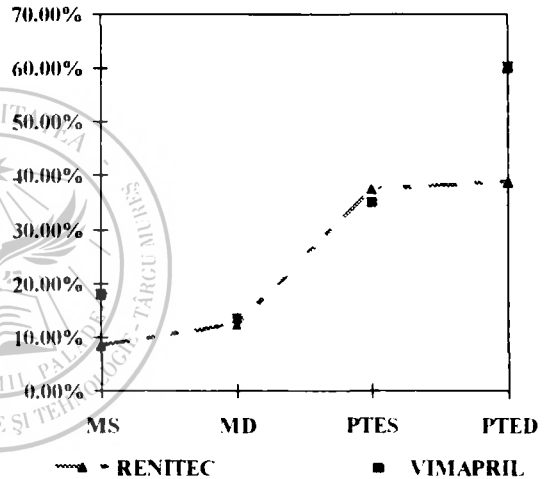


Figura 5. Reprezentarea grafică a efectului terapeutic al celor două medicamente

CONCLUZII

1. ABPM este o tehnică modernă, automată, neinvazivă folosită în aprecierea eficienței terapiei antihipertensive, și ne ajută în compararea medicamentelor antihipertensive.

2. Prin urmărirea parametrilor MS, MD, PTES, PTED am ajuns la o concluzie privind Renitecul și Vimaprilul ca fiind ambele cu eficiență terapeutică asemănătoare asupra bolnavilor cu HTA esențială st. II.

3. Vimaprilul a produs o scădere mai semnificativă a tensiunii sistolice.

4. Privind tensiunea diastolică ambele preparate au avut același efect.

5. Scădere mai evidentă a PTES s-a obținut cu Renitec.

6. Vimaprilul a produs o modificare mai vizibilă a PTED.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRIȚOIU AC – *ABPM-Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale*, 2000, 28-53, 60-70.
2. ANDRIȚOIU A – *Semnificația diagnostică și prognostică a monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale*, Info Medica, 1999, 8:2-9.
3. ANDRIȚOIU A – *Semnificația parametrului BP load în evaluarea severității hipertensiunii* (abstr 212P), Al XXXVIII-lea Congres Național de Cardiologie, 1999, Sinaia.
4. FARSANG CSABA, KÉKES EDE – *Ambuláns vérnyomás monitorizálás a klinikai gyakorlatban*, 1999, 27-50.
5. FURBERG CD, BERTRAM PITT, WINSTON SALEM – *Are All Angiotensin Converting Enzym Inhibitors Interchangeable?* J Am Coll Cardiol, 2001, 6:13.
6. FURBERG CD, HERRINGTON D, PSATY BM – *Class effects, are drugs within a class interchangeable?* Lancet, 1999, 21:34.
7. GHERASIM L – *Medicină internă*, vol 2, Ed Medicala, 2001, 770-772, 861-862.
8. LUZIER AB, FOREST A, ADELMAN M et al – *Impact of angiotensin converting enzyme inhibitor underdosing on rehospitalization rates in congestive heart failure*, Am J Cardiol, 1998, IX:15-21.
9. STAESSEN J, BULPITT CJ, FAGARD R et al – *Reference values for the ambulatory blood pressure and the blood pressure measured at home: a population study*, J Human Hypertension, 1991, 5:355-361.
10. STAESSEN J, O'BRIEN ET, AMERY AK et al – *Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international data base*, J Hypertens, 1994, (suppl 7):1-12.
11. The SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*, N Engl J Med, 1991, IV:6-11.



Polarografia nitronelor.

II. Dependența de temperatură și influența stratului dublu electric în polarografia nitronelor

Gabriela Suci, B Tökés

Unul dintre factorii care influențează comportarea polarografică a nitronelor este temperatura care poate modifica înălțimea (i_p) a treptelor polarografice, parametru caracteristic acestei metode. Coeficientul de temperatură, dar mai bine energia de activare (Q_0) a procesului de transport indică pentru seria nitronelor un curent mixt (de difuziune și cinetic) și arată că reducerea lor polarografică este un proces ireversibil. Acest fapt se confirmă și prin influența stratului dublu electric de la suprafața electrodului, respectiv prin modificarea saltului efectiv de potențial dintre electrod și depolarizant, datele experimentale punând în evidență modificarea potențialului de semiundă odată cu schimbarea capacității stratului dublu în funcție de sensul deplasării potențialului Ψ , al stratului dublu difuz și a potențialului de semiundă $E_{1/2}$, se determină natura și sarcina particulei de depolarizant, care poate fi anion, cation sau o moleculă neutră. Confruntarea datelor experimentale ($E_{1/2}$) cu cele calculate teoretic (Ψ) s-a ajuns la concluzia că la reducerea nitronelor procesul de electrod este ireversibil, potențialul de semiundă modificându-se odată cu schimbarea stratului dublu. Mărimile $E_{1/2}$ și Ψ , se deplasează în sens contrar, ceea ce înseamnă că particulele care se reduc în etapa determinantă de potențial a procesului de electrod au sarcină electrică pozitivă, respectiv molecula este protonată. Cuvinte cheie: proces de electrod, acțiunea temperaturii, strat dublu electric, transformări ireversibile

One from factors influencing the polarographic behaviour of nitrones is the temperature which can modify the height (i_p) of the polarographic waves - a characteristic parameter of this method. The temperature coefficient or better the activation energy of the transport process indicates for the nitrone series a mixed current (both diffusion and kinetic characters) and demonstrates that their polarographic reduction is an irreversible transformation. This fact is confirmed by the influence of double layer at the electrode surface, as well, and by modifying the effective potential jump between electrode and depolarisator, respectively, since the experimental data emphasize modification of the half-wave potential if the double layer capacity is changed. As a function of the shift direction of the Ψ , diffuse double layer potential and of the $E_{1/2}$ half-wave potential the nature and the charge of depolarisator particules (cation or neutral molecule) were determined. By comparison of the experimental data ($E_{1/2}$) with the theoretically calculated ones the authors concluded that at the nitrone reduction the electrode process is irreversible, since the half-wave potential is modified together with the double layer change. The $E_{1/2}$ and Ψ , values modify in the opposite direction demonstrating that the particle reduced in the potential determining step of the electrode process has a positive charge, or the molecule is protonated. Key words: electrode process, temperature effect, double electric layer, irreversible transformations

Într-o lucrare anterioară am prezentat o parte din rezultatele obținute prin studiul polarografic al nitronelor. Continuând această cercetare, am urmărit influența pe care o au și alți parametri asupra comportării electrochimice a azoximetinelor.

Temperatura poate modifica înălțimea treptelor polarografice, unul din principalii parametri caracteristici acestei metode. Pentru un curent de difuziune pur, coeficientul de temperatură are valoarea de 1,6%/K; dacă acest curent este însă de altă natură sau este un curent mixt mărirea coeficientului se modifică

fiind mai mare în cazul unui curent cinetic și mai mic la curentul de adsorbție.¹

Pentru caracterizarea dependenței studiate, în locul coeficientului de temperatură se poate calcula, conform propunerii lui Vleček, și energia de activare (Q_0) a procesului de transport. Pentru această coeficientul de difuziune al depolarizantului (D) se scrie în forma:

$$D = D_0 e^{Q_0/RT} \quad (1)$$

și se înlocuiește apoi valoarea lui în ecuația lui Ilcovič și se obține relația:

$$\lg \frac{i_p}{m^{2/3} t^{1/6}} = \lg \cdot 607 \cdot n c D_0^{1/2} - \frac{1/2 Q_0}{2.3 RT} \quad (2)$$

Din panta acestei drepte se calculează Q_D , mărime care nu depinde de temperatura de lucru și care are o semnificație fizică mai profundă decât coeficientul de temperatură.

Un alt factor care trebuie luat în considerare este stratul dublu electric^{3,6} a cărui influență se datorește următorilor factori:

1. Modificarea saltului efectiv de potențial între electrod și depolarizant

2. Modificarea concentrației ionilor la suprafața electrodului față de concentrația lor în interiorul soluției

3. Adsorbția componentilor din soluție

Pentru că stratul dublu electric acționează asupra transferului de electron efectul lui se manifestă numai în cazul proceselor de electrod care înglobează o etapă electrochimică ireversibilă. Influența acestui strat este luată în considerare formal în ecuația curbei de

$$i = i^0 \exp \left[\frac{an_1 - z}{RT} F \Psi_1 \right] \exp \left[- \frac{n_2}{RT} F \eta \right] \exp \left[- \frac{(1 - \alpha)n_2}{RT} F \eta \right] \quad (3)$$

în care i este densitatea globală de curent, i^0 – densitatea de curent de schimb adevărat, Ψ_1 – saltul de potențial în stratul dublu difuz, $\eta = \psi M - \psi M^*$ – supratensiunea, adică diferența dintre potențialul procesului ireversibil și potențialul aceluiași proces în condițiile de echilibru și care în polarografie se redă prin diferența dintre valoarea potențialului de semiundă al treptei reversibile și a celei ireversibile (măsurate față de un electrod de referință oarecare, de exemplu electrodul normal de hidrogen) și se notează cu $\eta_{1/2}$.

Cel mai simplu se interpretează acele procese de electrod care nu sunt afectate de absorbția electrolitului indiferent, a depolarizanților sau a produșilor reacției electrochimice. Deși astfel de procese ideale nu există, se pot asigura adesea condiții care satisfac cerințele unei asemenea aproximații. Mărimile i și η din ecuația (3) se pot măsura direct experimental, însă saltul de potențial Ψ_1 nu se poate obține nemijlocit. În cazul proceselor catodice complet ireversibile dependența supratensiunii η de potențialul Ψ_1 la densitate de curent constantă se descrie cu ajutorul relației:

$$\Delta \eta \cong \left(1 - \frac{z}{\alpha n_2} \right) \Delta \Psi_1 \quad (4)$$

adică:

$$\Delta E_{1/2} \cong \left(1 - \frac{z}{\alpha n_2} \right) \Delta \Psi_1 \quad (5)$$

în care sarcina z a depolarizantului se ia cu semnul corespunzător. Diferențele $\Delta \eta$ și $\Delta \Psi_1$ au același semn dacă $z/\alpha n_2 < 1$ și un semn diferit dacă $z/\alpha n_2 > 1$. Prin urmare η se deplasează în aceeași direcție ca Ψ_1 la reducerea anionilor și în direcție contrară la reducerea cationilor. ($z \geq n_2$ și $0 < \alpha < 1$). Dacă depolarizantul este o moleculă neutră ($z = 0$) rezultă că:

$$\Delta E_{1/2} \cong \Delta \Psi_1 \quad (6)$$

Valorile potențialului Ψ_1 se pot calcula pe baza teoriei descărcării lente a lui Frumkin¹² care pentru soluțiile de electrolit 1-1, în absența adsorbției specifice este dat de relația:

$$\varphi_0 = \Psi_1 + \frac{1}{C} \sqrt{\frac{2eRTc}{\pi}} \operatorname{sh} \left(\frac{\Psi_1 E}{2RT} \right) \quad (7)$$

în care φ_0 este potențialul de electrod față de potențialul maximului electrocapilar (MEC), C – capacitatea integrală specifică a stratului dublu electric, ε – constanta dielectrică a soluției, c – concentrația globală a electoliților dizolvați.

Maximul electrocapilar se poate determina prin înregistrarea curbelor electrocapilare^{4,5,6} obținute din variația tensiunii superficiale (σ) cu perioada de picurare (t_p) după relația simplificată a lui Gorbussier și Gierst:

$$\sigma = \frac{mg}{2\pi r_c} t_p \quad (8)$$

în care r_c este raza capilare, g – accelerația gravitațională. Pentru că tensiunea superficială nu se poate considera constantă, se va urmări variația perioadei de picurare cu potențialul. Cum $\sigma \sim t_p$, forma și maximul curbei electrocapilare se redă pe baza dependenței $E-t_p$.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru determinări am utilizat un polarograf RADIOMETER POL. 110, asistat de un calculator Intel Pentium II. Electrodul de tip Hg/HgSO₄, K₂SO₄ 1M s-a folosit ca electrod de referință, iar electrodul picător de mercur ca electrod de lucru. Soluția de bază a fost apă-etanol 20% în acid sulfuric 1M. Creșterea temperaturii s-a efectuat cu un ultratermostat U10. Tehnica de lucru este cea utilizată într-o lucrare anterioară.⁷

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Problema dependenței de temperatură ridică la nitron o serie de complicații datorită faptului că în mediul puternic acid în care se lucrează, pe măsură ce se ridică temperatura are loc hidroliza nitroni în compuși activați – fenilhidroxilamină și aldehydă – reacție a cărei viteză crește cu temperatura, astfel că înălțimea treptei polarografice scade (Figura 1). Prin extrapolarea porțiunii înregistrate la temperaturi mai scăzute se pot determina din această curbă valorile de curent care ar corespunde unei anumite temperaturi. Din valorile obținute se calculează ecuațiile corelative corespunzătoare:

$$I. \quad i = (0,1182 \pm 0,0009)T + (2,102 \pm 0,022)\mu A$$

$$n = 6 \quad r = 0,9990 \quad S_0 = \pm 0,019$$

$$II. \quad i = (0,1137 \pm 0,0011)T + (2,543 \pm 0,028)\mu A$$

$$n = 6 \quad r = 0,998 \quad S_0 = \pm 0,020$$

Energia de activare Q_1 se calculează din coeficientul dreptei a se obține din dependența $\lg i_p / (m^{2/3} t_p^{1/6})$ în funcție de $1/T$ după ecuația (2).

Relațiile obținute sunt:

$$I. \quad \lg i = (1023 \pm 30)1/T - (2,77 \pm 0,10)$$

$$n = 6 \quad r = 0,9998 \quad S_0 = \pm 0,0071$$

$$\text{II. } \lg i = (1054 \pm 28)1/T - (2,92 \pm 0,11)$$

$$n = 6 \quad r = 0,998 \quad S_0 = \pm 0,009$$

și din ele se obține $Q_n = 9,36$ kcal/mol respectiv $Q_{1/2} = 9,05$ kcal/mol, valori care corespund unui curent cinetic.

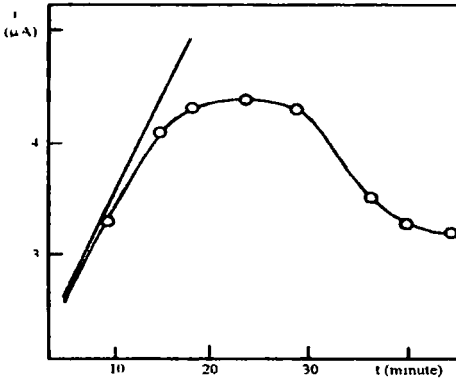


Figura 1. Variația intensității curentului limitat al nitroniei nesubstituite (obținută electrochimic) cu temperatura. $C_{\text{nitronă}} = 1 \cdot 10^{-3} \text{M}$, etanol 20%, H_2SO_4 1N

Din rezultatele prezentate până acum am constatat că reducerea polarografică a nitronelor este un proces ireversibil fapt care se confirmă și prin influența stratului dublu electric respectiv prin modificarea saltului efectiv de potențial dintre electrod și depolarizant.⁴ Se poate stabili în acest mod mecanismul procesului de electrod ținând seama de relațiile 4 și 5. La nitrone se poate aștepta ca particulele care participă la electroreducere să fie neutre, sau lucrând în mediu acid, în urma protonizării, pozitive.⁵ Prin urmărirea confruntarea datelor experimentale ($E_{1/2}$) cu cele calculate teoretic (ψ_1) a contribuit la elucidarea mecanismului de reacție.

Nitronele se reduc pe electrodul picător de mercur la potențiale mai pozitive decât MEC. Pentru a determina poziția MEC în diferite condiții, am înregistrat curbele electrocapilare corespunzătoare din dependența: perioadă de picurare – potențialul electrodului. Potențialul MEC se deplasează treptat spre potențiale mai puțin negative odată cu creșterea conținutului în alcool al soluției de bază. Din date pur polarografice¹ s-a calculat capacitatea integrală a stratului dublu electric pornind de la înregistrarea curentului rezidual în funcție de perioada de picurare la viteză constantă de scurgere a mercurului. Curentul rezidual este suma a doi termeni: un curent faradaic (i_f) foarte slab și curentul de încărcare a stratului dublu electric de la interfața mercur-soluție nou formată (i_c): $i_{\text{rez}} = i_f + i_c$.

$$i_{\text{rez}} = 607 \text{m}^{2/3} t^{1/6} (\Sigma D)^{1/2} c_n + 0,0085 \text{m}^{2/3} t^{1/3} c \Delta E \quad (9)$$

în care ΔE este potențialul de electrod măsurat față de MEC.

Dependența $i_{\text{rez}} t^{1/6} - t^{1/2}$ duce la obținerea unei drepte din a cărei pantă se calculează valoarea C

$$\frac{i_{\text{rez}}}{t^{1/6}} = at^{-1/2} + b \quad (10)$$

$$Q = 0,0085 \text{m}^{2/3} \Delta E C; b = 607 \text{m}^{2/3} / 3 (\Sigma D)^{1/2} c_n \quad (11)$$

$$i_f t^{1/6} = -(0,0553 \pm 0,0016) t^{-1/2} + (0,1483 \pm 0,0059)$$

$$n = 4 \quad r = 0,985 \quad S_0 = \pm 0,003$$

și de aici $C = 0,27 \text{Fm}^2$. Panta aproximativ constantă a curbelor i_{rez} , E, (Figura 2) în intervalul de potențial corespunzător reducerii nitronelor, denotă și constantă aproximativă a capacității C. Cunoșcând parametrii C și potențialul MEC, am calculat variația potențialului ψ_1 în funcție de logaritmul forței ionice a soluției studiate la diferite valori ale lui φ_2 . La potențialele suficient de diferite de MEC și la forțele ionice nu prea ridicate ψ_1 variază linear cu $\lg J$, respectiv cu $\lg \varphi_2$. În această situație formula (7) se poate înlocui cu relația:

$$\psi_1 = 0,090 - 0,058 \lg J + 0,116 \lg \varphi_2 \quad (12)$$

dacă se trece la logaritmul zecimal și se înlocuiesc valorile constantelor. La interpretarea treptelor polarografice $j_s = j_{1/2}$; $i_{1/2}$ - fiind potențialul de semiundă raportat la MEC.

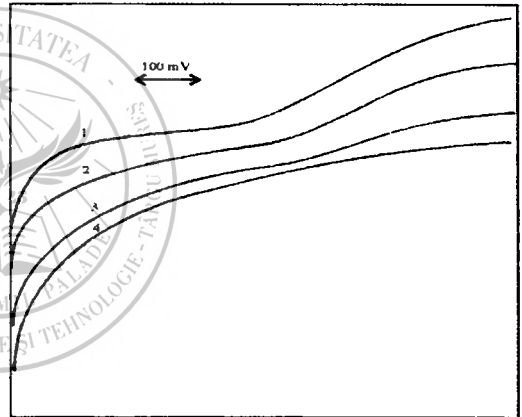


Figura 2. Curbele $i_{\text{rez}} - E$ ale nitroniei nesubstituite, obținută electrochimic, la diferite valori ale lui t : 1, 2,80 s; 2, 0,96 s; 3, 0,50 s; 4, 0,25 s

Tabelul I. Influența forței ionice a electrolitului indiferent asupra potențialului de semiundă al nitroniei sintetizate (MEC=0,880 V)

Lg J	ψ_1 (mV)	$\varphi_{1/2}$ (mV, MEC)	$\Delta \psi_1$ (mV)	$\Delta E_{1/2}$ (mV)
2,00000	172	-300		
1,00000	118	-320	-54	20
1,69897	80	-340	-38	20
0,00000	63	-350	-17	10

Tabelul II. Influența forței ionice a electrolitului indiferent asupra potențialului de semiundă al nitroniei obținute electrochimic (MEC=0,880 V)

Lg J	ψ_1 (mV)	$\varphi_{1/2}$ (mV, MEC)	$\Delta \psi_1$ (mV)	$\Delta E_{1/2}$ (mV)
2,00000	157	-220		
1,00000	116	-300	-43	20
1,69897	75	-310	-39	10
0,00000	60	-320	-15	10

Din relațiile (7) și (12) urmează că odată cu creșterea concentrației electrolitului indiferent ($\Delta \lg J > 0$), presupunând că potențialul MEC nu se modifică apreciabil ψ_1 se deplasează spre valori mai puțin negative ($\Delta \psi_1 < 0$). (Tabelele I și II)

Datele experimentale arată că procesul de electrod este ireversibil², potențialul de semiundă modificându-se odată cu schimbarea stratului dublu electric. Mărimea $\Delta E_{1/2} / \Delta \lg J > 0$, adică potențialele $E_{1/2}$ și ψ_1 se deplasează în sens contrar. Aceasta înseamnă că particulele care se reduc în etapa determinantă de potențial a procesului de electrod, au sarcină electrică pozitivă, respectiv molecula depolarizantului este protonizată.

CONCLUZII

Rezultatele obținute ne-au confirmat afirmațiile din lucrarea anterioară referitoare la natura procesului de electrod și anume:

S-a demonstrat - din influența stratului dublu electric asupra potențialului de semiundă - că procesul de electrod este ireversibil; - sarcina electrică a

particulei, determinantă de viteza reacției de electrod este pozitivă, adică protonul participă la etapa determinantă de potențial a procesului electrochimic.

Variația curentului limită - în funcție de temperatură - pune în evidență faptul că acesta are un caracter mixt cu preponderență cinetică.

BIBLIOGRAFIE

1. DELAHAY P - *Double Layer and Electrode Kinetics*, Interscience, New-York - London - Sydney, 1965
2. FRUMKIN AM, BAGOTSKI V, IOFAZA S et al - *Kinetika elektronykh protsessov*, MGU, Moscva, 1952
3. KÉKEDY L, KÉKEDY NAGY L - *Műszeres kémiai analízis*, Erdélyi Múzeum Egyesület Kiadó, Cluj-Napoca, 1999
4. MAYRANOVSKII SG - *Kataliticheskie i kineticheskie volnyu polarografii*, Nauka Moskva, 1966
5. PARSON R - *Advances in Electrochemistry and Electrochemical Engineering*, vol I, Interscience, New-York, 1961
6. SUCIU GABRIELA - Teză de doctorat: *Studiul polarografic al reacției unor nitroderivați aromatici cu aldehide prin formare de nitrone*, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, 1978
7. SUCIU G, TÓKÉS B - *Polarografia nitronelor I. Stabilirea condițiilor optime de lucru. Analiza polarografică a nitronelor*, Revista de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 2002, 48:232-236



Modalități de tratament chirurgical în pancreatita cronică calcifiantă cu împietruire wirsungiană

C. Copotoiu¹, Sanda Copotoiu², V.Habor¹, A.Mureșan¹,
S.Sorlea¹, B.Moldovan¹, O.Diac¹

Sunt prezentate două cazuri de pancreatită cronică cu împietruire wirsungiană internate în Clinica Chirurgicală nr. 1 în ultimul an: *Observația 1*, de sex feminin, în vârstă de 44 ani, fără antecedente etanolicе, internată cu diagnosticul de pancreatită cronică calcifiantă, împietruire wirsungiană, icter mecanic, prezentând un sindrom algic cronic de etaj abdominal superior, sindrom dispeptic și diaree cu steatoree precum și *Observația 2*, de sex masculin, în vârstă de 32 ani, cu antecedente de alcoolism cronic internat cu diagnosticul pseudochist pancreatic, litiază wirsungiană. Diagnosticul a fost confirmat radiografic, ecografic și tomografic. S-a intervenit chirurgical practicându-se în primul caz: wirsungolitomie, wirsungo-gastrostomie latero-laterală, colecistectomie, coledocotomie, explorarea CBP, drenaj Kehr, iar în cel de-al doilea gastrostomie, evacuarea pseudochistului, wirsungolitomie, wirsungo-jejunostomie latero-laterală. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacienții fiind externați în ziua 12-a și respectiv a 7-a postoperator, în prezent, la 11 și respectiv 8 luni postoperator statusul biologic fiind foarte bun.

Cuvinte cheie: pancreatită cronică, împietruire wirsungiană, wirsungolitomie, wirsungo-jejunostomie

We present two cases of chronic pancreatitis associated with stoning of wirsung duct admitted in our clinic in the last year: First Observation a 44 year old female having no history of alcohol intake, with the diagnosis of chronic calcifying idiopathic pancreatitis, pancreatolithiasis, mechanical jaundice, and the Second Observation, a 32 years old male, with chronic alcohol intake, admitted with the diagnosis of chronic pancreatitis, pancreatic pseudocyst, wirsungolithiasis, both having chronic painful syndrome of the upper abdomen, dyspepsia, diarrhoea with steatorrhea. The diagnosis was confirmed by radiology, echography and by CT-scans.

Both patients underwent surgery: removal of the stones from the wirsung duct, wirsungo-gastrostomy latero-laterally, cholecistectomy, coledocotomy, exploration of the main biliary duct and T-tube draining, in first case, respectively gastrotomy, pseudocyst evacuation, wirsungo-lithotomy, latero-lateral wirsungo-jejunostomy, in the second.

The postoperative course was favorable, the patients being discharged the 12th day and the 7th respectively and at the moment, after 11 and 8 month they are in good condition.

Key words: chronic pancreatitis, stoning of wirsung duct, wirsungo-litotomy, wirsungo-jejunostomy

Pancreatita cronică reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial, datorită incidenței sale crescute: 5-10%_{pop} locuitor¹³, a interesării cu predilecție a persoanelor în decadele de vârstă activă, caracterului invalidant al simptomatologiei, evoluției progresive, puțin influențată terapeutic, precum și datorită prognosticului funcțional și vital rezervat pe termen lung.

Deși 30-70%⁹ dintre pacienții cu pancreatită cronică prezintă calcificări intraglandulare încă din

momentul primului consult de specialitate, împietruirea wirsungiană reprezintă o etapă evolutivă avansată, rar întâlnită în practică.

Tratamentul chirurgical este rezervat cazurilor rebele la tratamentul conservator și cuprinde procedee de decompresie ductală și procedee de exereză glandulară.

Observația 1: Pacienta SM, în vârstă de 42 ani, pensionară, din mediul urban, fără antecedente heredocolaterale și patologice semnificative, cu o anamneză de 5 ani, debut insidios, în absența consumului de alcool, cu dureri abdominale localizate în epigastru și hipocondrul drept, apărute la 2-4 ore postprandial, cu iradiere subscapulară dreaptă și în coloana vertebrală dorso-lombară, cu caracter continuu, declanșate de consumul alimentar, fără identificarea unui aliment

¹Clinica Chirurgicală Nr. 1 Târgu-Mureș, Spitalul Clinic Județean Mureș

²Clinica A.T.I. Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Prof. Dr. Copotoiu Constantin, Clinica Chirurgicală Nr. 1, Spitalul Clinic Județean Mureș, Str. Gh. Marinescu Nr. 50, 4300 Târgu-Mureș.

anume incriminat, ameliorate parțial și temporar de spasmolitice și repaus alimentar, însoțite de grețuri, vărsături, anorexie, refuzul alimentației, scădere ponderală cca 7 kg. în ultimele 6 luni, diaree cu resturi alimentare nedigerate, crampe musculare, epistaxis, gingivoragii, scăderea acuității vizuale.

Cu 7 zile înainte de internare, pacienta acuză apariția icterului muco-tegmentar, însoțit de prurit, emisie de scaune acolice și urini hiperchrome, concomitent cu alterarea progresivă a stării generale.

La internare bolnava prezenta: stare generală influențată, subfebrilitate: 37,6 grade Celsius, inapetență, curbă ponderală descrescătoare, tranzit intestinal prezent pentru gaze și materii fecale-scaune acolice, mișcuni spontane-urini hiperchrome, abdomen deasupra planului xifo-pubian, asimetric, prezentând epigastric o formațiune tumorală de 6/6 cm, cu tegumentele supraiacente destinse. Palpatoric, în epigastru se percepe prezența unei formațiuni tumorale de 6/6/7 cm, ovalară, cu suprafața netedă și contur regulat, elastică, fixă posterior, dureroasă, fără hepatosplenomegalie. Percutoric, formațiunea tumorală prezintă matitate.

Explorarea paraclinică a pacientei a scos în evidență următoarele:

Datele imagistice:

1. Radiografia abdominală pe gol arată: calcifieri grosolane, de talie mare, dispuse în aria pancreatică (Figura 1).

2. Ecografia abdominală precizează: pancreas mărit în volum, în special în zona cefalică, diametrul cefalic de 6 cm, cu contur neregulat, având ecogenitate crescută difuz, cu o zonă transonică de 3/2,5 cm cefalică și numeroase formațiuni hiperecogene cu dimensiuni cuprinse între 22 mm și 3 mm cu con de umbră posterior, situate la nivelul capului, corpului și cozii pancreatice, CBP de 1 cm, nelocuită.

3. Tomografia computerizată obiectivează: pancreas mărit în volum, cu contur boselat, structură inomogenă, cu multiple procese înlocuitoare de spațiu chistice, precum și calcifieri voluminoase la nivelul capului, corpului și cozii pancreatice, fără adenopatii peripancreatice (Figura 2).

După o pregătire preoperatorie adecvată, s-a intervenit chirurgical, intraoperator identificându-se un pancreas mult mărit ca volum, în special cefalic, bombând prin ligamentul gastro-hepatic, prezentând o zonă de fluctuență în treimea superioară cefalică, vezica biliară în tensiune, fără calculi, CBP dilatat: 1 cm. Practicăm colecistectomia, coledocotomia și explorarea CBP, cu pasaj papilar nestânjenit, infirmând coledocolitiaza.

Incizăm zona de fluctuență de la nivelul capului pancreatic, evacuând cca. 250 ml lichid pancreatic de stază brun-cenușiu, apoi explorăm cavitatea interpretată inițial ca fiind un pseudochist, ce reprezenta în fapt canalul wirsung dilatat monstruos, conținând un mulaj calcar de 7/3 cm (aproximativ 10 calculi, cu diametrul între 2,2 și 0,3 cm), pe întreaga sa lungime. După extragerea calculilor, se practică lavajul wirsungian cu

ser fiziologic și drenăm ductul pancreatic principal printr-o anastomoză wirsungo-gastrică latero-laterală cu peretele posterior gastric monoplan, cu fire izolate. Drenajul CPB printr-un tub Kehr și cel subhepatic încheie intervenția chirurgicală (Figura 3). Durata intervenției chirurgicale a fost de 60 de minute.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, aspirația nazo-gastrică fiind suprimată în ziua a V-a, iar în ziua a IX-a se practică colangiografia pe Kehr, ceea ce evidențiază pasajul liber transpapilar a substanței de contrast (Figura 4).

Se îndepărtează tubul Kehr, bolnava fiind externată în cursul aceleiași zile cu recomandări igienico-dietetice și de tratament substitutiv cu Kreon (3 ori 10.000 UI/zi).

La controlul efectuat la 1 lună și 11 luni postoperator, pacienta prezenta o stare generală bună, apetit prezent, absența durerilor, febrei, icterului, diareei și o curbă ponderală în creștere.

Analiza biochimică a calculilor pancreatici evidențiază următoarele: calculi având dimensiunea de 16/11 mm și 12/12 mm, cu o suprafață aspră, cristalină. Prin secționare se pune în evidență centrul gelatinos-verosimil suc pancreatic concentrat, înconjurat de straturi cristaline de 2-4 mm grosime formate din carbonat de calciu și fosfat de calciu dihidrat. (Buletin de Examinare Biochimică nr 198/23.04.2001).

Observația 2: pacientul D.S., în vârstă de 32 ani, din mediul urban, cunoscut consumator cronic de alcool rafinat, peste 50 ml/24 ore, mare fumător, cu o anamneză de cca. 3 ani, cu mai multe internări pentru episoade de pancreatită acută în antecedente, acuzând dureri în etajul abdominal superior cu caracter continuu, declanșate de consumul alimentar și de alcool, cu iradiere în unghiul costo-vertebral stâng, ameliorate de abținere, repaus alimentar, spasmolitice, însoțite de grețuri, vărsături, anorexie, scădere ponderala cca 5 kg în ultimele 6 luni, diaree cu resturi alimentare nedigerate.

La examenul obiectiv: pacient astenic, cu paloare tegumentară, abdomen asimetric deasupra planului xifo-pubian cu o formațiune tumorală de 7/7/6 cm în epigastru și hipocondrul stâng, cu suprafața netedă, contur regulat, fixă posterior, dureroasă, mată percutoric.

Examenul ecografic evidențiază: pancreas cu contur relativ păstrat, vizibil cefalocorporeal, inomogen, prezentând la nivelul corpului o imagine transonică de 13/10 cm cu contur bine definit, C.B.P. de calibr normal, ficat, splină, ecografic normale.

S-a intervenit chirurgical, intraoperator identificându-se un pseudochist pancreatic corporeal, împietruire wirsungiana, practicându-se gastroomie, evacuarea transgastrică a pseudochistului, wirsungolitomie, wirsung jejunostomie latero-laterală pe ansa în omega cu fistula Braun, drenaj subhepatic.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu suprimarea drenajului subhepatic în ziua a 4-a și externare în ziua a 7-a postoperator. La 8 luni de la



Figura 1. Radiografie abdominală pe gol

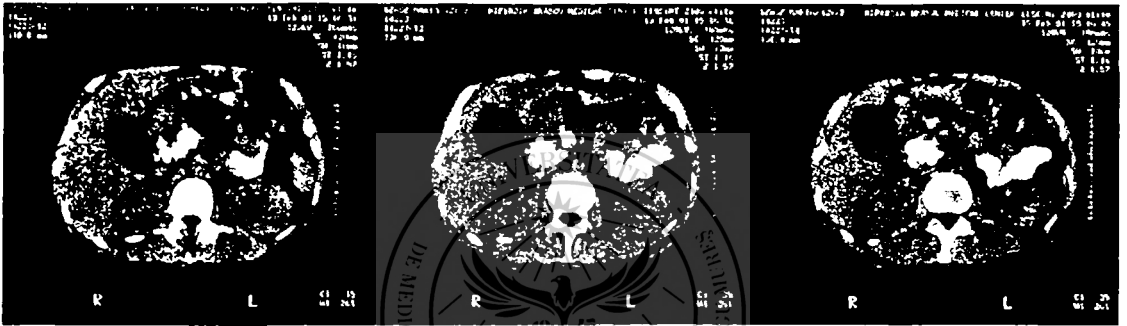


Figura 2. Tomografia computerizată



Figura 3. Schema intervenției chirurgicale



Figura 4. Colangiografie pe Kehr

intervenția chirurgicală pacientul este asimptomatic, statusul biologic fiind mult ameliorat: câștig ponderal de 7 kg, dispariția diareei și a steatoreei.

DISCUȚII

Pancreatita cronică are ca substrat morfolologic un proces inflamator sclerosant cu caracter progresiv, care duce la pierderea parenchimului funcțional și la distorsionarea structurii normale a glandei.⁹ Există 3 forme majore de pancreatită cronică (1986-Clasificarea Sarles):

1. Pancreatita cronică calcifiantă: caracterizată prin prezența de precipitate proteice intraductale sau de calculi în acini sau canale, cu modificări de calibru ale sistemului ductal: stenoze și dilatări.

2. Pancreatita cronică obstructivă: în care dilatarea canalului pancreatic principal este secundară unui obstacol.

3. Pancreatita cronică inflamatorie: manifestată prin fibroză difuză, fără calcificări, caracteristică vârstnicilor.

Incidența și prevalența pancreatitei cronice prezintă o distribuție geografică neuniformă, ce se suprapune cu cea a factorilor de risc major: alcoolismul și malnutriția.⁹ În Europa și SUA incidența este de 5-10/100.000 cazuri noi pe an iar prevalența de 25/100.000 locuitori, 70% dintre cazuri fiind legate de abuzul de alcool.⁹ Consumul zilnic mediu de alcool la pacienții cu pancreatită cronică este de 150-175 g, iar durata expunerii este de 18 ani pentru bărbați și de 11 ani pentru femei.¹³ Sexul masculin este predominant afectat 1,82/1.⁹

Fumatul este un cofactor favorizant. Rolul factorului genetic este unanim acceptat, existând pancreatite cronice familiale, transmise autosomal dominant cu penetranță incompletă.^{13,20} De asemenea, pancreatita cronică este mai frecventă la persoanele cu grup sanguin O(I) și la persoanele cu antigene HLA BW39.^{5,9} Obiceiurile alimentare au de asemenea un rol important, atât în sensul abuzului proteic și lipidic (peste 110 gr/zi), cât și al malnutriției proteino-calorice (sub 80 gr/zi), deficitului de Zn, Cu și Se, implicate în apariția pancreatitei cronice tropicale.²⁰

Alte cauze de pancreatită cronică sunt: afecțiunile biliare - prezente în 27% din cazuri⁹, afecțiunile dismetabolice: hiperlipoproteinemia I, IV și V, hiperparatiroidismul și hipercalemia - responsabile de 1-2% din cazuri, diabetul zaharat, boala ulceroasă, leziunile aterosclerotice legate de vârstă - 4,2% dintre vârstnicii de 70 ani și 16,7% dintre cei de 90 ani prezintă leziuni de pancreatită cronică.^{9,13,20} Cu toate acestea, în aproximativ 15% din cazuri nu se poate incrimina nici unul dintre acești factori, pancreatita cronică idiopatică reprezentând cea mai frecventă formă de pancreatită calcifiantă nonalcoolică în SUA.^{9,13}

Calculii pancreatici sunt alcătuiți în proporție de 95% din calcită, dispusă în jurul unui "miez" organic reprezentat de proteine: proteina calculilor pancreatici 0,15% și polizaharide.⁹

Durerea reprezintă simptomul cardinal al pacienților cu pancreatită cronică, localizată în

epigastru, cu iradiere posterioară în coloana dorso-lombară, cu caracter continuu, surdă, deseori zilnică, exacerbată precoce postprandial sau după consumul de alcool, având o durată de peste 24 ore, ameliorată de poziția în cocoș de pușcă, accentuată de decubitul dorsal (Figura 5).

Este absentă în 16-23% dintre pancreatitele cronice, majoritatea nonetanolice.²⁰ Malabsorbția apare când pierderea de parenchim funcțional depășește 90%. Scăderea secreției lipazice o precede pe cea proteolitică, steatoreea precedând azotoreea. Concomitent se reduce și adsorbția vitaminelor liposolubile cu: coagulopatie (K), osteomalacie (D), neuropatie (E), scăderea acuității vizuale (A) și apariția de dermatite (acizii grași esențiali).

Diagnosticul de pancreatită cronică este confirmat de explorarea paraclinică ce cuprinde investigații biochimice: uzuale-nespecifice și teste funcționale pancreatice ce obiectivează insuficiența pancreasului exocrin atât cantitativă cât și calitativă: volumul sucului pancreatic, secreția de bicarbonat, bentiromide-test, testul NBT-PABA, etc, precum și investigațiile imagistice reprezentate de:

1. Radiografia abdominală pe gol: pune în evidență calcificări în aria pancreatică la 30-70% dintre pacienți cu o specificitate de 95%^{9,20};

2. Ecografia abdominală: evidențiază leziunile de pancreatită cronică cu o sensibilitate de 60-70% și o specificitate de 90%, fiind utilă și pentru diagnosticul afecțiunilor asociate hepato-biliare, retroperitoneale²⁰ etc.

3. Tomografia computerizată reprezintă cea mai utilă investigație imagistică, având o sensibilitate de 75-90% și o specificitate de 95-100%.²⁰ În funcție de severitatea leziunilor există 5 stadii evolutive LESS: normal, echivoc, ușor, mediu, moderat, marcat.²⁰

4. Colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică prezintă avantajul vizualizării directe a sistemului ductal

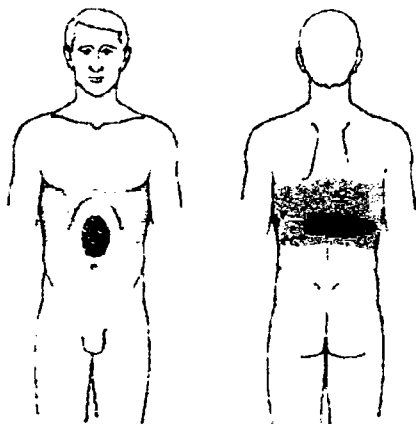


Figura 5. Localizarea durerii, simptom cardinal al pacienților cu pancreatită cronică

și posibilitatea efectuării de manopere terapeutice concomitente.

5. Alte investigații: scintigrafia pancreatică cu seleniu, RMN cu valoare limitată, calcifierile neproducând semnal, angiografia, utilă mai ales în stadiul de complicații: chiste, anevrisme, hemoragii, hipertensiune portală.

Etapa I.	(+) Tratament	ECO ↓	(-) sau nedeterminat
Etapa II.	(+) Tratament	Tomografie computerizată ↓	(-) sau nedeterminat
Etapa III.	(+) Tratament	ERCP ↓	(-) sau nedeterminat
Etapa IV.	(+) Tratament	Teste funcționale pancreatice	

Tabelul 1. Algoritmul decizional

Obiectivele terapeutice sunt: combaterea durerii, substituția enzimatică, drenajul sistemului ductal pancreatic prin mijloace endoscopice sau chirurgicale și îndepărtarea chirurgicală a țesutului pancreatic cu modificări ireversibile.

În ultimii ani, un număr tot mai mare de cazuri tind să fie rezolvate prin metode miniinvasive endoscopice: asocierea litotriției extracorporeale ESWL cu sfincterotomie pancreatică și extragerea calculilor wirsungieni pe cale endoscopică prin ERCP a fost încununată de succes la 30-75% dintre bolnavi,^{1,2,7,8,10,11,12,14,15,16,17,18,19} având și avantajul de a fi reproductibilă, indicațiile chirurgiei clasice restrângându-se progresiv. Tratamentul chirurgical cuprinde 2 mari categorii de intervenții: intervenții de drenaj al sistemului ductal: sfincterotomia transduodenală, pancreato-jejunostomia termino-laterală Du Val-Leger, pancreato-jejunostomia latero-laterală Puestow³, pancreato-gastrostomia terminolaterală Rodney-Smith și pancreato-gastrostomia latero-laterală și intervenții de exereză: pancreatectomia distală limitată 40-80%, pancreatectomia distală radicală 80-95%, pancreatectomia totală, duodenopancreatectomia cefalică Whipple sau duodenopancreatectomia totală. Tehnica laparoscopică poate fi utilizată pentru drenarea pseudochistelor pancreatice: pseudochisto-gastrostomie, dar se pot realiza și intervenții de mai mare amploare: pancreato-jejunostomia latero-laterală³, nu însă de rutină. Transplantul pancreatic rezolvă problema insuficienței pancreatice exo- și endocrine după rezecțiile extinse.

Pacienții cu pancreatită cronică au o speranță de viață mai redusă decât cea a populației generale, cu un exces de mortalitate de 30% la 20 de ani.¹³ Dar mai puțin de 20% dintre decese sunt direct imputabile pancreatitei cronice, restul fiind cauzate de complicațiile alcoolismului și tabagismului: cancerle digestive și respiratorii, complicațiile diabetului zaharat, complicațiile cirozei hepatice etanolice. Rata de transformare malignă a pancreatitei cronice este de 3,1-

4%^{6,13}, 59% dintre pacienții cu cancer pancreatic având un istoric de pancreatită cronică.²¹

CONCLUZII

1. Pancreatita cronică este o afecțiune cu un important impact socio-economic datorită incidenței sale crescute: 5-10/100.000 locuitori, interesării persoanelor aflate în decadele de vârstă activă, caracterului progresiv al evoluției și dificultăților terapeutice;

2. Consumul de alcool este cauza majoră a pancreatitei cronice, însă 15% din cazuri sunt idiopatice în ciuda metodelor moderne de diagnostic;

3. Tratamentul endoscopic al pancreatitei cronice cu wirsung dilatat este considerat de primă intenție, chirurgia convențională adresându-se doar cazurilor nerezolvabile pe cale endoscopică sau celor recurente;

4. În pancreatitele cronice cu wirsung dilatat, procedeele de drenaj sunt de elecție datorită tehnicii facile, mortalității perioperatorii mici și rezultatelor funcționale bune postoperatorii;

5. Pancreatectomia distală este indicată în pancreatitele cronice focale distale, frecvent posttraumatice, în timp ce pancreatectomia totală va fi rezervată doar cazurilor atent selecționate, deoarece beneficiile rezecției sunt anulate de deficiențele metabolice severe postoperatorii și de mortalitatea perioperatorii ridicată pentru o afecțiune benignă;

6. Anastomoza pancreato-gastrică latero-laterală este o alternativă de luat în considerare la pancreato-jejunostomie, datorită tehnicii facile, posibilității realizării unui drenaj larg al ductului pancreatic principal, materialului bun de sutură, rezultatele tardive postoperatorii urmând a fi urmărite în continuare.

BIBLIOGRAFIE

- ADAMEK HA, JAKOBS R, BUTTERMANN A - *Long term follow-up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with ESWL*, Medizinische Klinikum der Stadt Ludwigshafen, 1999, 45:402-405.
- ADAMEK HE, BUTTERMANN A - *Value of ultrasound guided piezoelectric shock wave lithotripsy in the treatment of pancreatic stones*, Medizinische Klinikum der Stadt Ludwigshafen, 1999, 20:66-69.
- ARNAUD JP, CERI S, TUECH JJ - *The role of pancreato-jejunostomy in the treatment of chronic pancreatitis*, Fr J de Chirurgie, 1997, 134:286-290.
- BULIGESCU L - *Tratat de hepatogastroenterologie*, vol II, Ed Medicală Amaltea, 1999, București.
- CHEVALLIER B, CAVELIER B, MARTIN B et al - *Pancreatite chronique familiale. Etude genetique dans deux familles*, Gastroenterol Clin Biol, 1982, 6:596-597.
- COPOTOIU C, HAVOR V, SORLEA S et al - *Pseudochist pancreatic rezolvat pe cale laparoscopică*, Al III-lea Congres National de Chirurgie Laparoscopica, 2001.
- CRAIGIE JE, ADAMS DB, BYME TK - *Endoscopic electrohydraulic lithotripsy in the management of pancreatobiliary lithiasis*, Surg Endosc, 1998, 12:405-408.
- FURUKAWA T, KOONASHI, YAMAO K - *Intraductal ultrasonography of the pancreas: development and clinical potential*, Endoscopy, 1997, 29:561-569.
- GRIGORESCU M, LENCU M - *Bolile cronice ale pancreasului*, Ediția I-a. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1990.

10. HOLST T, GRILLE W, ASBECK F – *Endoscopic therapy of pancreatic effusion caused by chronic pancreatitis*. Zeitschrift fur Gastroenterol, 1998, 36:893-896.
11. HOWELL DA – *Pancreatic stone - treat or ignore?*, Canadian J Gastroenterol, 1999, 13:461-465.
12. MACHIKI Y, NIMURA Y, KAMIYA J – *Clinico-pathologic study on pancreatic cancer associated with pancreatic stones*, International J Pancreatol, 1997, 22:187-191.
13. MULHOLLAND MW – *Chronic pancreatitis. Surgery, scientific principles and practice*, II Edition, Ed Lippicott-Raven Publishers, New-York, 1999.Y
14. PAVONE P, LAGHI A, PANEBIANCO V – *Colangiopancreatografia con risonanza magnetica, tecnica, indicazioni e risultati clinici*. Radiol Med, 1997, 94:632-634.
15. PELLICER BATISTA F, FERNANDEZ PEREZ FJ, MARTIN GUERRERO J – *Endoscopic pancreatic stent drainage improves pain in chronic pancreatitis*, Rev Esp Enfenn Dig, 1998-1999, 1:23-32.
16. ROSEANO M, POZZETTO B, BARUTTA L – *Treatment of chronic pancreatitis today - considerations on 133 observed cases*, Ann Ital Chir, 1997, 68:675-684.
17. SCHMAL Z, GREEN J – *Therapeutic pancreatic endoscopy*. Endoscopy, 1999, 31:88-94.
18. SUGA T – *Non-surgical treatments of chronic pancreatitis*, Japan J Gastroenterol, 1999, 74:105-111.
19. SUGA T, KAWA S, HORIUCHI D et al – *Endoscopic pancreatic sphincter balloon dilation for effective retrieval of pancreatic duct stone*, Japan J Gastroenterol and Hepatol, 2001, 15:220-224.
20. VAY LIANG WG, GARDNER JD, BROOKS FP et al – *The exocrine pancreas, biology, pathobiology and diseases*, Ed Raven Press, New-York, 1986.
21. WAKASUGI W, FUNAKOSHI A, IGUCHI H – *Pancreatic carcinoma associated with chronic pancreatitis*, Internal medicine, 1999, 38:951-956.



Empiem pleural acut bilateral complicat cu fistulă pleuro-esofagiană dreaptă și abces mediastinal posterior gigant

R.M. Cotulbea¹, F. Calotă¹, A. Dobrinescu¹, I. Mîndrilă¹, H. Pârvănescu³, Rodica Dilof¹, Violeta Bobia⁴, Aristida Georgescu⁵, D. Grecescu¹, A. Săftoiu⁶, Elena Ruxandra Cotulbea⁷

Raportăm cazul unui pacient de 15 ani internat în Clinica de Chirurgie Toracică cu stare septică și insuficiență respiratorie produse de un empiem pleural acut bilateral instalat după o angină acută eritematoasă. Se practică sub acoperire antibiotică, drenaj pleural bilateral prin pleurotomie a minima. Evoluția ulterioară se agravează prin apariția unei fistule pleuro-esofagiene drepte ce a impus gastrostomie cu sondă Pezzer, cu scopul dublu de a pune în repaus esofagul și a permite alimentarea bolnavului. După o scurtă perioadă de afebrilitate și stare generală ameliorată, constituirea unui abces mediastinal posterior gigant obiectivat imagistic (Rx și CT) impune de urgență intervenția chirurgicală majoră pentru evacuarea colecției purulente mediastinale și drenajul mediastinului prin toracotomie axilară dreaptă. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă sub antibioterapie și drenaj pleuro-mediastinal, starea generală ameliorându-se rapid prin remiterea mediastinitei și empiemului. Investigațiile efectuate (esofagoscopia și esogografia baritată) au arătat cicatrizarea leziunilor parietale esofagiene și tranzit esofagian normal, bolnavul reluându-și alimentarea pe cale naturală, gastrostomia fiind desființată.

Cuvinte cheie empiem pleural acut bilateral, fistulă pleuro-esofagiană dreaptă, abces mediastinal posterior, gastrostomie, evacuarea abcesului mediastinal prin toracotomie dreaptă

We report the case of a 15 years old patient income with sepsis and respiratory insufficiency produced by a bilateral acute pleural empyema following an erythematous acute angina being hospitalized in the Thoracic Surgery Clinic. Bilateral pleural drainage by a minima pleurotomy is performed under antibiotic protection. Further evolution is worsened by a right pleuro-esophagyan fistula which determined Pezzer probe gastrostomy for a double aim, namely to repause esophagus and allow the patient to be fed. After a short feverless period and a favourable evolution a giant posterior mediastinal abscess imagistically revealed constitutes which imposes an urgent major surgical intervention to remove mediastinal purulent content and to clear mediastinum by right axillary thoracotomy. Postoperative evolution got better under antibiotics and pleuro-mediastinal drainage. Investigations performed by us (esophagoscopy and baric esophagography) showed esophagian parietal lesions scaring and normal esophagian transit; the patient was naturally fed and gastrostoma was removed.

Key words: bilateral acute pleural empyema, right pleuro-esophagyan fistula, posterior mediastinal abscess, gastrostomy, mediastinal abscess drainage by right thoracotomy.

Asocierea empiemului pleural acut cu fistulă pleuro-esofagiană și mediastinită acută este rar întâlnită în practica medicală.^{1,4,6} Procesele infecțioase oro-faringo-maxilo-faciale și dentare joacă un rol primordial în mecanismul etiopatogenic al majorității infecțiilor mediastinale acute și a empiemelor pleurale, propagarea infecției făcându-se pe cale hemato-limfatică și de-a lungul fasciilor cervicotoracice, facilitată de presiunea negativă intratoracică, respirație și gravitație.^{7,13,14,15}

Diagnosticul ferm al acestor supurații pleuro-mediastinale se face prin coroborarea datelor obținute prin anamneză și examenul clinico-paraclinic,

un rol deosebit de important avându-l examenul computer-tomografic toracic.^{8,9,11} Conduita terapeutică logică este drenarea colecției pleuro-mediastinale sub acoperirea antibioticelor.^{2,5,8,10} Rata mortalității este ridicată (40%).^{2,9}

PREZENTAREA CAZULUI CLINIC

Pacientul C.A. în vârstă de 15 ani din comuna Daneți, Județul Dolj, este transferat în Clinica de Chirurgie Toracică a Spitalului Clinic Județean nr.1 Craiova în data de 4 ianuarie 2001 (F.O. nr 364/12) prin transfer din Clinica de Pneumoftiziologie a Spitalului Clinic nr.3 Craiova, cu diagnosticul de empiem pleural acut drept, insuficiență respiratorie acută și stare septică foarte gravă.

Din anamneză reținem că debutul bolii actuale a avut loc după expunerea la intemperii și frig în data de 23.12.2000, manifestându-se prin disfație, febră, stare generală alterată, motiv pentru care pacientul se internează pe 29.12.2000 în Clinica de Boli Infecțioase

¹Disciplina de Chirurgie Toracică, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

²Clinica Chirurgie III, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

³Clinica Chirurgie Plastică și Reparatrice, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

⁴Laborator Radiologie, Spital Clinic Județean nr.1 Craiova

⁵Clinica A.T.I., Spital Clinic Județean nr.1 Craiova

⁶Clinica Medicală I, Spital Clinic Județean nr.1 Craiova

⁷Studentă, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

– secția pediatrie a Spitalului Clinic nr.3, stabilindu-se diagnosticul de faringoamigdalită acută eritematoasă, și administrându-se antibiotice (Penicilină, Gentamicină, Biseptol). Examenul de laborator evidențiază L=15500, glicemie-127 mg%, uree-50mg%, VSH-12mm/1h; 30mm/2h.

Starea generală continuă să se degradeze datorită unei pleurezii purulente acute drepte (Figura 1), motiv pentru care cu suspiciunea de empiem pleural bacilar drept este transferat în Clinica de Pneumoftiziologie a aceleiași spital. Examenul bacteriologic al lichidului pleural obținut la puncție evidențiază prezența pneumococului, iar hemocultura prezintă stafilococul patogen motiv pentru care medicul curant transferă bolnavul în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Județean nr.1 Craiova.

Examenul clinic la internare evidențiază: stare generală alterată, facies vultuos, astenie accentuată, dispnee cu polipnee marcată, dureri toracice bilaterale, bronhopioree fetidă, febră (39,3 grC), frisoane. Murmurul vezicular și vibrațiile vocale sunt abolite în jumătatea inferioară a ambelor hemitorace unde prezintă matitate. TA sistolică este de 90 mmHg, iar pulsul radial tahicardic (110/min). Deglutiția este normală.

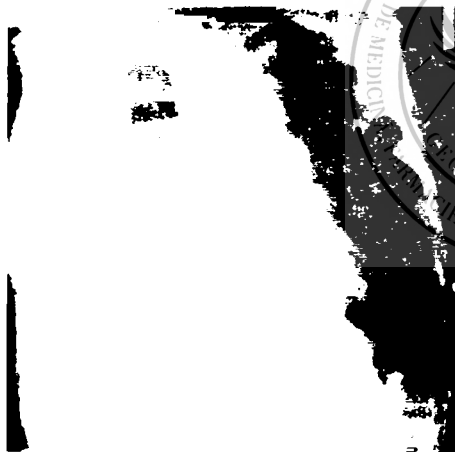


Figura1. Empiem pleural drept. Radiografie pleuro-pulmonară frontală

Examenle paraclinice efectuate au evidențiat:

-exame de laborator: Hb-12,60gr%, L-12000, VSH-25mm/1h și 47mm/2h; hemocultura- stafilococ patogen; examenul de urină a relevat prezența albuminuriei și leucocituriei, rare hematii și epitelii plate și frecvent mucus.

-radiografia toraco-pleuro-mediastino-pulmonară la internare (Figura 2) prezintă opacitate de tip lichidian la nivelul jumătății inferioare a ambelor hemitorace și o discretă lărgire a mediastinului la nivelul butonului aortic.



Figura 2. Piopneumotorax drept și empiem pleural stâng. Radiografie pleuro-pulmonară frontală

-examenul O.R.L. stabilește pe baza datelor oferite de examenul clinic și radiologic, diagnosticul de rinosinuzită maxilară bilaterală supurată acută.

-puncțiile pleurale efectuate bilateral evacuează puroi în dreapta (ex. bacteriologic repetat – peptostreptococ, bacteroides, streptococ α hemolitic și streptococ β hemolitic, BK absent) și lichid serocitrin steril în stânga, și apoi purulent (streptococi α și β hemolitici).

Cu diagnosticul de empiem pleural acut drept, se efectuează prin pleurotomie a minima drenaj pleural aspirativ și se instituie tratament inițial cu penicilină, gentamicină și apoi cu cefalosporine (fortum, medocel, monocid) asociat cu vitamine C, B1, B2, soluții glucozate și de bicarbonat de sodiu, aminoplasmal, sânge izogrup și izoRh, și spălături pe tubul pleural cu soluție de betadină și cloramină.

Transformarea purulentă rapidă a lichidului pleural stâng a impus drenajul cavității pleurale prin pleurotomie a minima.

Constituirea unei fistule pleuro-esofagiene drepte obiectivată prin evacuarea pe tubul de dren a unor alimente lichide ingerate (lapte) și a soluției de albastru de metilen administrată per os ne-a determinat să efectuăm de urgență în 28.01.2001 (CO nr. 21) gastrostomie cu sondă Pezzer în scopul punerii în repaus a esofagului și alimentației bolnavului. Postoperator evoluția cunoaște o ameliorare pasageră, colecțiile pleurale remițându-se însoțite de reexpansionarea ambilor plămâni. Ulterior starea generală se agravează rapid, bolnavul devenind rapid febril, adinamic, dispneic, acuzând dureri la baza gâtului, toracice retrosternale și paravertebrale, sughiț, disfagie și senzație de vomă.

Radiografia toraco-pleuro-mediastino-pulmonară (nr. 673) din 07.02.2001 relevă hidropneumotorax minim laterobazal drept și lărgirea opacității mediastinale superioare la stânga, cu amprentă pe

conturul stâng a traheei și lărgirea opacității mediastinale inferioare la stânga cu dublarea conturului stâng al cordului (Figura 3). Diagnosticul radiologic – mediastinită acută.

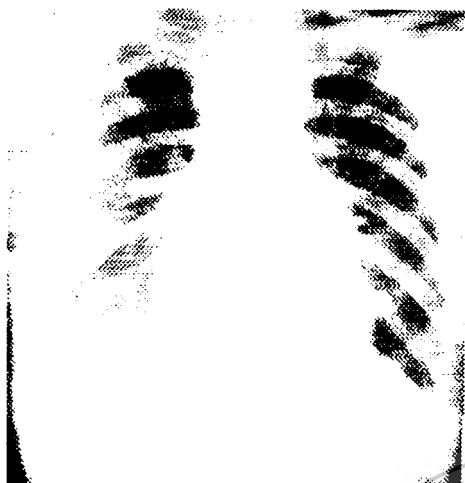


Figura 3. Mediastinită. Radiografie pleuro-pulmonară frontală

Tomografia computerizată toracică (buletin CT nr. 613 / 09.02.2001) evidențiază mediastin lărgit și deformat în regiunea posterioară cu aspect neomogen cu bule de gaz prezente (Figura 4). Trahee, esofag și cord deplasate și comprimate prin prezența masei lichidiene mediastinale; colecție minimă hidro-aerică pleurală închistată postero-bazal bilateral.

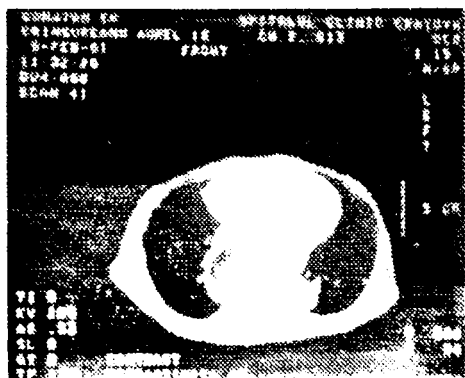


Figura 4. Absces mediastinal. Imagine CT

Cu diagnosticul de absces mediastinal posterior voluminos stabilit pe baza datelor clinico-imagistice se intervine chirurgical prin toracotomie axilară dreaptă sub anestezie generală cu IOT în data de 09.02.2001 (C.O nr. 35) constatându-se simfiză pleurală

generalizată laxă și pahipleurită viscerală întinsă. După eliberarea totală a plămânului apare pleura mediastinală mult îngroșată care bombează în întregime predominant în regiunea mediastinului posterior datorită unei colecții purulente mediastinale obiectivată prin puncție. Se incizează pleura mediastinală la nivelul mediastinului posterior pe toată înălțimea ei, deasupra și sub crosa venei azygos, evacuându-se prin aspirație o cantitate de 700 ml puroi galben nemirositor, după care se debridează digital mediastinul și se spală cu soluție de betadină mediastinul și cavitatea pleurală. Se practică decorticare pulmonară Fraser-Gurd și se drenează mediastinul cu un tub de cauciuc multiperforat iar cavitatea pleurală cu două tuburi multiperforate prin care s-a efectuat postoperator irigare mediastino-pleurală cu soluție de betadină. Toracele se închide în planuri anatomice. Examenul bacteriologic repetat al lichidului pleuromediastinal evidențiază stafilococ aureu hemolitic și streptococ nehemolitic.

Evoluția postoperatorie sub tratament complex cu cefalosporine, reechilibrare metabolică, hidroelectrolitică, acidobazică și vitamine C, B₁, B₆, este favorabilă, starea generală ameliorându-se rapid odată cu remisia sepsisului pleuro-mediastinal, drenajul cavității pleurale fiind suprimat la 3 săptămâni iar cel al mediastinului la 4 săptămâni. Esofagoscopia (nr. 291/06.03.2001) nu arată modificări patologice parietale ale organului iar radiografia standard toraco-pleuro-mediastino-pulmonară și esofagografia baritată efectuată în 07.03.2001 relevă opacitate mediastinală normală și o mică colecție lichidiană pleurală laterobazală dreaptă, tranzitul esofagian fiind normal (Figura 5, Figura 6).



Figura 5. Radiografia pleuro-pulmonară frontală la externare



Figura 6. Esofagografie baritată. Aspect normal

Bolnavul reia alimentația pe cale naturală fără probleme, fapt ce a impus desființarea gastrostomei.

Se externează vindecat chirurgical după 75 zile de spitalizare. Controalele periodice clinico-imagistice efectuate ulterior nu au evidențiat modificări ale tranzitului esofagian sau modificări toracopleuro-mediastinopulmonare.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Empiemul pleural acut secundar unor focare de infecții dentare orofaringiene sau ale sinusurilor maxilare este frecvent întâlnit, calea de propagare fiind cea hemato-limfatică.^{1,8} Evoluția spontană a empiemului acut spre complicații severe precum mediastinita și fistula pleuro-esofagiană este posibilă, incidența acestora fiind totuși scăzută. Factorii determinanți incriminați sunt: statusul biologic al bolnavului, prezența unor tare organice, virulența florei microbiene, momentul stabilirii diagnosticului pozitiv și al aplicării unui tratament complex corespunzător.^{1,4,8} Conduita terapeutică a empiemului pleural acut este bine codificată și constă în tratament medicamentos cu antibiotice cu spectru larg pe baza antibiogrammei, corectarea dismetabolismelor proteice și glucidice, a dezechilibrelor hidroelectrolitice și acido-bazice, vitaminoterapie, la care se asociază drenajul pleural prin pleurotomie a minima în scopul combaterii sindromului de compresiune intrapleurală și sepsisului, prin administrarea pe tubul de dren a antibioticelor și soluțiilor antiseptice.^{1,4,8}

Complicațiile evolutive ale empiemului prezentat de noi, fistula pleuro-esofagiană și mediastinita acută (abces mediastinal posterior) sunt rare, însă foarte grave cu o înaltă rată a mortalității de 40%.^{2,9} Conduita terapeutică în aceste complicații dramatice impune pe lângă măsurile de terapie intensivă amintite, efectuarea de urgență a unei gastrostomii cu sondă Pezzer (pentru punerea în repaus a esofagului și alimentație), drenajul

colecției mediastinale prin abord toracic drept cu incizia largă a pleurei mediastinale, debridarea digitală a mediastinului și drenaj pleuromediastinal aspirativ continuu cu bateria Sweet-Mathey-Èvrest, atitudine în consens cu opinia majorității autorilor.^{3,10,14,15}

Drenajul videotoroscopic al abceselor mediastinale masive poate reprezenta o alternativă a toracotomiei contraindicată în cazurile foarte grave.³ Nu trebuie omisă nici asanarea focarelor primare de infecție din sfera bucofaringomaxilofacială și dentară.

Am considerat utilă și instructivă prezentarea acestui caz, întrucât la rezolvarea sa favorabilă au concurat o serie de factori demni de a fi luați în considerație precum o colaborare eficientă interdisciplinară ce a permis diagnosticarea precoce și completă și implicit o atitudine terapeutică adecvată cu o monitorizare și o eșalonare riguroasă a etapelor operatorii (grație experienței anterioare în domeniu a autorilor).

BIBLIOGRAFIE

- CĂRPIȘAN C, STAN A - *Patologia chirurgicală a toracelui*, Editura Medicală, București, 1971, 124-140, 472-477.
- CHARLES-HENRI MARTY-ANE, JEAN PHILIPPE BERTHET, PIERRE ALRIC et al - *Management of descending necrotizing mediastinitis: an aggressive treatment for an aggressive disease*, Ann Thorac Surg, 1999, 68:212-217.
- CHUNG DA, RITCHIE AJ - *Videothoroscopic drainage of mediastinal abscess an alternative to thoracotomy*, Ann Thorac Surg, 2000, 69:1573-1574.
- COMAN GC - *Pleurezile purulente*, Editura Medicală, București, 1972.
- COMAN GC, COMAN CB - *Urgențe medico-chirurgicale toracice*, Editura Medicală, București, 1989, 194-196.
- COMAN GC, COMAN CB - *Patologie chirurgicală toracică*, în: "Tratat de patologie chirurgicală" (sub redacția Proca E), vol.V, Editura Medicală, București, 1991, 72-77, 266-270.
- COTULBEA RM, COTULBEA GT, VANCU L et al - *Sistemul fasciei endoparietale a corpului uman*, Editura Sitech, Craiova, 1998.
- COTULBEA RM, GHELASE F - *Chirurgie toracică*, Editura Didactică și Pedagogică RA, București, 1999, 86-96, 256-288.
- ENDO S, MURAYAMA F, YAMAMOTO S et al - *Guideline of surgical management based on diffusion of descending necrotizing mediastinitis*, Jp J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 47:14-9.
- HANS BEAT RIS, A BANIC, M FURRER et al - *Descending Necrotizing mediastinitis: Surgical Treatment via Clamshell Approach*, Ann Thorac Surg, 1996, 62:1650-1654.
- HORVAT T - *Metode de diagnostic în patologia chirurgicală a mediastinului*, Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1996, 1:19-26.
- Ji ZD - *Diagnosis and treatment of mediastinal abscess*, Chung Hua Wai Ko Tsa Chih, 1990, 28:610-637.
- JOHN R, HARDY JR, CAROLYN REED - *Esophageal injury perforation, chemical burns, foreign bodies and bleeding*, in: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sixth Edition, vol I (sub redacția Baue EA, Geha SA., Hammond L et al, Edit Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1996, 747-759.
- MARTY ANE CH, ALAUZEN M, ALRIC P et al - *Descending necrotizing mediastinitis. Advantage of mediastinal drainage with thoracotomy*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 107:55-61.
- SUBOLEWSKA E et al - *Pleural empiema as a complication of descending necrotizing mediastinitis*, Pneumoniał Alergol Pol, 1997, 65:364-369.

O vasculită sistemică - probleme de diagnostic diferențial

Monika Szabo

Autorii prezintă un caz de poliangiită microscopică cu evoluție deosebită, cu un debut insidios cu o stare febrilă prelungită care a evoluat timp de trei ani, pînă la apariția primelor modificări clinice și paraclinice sugestive pentru o vasculită sistemică. Simptomatologia bolii nu a permis nici în continuare încadrarea ei clară într-o anumită formă de vasculită sistemică pe baza criteriilor Colegiului American de Reumatologie, ceea ce subliniază din nou valoarea limitată a acestor criterii în diagnosticul precoce al vasculitelor.

Cuvinte cheie poliangiită microscopică, criteriile Colegiului American de Reumatologie

The authors describe a case of a microscopic polyangiitis, with a special evolution, with a prolonged high temperature, with a three-year evolution, until the first clinical and biological, specific signs appeared American College of Rheumatology criterias had a poor value for the early diagnosis.

Key words. microscopic polyangiitis, American College of Rheumatology criterias

Vasculitele sunt entități clinice și morfologice care apar datorită inflamației peretelui vascular. Vasculitele primare, prin definiție sunt acele vasculite care nu apar în contextul altor boli, a căror cauză este necunoscută, manifestările specifice vasculitice dominând tabloul clinic. De obicei se manifestă prin implicarea arterelor a mai multor organe, țesuturi, cu manifestări sistemice. Agentul declanșant poate fi un virus, o bacterie, iar terenul genetic reprezintă predispoziția.^{1,2}

Având în vedere că simptomatologia vasculitelor sistemice este foarte variată și nespecifică, deseori nici criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR=American College of Rheumatology) nu ne ajută în diagnostic.^{1,2} Așa cum reiese din dezbaterile și discuțiile mai noi¹⁰, criteriile ACR, majoritatea de la începutul anilor 90, sunt folosibile în scop de cercetare, comparare, definire ulterioară, dar puțin sensibile în practica de toate zilele, în formularea cât mai timpurie a diagnosticului.

Disciplina de Semiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Clinica de Recuperare Cardiovasculară Tg Mureș, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresă pentru corespondență: Monika Szabo, Clinica de Recuperare Cardiovasculară Târgu-Mureș, email: szmoni@fx.ro

Panarterita nodoasă clasică a fost descrisă ca o vasculită multisistemică necrotizantă a arterelor mici și mijlocii.⁷ Termenul de poliarterită microscopică (poliangiită microscopică) a fost adoptat de Conferința de Consens din Chapel Hill din 1992^{8,9} ca să conoteze o vasculită necrotizantă fără sau cu puține complexe imune și depozit imunologic, cu prezența anticorpilor citoplasmatici antineutrofili (ANCA) de tip perinuclear (antimieloperoxidază-MPC), cu atingerea mai ales a vaselor mici (capilare, venule, arteriole) deci deseori cu afectare renală și asociere a capilaritei pulmonare.

În acest context dorim să prezentăm cazul următor, la care diagnosticul de vasculită primară s-a putut pune doar după 4 ani de evoluție a bolii.

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul S.A., de 50 de ani a fost internat în clinica noastră în 1995, pentru stare febrilă prelungită de etiologie neprecizată.

Antecedente. Din antecedentele personale a fost de reținut litiaza renală bilaterală repetitivă, cu infecții urinare, sinuzite.

Anamneza a relevat o stare febrilă existentă din 1992, inițial apărută brusc, cu durată de 3 zile, fără altă simptomatologie, care a trecut spontan. Febra a

reapărut după 3 săptămâni; tratată ambulator cu antibiotice, febra s-a remis după o săptămână. La al treilea episod febril (valori peste 38 de grade C), la începutul anului 1993 bolnavul a fost internat pentru investigații. Febra a fost remitentă. În decursul săptămânilor febra a avut o evoluție ondulantă, cu perioade afebrile mai scurte sau mai lungi, ulterior a devenit permanentă (din 1994-1995), nefiind influențată de tratamentul antibiotic foarte variat. Febra a fost unicul simptom timp de 2 ani, nu a fost afectată starea generală, greutatea sau pofta de mâncare, de asemenea examenul clinic obiectiv a fost normal. Bolnavul a fost investigat, fără să se poată preciza cauza febrei. S-au efectuat uroculturi repetate, hemoculturi, examen bacteriologic din secreție nazală, faringiană, biliară, din spută pentru germeni obișnuiți și speciali. Intermitent, examinările bacteriologice au devenit pozitive, ridicând posibilitatea unei infecții de focar. Ulterior s-a suspiciat un proces tuberculos sau tumoral, efectuându-se radiografiile toracice, examinări specifice de spută, tomografie computerizată toracică și abdominală, puncție medulară fără modificări. Din examinările vaste efectuate de repetate ori timp de 3 ani doar VSH-ul a fost accelerat cu valori în jur de 100mm/oră. În 1994 puncția medulară repetată a relevat o populație crescută de celule imunocompetente. A beneficiat și de tratament tuberculostatic la sfârșitul anului 1994 timp de 6 săptămâni, introduse ex juvantibus, fără să dea rezultate.

Bolnavul se interesează în clinica noastră în 1995 acuzând pe lângă stările febrile o astenie progresivă apărută de câteva săptămâni și o scădere ponderală de 2 kg. Febra a fost în timpul internării de tip septic, fiind normală dimineața și de peste 38,5 grade seara.

Examen obiectiv. Pacient normostenic, cu tegumente discret mai palide, fără adenopatie, cu hepatomegalie de 14 cm, de consistență elastică, nedureroasă, o splenomegalie moderată.

Examinările paraclinice. Examinările de laborator: VSH 110/oră, proteina C reactivă pozitivă, L 10.500, moderată limfocitoză, creatinina 1,2mg%, atg HBs negativ. Rtg torace - relații normale

Echo abdominal - hepatosplenomegalie omogenă moderată

CT abdominal - relații normale, în afară de hepatosplenomegalie moderată

Puncție medulară - celule imunocompetente în număr crescut, în rest relații normale

Biopsie musculo-tegumentară - infiltrație limfoplasmocitară discretă perivasculară nespecifică.

În rest examinări biochimice și bacteriologice, inclusiv hemoculturi, negative.

Diagnostic diferențial. Următoarele diagnostice au intrat în discuție:

- Focar de infecție - exclus prin repetatele culturi bacteriene, inclusiv hemoculturi negative, ineficacitatea antibioterapiei și evoluția lungă fără agravare și semne evidente de focar

- Tuberculoză - VSH mare, evoluția trenantă, ulterior scăderea ponderală a ridicat suspiciunea

tuberculozei, motiv pentru care s-au efectuat repetate culturi pe medii speciale, radiografiile pulmonare, CT pulmonar, fara semne evidente de focar tuberculos. Tratamentul antituberculos instituit ex juvantibus, de 6 săptămâni, nu a influențat evoluția febrei

- Proces tumoral - evoluția fără agravare, și imposibilitatea decelării unei tumori au exclus această posibilitate în evoluție

Coroborând datele anamnestice clinice și paraclinice s-a exclus existența unui proces infecțios specific sau nespecific, proces tumoral; având în vedere durata și natura evoluției s-a optat pentru diagnosticul de boală autoimună nediferențiată sau vasculită sistemică, deși bolnavul nu prezenta criteriile diagnostice complete, recomandate de ACR, pentru nici unul din acestea. Această suspiciune a fost întărită de reacția promptă la corticoterapia introdusă. În urma determinării ulterioare de pANCA care a fost pozitiv și a apariției complicațiilor s-a formulat diagnosticul de POLIANGIITĂ MICROSCOPICĂ.

Tratamentul. S-a introdus corticoterapie cu 1,5mg/kgcorp. Bolnavul a devenit prompt afebril, a dispărut astenia, în câteva săptămâni a scăzut VSH-ul, și bolnavul a revenit la greutatea inițială. Corticoterapia a fost scăzută la 7,5mg/zi, treptat. Ulterior după formularea diagnosticului și apariția glomerulonefritice s-a asociat Cyclophosphamid 50mg/zi.

Evoluția. După trei luni s-a încercat întreruperea terapiei cu Prednison. La întreruperea tratamentului a reapărut febra, astenia și mialgie marcată, care au dispărut după reintroducerea corticoterapiei.

Complicații. La prima examinare de control după 3 luni este găsit cu glomerulonefrită (prima manifestare în 1996 cu agravare lentă): proteinurie, discretă hematurie, cu creșterea creatininei la 1,6-1,7mg% motiv pentru care s-a introdus Cyclophosphamida 0,75mg/kgcorp/zi per oral, cu evoluție staționară în decursul celor 7 ani de urmărire. Urocultură sterilă.

La 6 luni bolnavul a prezentat dispnee foarte marcată, la eforturi minime, la examenul clinic și radiologic decelându-se o pneumonită, și o pleurită, (1996), aceasta necesitând puncție pleurală evacuatorie, obținând lichid serocitrin, Rivalta pozitiv. După creșterea dozelor de imunosupresoare, simptomatologia clinică și paraclinică s-a remis. După încă 6 luni (în 1999) bolnavul a prezentat dispnee de efort, durere anginoasă, la eforturi scăzute progresiv, cu semne de ischemie pe ECG, (documentat prin coronarografie, cu semne de stenoză, fără plăci ateromatoase), simptomatologie ce s-a ameliorat net, cu dispariția durerilor și a dispneei, după creșterea dozei de corticoterapie și tratament antianginos doză minimă. Bolnavul prezintă o recădere în acest sens în anul 2001, cu ameliorare mai puțin evidentă a simptomatologiei la creșterea dozei imunosupresive, dar refuzând angioplastia.

Bolnavul a fost monitorizat clinic și biologic bilunar. Sub tratamentul combinat Prednison 7,5mg/zi, și Cyclophosphamida 50mg/zi bolnavul a fost asimptomatic în perioada 1997-2001, cu normalizarea și a

parametrilor biochimici. După 2 ani s-a considerat că bolnavul este în remisie completă și s-a reușit întreruperea completă a tratamentului pentru un an. După un an, în urma recăderii biologice, clinice s-a reintrodus terapia de mai sus, cu evoluție favorabilă. După 7 ani de evoluție bolnavul prezintă dureri anginoase, dispnee la eforturi mari, în rest este asimptomatic, din punct de vedere obiectiv hepatomegalie moderată, în rest relații normale. Are o creatinina de 1,6mg%, VSH 20/40, proteinurie 115mg/24 ore.

DISCUȚII.

Particularitatea cazului este evoluția trenantă a stării febrile la debutul bolii ca unic semn și simptom timp de 3 ani, cu evoluție nepatognomonică și ulterior.⁹ Dacă luăm în considerare că simptomatologia poliangiitei microscopice ar fi următoarea¹¹, cu procente diferite de apariție a simptomelor la diferiți autori: glomerulonefrită (100%), simptomatologie generală vasculitică (76%), artralgiile, mialgiile (65%), modificări tegumentare(44%), episclerită (24%), atingere pulmonară(32%), atingere gastrointestinală (32%), boală ORL 21%, atingere neurologică (18%), atingere cardiovasculară (3%-80%)⁹, se observă că pacientul nostru în tot decursul evoluției nu a prezentat decât manifestările generale ale vasculitelor, atingerea renală, pulmonară și cardiovasculară, și acestea manifestate în decurs de 5 ani de evoluție a bolii, în ultimii ani dominând coronarita și glomerulonefrita. Și acest caz subliniază heterogenitatea și nespecificitatea semnelor, simptomelor vasculitice, insuficienta valoare diagnostică a criteriilor ACR^{1,13}, problemele de diagnostic diferențial apărute la acest caz și necesitatea ridicării suspiciunii acestei boli chiar la o simptomatologie necaracteristică.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRASSY K, HERGESSÉL C, RITZ E et al - *Formen und Diagnostik der Vasculitiden*, DMW, 1996, 121:945-948
2. FERENCZ L - *A belgyógyászati diagnosztika kezikönyve*, Studium Kiado, Cluj Napoca, 1998, 103-127
3. GERGELY P - *Klinikai Immunologia*, Medintel Konyvkiado, Budapest, 1995, 114-129
4. GUILLEVIN L, DURAND-GASSELIN B, CEVALLOS R et al - *Microscopic polyangiitis, clinical and laboratory findings in eighty-five patients*, Arthritis Rheum, 1999, 42:421-430
5. JENNETTE JC, FALK RJ - *Small vessel vasculitis*, N Engl J Med, 1997, 337:1512-1523
6. KIRKLAND GS, SAVIGE J, WILSON D et al - *Classical paanerteritis nodosa and microscopic polyangiitis with medium vessel involvement-a comparison of the clinical and laboratory features*, Clin Nephrol, 1997, 47:176-180
7. KUSSMAUL A, MAIER R - *Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenhümliche Arterienverknüpfung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht*, Dtsch Arch Klin Med, 1866, 1:484-518
8. PETER HH, PICHER WJ - *Klinische Immunologie*, Urban & Schwarzenberg Verlag, München, 1996, 401-420
9. PIZUTTI P, KEMICHE F, PERTUISSET E - *Polyarthrite avec p-ANCA revelatrice d'une polyangeite microscopique*, Rev Rhum, 1997, 64:368-371
10. RAO J K, ALLEN NB, PINCUS T - *Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis*, Ann Intern Med, 1998, 129:345-352
11. RIEGER H, SCHÖOP W - *Klinische Angiologie*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1998, 563-608
12. SACK KE - *The difficulties of differentiating vasculitis from its mimics*, Cleve Clin J Med, 1998, 65:550-552
13. TIDMAN M, OLANDER R, SVALADER C et al - *Patients hospitalized because of small vessel vasculitis with renal involvement in the period 1975-95: organ involvement ANCA patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies*, J Intern Med, 1998, 244:133-141

Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie - Orvosi es Gyogyyszereszetű Szemle este publicația Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, revistă care publică articole din orice domeniu al cercetării și practicii medicale în limbile română, maghiară și limbi de circulație internațională, cu tematica grupată în următoarele secțiuni: referate generale, articole originale, prezentări de cazuri clinice. Revista publică de asemenea scurte informații legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, articole privitoare la istoria medicinei, stagii de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

Manuscrisele trebuie redactate în conformitate cu instrucțiunile prezentate mai jos, numai cele care vor respecta aceste cerințe urmând a fi înaintate spre aprobare Consiliului științific.

Manuscrisele vor fi depuse în plic închis la registratura Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș (cam. 142) sau vor fi trimise pe adresa Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

Un articol poate fi acceptat pentru publicare cu condiția ca acesta (sau părți din acesta) să nu fi fost anterior publicat decât în rezumat.

Toate articolele trimise spre publicare trebuie să fie însoțite de o "Scrisoare de însoțire" semnată de toți autorii articolului în care să se menționeze: 1.faptul că lucrarea nu a mai fost trimisă spre publicare, 2.dacă lucrarea a fost/nu a fost publicată în rezumat, 3.dacă autorii doresc ca manuscrisul și ilustrațiile să le fie returnate în cazul neacceptării articolului, 4.dacă autorii sunt/nu sunt abonați ai revistei, 5.numărul de cuvinte conținute de manuscris (fără rezumat și legenda la figuri), 6.că este exclus orice potențial conflict de interese.

CONSIDERENȚE ETICE

Revista publică publica materiale referitoare la investigații umane sau experiențe pe animale cu condiția ca planul lucrării să fi fost aprobat de comitetele locale de etică sau să fie în concordanță cu standardele existente în țara de unde provine articolul.

Orice detalii sau fotografii trimise spre publicare în care s-ar putea realiza identificarea unui pacient trebuie să fie însoțite de consimțământul scris al pacientului sau al executorului său legal.

Pentru schemele și figurile provenite din alte materiale trebuie menționată sursa bibliografică sau permisiunea autorului.

FORMATUL MANUSCRISELOR

Manuscrisele se expediază în triplu exemplar, însoțite obligatoriu o dischetă (sau suport CD-ROM) conținând informația respectivă.

REDACTAREA MANUSCRISELOR va fi făcută la două rânduri, pe hârtie format A4, cu păstrarea de margini libere de 2,5 cm și folosind caractere românești de tip Arial 12 pt. Titlul articolului, rezumatele în limba română și engleză, textul articolului, figurile, legenda figurilor, tabelele, legenda tabelelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

PAGINA DE TITLU va include titlul articolului (în aceeași limbă ca și textul propriu-zis), prenumele și numele autorilor, locul de muncă al autorilor, adresa autorilor responsabili pentru corespondență.

TITLUL ARTICOLULUI va conține cel mult 100 caractere (inclusiv spațiile dintre cuvinte), fiind interzisă folosirea abrevierilor.

REZUMATUL va cuprinde maximum 200 cuvinte și se redactează în mod obligatoriu în limbile română și engleză. Rezumatul nu va conține tabele, figuri sau referințe bibliografice. Pe aceeași pagină vor fi menționate cel mult 4 cuvinte cheie sugestive pentru tematica articolului.

TEXTUL ARTICOLULUI va începe pe pagină separată, fără a fi precedat de titlu, fiind structurat în cazul articolelor originale sub următoarea formă: introducere, material și metodă, rezultate, concluzii și discuții.

Lungimea articolului va fi cuprinsă între: 1000-2000 cuvinte pentru editoriale, 2500-4000 cuvinte pentru referate

generale, 1500-2500 cuvinte pentru articole originale și 1000-1500 cuvinte în cazul prezentărilor de caz.

Cu excepția unităților de măsură se recomandă evitarea abrevierilor; în situația în care acestea nu pot fi evitate, explicarea acestora se va face la prima mențiune în text.

TABELELE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre romane.

FIGURILE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre arabe; graficele vor fi executate fără fundal, în nuanțe alb/negru/gri.

Se acceptă o figură și un tabel la fiecare 400 cuvinte. Figurile și tabelele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul I), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrie numărul figurii sau al tabelului. Legenda figurilor sau tabelelor se redactează pe pagină separată.

Vor fi acceptate fotografii clare, originale, realizate alb/negru (expediate în 3 exemplare, în plicuri separate), cu dimensiuni 80/80 mm, pe fiecare figură fiind notat numărul figurii și orientarea acesteia (sus /dreapta /stânga /jos).

În cazul preluării figurilor sau tabelelor din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Desenele originale vor fi semnate de autor.

Nu se precizează în textul articolelor numele celor care au efectuat diferite investigații sau analize de laborator.

MULTUMIRI. Se prezintă la sfârșitul textului, înainte de bibliografie, împreună cu suficiente detalii privitoare la sprijinul primit (fonduri, echipamente, medicamente).

BIBLIOGRAFIA se citează în text în paranteze drepte [1, 2] și se numerotează în ordine alfabetică. Pentru fiecare referință se vor menționa cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea et al. Pentru titlul revistelor, abrevierile se vor face în conformitate cu Index Medicus, U.S. National Library of Medicine. Dacă revista nu este citată în Index Medicus, se scrie numele ei complet.

EDITAREA BIBLIOGRAFIEI se va face respectând întocmai (tip de caractere, ordinea citărilor, semne de punctuație) următorul model:

-pentru articole se menționează: numele autorilor, titlul articolului, numele revistei, anul apariției, volumul, prima și ultima pagină.

Exemplu:
Chung DR, Yang WS, Kim SB et al - Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha-interferon, Am J Nephrol, 1997, 17: 112-117

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, editorii, numele cărții, editura, anul apariției, prima și ultima pagină.

Exemplu:
Franz M - Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G (eds): Cardiac Mapping, Futura Publishing Co Inc Mount Kisco, NY, 1993, 565-583

REDACTARE COMPUTERIZATĂ

Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu versiunea Word for Windows 97 (Office 97) a editorului de texte Word for Windows (*.doc). Fotografiiile sunt acceptate în format *.jpg, *.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor conține fundal, vor fi realizate în nuanțe de gri și se vor salva sub formă de document (*.doc). Tabelele vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (*.doc).

CONTROLUL MANUSCRISELOR

Numai manuscrisele care vor respecta indicațiile de mai sus vor fi examinate de Colegiul de redacție și Consiliul științific și trimise la referenți. Numai după includerea articolului într-un număr al revistei autori vor primi o scrisoare prin care se certifică acceptarea articolului.

