

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

**BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

1(37)/2013

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al Institutului de Cardiologie

CHIȘINĂU 2013

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Țîbîrnă, prof., academician AŞ, Moldova

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT

Ion Ababii, prof., academician AŞ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Stanislav Groppa, prof., academician AŞ, Moldova

COLEGIUL DE REDACŢIE

Vasile Anestiadi, prof., academician AŞ, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., academician AŞ, Moldova
Teodor Furdui, prof., academician AŞ, Moldova
Gheorghe Paladi, prof., academician AŞ, Moldova
Diomid Gherman, prof., academician AŞ, Moldova
Eva Gudumac, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Mihai Popovici, prof., academician AŞ, Moldova
Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Eremia Zota, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Ion Corcimaru, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Constantin Eţco, doctor habilitat prof., Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AŞ, Moldova
Viorel Prisacari, prof., membru coresp. AŞ, Moldova
Victor Ghicavii, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Andrei Usatii, doctor în medicină, conferenţiar, Moldova
Mihail Davidov, prof., academician AŞMR, Moscova
Aliiev Mamed, prof., academician AŞMR, Moscova
Vladimir Poleacov, prof., membr. coresp. AŞMR, Moscova
Alexandru Paces, prof., membr. coresp. AŞMR, Moscova
Eugen Cioinzonov, prof., academician AŞMR, Tomsk
Igori Sepotin, doctor habilitat, prof., Kiev
Nicolai Brico, prof., academician AŞMR, Moscova
Valeriu Prostomolotov, doctor habilitat, prof., Odessa, Ucraina
Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen, Olanda
Irinel Popescu, profesor, doctor, Bucureşti, România
Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România
Grigore Băciuş, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România
Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iaşi, România
Norina Consuela Fornă, profesor, doctor, Iaşi, România
Valentina Stratan, doctor în biologie, conferenţiar cercetător, Moldova
Victor Cernat, doctor habilitat, prof., Moldova
Ion Bahnarel, doctor habilitat, prof., Moldova
Ion Lupan, doctor habilitat, prof., Moldova
Victor Botnaru, doctor habilitat, prof., Moldova
Constantin Iavorschi, doctor habilitat, prof., Moldova
Anatol Cernii, doctor habilitat, prof., Moldova
Aurel Grosu, doctor habilitat, prof., Moldova
Constantin Spînu, doctor habilitat, profesor, Moldova
Ion Țîbîrnă, doctor habilitat, profesor, Moldova
Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor, Moldova
Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor, Moldova
Victor Vovc, doctor habilitat, profesor, Moldova
Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferenţiar, Moldova
Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat, profesor, Moldova
Leonid Chişlaru, doctor în medicină, Moldova
Rodica Tarnaruţcaia, cercetător ştiinţific stagiar, Moldova

COPERTĂ: *Ion Timotin*

Adresa redacţiei:
 Bd. Ştefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
 MD 2001, Chişinău, Republica Moldova;
 Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40
 e-mail: sectiamed@asm.md

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Станислав Гроппа, проф., академик АН, Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анестиади Василе, академик АН, проф., Молдова
Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова
Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова
Палади Георге, академик АН, проф., Молдова
Герман Диомид, академик АН, проф., Молдова
Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова
Попович Михай, академик АН, проф., Молдова
Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Зота Еремия, чл.-корр., АН, проф., Молдова
Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова
Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Присакарь Виорел, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Гикавый Виктор, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Усатый Андрей, к.м.н., Молдова
Давыдов Михаил, академик РАМН, проф., Москва, Россия
Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва, Россия
Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия
Пачес Александр, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия
Чойнзонов Евгений, академик РАМН, проф., Томск, Россия
Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина
Брико Николай, академик РАМН, профессор, Москва, Россия
Простомолотов Валерий, д.м.н., проф., Одесса, Украина
Роберт Пиет ванн Оорт, проф., Гронинген, Голландия
Попеску Иринел, проф., Бухарест, Румыния
Костин Николае, проф., Клуж-Напока, Румыния
Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния
Еремия Александру, проф., Клуж-Напока, Румыния
Иван Аурил, профессор, др., Иашь, Румыния
Форна Норина Консуэла, профессор, др., Иашь, Румыния
Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова
Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова
Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова
Ботнару Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова
Чёрный Анатолий, д.м.н., проф., Молдова
Гросу Аурил, д.м.н., проф., Молдова
Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова
Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова
Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова
Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова
Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Чокану Михай, д.м.н., Молдова
Чобану Георгий, д.м.н., проф., Молдова
Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова
Тарнаруцкая Родика, науч. сотрудник, Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țîbîrnă, MASci academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof., Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Moldova

EDITORIAL BOARD

Vasile Anestiadi, prof., ASci academician, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician, Moldova
Teodor Furdui, prof., ASci academician, Moldova
Gheorghe Paladi prof., ASci academician, Moldova
Diomid Gherman, prof., ASci academician, Moldova
Eva Gudumac, prof., ASci academician, Moldova
Mihai Popovici, prof., ASci academician, Moldova
Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Ion Corcimaru, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Constantin Eţco, prof., MD, DMSci, Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Viorel Prisacari, prof, ASci Corr.Membr., Moldova
Victor Ghicavâi, prof, ASci Corr.Membr., Moldova
Andrei Usatâi, MD, CMSci, Moldova
Mihail Davâdov, prof., RAMSci academician, Moscow
Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician, Moscow
Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow
Alecsandr Paces, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow
Choynzonov Evghenyi, prof., RAMSci academician, Tomsk
Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain
Nikolai Briko, academician PAMSci, prof., Moscow, Rusia
Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci Odessa, Ukrain
Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda
Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania
Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania
Grigore Băciuş, prof. Cluj-Napoca, Romania
Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iaşi, Romania
Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iaşi, Romania
Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova
Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova
Anatol Cernâi, prof., MD, DMSci, Moldova
Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Spânu, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova
Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova
Gheorghe Ciobanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Leonid Chislaru, MD, CMSci, Moldova
Rodica Tarnarutcaia, researcher, intern, Moldova

SUMAR

СОДЕРЖАНИЕ

SUMMARY

- Duca Gheorghe.** Academicianul Mihail Popovici – la popasul a 70 de ani de la naștere. **Дука Георге.** Академик Михаил Попович, на 70-ом году жизни. **Duca Gheorghe.** The academician Mihai Popovici celebrates his 70th anniversary. 7

STUDII ȘI SINTEZE

- Ciobanu Lucia, Cobeț Valeriu, Todiraș Mihai, Popovici Mihail.** Reactivitatea vasculară periferică în disfuncția endotelială: rolul Ang 1-7 și receptorilor mas. **Чебану Лучия, Кобец Валериу, Тодираш Михай, Попович Михаил.** Периферическая сосудистая реактивность при эндотелиальной дисфункции: роль ангиотензина 1-7 и mas рецепторов. **Ciobanu Lucia, Cobet Valeriu, Todiras Mihai, Popovici Mihail.** Vascular peripheral reactivity in the endothelial dysfunction: the role of Ang 1-7 and mas receptors. 10
- Ciobanu Lucia, Cobeț Valeriu, Todiraș Mihai.** Fenomenul coronarian Gregg în disfuncția endotelială diabetogenă: mecanisme compensatorii de reglare. **Чебану Лучия, Кобец Валериу, Тодираш Михай.** Коронарный феномен Грегг при диабетической дисфункции эндотелия: компенсаторные механизмы регуляции. **Ciobanu Lucia, Cobet Valeriu, Todiras Mihai.** Coronary phenomenon Gregg in the diabetogenic endothelial dysfunction: compensatory mechanisms of regulation. 15
- David Lilia, Grosu Aurel, Țurcanu Veronica, Gratii Cristina, Raducan Aurica.** Impactul diabetului zaharat pe pronostic la pacienții cu sindrom coronarian acut. **Давид Лилия, Гросу Аурел, Цуркану Вероника, Гратий Кристина, Рэдукан Аурика.** Влияние сахарного диабета на прогноз больных с острым коронарным синдромом. **David Lilia, Grosu Aurel, Turcanu Veronica, Gratii Cristina, Raducan Aurica.** Impact of diabetes on presentation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. 19
- Grosu Aurelia, Senni Michele, Iacovoni Attilio, Mauro Gori, Cantù Francesco, Bisetti Silvia, De Santo Tiziana, De Luca Alessandro, Gavazzi Antonello, Grosu Aurel.** Ar trebui majorată doza beta-blocantelor după terapie de resincronizare cardiacă: rezultatele studiului GARIBE-HF. **Гросу Аурелия, Сени Микеле, Яковони Атилио, Мауро Гори, Канту Франческо, Бисети Силвия, Де Санто Тузиана, Де Лука Алесандро, Гаваззи Антонело, Гросу Аурел.** Нужно ли повышать дозу бета-блокаторов после терапии ресинхронизации: результаты GARIBE-HF. **Grosu Aurelia, Senni Michele, Iacovoni Attilio, Mauro Gori, Cantù Francesco, Bisetti Silvia, De Santo Tiziana, De Luca Alessandro, Gavazzi Antonello, Grosu Aurel.** Should we increase betablocker after cardiac resynschronization therapy: the results of the caribe-hf study (cardiac resynchronization in combination with betablocker treatment in advanced chronic heart failure). 24
- Calenici Oleg, Carauș Alexandru, Calenici Eugenia, Popescu Liuba.** Disfuncția diastolică al ventriculului drept la pacienții cu boala pulmonară obstructivă cronică. **Каленич Олег, Карауш Александр, Каленич Евгения, Попеску Люба.** Диастолическая дисфункция правого желудочка у больных с хронической обструктивной легочной патологией. **Calenici Oleg, Caraus Alexandru, Calenici Eugenia, Popescu Liuba.** Diastolic dysfunction of right ventricle on patients with chronic obstructive pulmonary disease. 33
- Diaconu Nadejda.** Rolul vârstei înaintate în dezvoltarea accidentului vascular cerebral ischemic la persoanele cu fibrilație atrială. **Диакону Надежда.** Роль пожилого возраста в развитии ишемического инсульта у больных с мерцательной аритмией. **Diaconu Nadejda.** The role of advanced age in development of ischemic stroke in persons with atrial fibrillation. 38

- Răducan Aurica.** Valoarea predictivă a anamneșticului în diagnosticarea sincopei neurocardiogene. **Рэдукан Аурика.** Роль анамнеза в диагностике нейрокардиогенных синкоп. **Raducan Aurica.** Correlations between head-up tilt test outcomes and the clinical characteristics of patients. **44**
- Peltec Angela, Ivanov Victoria, Pereteatco Alexandr, Dumbrava Vlada-Tatiana, Popovici Mihail.** Oare fumatul este asociat cu severitatea fibrozei hepatice în boala ficatului gras nonalcolic? **Пелтек Анжела, Иванова Виктория, Перетятко Александр, Думбрава Влада-Татьяна, Попович Михаил.** Влияние курения на выраженность фиброза печени при безалкогольном жировом гепатозе. **Peltec Angela, Ivanov Victoria, Pereteatco Alexandr, Dumbrava Vlada-Tatiana, Popovici Mihail.** Is tobacco use associated with severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease? **50**
- Grosu Alexandru, Ivanov Victoria, Grosul Iea, Anton Elena, Grosu Irina.** Influența tratamentului cu statine asupra markerilor disfuncției endoteliale și inflamatorii în tromboza venoasă profundă idiopatică. **Гросу Александр, Иванова Виктория, Гросу Иеа, Антон Елена, Гросу Ирина.** Влияние лечения статинами над маркерами эндотелиальной дисфункции и воспаления при идиопатическом тромбозе глубоких вен. **Grosu Alexandru, Ivanov Victoria, Grosul Iea, Anton Elena, Grosu Irina.** The influence of treatment with statins at markers of endothelium dysfunction and inflammation in the idiopathic deep vein thrombosis. **55**
- Grosul Iea, Grosu Alexandru.** Efectele statinelor asupra incidenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții supuși intervențiilor coronariene percutanate. **Гросу Иеа, Гросу Александр.** Влияние статинов на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов перенесших чрескожное коронарное вмешательство. **Grosul Iea, Grosu Alexandru.** The effects of statins on the incidence of cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. **63**
- REFERATE GENERALE**
- Grosu Aurel, Răducan Aurica, David Lilia.** Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept, evaluare diagnostică și tratament. **Гросу Аурел, Рэдукан Аурика, Давид Лилия.** Правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия - диагностика и лечение. **Grosu Aurel, Răducan Aurica, David Lilia.** Arrhythmogenic right ventricular dysplasia – diagnosis and treatment. **68**
- Carauş Alexandru, Popescu Liuba, Calenici Oleg.** Perspective noi în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente. **Карауш Александр, Попеску Люба, Каленич Олег.** Новые перспективы в лечении резистентной гипертонии. **Caraus Alexandru, Popescu Liuba, Calenici Oleg.** New approaches in treatment of resistant hypertension. **72**
- Calenici Oleg, Carauş Alexandru, Calenici Eugenia, Popescu Liuba.** Probleme practice în medicația insuficienței cardiace la vârstnici. **Каленич Олег, Карауш Александр, Каленич Еужения, Попеску Люба.** Терапевтические аспекты в лечении сердечной недостаточности у пожилых. **Calenici Oleg, Caraus Alexandru, Calenici Eugenia, Popescu Liuba.** Problèmes pratiques du traitement de l'insuffisance cardiaque chez les sujets âgés. **77**
- Grosu Aurel.** Infarctul miocardic: cum s-a ajuns la o nouă definiție? **Гросу Аурел.** Инфаркт миокарда: новое универсальное определение? **Grosu Aurel.** Myocardial infarction we Get to new definition? **84**
- Cuzor Tatiana.** Sindrom aortic acut: aspecte noi a unei probleme vechi. **Кузор Татьяна.** Острый аортальный синдром: новый взгляд на старую проблему. **Cuzor Tatiana.** Acute aortic syndrom: the new aspects of the old problem. **90**

- David Lilia.** Cardiomiopatia diabetică: aspecte patogenice și morfologice. **Давид Лилия.** Диабетическая кардиомиопатия: патофизиологические и морфологические особенности. **David Lilia.** Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological and morfologic features. 96
- Marina Angela, Carauș Alexandru, Rudi Victor, Negru-Cemortan Rodica, Marina Ion, Sapojnic Nadejda, Calenici Oleg.** Hipertensiunea sistolică izolată la vârstnici. **Марина Анжела, Карауш Александр, Рудь Виктор, Негру-Чемортан Родика, Марина Ион, Сапожник Надежда, Каленич Олег.** Изолированная систолическая гипертензия. **Marina Angela, Caraus Alexandru, Rudi Victor, Negru-Cemortan Rodica, Marina Ion, Sapojnic Nadejda, Calenici Oleg.** Isolated systolic hypertension in the elderly. 104
- Filimon Silvia.** Insuficiența cardiacă diastolică: particularități de diagnostic și tratament. **Филимона Сильвия.** Диастолическая сердечная недостаточность: особенности диагноза и лечения. **Filimon Silvia.** Diastolic heart failure: the diagnostic and treatment particularities. 108
- Negru-Cemortan Rodica, Carauș Alexandru, Marina Angela, Bîca Angela, Calenici Oleg.** Disfuncția erectilă – o condiție cardiovasculară? **Негру-Чемортан Родика, Карауш Александр, Марина Анжела, Бытка Анжела, Каленич Олег.** Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистая патология? **Negru-Cemortan Rodica, Caraus Alexandru, Marina Angela, Bitca Angela, Calenici Oleg.** Erectile dysfunction – a cardiovascular condition? 113
- Panfile Elena.** Impactul inflamației în dezvoltarea restenozei intrastent. **Панфиле Елена.** Роль воспаления в развитии рестеноза после коронарной ангиопластики. **Panfile Elena.** The role of inflammation in the development of in-stent restenosis. 118
- Peltec Angela.** Nivelul hemoglobinei ca factor de risc cardiovascular în boala ficatului gras nealcoolic. **Пелтек Анжела.** Уровень гемоглобина - фактор риска для сердечно-сосудистых заболеваний при безалкогольной жировой болезни печени. **Peltec Angela.** Hemoglobin level as a cardiovascular risk factor in nafld. 123
- Grivenco Aliona.** Remodelarea postinfarctică a ventriculului stâng: aspecte patofiziologice și diagnostice. **Гривенко Алена.** Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: патофизиологические и диагностические аспекты. **Grivenco Aliona.** Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and diagnostic aspects. 126
- Cojocari Svetlana.** Sindromul metabolic la copii. **Кожокаръ Светлана.** Метаболический синдром у детей. **Cojocari Svetlana.** Metabolic syndrome at children. 131
- Bichir-Thoreac Lilia.** Unele aspecte ale stresului oxidativ în hipertensiunea arterială la copii. **Бикир-Тхоряк Лилия.** Некоторые аспекты окислительного стресса в развитии артериальной гипертензии у детей. **Bichir-Thoreac Lilia.** Some aspects of the oxidative stress in the evolution of essential arterial hypertension at children. 135

DIVERSE

- Belic Olga.** Aspecte structurale și topografice ale arterei lienale. **Белик Ольга.** Аспекты структуры и топографии селезеночной артерии. **Belic Olga.** Structural and topographical aspects of the lienal artery. 140

- Matcovschi Sergiu, Dumitraș Tatiana, Balan Irina, Condru Valentina.** Tratatamentul adjuvant al pneumoniilor comunitare: revista literaturii. **Matkovskii Сергей, Думитраш Татьяна, Балан Ирина, Кондру Валентина.** Valentină. Adjunctive treatment of community-acquired pneumonia: a literary review. 145
- Țașnic Mihail, Catereniuc Iliă, Guzun Gheorghe, Costru-Țașnic Elena, Bondarev Anatol.** Actualități morfologice în structura punților miocardice complete. **Ташиник Михаил, Катеринюк Илья, Гузун Георг, Костру-Ташиник Елена, Бондарев Анатолий.** Morphological updates about complete myocardial bridges. 150
- Asmolov Alexandru, Poliakova Svetlana, Beseda Iaroslav, Batașova-Galinskaia Victoria.** Microalbuminuria ca un indicator al afectării primare de rinichi în tuberculoza pulmonară. **Асмолов Александр, Полякова Светлана, Беседа Ярослав, Баташова-Галинская Виктория.** Microalbuminuria as indicator of primary kidney violations at pulmonary tuberculosis. 157
- Prostomolotov V.F.** Psihoterapia cognitiv-comportamentală modernă ca dezvoltare a ideii Dubois-Dejerine. **Простомолотов В.Ф.** Современная познавательноповеденческая психотерапия как развитие идей Дюбуа-Дежерина. **Prostomolotov V.F.** Modern cognitive-behavioral therapy as development of ideas of Dubois-Dejerine. 159
- Prostomolotov V.F.** Strategia și tactica psihoterapiei în cazurile de tulburări de conversie și obsesiv-fobice: studiu comparativ. **Простомолотов В.Ф.** Стратегия и тактика психотерапии в случаях конверсионных и обсессивно-фобических расстройств: сравнительное исследование. **Prostomolotov V.F.** The strategy and tactics of psychotherapy in cases of conversion disorder and obsessive-phobic disorders: a comparative study. 169
- Țacaci Irina.** Îmbătrânirea pielii. 4. Stresul oxidativ, peroxidarea lipidelor și sistemul antioxidant. **Ткач Ирина.** Старение кожи. 4. Окислительный стресс, перекисное окисление липидов и антиоксидантная система. **Țacaci Irina.** Skin ageing. 4. Oxidative stress, lipid peroxidation and antioxidant system. 178
- Țacaci Irina.** Îmbătrânirea pielii. 3. Profilaxia și tratamentul. **Ткач Ирина.** Старение кожи. 3. Профилактика и лечение. **Țacaci Irina.** The ageing of the skin. 3. Prevention and treatment. 183
- Prepeleța Diana.** Impactul factorilor de risc incriminați în dezvoltarea cancerului glandei mamarie în Republica Moldova. **Препелица Диана.** Влияние факторов риска в развитии рака молочной железы в Республике Молдова. **Prepelita Diana.** Impact of risk factors in breast cancer in Republic of Moldova. 190
- Caraus Alexandru.** Referință asupra monografiei „Hipertensiunea arterială esențială la copii”, autor: Nelea Mătrăgună. **Карауш Александр.** Рецензия на монографию „Первичная артериальная гипертензия у детей”, автор: Нелеа Матрагуна. **Caraus Alexandru.** Reference the monograph “Essential hypertension in children,” author: Nelea Matraguna. 192
- Palii Ina.** Notă de referință asupra monografiei „Hipertensiunea arterială esențială la copii”, autor: Nelea Mătrăgună. **Палий Ина.** Рецензия на монографию „Первичная артериальная гипертензия у детей”, автор: Нелеа Матрагуна. **Palii Ina.** Reference the monograph “Essential hypertension in children”, author: Nelea Matraguna. 193

ACADEMICIANUL MIHAIL POPOVICI – LA POPASUL A 70 DE ANI DE LA NAȘTERE



În palmaresul intelectualilor de elită ai Moldovei figura academicianului Mihail Popovici este una distinctă în primul rând prin grandoarea celor realizate pe parcursul unei cariere de savant temerar și manager neîntrecut, prin consacrarea umană a căruia s-a reușit edificarea serviciului cardiologic de factură modernă, conceput din start și edificat în final ca un centru de cercetare și servicii clinice înalt specializate în domeniu.

Descendent din satul Podoima, o localitate situată la Nistru, Mihail Popovici a ales să-și facă studiile la medicină, parcă pentru a putea alina rănilor și suferințele, mai vechi și mai noi, ale neamului său din Transnistria. Treptele pe care s-a urcat cu tenacitate, efort propriu și ambiție l-au adus acolo, de unde poate vedea nu numai durerea și nevoile, ci și calea demnă de urmat.

Disciplinat în tot ce avea de făcut, sânguincios, capabil, conștient de misiunea pe care o avea, Mihail Popovici reușește încă de pe băncile institutului de medicină să se impună în fața colegilor și a profesorilor. Datorită acestor calități, devine nu numai un student excelent, ci, totodată, este animat și de cercetarea științifică. Selectat să rămână după absolvirea facultății la catedră, acestuia i se încredințează cele mai dificile cursuri, pe care le-a onorat practic cu veritabilă-i ținută de profesor erudit și profund.

În doar câțiva ani Mihail Popovici reușește nu numai să țină prelegeri, seminare, lucrări practice, ci și

să susțină, în 1970, prima teză de doctor în științe. Investigarea homeostazei în intoxicații l-a orientat spre studiul științific clinico-experimental, domeniu în care, după ani, avea să devină un nume consacrat și apreciat în cele mai prestigioase Școli de cardiologie de pe mapamond.

S-a format profesional la una din cele mai prestigioase instituții de învățământ - Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" sub bagheta iluștrilor profesori ai vremii, care slujeau medicinei moldave, pentru ca mai apoi să devină el înșiși un succes demn de memoria înaintașilor.

La vârsta de 42 de ani (1984) este numit director al Institutului de Cardiologie. Deși avea o experiență modestă în calitate de administrator, dl M. Popovici a făcut față cu succes multiplelor sarcini. În condiții de loc ușoare dl Mihail Popovici dă dovadă de calități manageriale necesare, manifestându-se ca un bun organizator și conducător.

După mai multe consultări și investigații, cu susținerea renumiților savanți și demnitari de stat, ministrului sănătății Chiril Draganiuc, acad. Vasile Anestiadi, acad. Evghenii Ceazov, s-a acceptat amplasamentul Institutului de Cardiologie în sectorul Malina Mică, municipiul Chișinău (Dispensar și Clinica). Din acest moment, în istoria serviciului de cardiologie începe o nouă perioadă marcată de o activitate intensă de creștere a nivelului de asistență cardiologică și dezvoltare a cercetărilor științifice în domeniul patologiei

cardiovasculare. Astfel obiectivul prioritar la timpul respectiv devine realizarea programului de creare a bazei tehnico-materiale prin construcția de edificii, achiziționarea de utilaj, aparatură medicală. Erau necesare și acțiuni ample în vederea instruirii cadrelor naționale în domeniul cardiologiei.

A fost nevoie de eforturi susținute din partea directorului pentru ca într-un ritm alert la 1985 să fie finisat și dat în exploatare Dispensarul Cardiologic pentru 200 vizite/zi. La 1991 se finalizează lucrările la edificiul Clinicii de Cardiologie (pentru 350 paturi), care va defini un serviciu științifico-practic cu toate atributele necesare pentru asistarea a mii și mii de pacienți cu afecțiuni cardiovasculare. De altfel mai mulți specialiști de talie din țară și de peste hotare au remarcat din start profunzimea de abordare a problemelor demonstrate de tânăru colectiv de specialiști cardiologi, cercetători științifici din Moldova în frunte cu directorul Mihail Popovici.

Ambițiosul proiect de realizare a unor ample cercetări în domeniul cardiologiei experimentale în conexiune cu problemele clinice și întru anticiparea bolilor cardiovasculare a necesitat formarea unor cadre pe măsura sarcinilor majore și ardente ce le ridica situația complexă a maladiilor cardiovasculare care devenise o adevărată provocare pentru medicina publică. Astfel în cadrul marilor centre de cardiologie din fosta Uniune Sovietică (Centrul Unional de Cardiologie din Moscova, centre Republicane din Kiev, Harcov etc.) cât și peste hotarele republicii au trecut stagieri, s-au instruit și au realizat studii disertaționale o serie de specialiști în cardiologie, majoritatea fiind sprijiniți de dl M. Popovici.

Pe parcursul a peste treizeci de ani de activitate Școala Științifică încheată și animată de savantul M. Popovici a reușit să efectueze o serie întreagă de cercetări clinice și experimentale care erau orientate spre problemele dificile și prioritare ale cardiologiei ca etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul cardiomiopatiilor dilatative și toxice, fiziopatologia insuficienței cardiace congestive, remodelării miocardului, a vaselor periferice și coronariene etc., principalele realizări fiind: Lansarea concepției integrative asupra cardiomiopatiilor (recunoscută pe plan internațional) argumentând, prin studii clinice și fundamentale complexe diferite aspecte ale acestora (elucidate unele oportunități celulare și moleculare ale creșterii stiffness-lui diastolic, ale dezvoltării deficitului energetic, precum și particularitățile morfologice ale miocardului, inclusiv și rolul unor factori de risc – pesticidelor, alcoolului, infecțiilor, inflamației, factorului imun în cardiopatia dilatativă);

Au fost tranșate mecanisme patogenetice importante ce determină periclitarea funcției lusitrope

a ventriculului stâng, care impun predilect afectarea sintezei și transportului energetic, dishomeostazia calciului în cardiomiocit, reorganizarea proteică a interstițiului miocardic și evoluția procesului inflamator;

A fost dovedit rolul carenței energetice, stresului oxidativ, impactului citokinic, afectării sintezei de colagen interstițial și a expresiei proteinelor de intercalare din familia conexinelor (43, 45 și 49) în creșterea stiffness-lui diastolic, perturbarea contractilității izovolumetrice a ventriculului stâng, destabilizarea electrofiziologică și incompetența funcțională a miocardului siderat;

A fost estimată și validată valoarea predictivă a nivelelor circulante ale celulelor progenitoare endoteliale și apoptotice asupra evoluției leziunilor coronariene condiționate de dislipidemii, injuriilor ischemice ale miocardului, precum și fezabilității procesului de reendotelizare și angiogeneză în sistemul coronarian;

Pentru prima dată, aplicând metoda de hibridizare in situ și utilizând material uman, s-a reușit evaluarea expresiei acizilor micro-ARN-143 și -145 în peretele vascular, metodologie care s-a utilizat ulterior pentru determinarea micro-ARN-143 și micro-ARN-145 în patnul tisular al restenozei intra-stent pe material necropsic;

A fost elaborată metoda de diagnostic precoce al infarctului miocardic acut în baza evidențierii unui marker biochimic inedit al leziunii miocardice ATP-aza de Ca^{++} și a metodei de estimare a riscului destabilizării plăcii aterogene, cât și a prognozării procesului de reendotelizare prin determinarea cantitativă a celulelor endoteliale progenitoare în sânge și a capacității lor de proliferare in vitro;

A fost descifrat rolul afectării sistemului de control al fenotipului contractil al miocitului neted vascular în formarea și hiperplazia neointimei și, respectiv, în dezvoltarea restenozei intra-stent după angioplastie coronariană;

S-au adus dovezi noi asupra valorii predictive a unor markeri ai inflamației endoteliale și alterării proteinelor scheletice (fosfolipaza A2 asociată de lipoproteinele circulante și produsele glicării finale) privind remodelarea coronariană negativă și perturbarea elasticității arterelor periferice de conduită și rezistive;

A fost identificată expresia și cantitatea metalloproteinazei 2 a matricei extracelulare și a inhibitorului tisular specific vizavi de afectarea turnoverului colagenului în media și neointima arterei coronariene inerentă stenozei și restenozei după angioplastie;

Au fost elucidate mecanismele de control al fenomenului coronarian Gregg alternative reactivității vasculare dependente de endotelii compromise în in-

suficiența cardiacă, care sunt bazate pe fenomenul de hiperpolarizare a mediei musculare;

Au fost individualizate oportunitățile corelative ale indicilor elasticității arterelor periferice cu predictorii principali ai disfuncției sistolice și diastolice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, inclusiv pe fondalul modelării activității neuroendocrine.

Antrenarea Republicii Moldova în Programul de Intervenție Națională Integrată împotriva bolilor nontransmisibile (CINDI) este încă una din realizările cu o importantă rezonanță socială ale savantului M. Popovici. În țară au fost desfășurate programe și activități de ameliorare a sănătății prin prevenirea și reducerea factorilor de risc morbid. Prin implicarea nemijlocită a academicianului M. Popovici, ideologia medicinei preventive a devenit nucleul Programului Național de Sănătate, în care se redirecționează accentele spre medicina care tinde prevenirea pe toate căile maladiilor. Experiența Moldovei în acest domeniu, a fost apreciată mult iar M. Popovici Directorul Programului CINDI în Moldova, a fost acceptat în funcția de consultant în echipa de elaborare a Strategiei Europene de combatere a maladiilor noncontagioase, pe lângă Biroul European al OMS. Prin toate aceste angajamente de prestigiu și responsabilitate la care se adaugă și poziția sa ardentă ca președinte al Societății de Cardiologie a contribuit la creșterea imaginii Republicii Moldova pe plan internațional.

Cercetările actuale sunt proiectate asupra unei probleme importante a cardiologiei intervenționale și vizează estimarea fezabilității predictive a conceptului „multi-marker” la pacienții expuși angioplastiei cu implantare de stent privind evoluția complicațiilor cardiovasculare majore. La această conotație este apreciată corelarea între markerii circulanți, imagistici, morfologici și indicii probelor contemporane de studiu al ateromului coronarian: ultrasonografiei intravasculare și tomografiei optice coerente.

Rodul muncii și activității științifice și organizatorice ale academicianului M. Popovici sunt circa 500 publicații științifice, inclusiv 20 monografii, compendii și ghiduri, 17 invenții, dintre care 5 au fost distinse cu medalii de aur, 6 cu medalii de argint, 1 – bronză, 1 - cu Marele Premiu, Chișinău, Moldova, participant la numeroase Congrese Naționale, Europene și

Mondiale în domeniul cardiologiei ca raportor și moderator, conducător științific la 26 proiecte științifice, naționale și internaționale, conducător științific al 10 doctori în medicină și 11 doctori habilitați în medicină.

Activitatea prodigioasă a Dr. Prof. M. Popovici a fost apreciată cu înalte distincții de stat și titluri onorifice: laureat al Premiului de Stat al RM pentru știință, tehnică și producere (1994), medalia „Meritul civic” (1996), cavaler al celei mai înalte distincții de stat „Ordinul Republicii” (2002), Cavaler (2005), Ofițer (2006) și Comandor (2007) al ordinului „Merite de invenție” al Regatului Belgia.

Respectul și admirația colegilor și subalternilor derivă din exemplul personal al academicianului, directorului M. Popovici, care, deși este extrem de ocupat, consideră de datoria sa să învețe oamenii să discearnă binele de rău, să-și traseze clar sarcinile de realizat și să caute mereu soluția optimă și echitabilă în special în raport cu bolnavii. Colegilor cu care colaborează zi de zi li se creează impresia că acest om nu se mai odihnește nici când. Dimineața cum se luminează de zi, este deja la serviciu, iar seara târziu îl poți găsi în biroul de lucru.

Domnul academician M. Popovici face parte din categoria rară de lideri adevărați, care sunt capabili în deplină măsură, până la sacrificiu să-și utilizeze capacitățile. Grație puternicului simț organizatoric, năzuinței spre perfecționare continuă, receptivității față de nou, M. Popovici și-a trasat clar și ferm obiectivele intelectuale și interesele spre care tindea. Dincolo de impresia evasieuforizantă a accesibilității, acest om este remarcabil și inconfundabil prin rigoarea, disciplina interioară și fermitatea conceptelor ce-l reprezintă.

La popasul celor 70 de ani de viață trăită intens și cu dăruire exemplară întregul efectiv al membrilor Academiei de Științe a Republicii Moldova se alătură tuturor urărilor aduse acestui distins savant, manager de talent și cetățean responsabil și îi urează să rămână pe aceeași undă de angajament total, să-și păstreze integre și neîntinate distinsele sale virtuți umane și clarviziunea de dascăl perfect și investigator neobosit.

Mulți ani înainte, cât mai multe bucurii și împliniri așteptate, alături de cei dragi inimii!

Academician
Gheorghe Duca



STUDII ŞI SINTEZE

REACTIVITATEA VASCULARĂ PERIFERICĂ ÎN DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ: ROLUL ANG 1-7 ŞI RECEPTORILOR MAS

Ciobanu Lucia – dr. în med., conf. cercetător,
Cobeţ Valeriu – dr. hab. în med., conf. universitar,
Todiraş Mihai – dr. hab. în med., conf. universitar,
Popovici Mihail – dr. hab. în medicină, profesor universitar, academician al AŞM
Institutul de Cardiologie
luciaciobanu001@gmail.com

Rezumat

Unul din peptidele endogene ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, Ang 1-7, este tratat drept un factor cu proprietăți vasculare benefice. Acest studiu a demonstrat, că în disfuncția endotelială diabetogenă reactivitatea inelelor izolate de șobolan la stimulare colinergică este afectată, iar vasorelaxarea mediată prin Ang 1-7 este prezervată. Beneficiul axei Ang (1-7)-receptorii *mas* se impune și prin potențarea efectului vasoconstrictor al Ang II în condițiile blocării receptorilor *mas* și atenuarea acestuia pe fondalul acțiunii Ang 1-7.

Cuvinte-cheie: relaxarea vasculară, receptorii *mas*

Summary: Vascular peripheral reactivity in the endothelial dysfunction: the role of Ang 1-7 and *mas* receptors

One of renin-angiotensin-aldosterone endogen peptides, Ang 1-7, is treated as a factor with benefit vascular properties. This study showed that the cholinergic stimulation induced reactivity of isolated rat aorta rings is impaired in diabetogenic endothelial dysfunction, while Ang 1-7 mediated vasorelaxation is preserved. The Ang (1-7)- *mas* receptor axis benefit is also manifested by augmentation of the Ang II induced vasoconstriction in conditions of *mas* receptor blocking and its blunting during Ang 1-7 action.

Key words: vascular relaxation, receptors *mas*

Резюме: Периферическая сосудистая реактивность при эндотелиальной дисфункции: роль ангиотензина 1-7 и *mas* рецепторов

Один из эндогенных пептидов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензин 1-7, трактуется как фактор с положительными сосудистыми свойствами влияет на сосудистую реактивность. Данное исследование показало нарушение холинергической реактивности изолированных аортальных колец крысы с диабетической эндотелиальной дисфункцией, в то время как вазорелаксация опосредованная ангиотензином 1-7 сохранена. Значимость оси ангиотензин (1-7)-*mas* рецептор доказана и феноменом усиления вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II в условиях блокады *mas* рецепторов или его подавления на фон действия ангиотензина 1-7.

Ключевые слова: сосудистое расслабление, рецепторы *mas*

Introducere. Disfuncția endotelială, manifestată prin reducerea expresiei enzimei de sinteză constitutivă a oxidului nitric (NO) cantonată pe endoteliocitul vascular și/sau cardiac (NOsec) reprezintă atât unul din mecanismele incipiente ale afecțiunilor cardiovasculare, cât și un substrat molecular de susținere și exacerbare a evoluției acestora [1, 2]. Carența de NO, precum și altor factori derivați de endoteliu (e.g. prostaciclina, factorul de hiperpolarizare) declanșează direct sau intermediat unele evenimente inerente remodelării funcționale și structurale vasculare și miocardice:

- Creșterea expresiei moleculelor de adeziune

intercelulară și citokinelor proinflamatoare, potențarea răspunsului inflamator nespecific, fenomene propice dezvoltării leziunilor aterosclerotice ale vaselor. În acest context este deosebit de importantă majorarea conținutului proteinei C reactive în aterom, expresiei proteinei de cheomoatractie a monocitelor 1 (MCP-1) și a receptorilor către oxi-LDL.

- Creșterea expresiei și activității metaloproteinazelor matricei extracelulare, cantității mieloperoxidazei monocitare și a radicalilor liberi de oxigen, fapt ce rezultă în degradarea capsulei fibrinice a ateromului coronarian, destabilizarea plăcii și evoluția evenimentelor coronariene acute.

- Periclitarea efectului vasodilatator al mediatorului parasimpatic și augmentarea acțiunii vasoconstrictoare a factorilor neuroendocrini, în primul rând, asupra arterelor de calibr mic și arteriolelor, generând evoluția hipertensiunii arteriale, iar în cord – diminuarea rezervei funcționale coronariene, aceasta fiind determinată și de compromiterea coronarodilatației metabolice induse prin bradikinină și adenozină și mediate în parte prin endoteliu.

- Augmentarea acțiunii mitogene și de creștere a angiotensinei II (Ang II), endotelinei-1 (ET-1) și norepinefrinei (NE), repercusiunile căreia se impun prin creșterea grosimii intimă-medie a arterelor, hipertrofia miocardului, sinteza exagerată a colagenului interstițial în detrimentul funcției lusitrope a cordului.

- Formarea și hiperplazia neointimei, care în consonanță cu diminuarea expresiei și cantității micro-ARN-143/145 ce condiționează migrarea celulelor musculare netede vasculare cu fenotip secretor (sau sintetic) pe fondalul degradării colagenului fibrilar al matricei extracelulare, reprezintă, potrivit datelor noastre obținute în cercetările anterioare, un mecanism oportun al restenozei intra-stent (RIS) după angioplastia coronariană cu implantare de stent [3].

Studiile recente aduc la apel încă o contribuție certă a NO privind reactivitatea vasculară – medierea efectelor vasculare ale angiotensinei 1-7 (Ang 1-7), un heptapeptid format în cadrul clivării angiotensinei 1-9 (Ang I) sub acțiunea enzimei clasice de conversie a angiotensinei I (endopeptidaza sau kininaza II, ACE) sau a Ang II sub acțiunea prolinendopeptidazei (enzima de alternativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ACE2). Robson Santos și colab. (2003) printre primii au demonstrat afinitatea Ang 1-7 față de receptorul proteic G codat de protooncogenă *Mas*, receptorul respectiv al heptapeptidului fiind, astfel, desemnat drept receptorul *mas*, activarea căruia în cercetările autorilor a determinat relaxarea aortei murine și efect diuretic, creșterea sintezei acidului arahidonic și eliberarea de NO [4].

Pe parcursul ultimului deceniu au fost trecute în evidență mai multe proprietăți funcționale importante ale Ang 1-7 [5, 6, 7, 8]:

1. Relaxarea vasculară periferică și coronariană prin intermediul NO și prostaciclinoi eliberate în urma activării receptorilor *mas* endoteliali. Stimularea NOsec de către Ang 1-7 poate fi realizată și prin mecanism dependent de Akt, mediatorul principal al acțiunii insulinei. Totodată, este cunoscută vasodilatarea Ang 1-7 indusă și prin intermediul receptorilor AT_2 .

2. Contracarea efectelor Ang II: vasoconstricției, acțiunii proliferative, proinflamatorii și de activare a stresului oxidativ prin intermediul NAD(P)H,

de perturbare a baro-reflexelor cardiovasculare etc. Remarcabil, că Ang 1-7 *per se* reduce rata de sinteză a colagenului, chiar dacă fibroblaștii sunt activați de alți factori neuroendocrini (e.g. ET-1).

3. Creșterea bio-fezabilității sistemului NO-GMPc, precum și a sistemului de angajament al celulelor endoteliale progenitoare în restabilirea celulară a endoteliului alterat, în special în impactul diabetogen.

4. Ameliorarea evoluției leziunilor aterosclerotice și micșorarea aterogenității apo-B-lipoproteinelor și a trigliceridelor circulante bogate în apo-C-lipoproteine, care conduc la creșterea expresiei MCP-1 și infiltrarea monocitelor în spațiul subendotelial, prin ce se accentuează răspunsul inflamator în peretele vascular. Totodată, Ang 1-7 modulează migrarea celulelor musculare netede stimulată de Ang II și, deci, rata de hiperplazie a neointimei, beneficiu însemnat vizavi de dezvoltarea RIS, în deosebi în disfuncția endotelială diabetogenă (DED).

5. Se anunță de asemenea pertinent efectul de prevenire sau atenuare a accidentului vascular cerebral al Ang 1-7 asociat cu revirimentul heptapeptidului asupra memoriei și altor funcții cognitive, precum și acțiunea de stimulare a captării glucozei de către celule, lipolizei și de micșorare a rezistenței receptorilor către insulină. Blocarea receptorilor *mas* reduce considerabil fosforilarea Akt de către Ang 1-7 în țesutul adipos, hepatic și mușchii scheletici, fapt ce indică asupra rolului acestora din țesutul extracardiac.

Semnificația axei ACE2 - Ang (1-7) – receptorii *mas* în homeostazia circulatorie este determinată și de faptul că inhibitorii ACE nu influențează rata de formare a Ang 1-7 mediată de ACE2 și poate fi, deci, o țintă terapeutică de valoare în cardiologie.

A. Ferreira și colab. (2012) consideră, că abordarea terapeutică a afecțiunilor cardiovasculare prin modularea acestei axe poate avea la bază cel puțin 2 tentative: 1) creșterea activității ACE2, prin ce se va amplifica convertirea Ang II în Ang 1-7 și 2) stimularea receptorilor *mas* prin administrarea ligandului natural (*i.e.* Ang 1-7) sau a analogilor sintetici [9]. Studiile preclinice sunt soldate deja cu anumite rezultate promițătoare. În acest context este de menționat, că oricare evidențe ce vizează rolul axei ACE2 - Ang (1-7) – receptorii *mas* în afecțiunile cardiovasculare sunt conceptual oportune și propice elaborărilor terapeutice.

Scopul studiului: Evaluarea *in vitro* a reactivității aortei în DED.

Material și metode. Disfuncția endotelială diabetogenă s-a reprodus la șobolanii albi de laborator prin administrarea i/p a streptozotocinei în doză de 50 mg/kg timp de 5 zile, model acceptat în cardiologia fun-

damentală [10]. Streptozotocina reprezintă un agent antineoplasic sintetic, care acţionează alterativ asupra celulelor beta din pancreasul endocrin, inducând apariţia rapidă a deficienţei de insulină şi dezvoltarea diabetului zaharat insulino-dependent. Inelele izolate de aortă au fost perfuzate în baia de organ izolat TSE (Germania) cu soluţia clasică Krebs fără recirculaţie, barbotată cu carbogen la temperatura 37°C, utilizând traductorul izometric (837004 TSE). Contractilitatea maximă a inelelor vasculare a fost indusă prin depolarizare cu soluţia de KCl (50 mM), iar acest platou constrictor a servit drept indice de referinţă (100%) pentru compararea nivelelor vasoconstrictoare inerente acţiunii fenilefrinei (Phe), NE, ET-1 şi Ang II în diferite concentraţii aplicate (10^{-7} - 10^{-6} M). Vasoconstricţia prin depolarizare reflectă capacitatea maximă de contracţie a musculaturii vasculare determinată de influxul cationilor de calciu în mioplasmă pe fondalul declanşării potenţialului de acţiune a celulei musculare vasculare netede şi nu angrenează efectele de contracţare a efectelor vasoconstrictorii inerente endoteliului. Reactivitatea vasculară endotelială dependentă s-a estimat prin administrarea în baia izolată a carbacolului (10^{-7} - 10^{-5} M), analogul sintetic al acetilcolinei, în platoul constrictor indus prin Phe (10^{-6} M). Efectul vasotrop al Ang 1-7 (10^{-7} - 10^{-5} M), de asemenea s-a atestat prin administrarea ei în platoul constrictor al Phe. Pentru a estima paternul de concurenţă între acţiunea Ang 1-7 şi a Ang II, efectul octapeptidului s-a apreciat pe fondalul acţiunii Ang 1-7 şi a antagonistului receptorilor *mas*, A779, datele fiind comparate cu evidenţele lotului-martor (MR).

Rezultate. Acţiunea fenilefrinei (agonistului receptorilor alpha-1-adrenergici) pe fondalul impactului diabetogen s-a manifestat printr-un platou constrictor semnificativ elevat comparativ cu paternul martor, valoarea relativă a acestuia din nivelul contracţiei aortei prin depolarizare fiind prezentată în tab. 1. Astfel, platoul constrictor Phe în DED constituie în medie 51,2% (10^{-7} M) şi 73,2% (10^{-6} M) din nivelul contracţiei induse prin depolarizare, acesta fiind cu 28,6% ($p < 0,05$) şi 34,3% ($p < 0,01$) peste nivelul martor.

Tabelul 1

Valorile platoului constrictor al aortei la acţiunea fenilefrinei (10^{-7} - 10^{-6} M)

Fenilefrină (10^{-7} M)		Fenilefrină (10^{-6} M)	
Martor (n=9)	DED (n=10)	Martor (n=9)	DED (n=10)
39,8±2,6%	51,2±3,4% +28,6% vs MR, $p < 0,05$	54,5±3,6%	73,2±4,4% +34,3% vs MR, $p < 0,01$

Efectul vasoconstrictor al NE asupra inelelor izolate de aortă a fost în ambele loturi net mai slab

faţă de răspunsul vasului izolat indus prin Phe, fapt determinat de activarea nu numai a receptorilor alpha-1-adrenergici de pe miocitul neted vascular, dar şi a receptorilor alpha-2-adrenergici cantonaţi pe celula endotelială, ce rezultă în eliberarea de oxid nitric (tab. 2).

Tabelul 2

Valorile platoului constrictor al aortei la acţiunea NE şi ET-1 (10^{-7} - 10^{-6} M)

NE (10^{-7} M)		NE (10^{-6} M)	
MR (n=9)	DED (n=10)	MR (n=9)	DED (n=10)
28,3±1,9%	39,6±2,7% +40% vs MR, $p < 0,01$	41,9±3,2%	59,6±4,1% +42,2% vs MR, $p < 0,01$
Endotelina-1 (10^{-7} M)		Endotelina-1 (10^{-6} M)	
MR (n=9)	DED (n=10)	MR (n=9)	DED (n=10)
58,4±3,1%	78,7±4,9% +34,8% vs MR, $p < 0,01$	73,2±4,6%	93,4±6,1% +27,6% vs MR, $p < 0,01$

Cu toate acestea, în DED platoul constrictor al NE s-a estimat semnificativ superior paternului martor cu 40-42,2% ($p < 0,01$). Cel mai potent efect vasoconstrictor al factorilor neuroendocrini naturali realizat pe inelele de aortă atât în DED, cât şi în lotul-martor, a fost iminent endotelinei 1 (tab. 2). Acţiunea ET-1 în concentraţia 10^{-7} M s-a impus în cadrul DED printr-un platou constrictor care constituie aproape 79% din valoarea răspunsului constrictor maxim, iar în concentraţia de 10^{-6} M acesta a elevat în medie la cote de 93,4%, ceea ce este cu 27,6% peste nivelul atins la stimularea aortei intacte ($p < 0,01$).

Acţiunea Ang II asupra inelelor de aortă, deşi a indus un răspuns constrictor inferior celui adrenergic şi endotelinic, s-a impus în DED prin cea mai mare elevare faţă de paternul martor şi fost net potenţată pe fondalul blocării receptorilor *mas* prin antagonistul A779 (tab. 3).

Tabelul 3

Răspunsul constrictor al aortei la acţiunea Ang II şi blocarea receptorilor *mas*

Ang II (10^{-6} M)		A799 (10^{-6} M) + Ang II (10^{-6} M)	
MR (n=9)	DED (n=10)	MR (n=9)	DED (n=10)
29,7±2,1%	45,1±3,3% +51,9% vs MR, $p < 0,001$	39,6±3,4% +33,3% vs Ang II, $p < 0,05$	61,5±4,2% +36,4% vs Ang II, $p < 0,05$ +55,3% vs MR, $p < 0,01$

Platoul constrictor al Ang II în DED constituie 45,1% din contracţia prin depolarizare şi cu 59,1% depăşeşte indicele martor. Acţiunea Ang II pe fondalul blocării receptorilor *mas* s-a impus în lotul-martor cu elevarea platoului constrictor cu 33,3% ($p < 0,05$) şi

cu 36,4% în DED ($p < 0,05$), fapt ce a condus la majorarea decalajului între DED și martor până la 55,3% ($p < 0,01$).

Un aspect oportun al interacțiunii Ang 1-7 și Ang II poate fi consemnat și prin capacitatea Ang 1-7 de a reduce efectul vasoconstrictor al Ang II, când stimularea receptorilor *mas* anticipează acțiunea octapeptidului (tab. 4).

Tabelul 4

Platoul constrictor al acțiunii Ang II, inclusiv pe fondalul premedicației cu Ang 1-7

Ang II (10^{-6} M)		Ang 1-7 (10^{-6} M) + Ang II (10^{-6} M)	
Martor (n=9)	DED (n=10)	Martor (n=9)	DED (n=10)
29,7±2,1%	45,1±3,3% +51,9% vs MR, $p < 0,001$	17,9±1,5% -39,7% vs Ang II $p < 0,05$	30,3±2,8% -32,8% vs Ang II, $p < 0,05$ +69,3% vs martor, $p < 0,01$

În acest context merită atenție faptul, că Ang 1-7 a diminuat semnificativ platoul constrictor al Ang II în DED la cote apropiate de fenomenul atestat în lotul-martor: -32,8 *versus* -39,7%. Astfel, platoul constrictor al inelelor de aortă în DED la acțiunea Ang II pe fondalul acțiunii Ang 1-7 devine practic egal cu nivelul constrictor martor indus prin Ang II (30,3±2,8 vs 29,7±2,1%), discrepanța de 51,9% fiind redusă până la 2%. Important de menționat, că acțiunea Ang 1-7 în platoul constrictor al inelelor izolate de aortă indus prin Phe (10^{-6} M) s-a manifestat în DED prin efect vasorelaxant cu devieri nesemnificative față de paternul martor în toate concentrațiile aplicate, iar efectul vasorelaxant al stimulării colinergice prin carbacol a fost concludent compromis (tab. 5).

Acțiunea carbacolului a determinat în DED o relaxare semnificativ mai slabă a relaxării inelelor izolate de aortă față de martor cu 17-36%. Efectul vasorelaxant al Ang 1-7 se atestă inferior efectului stimulării colinergice în ambele loturi, dar acesta nu este periclitat în DED. Platoul constrictor Phe se depreciază sub acțiunea Ang 1-7 mai puțin doar cu 5, 6 și 8,2% față de indicele martor la administrarea agonistului receptorilor *mas* în concentrațiile 10^{-7} , 10^{-6} și, respectiv, 10^{-5} M.

Tabelul 5

Valorile relaxării aortei contactate prin Phe la acțiunea carbacolului și Ang 1-7

Lot	% platoului constrictor de Phe la acțiunea carbacolului (Mol)		
	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
Martor n=9	74,2±3,7 -25,8% vs Phe	61,2±2,9 -38,8% vs Phe	47,8±1,8 -52,2% vs Phe

DED n=10	86,7±4,2 -13,3% vs Phe +17% vs MR, $< 0,05$	75,3±3,7 -24,7% vs Phe +23% vs MR, $p < 0,05$	65,2±3,1 -34,2% vs Phe +36% vs MR, $p < 0,01$
% platoului constrictor de Phe la acțiunea Ang 1-7 (Mol)			
	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
Martor n=9	85,4±4,5 -14,6% vs Phe	74,8±4,3 -25,2% vs Phe	67,9±3,8 -32,1% vs Phe
DED n=10	89,6±4,6 -11,4% vs Phe +5% vs MR, $p > 0,05$	79,3±4,9 -20,7% vs platoul Phe +6% vs MR, $p > 0,05$	73,5±4,6 -26,5% vs Phe +8,2% vs MR, $p > 0,05$

Discuții. Impactul diabetogen asupra reactivității vasculare s-a manifestat în studiul nostru prin afectarea notabilă a relaxării *in vitro* a inelelor izolate de aortă la stimulare colinergică, descreșterea semnificativ mai mică a contracției vasculare fenilefrinice, fiind în raport direct cu concentrația agonistului aplicat (carbacolului). Acest fenomen s-a asociat cu elevarea semnificativă față de paternul martor a platoului constrictor aortic indus prin stimularea alpha-adrenergică, acțiunea ET-1 și, în deosebi, a Ang II, de asemenea mai accentuată odată cu creșterea concentrației factorului neuroendocrin natural. Evidențele funcționale decelate sunt în consonanță cu afecțiunile vasculare diabetogene cunoscute și tratate patogenețic predilect prin prisma periclitării capacității endoteliale de sinteză a NO. J.Forbes și M.Cooper (2013) consideră, că la baza manifestărilor DED se află nu numai activarea neuroendocrină și carența de NO, dar și funcționalitatea mesagerilor și moleculelor de semnalizare care au menirea să moduleze efectele factorilor neuroendocrini, cunoașterea cărora este pertinentă nu numai sub aspect conceptual și diagnostic, dar și terapeutic [11]. În acest context am evaluat rolul Ang 1-7 și a receptorilor *mas* în promovarea efectului vasoconstrictor al Ang II în DED, obiectiv proiectat pe abordarea actuală a semnificației axei ACE2 - Ang (1-7) – receptorii *mas* în biologia vasculară [6, 7, 8]. Reglarea vasomotricității prin activarea receptorilor *mas* de către Ang 1-7 se tratează oportună cel puțin la conotații: 1) stimularea sintezei factorilor derivați de endotelium (NO și prostaciclina) și, 2) contracararea repercusiunilor activării receptorilor AT₁ miocitari.

Important de notat, că afectarea relaxării vasculare periferice în DED la stimularea parasimpatică (cel mai fiabil factor vasorelaxant dependent de NO) s-a atestat în asociere cu un răspuns vasorelaxant necompromis la acțiunea Ang 1-7. Efectul acesteia din urmă, ca și în lotul-martor, este inferior acțiunii Cb, dar nu diferă semnificativ de paternul normal, iar creșterea concentrației agonistului receptorilor *mas* nu a condus la majorarea diferenței față de martor, fapt ce

poate indica asupra caracterului expresiei acestor receptori în DED. Dacă în plan cantitativ între receptorii AT₁ și Ang II există un „feed-back” pozitiv, atunci nu sunt dovezi certe privind modificările cantitative ale Ang 1-7 în contextul activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Sub aspectul reducerii ratei de sinteză a Ang 1-7 (care de fapt este în concordanță cu progresarea spasmului vascular pe fondalul activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron) este de admis relevanța manetei de reglare a expresiei receptorilor *mas* de „feed-back” negativ.

Potențarea efectului vasoconstrictor al Ang II în DED și lotul-martor la cote practic egale (+33,6% vs +36,4%) pe fondalul blocării receptorilor *mas* prin administrarea antagonistului specific A779, confirmă în fond această ipoteză.

Mai mult decât atât și, reducerea efectului vasoconstrictor al Ang II în condițiile pretratării inelelor izolate de aortă cu Ang 1-7 s-a constatat în manieră comensurabilă (-39,7% vs -32,8%).

Prin urmare, rezultatele obținute demonstrează, că Ang 1-7 poate fi vizată drept un factor vasorelaxant cu aport de compensare a reactivității vasculare colinergice afectate în disfuncția endotelială. Plauzibil, în DED, cât și alte tipuri de disfuncție endotelială, sinteza Ang 1-7 este diminuată, una din cauze fiind micșorarea activității ACE2, iar expresia receptorilor *mas* reglată prin „feed-back” negativ argumentează de fapt relatarea lui A.Ferreira (2012) privind beneficiul creșterii activității ACE2 și administrării Ang 1-7 sau a analogilor sintetici în patologia cardiovasculară [9].

J. Stegbauer și colab. (2012) au adus la apel date, care indică că administrarea de durată (6 săptămâni) a Ang 1-7 ameliorează concludent acțiunea vasorelaxantă a carbacolului în afecțiunea vasculară murină determinată de deficitul apo-E-lipoproteinelor, efect asociat cu majorarea GMPc, mesagerului intracelular al NO și abolit prin administrarea antagonistului receptorilor *mas* [12]. Autorii de asemenea au relatat că acțiunea Ang 1-7 previne efectiv hiperplazia neointimei arterei abdominale după angioplastie.

Există opinii, potrivit cărora efectele cardiovasculare benefice ale inhibitorilor ACE2 sau, mai cu seamă a sartanelor, sunt în parte datorate capacității acestor remedii de stimulare a sintezei Ang 1-7 [13].

Concluzii:

1. În disfuncția endotelială diabetogenă efectul vasorelaxant al Ang 1-7 nu este compromis, fapt ce poate fi consemnat drept un mecanism de compensare a reactivității vasculare colinergice afectate, care s-a asociat cu creșterea semnificativă a vasoconstricției induse prin NE, ET-1 și Ang II.

2. Semnificația benefică a axei Ang (1-7) – receptorii *mas* în disfuncția endotelială diabetogenă este determinată nu numai de prezervarea efectului vasorelaxant al Ang 1-7, dar și de așa inerente funcționale, cum ar fi pe o parte potențarea efectului vasoconstrictor al Ang II în condițiile blocării receptorilor *mas*, iar pe de altă parte – atenuarea acestuia pe fondalul acțiunii Ang 1-7.

Bibliografie

1. Popovici M., Cobeț V., Ivanov V. et al. *Endoteliul și patologia cardiovasculară*. 2005, Chișinău, 196 p.
2. Kiani S., Aasen J., Holbrook M. et al. *Peripheral artery disease is associated with severe impairment of vascular function*. *Vasc. Med.*, 2013; Doi:10.1177/1358863X13480551.
3. Popovici M., Popovici I., Costin S., Cobeț V., Ciobanu L. *Predictors of neointima hyperplasia in in-stent restenosis*. Congress of European Society of Cardiology, 2011; abstr. 26864.
4. Santos R., Silva A., Maric C. et al. *Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas*. *PNAS*, 2003; 100(14): 8258-8263.
5. Sampaio W., Santos R., Faria-Silva R. et al. *Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways*. *Hypertension*, 2007; 49(1): 185-192.
6. Bosnyak S., Widdop R., Denton K., Jones E. *Differential mechanism of Ang (1-7)-mediated vasodepressor effect in adult and aged candesartan-treated rats*. *Int. J. Hypertens.*, 2012; Doi: 10.1155/2012/192567.
7. Rabelo L., Alenina N., Bader M. *ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis and oxidative stress in cardiovascular diseases*. *Hypertens. Res.*, 2012; 34(2): 154-160.
8. Jarajapu Y., Bhatwadekar A., Caballero S. et al. *Activation of the ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis enhances the reparative function of dysfunctional diabetic endothelial progenitors*. *Diabetes*, 2013; 62(4): 1258-1269.
9. Ferreira A., Bader M., Santos R. *Therapeutic targeting of the angiotensin-converting enzyme 2/Angiotensin-(1-7)/Mas cascade in the renin-angiotensin system: a patent review*. *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 2012; 22(5): 567-574.
10. Abeleh M. A. *Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between 2 strains of rats*. *Eur. J. Scientific. Res.*, 2009; 32(3): 398-402.
11. Forbes J., Cooper M. *Mechanisms of diabetic complications*. *Physiol. Rev.*, 2013; 93(1): 137-188.
12. Stegbauer J., Potthoff S., Quack I. et al. *Chronic treatment with angiotensin-(1-7) improves renal endothelial dysfunction in apolipoprotein-E-deficient mice*. *Br. J. Pharmacol.*, 2011; 163(5): 974-983.
13. Santos R., Ferreira A., Verano-Braga T., Bader M. *Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system*. *J. Endocrinol.*, 2013; 216: R1-R17.

FENOMENUL CORONARIAN *GREGG* ÎN DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ DIABETOGENĂ: MECANISME COMPENSATORII DE REGLARE

Ciobanu Lucia – dr. în med., conf. cercetător,
Cobeț Valeriu – dr. hab. în med., conf. universitar,
Todiraș Mihai – dr. hab. în med., conf. universitar

Institutul de Cardiologie

luciaciobanu001@gmail.com

Rezumat

Fenomenul coronarian Gregg însumă paternul fiziologic de reglare a perfuziei cordului prin acțiuni vasodilatatorii. Impactul diabetogen asupra endoteliului vascular s-a manifestat prin micșorarea semnificativă a rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei și bradikinei, factorii cheie de control al perfuziei coronariene în repaus și efort. Totodată, sunt evidențiate mecanisme care pot atenua insuficiența coronariană, acestea fiind: creșterea expresiei receptorilor B1 ai bradikinei, augmentarea coronarodilatării mediate prin hiperpolarizarea miocitului neted coronarian și controlul perfuziei coronariene prin axa Ang (1-7)-receptorii *mas*.

Cuvinte-cheie: fenomenul coronarian Gregg, disfuncție endotelială, mecanisme compensatorii

Summary: Coronary phenomenon Gregg in the diabetogenic endothelial dysfunction: compensatory mechanisms of regulation

Coronary phenomenon Gregg means the physiologic pattern of heart perfusion regulation thereby vasodilatation actions. The diabetic impact on endothelium was manifested by significant diminution of the functional coronary reserve on acetylcholine and bradykinin action, key factors concerning coronary perfusion control in rest and effort. Nevertheless, some mechanisms able to blunt coronary insufficiency are underlying such as: bradykinin B1 receptor expression elevation, coronary smooth cell hyperpolarization mediated coronary dilation augmentation and coronary perfusion control by axis Ang (1-7)-receptor *mas*.

Key words: coronary phenomenon Gregg, endothelial dysfunction, compensatory mechanisms

Резюме: Коронарный феномен Грегг при диабетической дисфункции эндотелия: компенсаторные механизмы регуляции

Коронарный феномен Грегг включает комплекс сосудорасширяющих действий предназначенных для регуляции перфузии сердца. Диабетическая дисфункция эндотелия проявилась достоверным снижением коронарного функционального резерва на воздействие основных факторов регуляции коронарной перфузии в покое и нагрузке, ацетилхолина и брадикинина. Тем не менее выявлены некоторые механизмы способные лимитировать коронарную недостаточность, такие как: увеличение экспрессии рецепторов брадикинина B1, потенцирование коронародилатации опосредованной гиперполяризацией гладкого коронарного миоцита и контроль перфузии осью ангиотензин 1-7-рецепторы *mas*.

Ключевые слова: коронарный феномен Грегг, эндотелиальная дисфункция, компенсаторные механизмы

Introducere. Fenomenul coronarian Gregg reprezintă în viziunea conceptuală clasică paternul complex de reglare a fluxului coronarian în condiții de efort al cordului la diferite suprasolicitări cu scopul de ajustare a fluxului coronarian la solicitările metabolice ale miocardului în oxigen [1]. Deși creșterea travaliului cardiac (e.g. exercițiile fizice) în baza augmentării răspunsului inotrop asigură majorarea fluxului coronarian (FC), sporul acestuia, determinat de funcția de pompă a ventriculului stâng, este insuficient pentru a realiza o majorare a perfuziei coronariene, care va asigura cerințele crescute de 5-6 ori

ale cordului în oxigen, fără o relaxare concludentă a arterelor coronariene de calibru mare și în, special, a arteriolelor [2].

Astfel, la baza fenomenului coronarian Gregg se află entități fiziologice de reglare a FC prin intermediul acțiunii vasodilatatoare a diferitor factori eliberați predilect local, interfața căreia este endoteliul coronarian care cantonează enzima de sinteză constitutivă a oxidului nitric (NO_{Sec}), activarea căreia mediază efectul coronarodilatator al acetilcolinei, adenozei, bradikininei etc. Endoteliul coronarian este oportun și în vederea sintezei prostaciclului și factorului cu acțiune hiperpolarizantă, influența cărora rezultă în

dilatarea arterelor coronariene, deşi inferioară efectului oxidului nitric (NO).

Rata de creştere a FC la acţiunea mediatorului parasimpatic şi factorilor coronarodilatatori metabolici este dependentă nu numai de starea funcţională a endoteliului, remodelarea arterelor coronariene, dar şi de stresul miocardic mecanic, care se majorează la stimularea simpatico-adrenergică, acţiunea angiotensinei II (Ang II) şi endotelinei 1 (ET-1), calciul, fiind în acest context, mesagerul intracelular principal al răspunsului inotrop şi creşterii presiunii transvasculare, în special, în zona subendocardică ce conţine artere de calibru mic ($<100\mu\text{m}$) [3]. Pe de altă parte, creşterea FC este în detrimentul funcţiei lusitrope a cordului, mecanism identificat ca fenomenul “garden-house” [4].

Cu toate că remodelarea coronariană şi disfuncţia endotelială, manifestată prin carenţa de NO, domină conceptul fiziopatologiei privind periclitarea rezervei funcţionale coronariene în insuficienţa cardiacă, ce evoluează, în deosebi, pe fondalul impactului diabetogen, rămân actuale şi importante studiile de identificare a mecanismelor compensatorii de reglare a perfuziei coronariene sau de alternativă faţă de sistemul NOsec-NO. Elucidarea acestora poate conduce la materializarea unor noi ţinte terapeutice vizavi de ameliorarea fenomenului coronarian Gregg în IC, precum şi a perfuziei coronariene compromise la distanţă după manevra de angioplastie. Mai multe direcţii sunt sub acest aspect tratate, cele mai pertinente fiind:

1. Estimarea rolului mecanismului de hiperpolarizare a miocitului neted coronarian prin activarea canalelor de potasiu în promovarea relaxării tunicii medii musculare.

2. Aprecierea aportului receptorilor B1 ai bradikininei (capabili să activeze canalele de potasiu independent de receptorii K_{ATP}) în reglarea coronarodilataţiei kininergice.

3. Evaluarea efectului Ang 1-7 asupra RFC prin intermediul receptorilor *mas*, activarea cărora induce *in vitro* vasorelaxarea diferitor segmente de artere intacte şi, nu mai puţin important, modularea receptorilor AT_1 ai Ang II ce rezultă în contracararea acţiunii octapeptidului (*i.e.* vasoconstrictorii, mitogene, proinflamatorii etc.).

În baza acestor postulate **scopul** studiului a constat în evaluarea *in vitro* a reactivităţii coronariene mediate prin mecanismul de hiperpolarizare, recepţiei *mas* ai Ang 1-7 şi B1 ai bradikininei în disfuncţia endotelială diabetogenă.

Material şi metode. Disfuncţia endotelială diabetogenă (DED) s-a reprodus la şobolanii albi de laborator prin administrarea i/p a streptozotocinei în doză de 50 mg/kg timp de 5 zile, model acceptat în cardiologia fundamentală [5]. Reactivitatea coronariană a fost studiată pe modelul de cord izolat izovolumic perfuzat retrograd cu soluţia clasică Krebs fără recirculaţie (modelul Langendorff) la presiunea de 70 şi 100 cm col. H_2O . Valoarea RFC (estimată drept incrementul relativ al fluxului coronarian la acţiunea factorilor coronarodilatatori) şi fezabilitatea fenomenului coronarian Gregg s-a estimat în cadrul următorului protocol experimental:

1. Stimularea colinergică a cordului izolat perfuzat la presiunea de 100 cm col. H_2O prin administrarea acetilcolinei (10^{-7} - 10^{-5} M).

2. Acţiunea bradikininei (10^{-6} M) asupra cordului izolat perfuzat la presiunea de 70 şi 100 cm col. H_2O , inclusiv pe fondalul blocării receptorilor B2 prin administrarea antagonistului specific HOE-140 (10^{-6} M).

3. Stimularea receptorilor *mas* prin administrarea Ang 1-7 (10^{-6} M, presiunea de perfuzie 100 cm col. H_2O). Aprecierea efectului coronaroconstrictor al Ang II (10^{-6} M) pe fondalul acţiunii Ang 1-7 sau blocării receptorilor *mas* prin intermediul antagonistului A779.

4. Evaluarea efectului coronarodilatator al peroxidului de hidrogen (H_2O_2) mediat, în parte, prin hiperpolarizarea miocitului neted coronarian.

Datele obţinute au fost comparate cu evidenţele cordului intact (lotul-martor), semnificaţia discrepanţei fiind analizată prin intermediul criteriului t-Student.

Rezultate. Rezerva funcţională coronariană în DED la acţiunea acetilcolinei sau bradikininei este notabil diminuată (tab.1). Acţiunea Ach a determinat în DED o RFC egală în medie cu 15,2 şi 23,8% corespunzătoare concentraţiei 10^{-7} şi 10^{-5} M, ceea ce este semnificativ inferioară paternului martor cu 34-

Tabelul 1

Valoarea rezervei funcţionale coronariene la stimularea colinergică şi kininergică

Lot	Acetilcolina (Ach)		Bradikina (Brk)	
	10^{-7} Mol	10^{-5} Mol	10^{-7} Mol	10^{-5} Mol
Martor (n=8)	24,3±1,6%	35,8±2,4%	14,7±0,9%	22,6±1,2%
DED (n=7)	15,2±1,1%** -38% vs Mrt	23,8±1,8%** -34% vs Mrt	11,8±1,1% -20% vs Mrt	15,6±1,3%* -31% vs Mrt

Legendă: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ – semnificaţia discrepanţei comparativ cu lotul-martor (Mrt)

38% ($p < 0,01$). Efectul coronarodilatator al Brk a fost în ambele loturi mai slab pronunțat față de stimularea colinergică. În DED stimularea kininergică s-a impus printr-o RFC redusă cu 20% ($p > 0,05$) la acțiunea Brk în concentrația 10^{-7} M, declinul acesteia fiind semnificativ în concentrația de 10^{-5} M: -31%, $p < 0,05$.

Blocarea receptorilor B2 ai bradikininei a atenuat efectul coronarodilatator al stimulării kininergice, fenomenul dat, fiind mult mai accentuat în lotul-martor, în deosebi, în cadrul perfuziei coronariene la presiune elevată, 100 cm col. H_2O (tab. 2).

Astfel, la acest nivel de perfuzie coronariană, RFC în DED constituie în medie 6,35%, ceea ce este cu 94% ($p < 0,01$) peste indicele martor. Prin urmare blocarea receptorilor B2 a condiționat în DED micșorarea RFC cu 55%, reculul martor constituind aproape 85%. În condițiile reducerii stresului hemodinamic, determinate de hipoperfuzia coronariană (70 cm col. H_2O), RFC în disfuncția endotelială diabetogenă este de asemenea superioară paternului martor, dar decalajul atinge valori mai mici (60%): $8,4 \pm 0,65$ vs $5,25 \pm 0,44\%$.

Stimularea receptorilor *mas* prin administrarea Ang 1-7 s-a impus prin creșterea FC, atât la presiunea perfuziei coronariene mică, cât și mare (tab. 3).

Mai mult decât atât, în condiții de hipoperfuzie coronariană RFC indusă prin Ang 1-7 a fost în DED chiar mai mare cu 11,5% față de indicele mar-

tor: $8,23 \pm 0,82$ vs $7,38 \pm 0,65\%$. La nivelul elevat de presiune coronariană RFC se atestă sub valoarea martor (-10,3%), dar diferența este nesemnificativă: $8,84 \pm 0,78$ vs $9,86 \pm 0,83\%$.

Important de menționat, că premedicația cordului izolat cu Ang 1-7 diminuează efectul coronar-constrictor al Ang II în DED la cote similare lotului-martor, iar pe fondalul blocării receptorilor *mas* prin A799 acesta, dimpotrivă, este potențat (tab. 4).

De notat, în primul rând, că acțiunea Ang II a produs în DED o micșorare semnificativ mai mare cu 46% a fluxului coronarian. În al doilea rând, în ambele loturi Ang 1-7 a atenuat reducerea FC sub acțiunea Ang II în măsură practic egală, cu 42,3 și 43,3%. Pe fondalul blocării receptorilor *mas* declinul FC s-a majorat cu 55,8% în lotul-martor și cu 52,5% în DED.

Administrarea peroxidului de hidrogen în perfuzatul cordului izovolumic (presiunea coronariană – 100 cm col. H_2O) s-a manifestat în DED printr-o creștere mai pronunțată a fluxului coronarian, RFC fiind semnificativ superioară indicelui martor în concentrațiile H_2O_2 de 10^{-6} și 10^{-5} M (tab. 5).

Diferența RFC estimată la acțiunea radicalului liber de oxigen în aceste concentrații constituie 22,4 și, respectiv, 31,5%.

Discuții. Evaluarea fenomenului coronarian Gregg în DED a evidențiat unele particularități de reglare, care pot fi tratate drept mecanisme compen-

Tabelul 2

Rezerva funcțională coronariană la acțiunea Brk pe fondalul blocării receptorilor B2

Lot	Presiunea perfuziei 70 cm col H_2O		Presiunea perfuziei 100 cm col H_2O	
	Brk	HOE-140+Brk	Brk	HOE-140+Brk
Martor	$16,4 \pm 1,1\%$	$5,25 \pm 0,44\%$	$21,7 \pm 1,9\%$	$3,27 \pm 0,25\%$
DED	$11,3 \pm 0,81\%*$	$8,4 \pm 0,65\%*$	$14,1 \pm 1,2\%*$	$6,35 \pm 0,58\%**$

Legendă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – semnificația discrepantei comparativ cu lotul-martor

Tabelul 3

Rezerva funcțională coronariană la acțiunea Ang 1-7

Lot	Presiunea, 70 cm col. H_2O	Presiunea, 100 cm col. H_2O
Martor	$7,38 \pm 0,65\%$	$9,86 \pm 0,83\%$
DED	$8,23 \pm 0,82\%$	$8,84 \pm 0,78\%$

Tabelul 4

Gradul de reducere a fluxului coronarian (%) la acțiunea Ang II pe fondalul stimulării sau blocării receptorilor *mas* la presiunea de perfuzie 70 cm col. H_2O

Lot	Ang II (10^{-6} M)	Ang 1-7 + Ang II	A779 + Ang II
Martor	$16,3 \pm 1,4\%$	$9,4 \pm 0,8\%&$	$25,4 \pm 2,2\%&$
DED	$23,8 \pm 1,9\%*$	$13,5 \pm 1,2\%*&$	$36,3 \pm 2,7\%*&$

Legendă: * - $p < 0,05$ vs lotul-martor; & - $p < 0,01$ vs Ang II

Tabelul 5

Rezerva funcțională coronariană la acțiunea peroxidului de hidrogen

Lot	H_2O_2 (10^{-7} M)	H_2O_2 (10^{-6} M)	H_2O_2 (10^{-5} M)
Martor (n=8)	$9,4 \pm 0,6 \%$	$12,5 \pm 0,7 \%$	$14,9 \pm 1,2 \%$
DED (n=7)	$10,8 \pm 0,8 \%$	$15,3 \pm 1,0 \%$	$19,6 \pm 1,4 \%$
	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

satorii în condițiile afectării capacității endotelului de expresie a NOsec și, respectiv, de sinteză a NO, manifestate în studiul nostru prin micșorarea semnificativă a RFC la acțiunea acetilcolinei și bradikininei. Acțiunea coronarodilatatoare a Brk este mediată predilect prin receptorii B2 endoteliali, iar aportul receptorilor B1 este vehiculat în conexiune cu abilitatea acestora de a induce hiperpolarizarea tunicii musculare medii. H.Odhe și colab. (1991) au demonstrat capacitatea Brk de a contracara contractia *in vitro* a inelelor izolate de arteră coronariană canină intactă indusă prin ET-1, efect abolit prin răzuirea endotelului sau blocarea receptorilor B2 [6]. E. Kintsurashvili și colab. (2005) consideră, că expresia receptorilor B1 în condiții normale este joasă în sistemul coronarian (sau chiar poate fi neglijată în unele specii de mamifere), aceasta fiind în creștere multiplă odată cu vârsta sau afectarea miocardului, fenomen protector vizavi de impactul ischemic grație acțiunii hiperpolarizante asupra miocitului neted coronarian [7]. Acțiunea Brk asupra cordului izolat pe fondalul blocării receptorilor B2 s-a impus în DED printr-un declin notabil mai mic al RFC comparativ cu cordul intact, fapt ce sugerează aportul mecanismului coronarodilatator al Brk mediat prin receptorii B1, expresia cărora în alterarea endotelială diabetogenă crește. Fezabilitatea acestui mecanism este în deosebi evidentă în condițiile elevării presiunii coronariene, când augmentarea stresului hemodinamic induce activarea NOsec pentru a spori rata de sinteză a NO, RFC fiind în aceste condiții atestată de 1,94 ori mai mare comparativ cu paternul martor. Bradikinina este unul din factorii metabolici importanți de creștere a fluxului coronarian în condiții de efort, efectul căreia este susținută și prin acțiunea coronarodilatatoare a adenozei, eliberată în cadrul degradării compușilor macroergici. Disfuncția endotelială compromite implicația NO în medierea coronarodilatării colinergice, iar creșterea expresiei receptorilor B1 poate compensa periclitarea efectului Brk dependent de receptorii endoteliali B2. Mecanismele acestui fenomen, la fel ca și ale reducerii expresiei receptorilor B2 în cadrul evoluției afecțiunilor coronariene și miocardice nu sunt suficient cunoscute. Se admite în acest context, că expresia inductibilă a receptorilor B1 este declanșată de citokinele proinflamatoare (în primul rând IL-1-beta și factorul nuclear- κ), stresul oxidativ și deficitul de NO. Pe de altă parte se trece în evidență faptul, că expresia receptorilor B1 pe parcursul evoluției insuficienței cardiace și coronariene poate fi temperată prin acțiunea Ang II, iar datele obținute de J.Hu și colab. (2009) pe șoricea cu gena *knockout*-B1 demonstrează că efectul cardioprotector al inhibitorilor enzimei de conversie clasice (kininaza II) și antagoniștilor receptorilor AT1

este mediat prin receptorii B1, expresia cărora crește pe fondalul acestei medicații [8].

Oportunitatea reglării fenomenului coronarian Gregg prin mecanismul de hiperpolarizare în DED este confirmată și prin evidențele obținute la acțiunea peroxidului de hidrogen, care prin intermediul receptorilor canalelor K_{Ca} activează canalele de potasiu și provoacă relaxarea miocitului neted vascular [9]. Mai mult decât atât, efectul coronarodilatator al H_2O_2 nu numai că s-a decelat prezervat în DED, dar în concentrații mari radicalul a indus o majorare mai considerabilă a FC *versus* efectul martor. Sub acest aspect ar fi plauzibilă creșterea receptorilor canalelor K_{Ca} în cadrul unui feed-back pozitiv pe fondalul activării stresului oxidativ și creșterii conținutului de H_2O_2 , fenomen bine dovedit în afecțiunile cardiace, asociate în special cu diabet. Remarcabil că sinteza peroxidului de hidrogen în cord la cote de peste 90% se datorează respirației mitocondriale cardiomiocitului și crește în diferite suprasolicitări. Difuziunea H_2O_2 de la cardiomiocit spre vasul coronarian și prin adventicea arterei coronariene permite cuplarea radicalului cu receptorii miocitari ai canalelor K_{Ca} independentă de endoteliu, numărul lor fiind în creștere odată cu acumularea radicalului. Prin urmare, coronarodilatarea mediată prin acest mecanism poate fi un patern funcțional fiabil de alternativă vizavi de periclitarea sistemului endotelial abordat prin NOsec sau receptorii B2 ai bradikininei.

Ultimul aspect consolidat în cadrul analizei rezultatelor studiului ține de efectul coronarodilatator al Ang 1-7 mediat prin receptorii *mas* și prezervat în DED. Este semnificativ faptul că efectul coronarodilatator al Ang 1-7 în DED a fost mai accentuat în cadrul perfuziei cordului izolat la presiune coronariană redusă, fenomen iminent insuficienței funcției de pompă a ventriculului stâng și asociat de micșorarea expresiei NOsec. Totodată, Ang 1-7 a atenuat, iar blocarea receptorilor *mas* a potențat la valori similare lotului-martor efectul coronarodilatator al Ang II. Astfel, axa Ang (1-7)-receptorii *mas* se anunță drept o verigă importantă de modulare a efectelor cardiovasculare ale Ang II, iar manevrele farmacologice de majorare a sintezei heptapetidului sau a expresiei receptorilor *mas* pot nota beneficii terapeutice. S.Savergnini și colab. (2010) au remarcat acțiunea coronarodilatatoare și cardioprotectivă a stimulării receptorilor *mas* [10], iar M.Bader și colab. (2012) aduc la apel datele de sinteză a studiilor realizate în ultimii 10 ani, care dovedesc atât oportunitatea axei Ang (1-7)-receptorii *mas* privind funcționalitatea sistemului intrinsec de modulare al inimii, cât și eficiența terapeutică a diferitor posibilități de stimulare a componentelor acesteia [11].

Perspectiva agonistului natural al receptorilor mas (*i.e.* Ang 1-7) în cardiologie este fundamentată și prin faptul, ca Ang 1-7 atenuează concludent formarea și hiperplazia neointimei în cadrul leziunilor mecanice induse ale arterei coronariene, elementul cheie al restenozei intra-stent la pacienții după aplicarea angioplastiei.

Concluzii:

1. În disfuncția endotelială diabetogenă reglarea fenomenului Gregg dependentă de endoteliu este compromisă, fapt dovedit prin micșorarea semnificativă a rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilolinei și bradikininei.

2. Diminuarea efectului coronarodilatator al acestor factori importanți de reglare a perfuziei coronariene în repaus și efort este contracarată în parte prin: i) creșterea expresiei receptorilor B1 ai bradikinei; ii) hiperpolarizarea miocitului neted coronarian prin acțiunea peroxidului de hidrogen; iii) atenuarea constricției coronariene a Ang II sub acțiunea Ang 1-7 mediată prin receptorii mas.

Bibliografie

1. Dankelman K., Stassen H., Spaan J. *Interaction between Gregg's phenomenon and coronary flow control: a model study.* Med. Biol. Eng. Comput., 1999; 37(6): 742-749.
2. Duncker D., Bache R.J. *Regulation of coronary blood flow during exercise.* Physiol. Rev., 2008; 88(3): 1009-1086.
3. Algranati D., Kassab G., Lanir Y. *Why is the suben-*

docardium more vulnerable to ischemia? Am. J. Physiol. Heart., 2011; 300(3): H1090-H1100.

4. Westerhof N., Lamberts R., Sipkema P. *Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature.* Physiol. Rev., 2006; 86(4): 1263-1308.

5. Abeeleh M.A. *Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between 2 strains of rats.* Eur. J. Scientific. Res., 2009; 32(3): 398-402.

6. Odhe H., Morimoto S., Ogihara T. *Bradykinin suppresses endothelin-induced contraction of coronary artery through its B2-receptor on the endothelium.* Biochem. Int., 1991; 23(6): 1127-1132.

7. Kintsurashvili E., Duka D., Ignjacev I. et al. *Age-related changes of bradykinin B₁ and B₂ receptors in rat heart.* Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2005; 289: H202-H205.

8. Hu J., Carretero O., Shesely E. et al. *The kinin B1 receptor contributes to the cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in mice.* Experim. Physiology., 2009; 94: 322-329.

9. Cobeț V. *Reglarea tonusului coronarian prin hiperpolarizare: mecanism compensator în disfuncția endotelială.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale., 2010; 2(25): 65-72.

10. Savergnini S., Lautner R., Costa-Fraga F. et al. *Vascular relaxation, antihypertensive effect, and cardioprotection of a novel peptide agonist of the mas receptor.* Hypertension., 2010; 56: 112-120.

11. Bader M., Santos R., Unger T. *New therapeutic pathways in the RAS.* Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System., 2012; 13(4): 505-508.

IMPACT OF DIABETES ON PRESENTATION AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES

David Lilia – doctor în științe medicale, conf. cercet.,

Grosu Aurel – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

Țurcanu Veronica – doctor în științe medicale,

Gratii Cristina – doctor în științe medicale,

Raducan Aurica – doctor în științe medicale

Institute of Cardiology, Chisinau, Moldova

e-mail: likadav27@yahoo.com

Summary

We studied differences in the presenting characteristics, in-hospital and long term outcomes of patients with acute coronary syndromes (ACS) with and without diabetes mellitus (DM).

Methods and results. Study group enrolled 140 patients with ACS, mean age 61,2±0,8 years old, 70 of them had DM. The mean duration of DM was 8,62 ±1 years. 21,4% of diabetics were treated with diet, 20% were utilising insulin and 58,5% - received oral hypoglycaemic agents. DM patients were older, more likely to be women, have several risk factors and preexisting cardiovascular disease. They more frequently had high blood pressure, tachycardia, pulmonary edema on admission, recurrent myocardial ischaemia and heart failure during hospital stay. In-hospital (10% vs 5,7%)

and long-term (17,5% vs 6%, $p < 0,05$) mortality rates were higher in subjects with DM compared to nondiabetics. DM patients with ACS requiring insulin treatment showed a worse in-hospital and long-term mortality. Mortality was associated with a longer duration of DM and a higher admission glycaemia. **Conclusion.** Diabetes confers poor prognosis and increased mortality for patients admitted with an ACS, particularly in insulin treated subjects. These data advocate the importance of aggressive risk factors correction and use of effective treatment strategies in patients with ACS and DM.

Key words: acute coronary syndrome, diabetes mellitus, prognosis

Rezumat: Impactul diabetului zaharat pe prognostic la pacienții cu sindrom coronarian acut

Am studiat particularitățile clinice, evolutive și prognostice ale sindromului coronarian acut (SCA) la pacienții cu și fără diabet zaharat (DZ).

Material și rezultate. Lotul de studiu l-au alcătuit 140 bolnavi cu SCA, vârsta medie $61,2 \pm 0,8$ ani, 70 aveau DZ. Durata DZ a constituit $8,62 \pm 1$ ani; tratamentul antidiabetic (AD) a inclus remedii AD orale la 58,5% dintre diabetici, terapia cu insulină la 20% și doar dieta la alți 21,4%. Subiecții cu DZ au fost mai în vârstă, mai frecvent femei, au prezentat o asociere de mai mulți factori de risc și comorbidități, au avut mai des la adresare hipertensiune arterială, tahicardie, edem pulmonar, au dezvoltat în spital ischemie miocardică recurență și insuficiență cardiacă. Mortalitatea intraspitalicească și pe termen lung s-a dovedit semnificativ mai înaltă la pacienții cu DZ, în special la subiecții care necesitau tratament AD cu insulină. Mortalitatea în SCA a corelat cu durata DZ și nivelul glicemiei la internare.

Concluzie. Prezența diabetului zaharat se asociază cu un prognostic nefast și mortalitate sporită la pacienții cu SCA, în special la subiecții care necesită tratament cronic cu insulină, fapt care impune corecție agresivă a factorilor de risc și abordare terapeutică optimă și eficientă.

Cuvinte-cheie: sindrom coronarian acut, diabet zaharat, prognostic

Резюме: Влияние сахарного диабета на прогноз больных с острым коронарным синдромом

Целью данной работы явилось изучение особенностей клинического течения и прогноза острого коронарного синдрома (ОКС) у больных страдающих сахарным диабетом (СД).

Материал и результаты. В исследование включили 140 больных ОКС, средний возраст $61,2 \pm 0,8$ лет. 70 пациентов страдали СД, длительность которого составила $8,62 \pm 1$ лет, из них 58,5% принимали таблетированную антидиабетическую терапию (АД), 20% были на лечении инсулином и 21,4% соблюдали диету. Лица с СД были старше по возрасту, чаще женщины, имели больше факторов риска и коморбидностей, у них чаще наблюдали повышенный уровень АД, тахикардию и отек легких при поступлении, повторные эпизоды ишемии миокарда и развитие сердечной недостаточности во время госпитализации в сравнении с пациентами без СД. Летальность в больнице и при длительном наблюдении были выше у больных страдающих СД, преобладала среди диабетиков принимавших инсулинотерапию до госпитализации и коррелировала с длительностью СД и уровнем глюкозы крови при поступлении.

Выводы. Наличие СД у больных ОКС ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью, в особенности у лиц нуждающихся в инсулинотерапии, что подчеркивает необходимость агрессивной коррекции факторов риска и выбор эффективных и адекватных стратегий лечения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет, прогноз

Diabetes mellitus is a risk factor for the development of cardiovascular disease. Morbidity and mortality from ischaemic heart disease are increased in patients with diabetes mellitus, as documented in several epidemiological studies, including the Framingham Study [1]. In fact, cardiovascular disease is reported to account for almost 80% of all 'diabetic' deaths. Over the past years, patients with diabetes didn't enjoy the same decline in CAD-related mortality as nondiabetic individuals. Among patients admitted with acute coronary syndromes (ACS) the proportion of diabetic patients reach 20 – 35% [2, 3, 4], majority of which have type 2 diabetes. Several prior studies have shown that patients with ACS and diabetes mellitus have

worse in-hospital and long term outcomes compared to non-diabetic subjects [2, 3, 5, 6, 7]. Since patients with ACS make up a large proportion of hospital admissions and diabetic subjects encompass a sizeable proportion of this cohort, investigation of the clinical peculiarities of this special population is pertinent for medical practice. The purpose of this study was to assess differences in clinical presentation, in-hospital and long term outcomes of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation.

Material and methods

A total of 140 patients admitted to our hospital with a diagnosis of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome were included in the study. The

diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) or unstable angina (UA) was established according to the ESC guidelines criteria and take into account clinical signs at presentation, electrocardiographic findings and biochemical markers of myocardial necrosis [8]. Subjects were classified as having diabetes based on the review of medical records or if the patient was on prescribed antidiabetic treatment (diet, oral glucose lowering agents or insulin) at admission or in the presence of in-hospital fasting blood glucose $\geq 7,0$ mmol/l or random glucose level $\geq 11,1$ mmol/l. Based on the information regarding treatment modalities diabetics were stratified to those following only diet, those taking oral hypoglycemic drugs and those receiving insulin therapy. The duration of diabetes was assessed.

Demographic characteristics (age, sex, body mass index), medical history (including presence of hypertension, previous myocardial infarction and/or stroke, peripheral vascular disease, hypercholesterolemia, smoking habits), symptoms and clinical characteristics on presentation, duration of pre-hospital delay, biochemical and electrocardiographic findings, treatment practices, in-hospital and long-term outcomes were analyzed. Hospital survivors were followed-up for a mean period of $15,7 \pm 6,3$ months.

Differences in demographic data, medical history, and clinical characteristics among the comparison groups were examined using χ^2 and *t* test for discrete and categorical variables, respectively.

Results

Of the 140 patients enrolled in the study, mean age $61,2 \pm 0,8$ years old, 68,6% men, 70 were diabetics. The mean duration of diabetes mellitus was $8,62 \pm 1$ years. Twenty per cent of the diabetic patients were utilizing insulin to manage their diabetes, 58,6%

were taking oral hypoglycaemic agents and 21,4% subjects were treated with diet only. Subjects with diabetes were older ($62,8 \pm 1$ vs $59,6 \pm 1$ yrs $p < 0,05$), 63% of them were over 60 years of age and were more frequently women (40% vs 22,9%, $p < 0,05$). They had a higher body mass index and were less often smokers in comparison with nondiabetics. Diabetic patients were more likely to have an association of risk factors, higher frequencies of dyslipidaemia, hypertension, heart failure, prior history of stroke or transient ischaemic attack, and previous diagnosis of peripheral vascular disease (Table 1).

Regarding time between the onset of the symptoms and the admission at the hospital, diabetics seem to delay more than nondiabetics (34% vs 47% sought medical care within 12 after the onset of symptoms). Patients with and without diabetes were equally likely to present with dyspnoea, diaphoresis, or left arm pain. However, 93% of non-diabetic patients versus only 78,6% of diabetic patients presented with typical chest pain ($p < 0,01$). Diabetics had more often high blood pressure, tachycardia, were in Killip class > 2 and developed pulmonary edema on admission. They exhibited more often recurrent episodes of myocardial ischaemia (34,3% vs 14,3%, $p < 0,05$) and were more likely to develop heart failure during hospital stay. No differences between patients with and without diabetes in the incidence of NSTEMI and UA were seen (51,4% vs 45,7% and 48,6% vs 54,3%, respectively). Diabetes was associated with longer hospital stay ($11,2 \pm 0,6$ vs $9,3 \pm 0,4$ days, $p < 0,05$).

In-hospital mortality rate tended to be higher in diabetic patients compared to subjects without diabetes (8,6% vs 5,7%) Table 2.

The relation of diabetes with worse long-term outcomes was observed during $15,7 \pm 6,3$ months

Table 1

Baseline characteristics of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndromes

Characteristic	Diabetic (n= 70)	Nondiabetic (n=70)
Age, years	$62,8 \pm 1,03$	$59,6 \pm 1,07^*$
Men %	60	77,1*
Women %	40	22,9*
Body mass index, kg/m ²	$30,4 \pm 0,47$	$29,0 \pm 0,48^*$
Smokers %	14,3	30*
Medical history, %		
Hypertension	95,7	71,4 ***
Hypertension duration, yrs	$11,85 \pm 0,77$	$8,18 \pm 0,8^{**}$
Dyslipidaemia %	70	58,4*
Previous MI %	30	28,6
Stroke %	20	7 **
Heart failure %	42,8	20 **
Peripheral vascular disease %	34,2	10 ***

$p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

follow-up. The per cent of subjects who suffered myocardial infarction, stroke, new congestive heart failure or developed atrial fibrillation during follow-up was higher among diabetics. They were more likely to need re-hospitalizations for exacerbation of the cardiovascular disease ($2,3 \pm 0,3$ vs $1,8 \pm 0,2$ $p < 0,05$). Long-term mortality rate was significantly higher in patients with diabetes compared to their counterparts without diabetes ($17,5\%$ vs 6% $p < 0,05$) Table 3.

The analyses of the outcomes in relation to the hypoglycaemic treatment showed that insulin treated diabetic patients with acute coronary syndromes had increased in-hospital and long-term mortality. Of the insulin treated diabetics 57% died during follow-up period compared to 17% of patients on oral hypoglycaemic drugs and 20% of subjects on diet ($p < 0,05$). Diabetic patients who died had a longer duration of diabetes mellitus ($11,8 \pm 8$ vs $8,6 \pm 1$ years)

and a higher admission glycaemia ($16,1 \pm 1,5$ vs $12,8 \pm 0,6$ mm/l) in comparison to the survivors.

Discussions. In the present study, we analyzed patients with and without diabetes, with the goal of systematically examining similarities and differences in presentation and outcomes when admitted for ACS.

The findings of our study are consistent with those of prior studies showing that diabetic patients with an ACS are older [3,7,9,10], more often women [3,9,11], more likely to be hypertensive [6,7,9,10], and more likely to have a history of angina, congestive heart failure [3,6,7,9,10] and other vascular diseases [10,12,13] than patients without diabetes. They are less likely to be smokers, but more likely to be overweight [3,7,9].

Our study shows diabetes mellitus to be a predictor of adverse outcomes for patients with ACS. The

Table 2

Clinical characteristics at admission and in-hospital complications in diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndromes

Characteristic	Diabetic (n = 70)	Nondiabetic (n=70)
Final diagnosis: %		
- NSTEMI	51,4	45,7
- UA	48,6	54,3
Duration of pre-hospital delay < 12 hours %	34,3	47,1
Atypical presentation %	21,4	7 **
Blood pressure, mmHg		
Systolic	$158,4 \pm 3,03$	$145,14 \pm 2,9^{**}$
Diastolic	$93,5 \pm 1,6$	$87,5 \pm 1,3^{**}$
Heart rate b/min	$85,2 \pm 2$	$77,7 \pm 1,2^{**}$
Killip class >2 %	18,4	7 *
Pulmonary edema %	11,4	2,8*
In-hospital: %		
Recurrent episodes of myocardial ischaemia	34,3	14,3**
Heart failure	37,2	17
Atrial fibrillation	10	5,6
EF<45%	38,6	17
Hospital stay, days	$11,15 \pm 0,59$	$9,25 \pm 0,42^*$
Mortality %	10	5,7

$p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Table 3

Long-term outcomes in diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndromes

Characteristic	Diabetics (n = 63)	Nondiabetics (n=66)
Heart failure (NYHA) class >2 %	22,2	9 *
Myocardial infarction	15,9	10,6
Stroke	12,7	3 *
Atrial fibrillation	14,3	6
Long-term mortality	17,5	6 *

* $p < 0,05$

rates of in-hospital complications were significantly higher in the diabetic patients compared to those without diabetes. They experienced more frequently pulmonary edema, progression of heart failure and recurrent myocardial ischaemia while in the hospital. This increased risk and worse prognosis has been previously observed by other authors [3,6,7,13] and has not been attributed to conditions typically associated with heart failure such as decreased ejection fraction, hypertension, obesity, or prior myocardial infarction. Differences in the risk of heart failure are not also adequately explained by older age, sex, duration of coronary disease, or uncontrolled hyperglycemia [3,7,12]. Some investigators have invoked the role of diabetic cardiomyopathy as a potential causative factor in the development of heart failure in patients with diabetes and an ACS [3,12,14].

In-hospital mortality was 1,7-fold higher in patients with diabetes although not statistically different compared to nondiabetic subjects. The relation of diabetes mellitus with worse outcome persisted during long-term (15,7±6,3 months) follow-up. Significantly higher percent of diabetic patients died (15,6% vs 4,5%, $p < 0,05$), developed MI, stroke or were rehospitalised for cardiovascular events following index hospitalization for ACS. These findings are supported by other studies [3,5,7,9,15]. Such factors as diabetic cardiomyopathy, small vessel disease, diffuse and severe atherosclerotic coronary lesions, increased platelet activity, decreased fibrinolysis, and autonomic neuropathy leading to ventricular arrhythmia [3,5,13] are listed among the causes which might account for the poor prognosis of diabetic patients with ACS.

Our results suggest that diabetic patients treated with insulin were at greater risk for adverse outcomes after an ACS than those who had a form of diabetes not requiring insulin. Recent investigations have reported similar data [3,9,11]. We observed that diabetes mellitus duration as well as high blood glucose on admission are associated with a bad prognosis in diabetic patients with ACS. These findings are consistent with previously reported (3,12,14).

In conclusion, this study demonstrates that diabetes confers increased mortality for patients admitted with an ACS, particularly in insulin treated subjects. These data should serve as a signal to be more aggressive in identifying and treating the risk factors and emphasizes the importance of applying evidence based medicine and coronary interventions in patients with diabetes who develop acute coronary syndromes.

References

1. Kannel W.B., McBee D.L. *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study*. Circulation, 1979; 59: 8–13.
2. Aguilar D., Solomon S., Kober L., et al. *Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: The VALIANT Trail*. Circulation, 2004; 110: 1572-78.
3. Franklin K., Goldberg R., Spencer F., et al. *Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes*. Arch. Intern. Med., 2004; 164: 1457- 63.
4. Gustafsson L., Hildebrandt P., Seibaek M., et al. *Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen*. Eur. Heart J., 2000; 21:1937- 43.
5. Donahoe S. M., Stewart G., McCabe C., et al. *Diabetes and mortality following acute coronary syndromes*. JAMA, 2007; 298:765-75.
6. Mak K.H., Moliterno D.J., Granger C.B., et al. For the GUSTO-1 Investigators. *Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction*. J. Am. Coll. Cardiol., 1997; 30:171-79.
7. McGuire D.K., Emanuelsson H., Granger C.B., et al. *Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes: findings from the GUSTO-IIb study*. Eur. Heart J., 2000; 21:1750-58.
8. Bassand J., Hamm C., Ardissino D. et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. Eur. Heart J., 2007; 28:1161-1224.
9. Fergus T. S., Fazel R., Fang J., et al. *Presentation, management, and outcomes of diabetic patients compared to non-diabetic patients admitted for acute coronary syndromes*. Heart, 2004; 90:1051-53.
10. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H., et al. *Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS Registry*. Circulation, 2000; 102:1014- 20.
11. Hasdai D., Behar S., Boyko V., et al. *Treatment modalities of diabetes mellitus and outcomes of acute coronary syndromes*. Coron. Artery Dis., 2004; 15: 129-35.
12. Ryden L., Standl E., Bartnic M., et al *Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases*. Eur. Heart J., Suppl C, 2007; 9: C3- C74.
13. Svensson A., Abrahamsson P., McGuire D., et al. *Influence of diabetes on long-term outcome among unselected patients with acute coronary syndromes*. Scand. Cardiovasc. J., 2004; 38:229-34.
14. Meier J., Deifuss S., Klamann A., et al. *Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2005; 28:2551-53.
15. Lowel H., Koenig W., Engel S., et al. *The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? results of a population-based myocardial infarction register follow-up study*. Diabetologia, 2000;43:218-26.

**SHOULD WE INCREASE BETABLOCKER AFTER CARDIAC
RESYNCHRONIZATION THERAPY: THE RESULTS OF THE
CARIBE-HF STUDY (CARDIAC RESYNCHRONIZATION
IN COMBINATION WITH BETABLOCKER TREATMENT IN ADVANCED
CHRONIC HEART FAILURE)**

Grosu Aurelia* MD,
Michele Senni** MD,
Attilio Iacovoni*** MD,
Mauro Gori*** MD,
Francesco Cantù*** MD,
Silvia Bisetti* MS,
Tiziana De Santo* MS,
Alessandro De Luca* MS,
Antonello Gavazzi*** MD,
prof. Aurel Grosu****

*****Cardiovascular Department, Ospedali Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy,**

**** Institute of Cardiology, Chisinau Moldova**

***Medtronic Italy**

Abstract

Cardiac resynchronization therapy (CRT), combined with optimal medical therapy (OMT), is an established treatment for patients with advanced chronic heart failure (ACHF). In ACHF, carvedilol at the dose used in clinical trials reduces morbidity and mortality. However, patients often cannot tolerate the drug at the targeted dosage. Aim of the CARIBE-HF prospective observational study was to investigate the role of CRT in the implementation of carvedilol therapy in patients with ACHF.

Methods: One hundred and 6 patients (aged 65 ± 12 [mean \pm sd] years) with ACHF were enrolled and treated with OMT, in which carvedilol was titrated up to the maximal dose (phase 1). Subsequently, patients with left ventricular (LV) ejection fraction $\leq 35\%$, NYHA class III-IV and QRS interval ≥ 120 msec were assigned to CRT. Both CRT and NO-CRT patients underwent long-term follow-up till 7 years (1193,98 \pm 924 days), while efforts to up-titrate the carvedilol dose were continued during the second phase (471 \pm 310 days). Phase 1 was completed by 84 patients (79%), and 15 (18%) underwent CRT. The mean carvedilol dose in the CRT group was 19.0 ± 17.8 mg, against 32.7 ± 19.1 mg in the remaining 69 patients ($p=0.018$). At the end of phase 2, CRT patients presented a significantly greater variation of increasing in the carvedilol dose than NO-CRT patients ($+20.0 \pm 19.8$ mg vs -0.3 ± 20.5 mg; $p=0.015$), a greater NYHA class reduction (-0.8 ± 0.6 vs -0.2 ± 0.7 ; $p=0.011$), and a greater increase in LV ejection fraction ($+10.8 \pm 9$ vs $+3.1 \pm 6.1$; $p=0.018$).

In conclusion, the data from the CARIBE study suggest that, in ACHF, CRT may be effective in enabling the target dose of carvedilol to be reached. The significant improvement seen in LV function was probably due to a synergistic effect of CRT and carvedilol. During the extended follow-up (mean 1193,98 \pm 924 days) the mean dosage of carvedilol in CRT group was significantly higher ($p<0.02$).

Key words: heart failure, beta-blockers, resynchronization therapy

Rezumat: Ar trebui majorată doza blocantelor după terapia de resincronizare cardiacă: rezultatele studiului CARIBE-HF

Terapia de resincronizare cardiacă (CRT), în asociere cu tratamentul optim medical (OMT), este recunoscută pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată (ACHF). În ACHF, carvedilolul la doza utilizată în studiile clinice reduce morbiditatea și mortalitatea. Cu toate acestea, de multe ori pacienții nu pot tolera beta-blocantul, la doza țintă. Scopul studiului CARIBE-HF observațional prospectiv a fost de a investiga rolul CRT în asocierea cu carvedilol la pacienții cu ACHF.

Metodă: 106 pacienți (cu vârsta de 65 ± 12 [media \pm SD] de ani), cu ACHF au fost înrolați și tratați cu OMT, care a fost carvedilolul titrat la doza maximă (faza 1). Ulterior, pacienții cu fracția de ejeție (VS) $\leq 35\%$, clasa NYHA III-IV și QRS interval de ≥ 120 m/sec au fost supuși CRT. Ambele grupe de pacienți CRT și CRT-NO au fost urmărite până

la 7 ani ($1193,98 \pm 924$ zile), în timp ce titrarea în sus a dozei de carvedilol au continuat în faza a doua (471 ± 310 zile). La faza I au fost incluși 84 de pacienți (79%), iar 15 (18%) au fost supuse CRT. Doza medie carvedilol în grupul CRT a fost de $19,0 \pm 17,8$ mg, versus $32,7 \pm 19,1$ mg la alți 69 de pacienți ($p = 0,018$). La sfârșitul fazei 2, pacienții cu CRT au prezentat o variație semnificativ mai mare de creștere a dozei de carvedilol decât pacienții non-CRT ($20,0 \pm 19,8$ mg vs $-0,3 \pm 20,5$ mg, $p = 0,015$), o reducere a NYHA clasa ($-0,8 \pm 0,6$ vs $-0,2 \pm 0,7$, $p = 0,011$), precum și o creștere mai mare a fracției de ejeție VS ($+10,8 \pm 9$ vs $3,1 \pm 6,1$, $p = 0,018$).

În concluzie, studiul CARIBE sugerează că, în ACHF, CRT permite atingerea dozei țintă de carvedilol. Îmbunătățire semnificativă a funcției VS a fost, probabil, obținută prin efectul sinergic al CRT și carvedilolului. În timpul supravegherii (medie $1193,98 \pm 924$ zile) doza medie de carvedilol la pacienții cu CRT a fost semnificativ mai mare ($p < 0,02$).

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă, beta-blocante, terapia de resincronizare

Резюме: Нужно ли повышать дозу бета блокаторов после терапии сердечной ресинхронизации: результаты GARIBE-HF исследования

Сердечная ресинхронизация (CRT), в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (OMT), является апробированным лечением пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточности (ACHF). При ACHF, carvedilol, используемый в клинических исследованиях снижает смертность. Тем не менее, пациенты часто не переносят препарат в целевой дозе. Цель CARIB-HF исследования было изучение роли CRT в комбинации с carvedilolом у пациентов с ACHF.

Методы: 106 пациентов (в возрасте 65 ± 12 [средняя \pm SD] лет) с ACHF были включены в исследование с OMT, в котором carvedilolом был титрован до максимальной дозы (фаза 1). Впоследствии пациенты с фракцией выброса $< 35\%$, NYHA класс III-IV QRS и интервала > 120 мс была проведена CRT. Обе группы больных с OMT и non-CRT больным наблюдались до 7 лет ($1193,98 \pm 924$ дней), в то время предпринимались попытки повышать дозу carvedilolом в ходе второго этапа (471 ± 310 дней). Фаза 1 завершили 84 пациентов (79%), и 15 (18%) была CRT. Средние дозы carvedilolом в группе CRT был $19,0 \pm 17,8$ мг, против $32,7 \pm 19,1$ мг в оставшихся 69 пациентов ($p = 0,018$). В конце фазы 2, CRT пациентов представлено значительно большее изменение увеличения в дозе, чем carvedilolом NO-CRT пациентов ($20,0 \pm 19,8$ мг против $-0,3 \pm 20,5$ мг, $p = 0,015$), большая NYHA класс снижение ($-0,8 \pm 0,6$ против $-0,2 \pm 0,7$; $p = 0,011$) и большее увеличение фракции выброса левого желудочка ($+10,8 \pm 9$ против $3,1 \pm 6,1$, $p = 0,018$).

В заключение, данные из CARIBE исследования свидетельствуют о том, что в ACHF, CRT может быть эффективной в обеспечении целевой дозы carvedilolом. Значительное улучшение функции ЛЖ, вероятно, из-за синергетического эффекта CRT и carvedilolом. Во время длительного наблюдения (средний $1193,98 \pm 924$ дней) средняя доза carvedilolом в CRT группе была значительно выше ($p < 0,02$).

Ключевые слова: сердечная недостаточность, бета-блокаторы, синхронизация терапии

Introduction

Beta-blocker therapy in heart failure (HF) patients [1-7] produces an important hemodynamic and clinical improvement, reducing mortality and morbidity [5]. The benefits of beta-blockers are at least as great in patients with advanced HF as in those with less severe disease.

However, in clinical practice physicians treating patients with advanced chronic HF (ACHF) find it very difficult to reach the target dose of beta-blockers used in clinical trials and recommended by guidelines. Up-titration is most frequently limited by the worsening of clinical signs of HF, bradycardia and hypotension [8]. Cardiac resynchronization therapy (CRT) has been proposed for the treatment of patients with ACHF and mechanical dyssynchrony. Several clinical trials have shown the beneficial effect of CRT on clinical symptoms, exercise capacity and quality of life [9-17]. In the CARE-HF study [14], CRT reduces

all-cause mortality and HF-related hospitalization. After successful implantation of the CRT device, a significant improvement in the hemodynamic profile is obtained [14]. Furthermore, neurohormonal activation is reduced, as shown by a fall in serum levels of BNP [14]. The subsequent improvement in HF symptoms, cardiac function and clinical stability may enable beta-blocker therapy to be started and up-titrated more successfully in patients with ACHF.

The aim of this prospective observational study was to investigate the role of CRT in the implementation of carvedilol therapy in patients with ACHF and electromechanical delay. In addition, the synergistic effect of CRT and carvedilol on left ventricular (LV) function was evaluated.

Methods

The CARIBE-HF (CArdiac Resynchronization In combination with Beta-blocker treatment in advanced chronic Heart Failure) is a prospective observational

study, which, from March 13, 2002 to December 22, 2003, enrolled 106 patients admitted to hospital or examined in the outpatient clinic because of systolic HF with a LV ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, and in NYHA functional class III or IV. Exclusion criteria were age < 18 year or life expectancy < 1 year for noncardiac conditions. The strategy adopted for the study is reported in figure 1.

In the first phase, optimal medical therapy (OMT) was implemented according to the recommendations of European Society of Cardiology guidelines, especially attempting to achieve maximal tolerated doses of beta-blockers [18]. At the end of this phase, CRT was proposed for patients still in NYHA functional class III or IV, with QRS interval ≥ 120 msec, and LVEF $\leq 35\%$ (CRT group). Patients with a QRS interval of 120 to 149 msec were required to meet two of three additional criteria for dyssynchrony: an aortic preejection delay of more than 140 msec, an interventricular mechanical delay of more than 40 msec, or delayed activation of the posterolateral LV wall. Patients without CRT indications were assigned to the NO-CRT group. After assignment to one group or the other, patients entered the second phase of the study, during which all patients underwent a further attempt to start or increase carvedilol up to the maximum tolerated dose. At the end of each phase of

the study, clinical and vital status, hospitalization and echocardiographic parameters of both groups were assessed and compared with the baseline.

During enrolment and follow-up, all patients were examined at the HF clinic; the echocardiographic evaluation was performed at baseline with Acuson Sequoia machine and during phase I and II with GE VIVID 5 machine by 2 expert cardiologists and reviewed by a third. During echocardiography, the index of myocardial performance or TEI-index of left and right ventricles were determined [19].

Patients with indication to CRT received a Medtronic InSync or InSyn III Device, which provided atrial-based, biventricular stimulation by means of standard right atrial (Capsure Medtronic) and ventricular (Sprint Medtronic) leads. The LV lead (Attain Medtronic) was implanted to pace the lateral or postero-lateral LV wall transvenously.

An extended follow-up was carried out during december 2009.

Statistical analysis

Continuous variables were represented as average \pm standard deviation, and categorical variables as absolute and relative frequency. Continuous distributions were compared by means of Student's T-test, and categorical variables by means of χ^2 or Fisher's Exact test, as appropriate. Comparisons

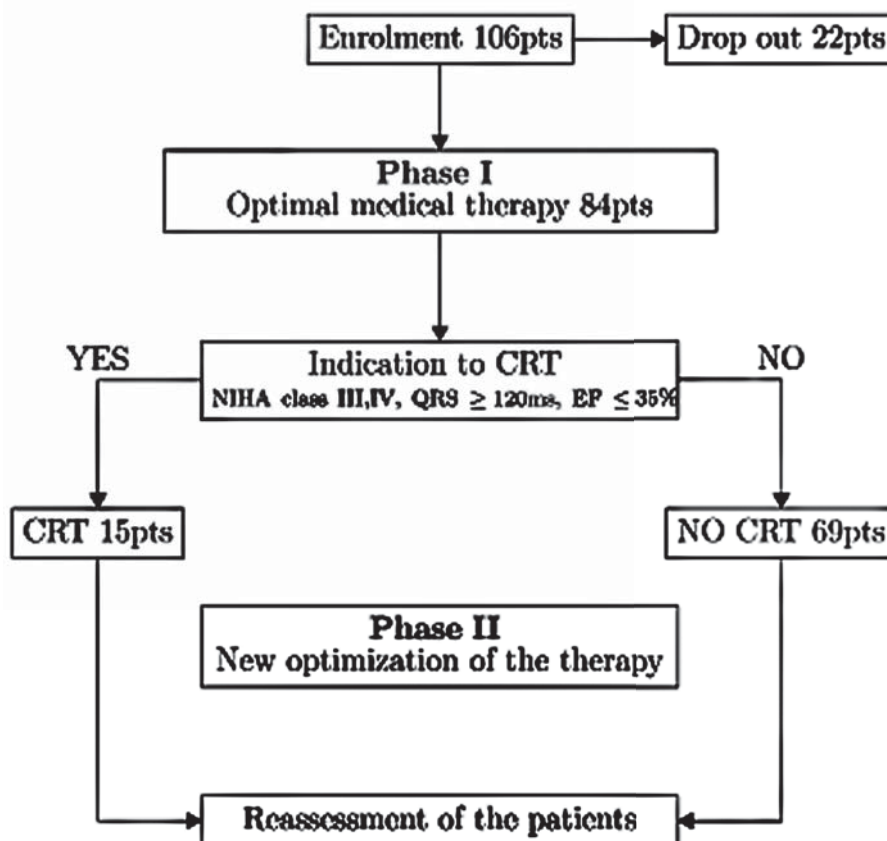


Figure 1. Study design

among baseline, phase 1 and phase 2 values were performed by using the GLM method for repeated measurements. A p value <0.05 was considered statistically significant. The SPSS 12.0 statistical software was used for all analyses.

Results

The mean age of the patients, was 65 ± 12 years, and most of whom were men (75%). The clinical characteristics of the population are reported in Table 1.

The first phase of the study lasted 163±111 days; at the end of this phase, a significant increase in the use of ACE-inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers, diuretics, spironolactone and carvedilol was recorded (Figure 2, p value < 0.001). The prevalence

of carvedilol administration was slightly higher in comparison with ACE-inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers (92% vs 80%) and this could be explained by the intention-to treat strategy with betablockers of the study.

During the first phase, 22 patients (21%) dropped out of the study because of: death in 9 cases (6 due to HF, 2 non-cardiovascular cause, 1 unknown cause), coronary-artery bypass surgery in 2, heart transplantation in one, Pacemaker implantation in one, and low compliance in 9. The first phase of the study was completed by 84 patients (79%), 15 (18%) patients received a CRT (CRT group), and 69 (82%) patients received medical treatment only (NO-CRT group). All 84 patients completed the second phase

Table 1

Clinical characteristics of the patients enrolled in the study

Gender	Males	80 pts	(75%)
	Female	26 pts	(25%)
Age (years)	65 ± 12 (range 31-87)		
HF etiology	Ischemic	60 pts	(56%)
	Idiopathic	39 pts	(37%)
	Hypertensive	3 pts	(3%)
	Other	4 pts	(4%)
NYHA class	III	82 pts	(77%)
	IV	24 pts	(23%)
Months since first HF diagnosis	46 ± 67 (range 0-359)		
Hospitalizations number (H) in the last 12 months	No H	65 pts	(61%)
	1 H	30 pts	(28%)
	2 H	8 pts	(8%)
	3H	2 pts	(2%)
	4 H	1 pts	(1%)
Length of stay (days)	16 ± 11 (range 3 ± 60)		
BBB	Left BBB	50 pts	(47%)
	Right BBB	4 pts	(4%)
QRS duration (msec)	<120	34 pts	(32%)
	120-150	33 pts	(31%)
	>150	33 pts	(31%)
	PM	6 pts	(6%)
HR (bpm)	81 ± 15		
SBP (mm Hg)	113 ± 18		
DBP (mm Hg)	75 ± 11		
LV EDD (mm)	66 ± 8		
LV ESD (mm)	56 ± 10		
LV EDV (ml)	231 ± 62		
LV ESV (ml)	169 ± 58		
LV EF (%)	26 ± 7		
MR (degree)	2.0 ± 1.0		
LVMP index	0.95 ± 0.3		
RVMP index	0.7 ± 0.4		

(BBB – bundle branch block, PM –Pacemaker, HR – heart rate, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, LV EDD – left ventricular end diastolic diameter, LV ESD – left ventricular end systolic diameter, LV EDV – left ventricular end diastolic volume, LV ESV – left ventricular end systolic volume, LV EF – left ventricular ejection fraction, MR – mitral regurgitation, LV MP – left ventricular myocardial performance, RVMP – right ventricular myocardial performance, pts - patients)

of the study (471±310 days). During this phase, 4 patients discontinued the carvedilol treatment, 1 in the CRT group because of symptomatic hypotension, and 3 patients in the NO-CRT group (1 for asthma and 2 for symptomatic hypotension).

At the end on the phase 1 clinical characteristics showed a lower systolic blood pressure and lower dose of carvedilol in the CRT group than in the NO-CRT group. Among 50 patients with left bundle branch block and QRS duration ≥ 120 msec at the end of phase 1, 35 (70%) were not considered for CRT implantation due to improvement of functional NYHA class (< II) in 20 and to a LVEF increase above 35% in 15. In the CRT group the cause of the carvedilol titration failure was blood pressure < 90 mm Hg in 7

(47%), clinical instability in 4 (26%), heart rate < 50 beat per minute in 1 (6%), and first degree AV block in 1 (6%). There is no difference between 2 groups at the end of the second phase (Table 2). Comparison of both groups at the end of the phase 1 and the phase 2 revealed that patients with indication to CRT therapy had a lower LVEF and a higher performance index that become almost equal at the end of the study (Table 3).

The dissynchrony data in the CRT group included: an aortic preejection delay 160±27 msec, an interventricular mechanical delay 50±23 msec, as well as delayed activation of the posterolateral LV wall was present.

At the end of the phase 2 (471±310 days)

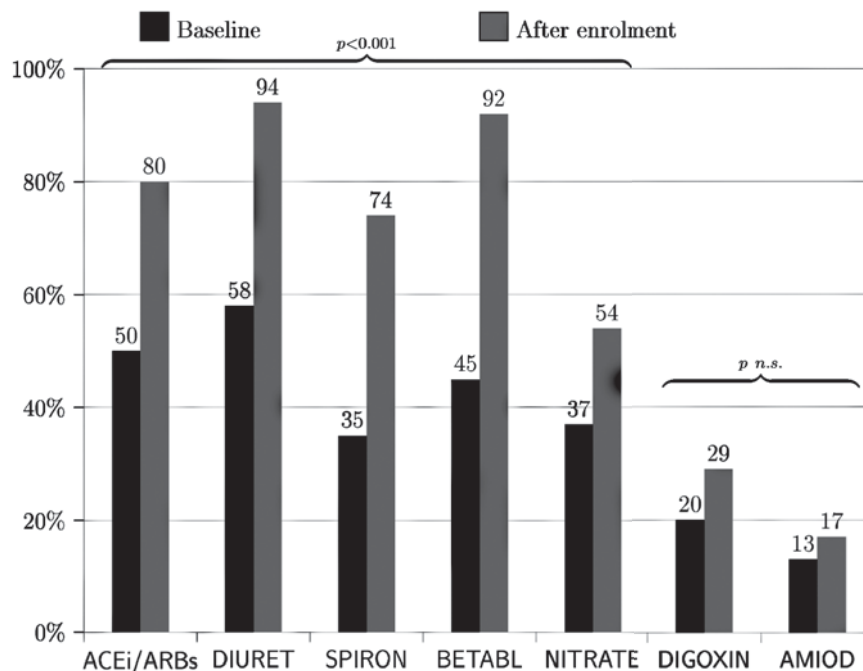


Figure 2. Therapy of the study patients before and after enrolment. (ACE-i - angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs - Angiotensin II receptor blockers, diuret – diuretics, spiron – Spironolattone, betabl – beta-blockers, amiod – Amiodarone)

Table 2

Clinical characteristics of the patients in the CRT and NO-CRT groups

	Phase I			Phase II		
	CRT (15 pts)	NO CRT (69pts)	P value	CRT (15 pts)	NO CRT (69pts)	P value
NYHA I (%)	0	20	0.045	40	33	n.s.
NYHA II (%)	53	60		47	52	
NYHA III (%)	47	20		13	15	
NYHA IV (%)	0	0		0	0	
HF hospitalization in previous year (%)	33	22	n.s.	20	22	n.s.
HR (bpm)	74±11	66±15	n.s.	71±8	72±13	n.s.
SBP (mmHg)	106±12	124±20	<0.001	113±15	119±21	n.s.
DBP (mmHg)	69±7	75±11	0.017	70±9	72±11	n.s.
Carvedilol (%)	87%	91%	n.s.	80%	87%	n.s.
Carvedilol dose (mg)	19.0±17.8	32.7±19.4	0.027	39.0±21.8	32.4±21.9	n.s.

significantly greater improvements were recorded in the CRT group than in the NO-CRT group regarding to both NYHA functional class (CRT -0.8 ± 0.6 vs NO-CRT -0.2 ± 0.7 , p value 0.011) and LV EF (CRT $+10.8 \pm 9.1$ vs NO CRT $+3.1 \pm 6.1$, p value 0.018) (Figures 3a, 3b).

The dose of carvedilol did not differ significantly between the groups at the baseline and at the end of the second phase, while it was significantly higher in the NO-CRT group at the end of the first phase ($p=0.027$). In the CRT group the carvedilol dose was significantly higher after CRT than at the end of the first phase (39.0 ± 21.8 vs 19.0 ± 17.8 mg, $p < 0.0001$), while no significant differences were found during the same period in the NO-CRT (Figure 4). During the extended follow-up (mean $1193,98 \pm 924$ days) the mean carvedilol dosage was significantly higher in the CRT vs NO-CRT group ($39,11 \pm 22,02$ vs $24.83 \pm 21,11$ mg/day; $p = 0.02$).

Discussions

In this prospective observational study conducted in patients with ACHF, CRT allowed

better implementation of carvedilol therapy and maintenance of high dose during long-term follow up. In these patients CRT associated to OMT yielded a significant improvement in NYHA functional class and LVEF. To date, at our knowledge, CARIBE-HF is the only prospective study to demonstrate that CRT can facilitate optimization of carvedilol treatment in patients with ACHF. Moreover, one of the strenghts of this study is related to the long-term follow-up achieved.

A wide difference in the increase of the carvedilol dose was seen over time; during the first phase of the study the dose was increased to a greater extent in NO-CRT patients than in CRT patients. This could be explained by the difference in clinical characteristics between two groups; at the beginning of the study, CRT patients had worse LV function and were more clinically unstable (more hospitalizations during the previous year, lower systolic blood pressure). These clinical and functional differences may in part be due to the presence of ventricular dyssynchrony. Indeed, the literature shows that the temporal alteration of

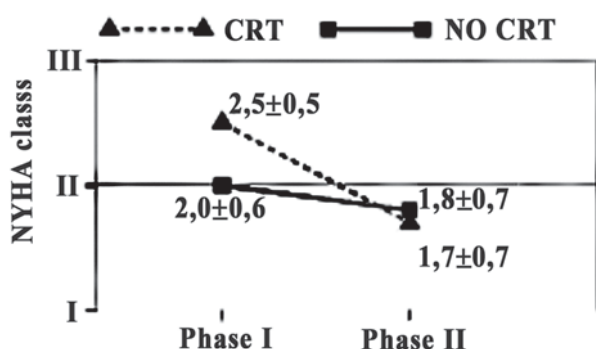


Figure 3a. Variation in NYHA class from Phase I to II in CRT and NO-CRT groups ($p=0.011$)

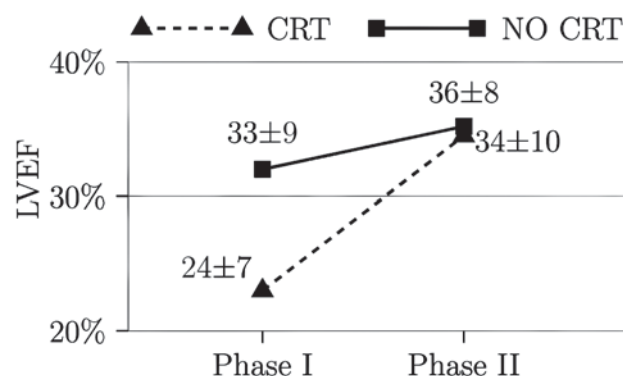


Figure 3b. Variation in left ventricular ejection fraction from Phase I to II in CRT and NO-CRT groups ($p=0.018$)

Table 3

Echocardiographic characteristics of the patients in the CRT and NO-CRT Groups

	Phase I			Phase II		
	CRT (15 pts)	NO CRT (69pts)	P	CRT (15 pts)	NO CRT (69pts)	P value
LV EDD (mm)	66±12	64±8	n.s.	63±12	63±10	n.s.
LV ESD (mm)	57±10	50±12	n.s.	51±14	53±10	n.s.
LV EDV (ml)	240±83	208±72	n.s.	212±76	206±74	n.s.
LV ESV (ml)	167±65	141±60	n.s.	146±74	133±60	n.s.
LV EF (%)	24±7	33±9	<0.001	34±10	36±8	n.s.
MR (degree)	2.2±1.2	1.5±0.7	n.s.	1.4±0.9	1.5±0.9	n.s.
LVMP index	1.1±0.4	0.7±0.3	0.008	0.8±0.4	0.7±0.3	n.s.
RVMP index	0.6±0.6	0.5±0.3	n.s.	0.6±0.3	0.5±0.2	n.s.
E/A	1.5±0.5	1.0±0.5	n.s.	1.1±0.4	0.9±0.4	n.s.
DT	209±128	234±97	n.s.	240±107	258±94	n.s.

ventricular contraction can cause an increase in end ventricular stress and favor the process of apoptosis [20-21]. Moreover, unstable clinical conditions and hypotension, as well as bradycardia and AV block, typically represent a challenge in implementing betablocker therapy, particularly in patients with ACHF.

During the second phase of the study, when ventricular dyssynchrony was treated by bi-ventricular pacing, the carvedilol dose reached a significantly higher value, suggesting a positive effect of LV synchrony.

Clinical trials on beta-blockers have shown that inhibition of the beta-adrenergic system increases survival and quality of life in patients with HF [1-3, 5]. Reaching the optimal dose of carvedilol is one of the goals of medical therapy for HF. The MOCHA study demonstrated that the carvedilol-induced increase in LVEF is dose-dependent and is associated to better survival [22]; for this reason, its use at the target dose is strongly recommended by the international HF guidelines [23].

There is evidence that lack to achieve optimal medical therapy in HF is a major factor of hospitalization for worsening HF. However, as suggested by randomized clinical trials, only 52% of HF patients reach the maximal dose of beta-blockers [24]. The importance of achieving the optimal beta-antagonist dose is also suggested by the results of the two largest HF carvedilol studies: the Australia New Zealand Heart Failure Study [25] and the US Carvedilol Study [5]. In the former, carvedilol reduced mortality

by 26%, while in the latter mortality was reduced by 65% [25]. This marked difference in survival may be explained by the different prevalence of patients who failed to reach the target dose (only 56% of patients in the Australia New Zealand Heart Failure study vs 85% in the US Carvedilol Study reached the target dose of beta-blockers).

In the Copernicus study, conducted in NYHA class III-IV HF patients [26], the target dose of carvedilol was reached in 65% of the cases only, compared with 85% in the US Carvedilol Study (NYHA II-IV) [5]; the difference (2.7 mg) between the average doses reached in the two studies was also significant. These data once again show that inhibition of the beta-adrenergic system in ACHF is usually reached with more difficulties and at lower doses of drug.

Increasing pharmacological compliance and the dose of carvedilol in HF patients at high mortality risk could further increase the benefits of beta-adrenergic inhibition. Only one study regarding the effect of CRT on beta-blocker therapy has been published [27]; in this retrospective analysis of 52 HF patients, Aranda et al. showed that 6 months after CRT the number of patients on beta-blocker therapy increased from 36 to 44, and that their clinical symptoms improved (NYHA functional class was reduced by 24%).

The use of an alternative therapy, such as CRT, to improve LV performance might facilitate pharmacological compliance with beta-blockers. In the CARIBE study, CRT was thought to have enabled the carvedilol dose to be increased through its beneficial clinical and functional effects. In patients

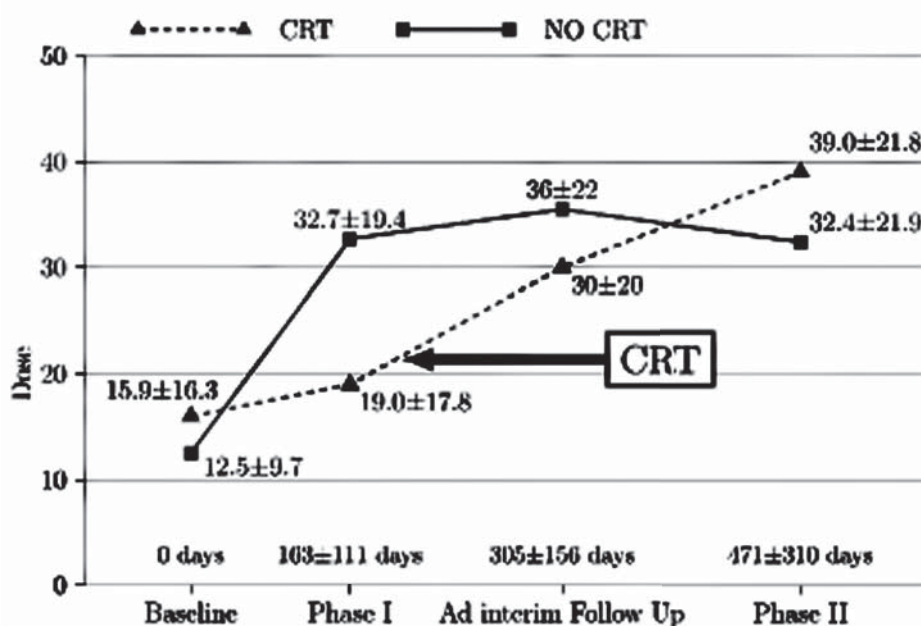


Figure 4. Variations in carvedilol dose in CRT ($p < 0.0001$) and NO-CRT groups (ns) during the phase I – phase II study

with LV dyssynchrony and functional NYHA classes III – IV, CRT reduces hospitalization and mortality, and improves quality of life. Indeed, during the second phase of the study, CRT enabled the carvedilol dose to be raised significantly by 20 mg, while in the NO-CRT group the dose was decreased by 0.3. Furthermore, during the extended follow up the carvedilol mean dosage in CRT group was significantly higher. The favorable clinical effects are probably due to a synergistic effect of CRT and carvedilol.

Study limitations

As this study began in 2002, when the clinical use of biventricular devices had just been started, a limited number of patients were enrolled in the CRT group. Some difficulties arose regarding patient compliance, and a few patients were lost at follow-up. Despite the very long period of follow-up and the positive results of the statistical analysis, the small group of CRT patients precludes to reach definitive conclusions.

In 2002 knowledge of dyssynchrony criteria was limited and few studies involving tissue Doppler analysis had been published; for this reason, we assessed cardiac dyssynchrony according to the criteria proposed by the CARE-HF trial [14]. There was no statistical difference in heart rate (HR) between the 2 groups at the end of the study; but HR at rest is not as good an index of beta-adrenergic antagonism as exercise HR, which is considered more appropriate. Unfortunately, exercise HR was not assessed in the CARIBE study, as the majority of patients were unable to exercise because of their ACHF. Natriuretic peptides plasma levels are related with heart failure severity and in the CARE-HF after CRT implantation were decreased, but their determination was not routinely available when the present study began.

Conclusion

In patients with ACHF and reduced systolic function, it is difficult to reach the target dose of beta-blockers, owing to hypotension or unstable clinical conditions. If dyssynchrony criteria are present, CRT may create favorable conditions, which allow the doses of beta-blockers to be increased, thereby improving the clinical status and outcome. The results of the present prospective observational study, which used in ACHF a strategy of combining CRT and carvedilol, highlight a significant improvement in symptoms, reduction in functional class and increase in LV contractility.

Conflict of interest disclosure

S. Bisetti, T. De Santo, A. De Luca are employees of Medtronic, Italy.

No other conflict of interest exists.

References

1. CIBIS I.I. Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet*, 1999; **353**:9-13.
2. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999; **353**:2001-7.
3. Waagstein, F., Bristow M.R., Swedberg K., Camerini F., Fowler M.B., Silver M.A., Gilbert E.M., Johnson M.R., Goss F.G., Hjalmarson A. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1993; **342**:1441-6.
4. CIBIS Investigator sand Committees. A randomized trail of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*, 1994; **90**:1765-73.
5. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., Colucci W.S., Fowler M.B., Gilbert E.M., Shusterman N.H. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1996; **334**:1349-55.
6. Colucci, W.S., Packer M., Bristow M.R., Gilbert E.M., Cohn J.N., Fowler M.B., Krueger S.K., Hershberger R., Uretsky B.F., Bowers J.A., Sackner-Bernstein J.D., Young S.T., Holclaw T.L., Lukas M.A. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation*, 1996; **94**: 2800-6.
7. Bristow, M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T., Adams K.F., Fowler M.B., Hershberger R.E., Kubo S.H., Narahara K.A., Ingersoll H., Krueger S., Young S., Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*, 1996; **94**: 2807-16.
8. Wilstrand J., H.A., Waagstein F., Fagerberg B., Goldstein S., Kjekshus J., Wedel H., MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trail in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol*, 2002; **40**:491-498.
9. Cazeau, S., Leclercq C., Lavergne T., Walker S., Varma C., Linde C., Garrigue S., Kappenberger L., Haywood G.A., Santini M., Bailleul C., Daubert J.C. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 2001; **344**:873-80.
10. Auricchio, A., Stellbrink C., Sack S., Block M., Vogt J., Bakker P., Huth C., Schöndube F., Wolfhard U., Böcker D., Krahnefeld O., Kirkels H. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 2002; **39**(12):2026-33.
11. Abraham, W., Fisher W.G., Smith A.L., Delurgio D.B., Leon A.R, Loh E., Kocovic D.Z., Packer M., Clavell A.L., Hayes D.L., Ellestad M., Trupp R.J., Underwood J., Pickering F., Truex C., McAtee P., Messenger J.;

MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation, Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2002;**346**:1845-53.

12. Young, J.B., Abraham W.T., Smith A.L., Leon A.R., Lieberman R., Wilkoff B., Canby R.C., Schroeder J.S., Liem L.B., Hall S., Wheelan K. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*, 2003;**289**(20):2685-94.

13. Bristow, M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S., Kass D.A., De Marco T., Carson P., DiCarlo L., DeMets D., White B.G., DeVries D.W., Feldman A.M. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004;**350**:2140-50.

14. Cleland, J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005;**352**(15):1539-49.

15. Auricchio, A., Stellbrink C., Butter C., Sack S., Vogt J., Misier A.R., Böcker D., Block M., Kirkels J.H., Kramer A., Huvelle E. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 2003;**42**:2109-16.

16. Lozano I., Bocchiardo M., Ahtelik M., Gaita F., Trappe H.J., Daoud E., Hummel J., DUBY C., Yong P. VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000;**23**:1711-2.

17. Leclercq, C. and J.C. Daubert. Cardiac resynchronization therapy is an important advance in the management of congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003;**14**(9 Suppl):S27-9.

18. Remme W.J., Swedberg K., Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology, Guidelines for the

diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2001;**22**:1527-60.

19. C. Tei, L.H. Lind, D.O.Hodge, K.R.Bailey, J.K.Oh, R.J.Rodeheffer, A.J.Tajik, and J.B. Seward. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normal and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1995; **26**(6):357-66.

20. C.J. Wiggers. The muscular reaction of the mammalian ventricle to artificial surface stimuli. *Am J Physiol*. 1925; **73**:346-78.

21. C.L. Grines, T.M. Bashore, H. Boudoulas, S. Olson, P. Shafer, and C.F. Wooley. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; **79**:845-53.

22. M.R. Bristow, E.M. Gilbert, W.T. Abraham, Adams K.F., Fowler M.B., Hershberger R.E., Kubo S.H., Narahara K.A., Ingersoll H., Krueger S, Young S., Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*, 1996;**94**:2807-16.

23. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in adults. *Circulation*, 2005; Sep 20;**112**(12):e154-235.

24. A. Gupta, WHW Tang, and J.B. Young. Patterns of beta blocker utilization in patients with chronic heart failure: experience from a specialized outpatient heart failure clinic. *Am Heart J*. 2004; **147**:79-83.

25. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaboration Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; **349**:375-80.

26. H. Krum, E.B. Roecker, P. Mohacsi, Rouleau J.L., Tendera M., Coats A.J., Katus H.A., Fowler M.B., Packer M. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS study. *JAMA* 2003; **289**:712-718.

27. J.M.Jr. Aranda, G.W. Woo, J.B. Conti, R.S. Schofield, C.R. Conti, and J.A. Hill. Use of cardiac resynchronization therapy to optimize beta-blocker therapy in patients with heart failure and prolonged QRS duration. *Am J Cardiol*. 2005; **95**(7):889- 91.

DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ AL VENTRICULULUI DREPT LA PACIENȚII CU BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Calenici Oleg – dr. hab. med.*,

Caraș Alexandru – dr. hab. med.*,

Calenici Eugenia – dr. hab. med.**,

Popescu Liuba – dr. med*.

IMSP IC, Chisinau, Moldova*; Groupe Hospitalier du Havre, Franta**

e-mail : liubapopes2@mail.ru

Rezumat

Studiul funcției ventriculului stâng se află tot mai mult sub vizorul cardiologilor, dar rolul ventriculului drept în dezvoltarea insuficienței cardiace ca și în contextul altor patologii este subestimat. Prezența disfuncției sistolice a ventriculului stâng în asociere cu disfuncția sistolică de ventricul drept agravează mai mult pronosticul pacienților cu insuficiență cardiacă. Impactul disfuncției diastolice a ventriculului drept, alături de alți factori predictivi ai pronosticului este insuficient.

Scopul studiului: estimarea funcției diastolice a ventriculului drept la pacienții cu boala pulmonară cronică obstructivă (BPOC).

Materiale și rezultate: studiul a cuprins 14 pacienți cu BPOC, 11 pacienți cu hipertensiune arterială esențială și 10 pacienți – lotul-martor (fără maladie cardiovasculară). Toți pacienții au fost supuși examenului clinic și de laborator. A fost aplicată tehnica ecocardiografia cu Doppler pulsatil și tisular a ventriculului drept. Parametrii funcției diastolice estimați: creșterea timpului de relaxare izovolumetrică, scurtarea timpului de decelerație a undei E comparativ cu lotul-martor ($P < 0,05$), la fel și reducerea vitezei inelare diastolice tricuspidiene mediane (Ea) și creșterea raportului (E/Ea). Modificările parametrilor funcției diastolice a ventriculului drept sunt independenți de nivelul presional în artera pulmonară.

Concluzii: ecocardiografia prin Doppler pulsatil și tisular sunt tehnici diagnostice fiabile în stabilirea disfuncției VD. Determinarea precoce a indicilor disfuncției diastolice a VD la pacienți cu BPOC este necesară până la apariția simptomelor clinice de insuficiență cardiacă.

Abstract: Diastolic dysfunction of right ventricle on patients with chronic obstructive pulmonary disease

For many years cardiologists were interested in studying of left ventricle function, only, and the role of the right ventricle in heart failure and in other disease states has therefore been largely underestimated. The presence of left ventricular systolic dysfunction and of its combination with right ventricular systolic dysfunction as known to significantly worsen prognosis of patients with heart failure. However, the impact of right ventricular diastolic dysfunction with other prognostic markers has not yet been systematically studied.

The aim of this study was the evaluation of right ventricular (RV) diastolic dysfunction on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Methods and Results: the study included 14 consecutive patients with COPD, 11 patients with arterial systemic hypertension and 10 - control group (without cardiovascular diseases). All patients underwent clinical and laboratory examination, Doppler echocardiography and pulsed tissue Doppler of right ventricular tricuspid annulus. Tissue Doppler showed prolongation of relaxation time and shortening of deceleration time in comparison with control group ($P < 0,05$), reduction of the peak early diastolic tricuspid annular velocity (Ea) and augmentation of ratio (E/Ea). Modification of these indexes of RV diastolic dysfunction was independently of pulmonary arterial pressure levels.

Conclusions: the calculation of the right volumes and ejection fraction do not represent ideal methods for evaluating right ventricle (RV) dysfunction. Doppler echocardiography and pulsed tissue Doppler imaging (TDI) velocities seem to be the best methods used in the actual practice. The evaluation of the RV diastolic function at patients with COPD is important because the presence of the RV insufficiency has a reserved prognosis.

Резюме: Диастолическая дисфункция правого желудочка у больных с хронической обструктивной легочной патологией

В большинстве проведенных исследований, диагностических и лечебных рекомендаций термин “дисфункция миокарда” отождествляется с понятием дисфункции левого желудочка (ЛЖ), описанной при различных заболеваниях и поражениях сердца. Информации о состоянии правого желудочка (ПЖ) при развитии ХСН значительно меньше. Между тем судить о состоянии ПЖ, исходя из показателей функции ЛЖ, представляется неправомерным ввиду различий в их конфигурации и механизмах функционирования.

Цель исследования – оценить диастолическую дисфункцию правого желудочка у больных с хронической обструктивной легочной патологией (ХОЛП).

Методы и результаты под наблюдением находилось 14 больных с ХОЛП, 11 больных с артериальной

hipertenziei și 10 – controlul grupă (fără serdchenosudistoy patologii). Vsem bolnyim bylo provedeno klinicheskoye, laboratornoye issledovaniye. Metodika doppler-ehokardiografiya byla dopolnena tkanevym dopplerograficheskim issledovaniem transtrikuspidalnogo potoka. Parametry diastolicheskoy funktsii PJZ: dlyitelnyy period izovolnyucheskogo rasslableniya PJZ bylo udlinenno i ukorochenno vremya zamedeniya rannego diastolicheskogo napolneniya v sravnenii s kontrolnoy grupoy ($P < 0,05$), a takzhe umen'sheniye skorosti rannego pika transtrikuspidalnogo potoka (Ea) i sootnosheniya E/Ea. Izmeneniya parametrov diastolicheskoy funktsii pravogo zheludochka ne zavisili ot urovnya legochnoy hipertenzii.

Выводы: Общедоступным методом неинвазивной оценки функции правых отделов сердца является доплер-эхокардиография и тканевое доплерографическое исследование транстрикуспидального потока. Оценка диастолической дисфункции у больных с ХОЛП является важным исследованием ввиду неблагоприятного прогноза правожелудочковой недостаточности.

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) este incapacitatea inimii de a asigura în condiții normale debitul sanguin necesar cerințelor metabolice și funcționale ale diferitelor organe. IC este cauza a 5% din internările de urgență în spital, este responsabilă de 10% din paturile ocupate și este răspunzătoare de ~2% din cheltuielile naționale de sănătate, în special datorită costurilor spitalizărilor. Mortalitatea generală în caz de IC constituie circa 50% la 4 ani [6].

Două mecanisme principale [9,10] stau la baza apariției IC.

1. Anomalia funcției de pompă, care este cunoscută sub numele de insuficiență cardiacă sistolică, în care se produce o diminuare a contractilității miocardice, având ca consecință dezvoltarea cardiomegaliei. Diminuarea forței contractile a cordului tinde să reducă volumul de ejeție al ventriculelor, crescând rezidul telesistolic (volum telesistolic crescut), obligând ventriculul să se dilate, pentru a menține constant volumul telesistolic (fenomenul Franck-Starling). Această dilatație însoțește o reducere a distensibilității în diastolă, având drept consecință o creștere a presiunii de umplere ventriculară, a presiunii atriului stâng (AS) și în capilarele pulmonare (semne congestive).

2. Anomalia funcției de umplere sau insuficiența cardiacă diastolică, se produce atunci când pentru menținerea unui debit cardiac adecvat este necesară o presiune medie în AS mai mare de 12 mmHg, fiind alterată capacitatea cordului de a se umple în diastolă. Această IC cu funcție sistolică prezervată (ICFEP) este frecventă, 50% din pacienți peste 70 de ani sunt internați pentru IC și au o funcție sistolică relativ normală (fracția de ejeție a VS $\geq 45\%$). Rata ICFEP, crește odată cu vârsta progresiv și după 80 de ani depășește rata IC sistolice. Studiul Framingham a prezentat că, 50% din pacienții cu IC au o funcție sistolică prezervată, mortalitatea anuală fiind de 6,2%.

Practica clinică a demonstrat că cei mai mulți pacienți cu IC au dovezi pentru prezența disfuncției sistolice, și diastolice în repaus sau în efort. Disfuncția

sistolică și diastolică au un rol major în dezvoltarea IC și trebuie considerate ca entități egale care necesită investigarea și aplicarea tratamentului optim la pacienții cu IC.

Ecocardiografia reprezintă un element cheie în diagnosticul și evaluarea disfuncției sistolice și diastolice a cordului. Deoarece, majoritatea studiilor sunt consacrate investigațiilor pacienților cu cardiomegalie și fracție de ejeție (FE) redusă, în prezent sunt bine definite și descrise criteriile ecocardiografice a disfuncției sistolice și diastolice preponderent al ventriculului stâng (VS) [9, 10, 11].

Estimarea disfuncției VD, comparativ cu VS, este dificilă din cauza formei anatomice neregulate a VD, complexității în obținerea incidenței ecocardiografice oprimate, ce nu conferă posibilitatea unor măsurări precise. În pofida acestor obstacole, Burgess și coautorii au evaluat importanța prognostică a aprecierii funcției VD prin examenul ecocardiografic la 87 pacienți cu BPOC. Acești autori au demonstrat că, diametrul telediastolic al VD și viteza umplerii diastolice tardive a VD sunt predictorii independenți de supraviețuire la pacienții cu insuficiență pulmonară cronică [3].

Luând în considerație că mecanismele fiziopatologice în IC stânga și dreapta sunt similare, pentru aprecierea disfuncției diastolice a VD pot fi evaluate criteriile ecocardiografice utilizate pentru analiza disfuncției diastolice a VS. Calcularea volumului VD și a fracției de ejeție (FE) a VD nu mai sunt metode de elecție, deoarece necesită timp îndelungat. Măsurarea mișcării peretelui miocardic și a vitezelor transversale la nivelul tractului de intrare și de ejeție a VD în modul M și vitezile măsurate la examenul Doppler tisular sunt metode cele mai obiective și reproductibile (fezabile) și pot fi utilizate în practica medicală.

Deoarece disfuncția ventriculară dreaptă a fost dovedită de a fi un predictor sensibil al toleranței la efort și prognosticului pacienților cu BPOC [1], parametrii funcției diastolice pot fi utilizați pentru evaluarea disfuncției și insuficienței de VD.

Metode și materiale

În total au fost studiați 35 de pacienți. Lotul de bază a inclus 14 pacienți cu BPOC, (vârsta medie 50 de ani, 11 bărbați, 4 femei). Criteriile de includere au constituit: ritmul sinusal, interval PR < 0,24 sec., FE VS > 55%. Criteriile de excludere: valvulopatiile, hipertensiunea arterială (HTA), cardiomiopatiile ischemice și restrictive, diabetului zaharat, pericarditele, blocul de ramură.

Lotul de referință a fost constituit din 11 pacienți (7 bărbați și 4 femei), vârsta medie de 48 de ani cu HTA gr. II-III, fără BPOC și patologie cardiacă asociată.

Lotul-martor a fost constituit din 10 pacienți (7 bărbați și 3 femei), vârsta medie de 46 de ani fără maladii cardiace și pulmonare.

Tuturor pacienților s-a efectuat ecocardiografia (Echocardiograph Fillips 22u) și au fost măsurări următorii parametri ai fluxului tricuspidian:

- viteza maximă a umplerii rapide a VD (unda E);
- viteza maximă a contracției atriale (unda A);
- raportul vitezilor E/A;
- timpul de decelerare al undei E (TDE);
- timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV).

Concomitent, au fost analizate presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPS), fluxul pe venele hepatice (S/D), vitezile diastolice la nivelul inelului tricuspidian (Ea și Aa) și indicatorul combinat al presiunii de umplere a VD raportul (E/Ea).

Datele au fost prelucrate statistic folosind testul *t* Student și coeficientul de corelație (pentru indicatorii sus-mentați).

Rezultatele obținute

În urma investigațiilor efectuate în ambele loturi

(de bază și referință) au fost depistate 2 tipuri de disfuncție diastolică a VD: tulburări de relaxare și de complianță (Tabelul 1).

Afectarea complianței a fost înregistrată numai la 10% din pacienți cu BPOC și la 18% - în lotul de referință.

Analiza rezultatelor examinării în dependență de nozologie a demonstrat că semne de disfuncție diastolică s-au înregistrat în ambele loturi (Tabelul 2).

Astfel, s-a demonstrat că în ambele loturi de pacienți s-au modificat statistic semnificativ, comparativ cu lotul-martor, viteza maximă diastolică precoce (unda E), timpul de decelerație a undei E, timpul de relaxare izovolumetrică și, viteza inelară diastolică tricuspidiană mediană. Modificările vitezei maxime de contracție atrială (unda A) au fost nesemnificative. De menționat că, în lotul pacienților cu BPOC, modificarea TRIV a fost semnificativ mai evidentă ($p < 0,01$) comparativ cu lotul de referință ($p < 0,05$). Numai în lotul de bază s-au înregistrat statistic semnificativ creșterea raportului E/Ea și tendința spre inversia undei S al fluxului pe venele hepatice, fapt care presupune creșterea presiunii în atrium drept > 10 mmHg.

Luând în considerație că BPOC frecvent se asociază cu hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) s-a efectuat măsurarea nivelului presiunii în artera pulmonară la pacienții lotului de bază și corelată cu parametrii disfuncției diastolice a VD. În pofida faptului că, presiunea sistolică medie în artera pulmonară a fost mărită moderat - $43 \pm 1,7$ mmHg, s-a demonstrat prezența corelației inverse dar, semnificative, între HTAP și viteza maximă de umplere rapidă al VD (TDE, Ea) ($r = -0,453$, $p < 0,01$). Și o corelație pozitivi-

Tabelul 1

Forme de disfuncție diastolică al VD prezente la pacienții cu BPOC și HTA

Parametrii	Valori normale	Lotul-martor	Tulburări de relaxare	Tulburări de complianță
Flux tricuspidian:				
Unda E	50-70 cm/s.	62±2 cm/s.	46±6 cm/s.*	72±10 cm/s.*
Unda A	<50 cm/s	45±1,8 cm/s.	56±9 cm/s.*	42±8 cm/s.
E/A	E/A>1	E/A>1	E/A<1	E/A>1.5
TDE	200-250 ms	220±36 ms.	278±42 ms*	184±33 ms.*
TRIV	60-80 ms.	72±2 ms.	92±3 ms	97±3 ms
Viteza inelară diastolică tricuspidiană:				
Unda Ea				
Unda Aa	>12 cm/s.	12,5±0,9 cm/s.	11±0,8 cm/s.	9 ±0,7 cm/s.*
Ea/Aa	Aa< Ea	10±0,8 cm/s.	15±0,8 cm/s.*	17±1 cm/s.*
	Ea/Aa>1	Ea/Aa>1	Ea/Aa<1	Ea/Aa<<1
E/Ea	≤ 6	5	4*	8*
Fluxul venelor hepatice (S/D)	S/D>1	S/D>1	S/D>>1	S/D<1

Legendă : *- $p < 0,05$ comparativ cu lotul-martor

vă s-a constatat între HTAP și TRIV, E/Ea ($r=0,123$, $p<0,01$).

Aceste date sugerează că disfuncția diastolică a VD survine până la debutul insuficienței de VD, fapt care în studiile precedente a fost explicat prin procesele evolutive caracteristice numai pentru BPOC. În studiul prezentat s-a demonstrat că, disfuncția diastolică a VD este prezentă și la pacienții cu BPOC și la pacienții hipertensivi. Aceste date presupun că, disfuncția diastolică este unul din mecanismele declanșării IC de VD independentă de etiologia patologiei cardiace. În cazul HTA mecanismul fiziopatologic este secundar, asociat cu disfuncția sistolică și diastolică a VS. La pacienții cu BPOC are caracter izolat și posibil este un predictor al dezvoltării insuficienței VD.

Discuții

Ecocardiografia Doppler este o metodă relativ nouă utilizată în evaluarea funcției miocardice. Această metodă este disponibilă la majoritatea aparatelor ultrasonografice moderne și poate să aducă informații utile despre mișcarea miocardică în timpul ciclului cardiac. Evaluarea sistolică și diastolică a peretelui liber al VD și a inelului valvular tricuspidian prin metoda Doppler tisular se corelează cu hemodinamica și funcția cavitaților drepte și poate fi utilă în detectarea precoce a disfuncției VD, ceea ce poate avea un impact important asupra tratamentului și prognosticului. Spre deosebire de ecocardiografia tradițională Doppler pulsatil, care detectează velocitățile înalte cu amplitudine joasă, metoda Doppler tisular (Tissue Doppler Imaging – TDI) detectează velocitățile joase cu amplitudine înaltă. Pentru a se exprima velocitățile tisulare sunt necesare două alterări relative simple ale semnalului Doppler. Velocitățile tisulare pot fi exprimate prin examenul spectral pulsatil,

Doppler codificat color în modul M, bidimensional 2D sau semnal Doppler. Examenul Doppler tisular este mai puțin dependent de presarcină decât tehnica tradițională Doppler pulsatil. Velocitățile miocardice ventriculare drepte sunt obținute în incidența apicală patru camere, iar copiile sunt obținute la nivelul segmentelor inelului tricuspidian, bazale și medii ale peretelui liber al VD [12]. Examenul Doppler tisular pulsatil este o metodă mai simplă și mai facilă de utilizat, cu o rezoluție înaltă. Studiile recente au demonstrat că ecocardiografia prin Doppler tisular pulsatil reprezintă o metodă diagnostică fiabilă în stabilirea disfuncției VD. Aceste studii, prin utilizarea ecografiei Doppler tisular, au evaluat funcția diastolică a VD la pacienții cu BPOC și HTAP comparat cu un lot-martor. S-a efectuat ecografia bidimensională 2D și s-au măsurat parametrii prin Doppler tisular care pot caracteriza disfuncția diastolică. Măsurătorile convenționale între cele două loturi au fost comparabile, în timp ce parametrii obținuți prin Doppler tisular ai VD au fost diferiți față de lotul-martor. Velocitatea maximă diastolică precoce (E) și sistolică maximă (S) măsurate în ax lung parasternal stâng au fost mai mari la pacienții cu BPOC și HTAP. TRIV măsurat la apex, zona medie și la inelul tricuspidian și TDE măsurat de la vârful VD apical 4 camere au fost de asemenea semnificativ crescute la pacienții cu BPOC asociate cu HTAP, concluzionându-se că tehnica Doppler tisular este o metodă sensibilă de diagnostic în evaluarea funcției diastolice a VD față de ecocardiografia convențională. Dar, TRIV, reprezintă prarametrul semnificativ în aprecierea disfuncției diastolice a VD și important în estimarea presiunii crescute în artera pulmonară [2,5].

Rezultatele prezentate de acest studiu au demonstrat posibilitatea utilizării tehnicii Doppler tisular

Tabelul 2

Modificările indicilor disfuncției VD la pacienții cu BPOC și HTA

Parametrii	Lotul-martor	BPOC	HTA
Flux tricuspidian:			
Unda E	62±2 cm/s.	54±1,6 cm/s.*	52±1,5 cm/s.*
Unda A	45±1,8 cm/s.	49±1,9 cm/s.	51±2 cm/s.
E/A	E/A>1	E/A>1	E/A>1
TDE	220±36 ms.	164±42 ms*	185±33 ms.*
TRIV	72±2 ms.	97±3 ms*	82±2,5 ms*
Viteza inelară diastolică tricuspidiană:			
Unda Ea	12,5±0,9 cm/s.	7 ±0,7 cm/s.*	9 ±0,8 cm/s.*
Unda Aa	10±0,8 cm/s.	11±1 cm/s.	11,5±1 cm/s.
Ea/Aa	Ea/Aa>1	Ea/Aa<1	Ea/Aa<1
E/Ea	5	8*	6
Fluxul venelor hepatice (S/D)	S/D>1	S/D=1	S/D>1

Legenda : *- p<0,05 comparativ cu lotul-martor

pentru evaluarea disfuncției diastolice VD și la pacienții cu BPOC (cu presiunea pulmonară normală sau moderat crescută). Concomitent cu TRIV, disfuncția distolică a fost prezentată prin modificarea și a altor indici: viteza maximă diastolică (unda E), timpul de decelerație a undei E (TDE), viteza inelară diastolică tricuspidiană mediană (unda Ea) și raportul E/Ea. S-a demonstrat o corelare directă între acești indici și nivelul HTAP și presiunii intracavitare drepte, respectiv. Luând în considerație rezultatele studiilor anterioare, care au dovedit lipsa disfuncției diastolice VD la o mare parte de pacienți cu BPOC și HTAP și rezistență vasculară pulmonară (RVP) crescută, putem presupune că mecanismul acestei disfuncții nu poate fi explicat numai prin creșterea presiunii pulmonare.

În prezent, sunt efectuate puține studii consacrate descrierii proceselor fiziopatologice ale declanșării IC drepte. Ghio și coautorii au constatat că riscul mortalității pacienților cu o fracție de ejeție VD <35% este de 2 ori mai mare comparativ cu pacienții cu FE păstrată [9]. S-a demonstrat că FE VD este un predictor de supraviețuire mai înalt decât VO₂. Totodată, disfuncția VD este dependentă de presiunea de umplere ventriculară, nivelul HTAP, diametrul telesistolic și telediastolic al VD, de disfuncția VS et cet. [8]. Dar, toate aceste modificări au fost evaluate la pacienți cu IC avansată și rolul disfuncției diastolice VD a fost probabil subestimat. Putem presupune acest fapt, deoarece evaluarea pacienților cu cardiomiopatie dilatativă și infarct miocardic anterior răspândit a demonstrat prezența diverselor forme de disfuncție sistolică și distolică ale VS și VD. Concomitent, cu lotul de pacienți cu disfuncție biventriculară au fost depistați pacienți cu predominarea disfuncției VS sau, cel mai principal a VD. Examenul patomorfologic a demonstrat că disfuncția VD a fost cauzată de procese similare, care se petrec în VS: injuria cardiomiocitelor și formarea de colagen [7]. Posibil, inițierea acestor procese a fost motivată de modificarea geometriei și hemodinamicii VS și respectiv a VD. Studiile recente au demonstrat o corelare directă între modificările indicilor hemodinamici ale VS și VD. La pacienții cu BPOC coexistența disfuncției VS și VD lipsește. Dar, luând în considerație structura patomorfologică a cordului, este posibil că mecanismele disfuncției izolate a VD sunt identice cu acele ce se petrec la pacienții cu alte patologii cardiace. În acest caz disfuncția diastolică a VD poate fi la fel de importantă în determinarea simptomelor și prognosticului IC ca și disfuncția diastolică a VS. Evaluarea disfuncției diastolice a VD cu ajutorul indicilor sus-menționați, elaborarea și aplicarea tehnicilor noi [4] de apreciere a funcției VD (speckle – tracking, reuzonanței magnetice nucleare etc.) va permite depistarea precoce a IC și respectiv

administrarea tratamentului optimal la pacienții cu BPOC.

Concluzii

1. Rezultatele studiului prezent au demonstrat posibilitatea utilizării parametrilor: TDE și TRIV pentru evaluarea disfuncției diastolice a VD la pacienții cu BPOC.

2. Concomitent cu TDE și TRIV, disfuncția distolică a fost exprimată prin modificarea și a altor indici: viteza maximă diastolică (E), viteza inelară diastolică tricuspidiană mediană (Ea) și raportul lor E/Ea.

3. Disfuncția diastolică a VD a fost depistată la pacienți cu BPOC și presiunea pulmonară moderat crescută sau normală.

4. Luând în considerație prognosticul nefast al IC de VD este necesară determinarea precoce a indicilor disfuncției diastolice a VD la pacienții cu BPOC, până la apariția simptomelor clinice de insuficiență cardiacă.

Bibliografie

1. Bianchi M., Zuccarelli A., Castiglioni M G. Left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur. J. Echocardiography. Abstracts Supplement, December 2003. S75.

2. Bossone E., Bodini B. D., Mazza A., Allegra L. Pulmonary Arterial Hypertension the Key Role of Echocardiography. Chest. 2005, May; 127(5)/ 1836-43.

3. Burgess M. I., Mogulkoc N., Bright-Thomas R.J., Bishop P., Egan J.J., Ray S.G. Comparison of echocardiographic markers of RV function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. J. Am. Soc. Echocardiography. 2002 (15). P. 633–9.

4. Catalano O., Moro G., Mussida M., Antonaci S., Frascaroli M., Baldi M., Cobelli F. How much precise is tricuspidal annular plane systolic excursion in assessing RV systolic function? A comparison with the gold-standard cardiac magnetic resonance. Eur. J. Echocardiography. Abstracts Supplement, December 2009.

5. Cicala S., Galderisi M., Caso P., Petrocelli A., et al. Right Ventricular Diastolic Dysfunction in Arterial Systemic Hypertension: Analysis by Pulsed Tissue Doppler. Eur. J. Echocardiography. 2002(3). P.135–142.

6. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. EJHF. 2008, p. 933–989.

7. Gertsen M.A., Zuiko A.N. Cardiac function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coexistent coronary heart disease. Eur. J. Echocardiography. Abstracts Supplement, December 2008, S84.

8. Gialafos E., Rapti A., Kouranos V. et al. Detection of right ventricular dysfunction by tissue Doppler imaging in asymptomatic patients with pulmonary sarcoidosis. ERJ. January 1. 2011. vol. 37.(1). P. 212-215.

9. Ghio Stefano, Tavazzi Luigi. Right ventricular dysfunction in advanced heart failure. Ital. Heart. J. 2005. 6 (10). P. 852-855.

10. Meluzin Jaroslav, Pinarova Lenka S., Hudea Petr. et al. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2005 (105). P. 164–173.

11. Meluzin Jaroslav, Pinarova Lenka S., Toman Iuri.

et al. Right ventricular dysfunction in chronic heart failure patients. *The European Journal of Heart Failure*. 2005 (7). P. 485–489.

12. Ruan Q., Nagueh S.F. Clinical application of tissue Doppler imaging in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 2007 (131). P. 395–401.

ROLUL VÂRSTEI ÎNAINȚATE ÎN DEZVOLTAREA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA PERSOANELE CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Diaconu Nadejda – doctor în medicină,

IMSP Institutul de Cardiologie

nadeadiaconu@mail.ru, tel. 022256158

Rezumat

Scop: determinarea impactului vârstei în producerea accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu fibrilație atrială și studierea ratei administrării tratamentului anticoagulant la vârstnicii cu FA.

Metode: Cercetarea retrospectivă a tuturor pacienților cu AVC ischemic internați într-un spital clinic orășenesc, pe parcursul unui an.

Rezultate: Din 735 de pacienți cu AVC, FA a fost notată la 28,4% (206/735) bolnavi cu vârsta medie de 70,1±0,65 ani, majoritatea fiind femei - 57,8% (119/206). Conform criteriului de vârstă pacienții studiați au fost divizați în 3 grupuri. Pacienții cu vârsta peste 75 de ani, au prezentat la internare mai des semne de leziune cerebrală severă. Rata mortalității intraspitalicești a crescut semnificativ odată cu vârsta, fiind maximală la bolnavii cu FA ce au depășit vârsta de 75 de ani (48,3% lotul cu FA vs 26,3% lotul cu RS). Pacienții care au depășit vârsta de 75 de ani au prezentat mai frecvent așa patologii asociate ca HTA, CI, IM vechi, IC, DZ și FA, demonstrând și o evoluție mai severă a acestora. La persoanele tinere, până la 65 de ani mai frecvent s-a apreciat prezența VR, iar stresul psihoemoțional a avut o pondere înaltă în declanșarea AVC. Pe parcursul spitalizării și la supraveghere de durată persoanele cu vârsta avansată au avut cea mai mică rată de prescriere a ACO.

Concluzii: Deci, vârsta > 65 de ani reprezintă un factor de risc important în dezvoltarea și evoluția AVC atât în populația generală, cât și la subiecții cu FA, iar vârsta avansată rămâne a fi un factor ce limitează prescrierea tratamentului anticoagulant adecvat.

Cuvinte-cheie: fibrilație atrială, accidente vasculare cerebrale ischemice, vârsta avansată, anticoagulante orale.

Резюме: Роль пожилого возраста в развитии ишемического инсульта у больных с мерцательной аритмией

Цель: определить влияние пожилого возраста на развития ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и изучение частоты использования антикоагулянтов у пожилых с ФП.

Методы: ретроспективный анализ всех пациентов с ишемическим инсультом, допущенных в клиническую городскую больницу в течение года.

Результаты: из 735 пациентов с инсультом, ФП была отмечена в 28,4% (206/735) пациентов, со средним возрастом 70,1 ± 0,65 лет, большинство из них были женщины - 57,8% (119/206). В зависимости от возраста пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты старше 75 лет, во время госпитализации чаще представляли признаки тяжелых нарушений мозговой деятельности. Госпитальная летальность значительно увеличилась с возрастом, будучи максимальной у пациентов с ФП, старше 75 лет (48,3% в группе с ФП против 26,3% группы с СР). Пациенты старше 75 лет представляли чаще такие патологий как: гипертония, ИБС, ИМ в анамнезе, СН, СД и ФП, показывая более тяжелое течение болезни. У пациентов моложе 65 лет, чаще оценивалось присутствие ревматических пороков сердца, а психоэмоциональный стресс был чаще определен как причина инсульта. Во время госпитализации и долгосрочного мониторинга пациенты >75 лет имели самую низкую частоту использования антикоагулянтов непрямого действия.

Заключение: Таким образом, возраст > 65 лет, является важным фактором риска в развитии и эволюции инсульта в общей популяции и у пациентов с ФП, в тоже время пожилой возраст остается одним из главных факторов, ограничивающим назначения адекватной антитромботической терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, пожилой возраст, антикоагулянты непрямого действия.

Summary: The role of advanced age in development of ischemic stroke in persons with atrial fibrillation

The aim of the study was to determine the influence of age in development of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation (AF) and to analyze the rate of anticoagulant treatment in elderly with AF.

Methods: Retrospective assessment of all ischemic stroke cases admitted during a year in a clinical municipal hospital.

Results: The study included 735 patients with ischemic stroke, and AF was noted in 28.4% of them (206/735). The cases with AF had a mean age of 70.1 ± 0.65 years, majority being females-57.8% (119/206). The patients have been separated into three groups according to age criterion. Patients aged ≥ 75 years presented more often on admission signs of severe cerebral damage. The rate of in hospital mortality raised significantly according to age, being the highest in patients with AF age ≥ 75 years (48.3% in AF cases vs. 26.3% sinus rhythm cases). Patients with advanced age more than 75 years old presented more often with concomitant disorders such as arterial hypertension, coronary heart disease, old myocardial infarction, heart failure, and diabetes mellitus, having also a more severe evolution of them. In young persons before 65 years rheumatic valve disease was seen more often and stress had an important role in stroke development. During admission and after discharge the elderly cases had the lowest rate of anticoagulant treatment.

Conclusions: Advanced age more than 65 years is an important risk factor in stroke development and evolution both in general population and in subjects with atrial fibrillation and it remains an important factor limiting adequate anticoagulation treatment.

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke, advanced age, oral anticoagulation.

Introducere

Fibrilația atrială (FA) este una din cele mai comune și clinic relevante tulburări de ritm cardiac întâlnită la persoanele mai în vârstă de 75 de ani și este frecvent asociată cu complicații cardiovasculare. Prevalența FA estimată în populația adultă constituie 1-2% [1,2], fiind în ascensiune în ultimii 50 de ani și crește odată cu vârsta, de la <0,5% la 40-50 de ani, până la 5-15% la persoanele cu peste 80 de ani [1,2,3-5]. Accidentele vasculare cerebrale ischemice (AVC) reprezintă complicațiile tromboembolice cele mai frecvente și cele mai severe ale FA, datorită riscurilor vitale și sechelelor neurologice adesea nerecuperabile. Pacienții cu FA prezintă un risc de cinci ori mai mare de AVC comparativ cu persoanele fără tulburări de ritm. Fibrilația atrială comportă un risc crescut de AVC dezabilitant și crește riscul de deces cu cca 50 - 90%, chiar și după corecția altor factori de risc cardiovascular [6]. Deoarece incidența FA este în continuă creștere, având în vedere îmbătrânirea populației, managementul FA devine esențial în prevenirea morbidității și mortalității asociate acesteia.

Un istoric de atac ischemic tranzitor (AIT) sau accident vascular cerebral, hipertensiune arterială, diabet zaharat, insuficiență cardiacă, patologie vasculară și sexul feminin, toate cresc riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu FA. Cu toate acestea, vârsta rămâne un factor de risc important. Conform datelor din studiul Framingham riscul de AVC atribuit FA este în creștere în funcție de vârstă (de la 1,5% în 50 - la 59 de ani la 23,5% la 80 - la 89 de ani) [7]. Important este nu doar faptul că persoanele vârstnice mai frecvent suportă AVC ischemice, dar și ceea ce supraviețuitorii AVC au consecințe fizice, psihologice

și sociale mai severe. Pacienții după 75 de ani au o mortalitate intraspitalicească mai înaltă și o rată mai mică de recuperare la distanță după AVC.

Metaanaliza a 5 trialuri clinice care au studiat prevenirea AVC în FA a demonstrat că warfarina descrește riscul stroke-ului cu 62% comparativ cu placebo și cu 32% comparativ cu aspirina. Efectele protectoare ale warfarinei sunt chiar mai pronunțate la pacienții vârstnici, în special la cei cu factori de risc tromboembolici suplimentari. Datele cumulate din studiile clinice randomizate indică că pentru pacienții cu vârsta depășită de 75 de ani, warfarina scade rata anuală de AVC de la 3,5% la 1,7% pentru cei fără factori de risc adiționali. Pe când la cei cu cel puțin un factor de risc asociat, rata de accident vascular cerebral scade de la 8,1% la 1,2% - o reducere uimitoare de 85% [8]. În ciuda beneficiilor cunoscute ale ACO la vârstnici, studiile continue să demonstreze că warfarina este insuficient folosită la pacienții cu risc tromboembolic înalt.

În acest context ne-am propus ca **scop** determinarea impactului vârstei în producerea accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu fibrilație atrială și studierea ratei administrării tratamentului anticoagulant la vârstnicii cu FA.

Material și metode: Au fost studiați retrospectiv toți pacienții cu AVC ischemic și AIT (nr.735), internați în spitalul „SF. TREIME” din or. Chișinău, pe parcursul anului 2004. La prima etapă de cercetare, detaliile despre pacienți au fost obținute din fișele medicale de observații. Diagnosticul de AVC ischemic a fost prestabilit de medicii neurologi, pe când ECG au fost evaluate de medicul cardiolog. Pacienții au fost supravegheați în mediu $14,2 \pm 0,74$ luni. Informația ulterioară, la supraveghere, a fost obținută prin

examinare activă în Institutul de Cardiologie; pentru bolnavii imobili - la domiciliu, fiind completată din discuții cu medicii de familie.

În funcție de ritmul cardiac apreciat, persoanele înrolate au fost divizate în 2 loturi: lot I – cu FA și lot II – cu RS. Conform criteriului de vârstă pacienții studiați au fost divizați în 3 grupuri: grupul I cu vârstă <65 de ani – 39,3% (289 pacienți), grupul II cu vârstă 65-74 de ani - 42,2% (310 pacienți) și grupul III- ≥75 de ani – 18,5% (136 pacienți), iar bolnavii din loturile I și II în 3 subgrupuri: subgrupul I cu vârstă <65 ani - 23,8% (49 pacienți), subgrupul II cu vârstă 65-75 de ani - 47,1% (97 pacienți) și subgrupul III- ≥75 de ani -29,1% (60 bolnavi) – pentru lotul cu FA și subgrupul A cu vârstă <65 de ani – 45,4% (240 pacienți), subgrupul B cu vârstă 65-75 de ani - 40,3% (213 pacienți) și subgrupul C- ≥75 de ani -14,4% (76 bolnavi) – pentru lotul cu RS.

Rezultate: Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 65,9±0,39 ani și a variat de la 34 până la 91 de ani. Rata bolnavilor cu vârstă cuprinsă între 65 și 74 de ani a prevalat printre bolnavii cu AVC și FA, pe când cei care n-au depășit 65 de ani, majori-

tatea au fost în RS. O pondere mai mare a femeilor s-a apreciat atât în subgrupul II și III, cât și în B și C. Durata spitalizării a fost similară în toate grupele.

Pacienții cu vârsta peste 75 de ani, au prezentat la internare mai des semne de leziune cerebrală severă. Severitatea leziunilor a fost determinată de o stare generală mai gravă, manifestată prin afectarea mai profundă a stării de conștiință, abilității de a merge, a vorbi și dereglarea deglutiției. Rata mortalității intraspitalicești a crescut semnificativ odată cu vârsta în ambele loturi, fiind maximală la bolnavii cu FA ce au depășit vârsta de 75 de ani (48,3% lotul I vs 26,3% lotul II) (tabelul 2). Diferențe semnificative observăm și în structura AVC: pacienții în vârstă ≥75 ani mai frecvent au dezvoltat AVC ischemic constituit și lacunar, pe când pacienții <65 de ani au dezvoltat mai frecvent AVC minor și AIT. Factorii ce au predispus dezvoltarea AVC au prezentat unele particularități: tinerii au menționat mai des dezvoltarea ictusului pe fundal de stres psihoemoțional (14,4% vs 2,2%, p<0,01 lot general și 12,3% vs 0, p<0,05 lot I). La bolnavii care au depășit 75 de ani evenimentele tromboembolice s-au produs preponderent pe fundal de criză hipertensivă

Tabelul 1

Caracteristica generală a pacienților cu AVC divizați după vârstă

Parametrii	Pacienți cu AVC, n=735			Pacienți cu AVC și FA (lot I), n=206		
	Grup I <65 ani n= 289 (%)	Grup II 65-74 ani n= 310(%)	Grup III ≥75 ani n=136(%)	Subgrup I <65 ani n=49(%)	Subgrup II 65-74 ani n=97(%)	Subgrup III ≥75 ani n=60(%)
Bărbați	163 (56,4)	122 (39,3)	48 (35,3)***	25 (51)	38 (39,2)	24 (40)
Femei	126 (43,6)	188 (60,7)	88 (64,7)***	24 (49)	59 (60,8)	36 (60)
Vârsta, ani	55,2±0,4	69,6±0,2	80,2±0,3***	57,3±0,8	70,1±0,3	80,5±0,5***
Zile spitalizare	9,1±0,2	9,7±0,3	8,5±0,4	9,4±0,9	9,2±0,5	8,2±0,7

Legendă *- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001

Tabelul 2

Caracteristica leziunilor cerebrale la bolnavii cu AVC în funcție de vârstă

Parametrii	Pacienți cu AVC și FA (lotul I), n=206			Pacienți cu AVC și RS (lotul II), n=529		
	Subgrup I <65 ani n=49,(%)	Subgrup II 65-74 ani n=97,(%)	Subgrup III ≥75 ani n=60,(%)	Subgrup A <65 ani n=240,(%)	Subgrup B 65-74 ani n= 213,(%)	Subgrup C ≥75 ani n=76,(%)
Coma	10,2	4,1	8,3	1,8	3,3	7,9
Deficit motor	91,9	87,6	98,3*	87,8	86,7	94,7***
Plegie	20,4	26,8	40	9,1	13,9	27,6
Sindrom bulbar	6,1	15,5	18,3	10,0	11,3	14,5
Dereglări afazice	65,3	70,1	68,3	21,7	24	25
Afazie profundă, mixtă	22,4	23,7	35	3,4	6,1	15,8**
Transform. hemoragică						
Autopsie	0	13	14,3	37,5	30,8	5,9*
TC	4,1	5,1	5	3,7	5,6	5,3
Deces în spital	11,1	27,8	48,3***	7,9	14,6	26,3***

Legendă *- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001

(45% vs 56,5%, $p < 0,01$ lot general) și paroxism de FA, diferențele fiind semnificative în ambele loturi.

Vârsta avansată este un factor de risc tromboembolic desinestătător, care, însă, presupune și prezența unor patologii cronice. Impactul bolilor somatice în dezvoltarea afecțiunilor neurologice este important, rolul primordial fiind atribuit afecțiunilor cardiovasculare. Astfel, s-a observat că rata bolilor cardiovasculare la pacienții care au suportat AVC acut a crescut odată cu vârsta (88,9% grup I vs 100% grup III, $p < 0,001$). Caracteristica comorbidităților la bolnavii cu AVC este prezentată în tabelul 3.

S-a observat că rata tulburărilor de ritm crește cu fiecare decadă de vârstă, fiind semnificativ mai înaltă la bolnavii mai mari de 75 de ani (16,9% grupul I vs 31,3% grupul II vs 44,1% grupul III, $p < 0,001$), în toate formele de manifestare a FA.

Hipertensiunea arterială s-a evidențiat mai frecvent la pacienții mai vârstnici de 65 de ani, din ambele loturi. Totodată s-a evidențiat și o evoluție mai severă a HTA la aceste categorii de pacienți: (HTA grad III 36,3% - gr. I vs 51,5% - gr. III, $p < 0,001$). Menționăm că valorile TAS la internare au fost semnificativ mai

mari la pacienții cu FA, \geq de 65 ani (173,2 \pm 3,8 mmHg vs 158,3 \pm 5,4 mmHg, $p < 0,05$).

Prezența CI s-a apreciat mai frecvent la pacienții peste 65 de ani, în special la cei cu FA. S-a evidențiat că AP cu evoluție mai severă (CF III), la fel ca și IMA s-a determinat la o rată mai mare de pacienți cu vârsta peste 65 de ani, dar în special la cei mai mari de 75 de ani cu FA, iar IM vechi – la persoanele din grupul III.

Valvulopatia reumatismală a fost caracteristică pacienților mai tineri de 65 de ani, în special celor cu disritmii (22,5% vs 6,7%, $p < 0,001$).

Insuficiența cardiacă de diferit grad (NYHA) a crescut evident odată cu avansarea vârstei bolnavilor, ajungând la 100% în subgrupul III de pacienți. Merită de menționat, că și severitatea IC (gr. III-IV), a fost evident mai mare la pacienții cu vârsta \geq 75 de ani, din loturile I și II (36,7% lot I și 18,4% lot II). La circa 29% pacienți cu AVC s-a stabilit diagnosticul concomitent de DZ, cu o prezență maximală la bolnavii de 65-75 de ani (35,8% gr. II vs 24,1% gr. I, $p < 0,05$) din lotul general de studiu.

Circa o treime din pacienții incluși în studiu au suportat în antecedente evenimente tromboembolice cerebrale sau periferice. AIT au fost relativ mai frec-

Tabelul 3

Caracteristica comorbidităților la bolnavii cu AVC și FA în dependență de vârstă

Parametrii	Pacienți cu AVC, n=735			Pacienți cu AVC și FA (lot I), n=206		
	Grup I <65 ani n= 289, (%)	Grup II 65-74 ani n= 310, (%)	Grup III \geq 75 ani n=136, (%)	Subgrup I <65 ani n=49, (%)	Subgrup II 65-74 ani n=97, (%)	Subgrup III \geq 75 ani n=60, (%)
Patologia CV	257 (88,9)	302 (97,4)	136 (100)***	48 (97,9)	97 (100)	60 (100)
HTA	240 (83)	284 (91,6)	132 (97,1)***	37 (75,5)	86 (88,7)	58 (96,7)*
Grad I	32 (11,1)	14 (4,5)	6 (4,4)	4 (8,2)	7 (7,3)	2 (3,3)
Grad II	103 (35,6)	124 (40)	56 (41,2)	16 (32,6)	33 (34)	22 (36,7)
Grad III	105 (36,3)	146 (47,1)	70 (51,5)	17 (34,7)	46 (47,4)	34 (56,7)
TAS la internare	171,4 \pm 2,2	176 \pm 1,8	174 \pm 2,7	158,3 \pm 5,4	171,9 \pm 3,3	173,2 \pm 3,8*
TAD la internare	97,1 \pm 1,0	97,3 \pm 0,8	95,2 \pm 1,2	92,1 \pm 2,5	96,1 \pm 1,6	95 \pm 1,7
CI:	106 (36,7):	190 (61,3)	108 (79,4)***	34 (69,4)	79 (81,5)	56 (93,3)**
AP c.f. II	96 (33,2)	155 (50)	79 (58,1)	32 (65,4)	65 (64)	39 (65)
AP c.f. III	7 (2,4)	29 (9,4)	26 (19,1)	1 (2)	12 (12,4)	15 (25)
IMA	3 (1,1)	6 (1,9)	3 (2,2)	1 (2)	2 (2,1)	2 (3,3)
+IM vechi	30 (10,4)	49 (15,8)	31 (22,8)**	9 (18,4)	20 (20,6)	19 (31,7)
VR	17 (5,9)	6 (1,9)	5 (3,7)*	11 (22,5)	4 (4,1)	4 (6,7)***
IC (NYHA):	139 (48,1)	228 (73,5)	119 (87,5)***	44 (89,8)	94 (96)	60 (100)*
II	116 (40,1)	190 (61,3)	83 (61)	32 (65,3)	71 (73,2)	38 (63,3)
III	21 (7,3)	33 (10,5)	35 (25,8)	11 (22,5)	19 (19,7)	21 (35)
IV	2 (0,7)	5 (1,7)	1 (0,7)	1 (2)	4 (4,1)	1 (1,7)
DZ	70 (24,1)	111 (35,8)	42 (30,9)*	13 (26,5)	27 (27,8)	20 (33,3)
FA	49 (16,9)	97 (31,3)	60 (44,1)***			
FA cronică	33 (11,4)	73 (23,5)	39 (28,7)	33 (67,3)	73 (75,3)	39 (65)
FA paroxist.	11 (3,8)	21 (6,8)	18 (13,2)	11 (22,5)	21 (21,6)	18 (30)
Fl. atrial	5 (1,7)	3 (1)	3 (2,2)	5 (10,2)	3 (3,1)	3 (5)

Legendă *- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$

vent la tineri (<65 ani), iar AVC constituite și emboliile periferice la vârstnici (≥ 75 ani). Durata medie dintre accidente a fost de $27,2 \pm 5,5$ luni, fiind semnificativ mai scurtă la vârstnicii de 65-75 de ani cu FA ($17,7 \pm 3,9$ vs $39,2 \pm 11,07$ luni, $p < 0,05$). Important este faptul, că peste o lună după primul AVC, cca 20,2% bolnavi în vârstă >65 ani, din lotul cu RS și 39,4% bolnavi cu tulburări de ritm au suportat următorul eveniment tromboembolic, iar peste un an AVC repetat s-a dezvoltat la mai mult de 77,8% din lotul pacienților cu FA și 57,1% vârstnici (≥ 75 ani) din lotul bolnavilor în RS.

S-au evidențiat particularități importante a riscului de AVC la bolnavii cu FA, în funcție de vârstă (figura 1).

S-a observat că în grupul bolnavilor mai tineri de 65 de ani au fost mai mulți pacienți cu risc mic și moderat de tromboembolism comparativ cu grupul III de vârstă, pe când pacienții care au depășit 75 de ani, toți au fost în grupul de risc tromboembolic înalt ($\text{CHADS}_2 \geq 2$).

Tratamentul aplicat în staționar. Pe parcursul spitalizării 23,8% bolnavi din lotul general și 42,7% pacienți cu FA au primit heparină, fiind indicată mai frecvent vârstnicilor de peste 75 de ani. Aspirină au primit mai mult de 50% bolnavi din ambele loturi, similar în toate categoriile de vârstă. Pe când ACO au administrat doar 5 persoane, dintre care 4 cu FA, 3 din ei având vârsta până la 65 de ani. Remedii antiaritmice au fost prescrise la 58% bolnavi cu FA, similar în toate vârstele.

Discuții: Vârsta reprezintă un factor de risc tromboembolic important, deoarece este bine stabilit că AVC la pacienții cu FA crește odată cu avansarea în vârstă de la 0,5% pe an la subiecții tineri cu FA idiopatică, contra la 12% anual la pacienții vârstnici cu mai mulți factori de risc asociați [9].

Efectul cumulativ al îmbătrânirii asupra sistemului cardiovascular și natura progresivă a factorilor de risc pentru ictus, pe o perioadă îndelungată de timp, cresc substanțial riscul de AVC. În majoritatea schemelor de stratificare a riscului tromboembolic la bol-

navii cu FA vârsta > de 75 ani reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea AVC. De notat, că spre deosebire de IC, cardiopatie ischemică și HTA, care au un impact mai mic dependent de vârstă, FA prezintă o rată în creștere odată cu avansarea în vârstă. Estimările riscului atribuit dezvoltării că cca un sfert din AVC la cei vârstnici (≥ 80 ani) sunt datorate FA [10,6].

Scăderea capacității de relaxare a ventriculelor cauzată de fibrozarea miocardului conduce la lărgirea atrilor, ce predispozează spre dezvoltarea FA și formarea trombilor. Dereglarea funcției contractile a miocardului VS contribuie la agravarea insuficienței cerebrale. Totodată, scăderea perfuziei cerebrale, hipoxia cerebrală conduc la dereglarea mecanismelor reglatoare, preponderent a funcției sistemului cardiovascular. Dereglările de ritm conduc la tulburarea circulației cerebrale, dar totodată, prezența la acești bolnavi a tulburărilor funcționării structurilor suprasegmentale înrăutățesc evoluția afecțiunilor cardiace.

Creșterea ratei AVC în FA odată cu înaintarea în vârstă poate fi explicată prin mai multe particularități legate de vârstă. FA poate induce starea de hipercoagulabilitate, care depinde de durata aritmiei [11]. La vârstnici FA mai rapid conduce la mărirea dimensiunilor AS, scade contractilitatea și viteza de circulație în auriculul AS, mai des se determină prezența Echo contrastului spontan, care reprezintă niște etape de formare a trombusului [12]. Mai mult ca atât, vârsta este un factor de risc pentru ateroscleroză, inclusiv de dezvoltare a ateroamelor în arcul aortei, care pot fi cauze a AVC independent de FA. În așa mod și AVC, și FA sunt patologii ale vârstei, ce reflectă procesul de îmbătrânire.

Vârsta avansată este un factor de risc tromboembolic de sine stătător și contribuie, totodată la progresarea diferitor patologii [13]. Importanța patologiei somatice în dezvoltarea bolilor neurologice nu prezintă dubii, rolul primordial fiind atribuit afecțiunilor cardiovasculare, fapt demonstrat și în studiul nostru.

La vârstnici AVC repetate, dezvoltate la intervale scurte, se întâmplă destul de rar, mult mai des (17-

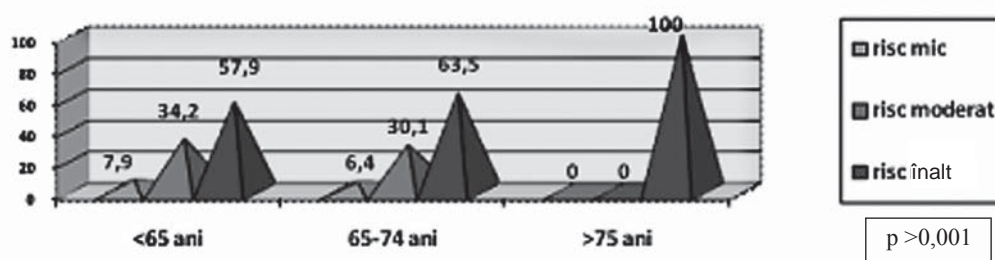


Fig. 1. Riscul de AVC (conform CHADS_2) în funcție de vârstă

20%) recurențele de AVC se dezvoltă peste câțiva ani de la primul eveniment. Cercetarea noastră contrazice aceste date: durata medie dintre accidente a fost semnificativ mai scurtă la vârstnicii de 65-75 de ani cu FA, decât la bolnavii mai tineri de 65 de ani ($17,7 \pm 3,9$ vs $39,2 \pm 11,07$ luni, $p < 0,05$). Important este faptul, că peste o lună după primul AVC cca 22,2% bolnavi ≥ 75 ani cu FA au suportat un eveniment tromboembolic repetat, iar peste un an recurența s-a dezvoltat la mai mult de 77,8% din vârstnici (≥ 75 ani) din lotul pacienților cu FA.

Hobbs F. și colab. în studiul lor au arătat că rata stroke-ului crește treptat odată cu vârsta la ambele sexe, dar este mai mare la bărbați decât la femei în grupul de vârstă 65-74 de ani, similar la 75-84 de ani, și mai mare la femei comparativ cu bărbații în grupul celor mai în vârstă [13]. Pe când în studiul nostru rata AVC a predominat la bărbați până la 65 de ani, iar la femei după 66 de ani (46,2% vs 63,9%, $p < 0,001$).

În baza extraselor, a fost analizat similar și tratamentul antitrombotic recomandat la externare. Dintre pacienții aflați în risc înalt ca urmare a suportării AVC (scor CHADS₂ ≥ 2) doar 4 (1,9%) bolnavi au primit recomandarea de a iniția tratamentul cu ACO, iar 47,1% pacienți din același grup au continuat tratamentul cu aspirină, care nu corespunde cu medicația recomandată de ghid și astfel nu poate preîntâmpina dezvoltarea repetată a evenimentelor tromboembolice majore. A fost dezamăgitor faptul, că stratificarea riscului de AVC nu a fost un factor predictiv pentru cliniciști în alegerea tratamentului cu warfarină.

Neîncrederea aparentă în tratamentul cu warfarină la pacienții cu FA poate fi parțial explicată prin îngrijorarea exagerată de riscul sângerării și subestimarea riscului de AVC. Alt motiv este că ghidul pentru managementul pacienților cu FA, care era în vigoare în 2004 prezenta relativ alte indicații pentru anticoagulare. În esență, lipsa cunoștințelor despre recomandările terapiei antitrombotice pot parțial explica de ce pacienții tratați în secțiile neurologice au avut mai puține șanse de a primi ACO, în comparație cu pacienții din secțiile de cardiologie. Totuși, există posibilitatea unor subestimări în numărul real al pacienților cu contraindicații pentru anticoagulare.

Din cauza dificultăților de monitorizare sau din cauza riscului hemoragic înalt, bolnavii deseori refuză administrarea warfarinei. Aceste refuzuri rareori au fost documentate în fișele medicale studiate, fiind găsite doar la 12% pacienți. Medicii, de asemenea, pot fi retrași în a începe tratamentul cu warfarină, din cauza timpului pierdut pentru a-l face pe pacient să înțeleagă de ce și cum trebuie primit acest preparat.

Unii profesioniști au chiar îndoieli despre aplicarea sfaturilor din ghiduri, în practica lor de zi cu zi.

Acest studiu susține faptul că, factorii de risc importanți pentru AVC tromboembolic nu sporesc substanțial posibilitatea tratării cu warfarină. S-a evidențiat faptul că, pacienții de vârstă înaintată, în special cei $>$ de 75 de ani, femeile și bolnavii cu forma intermitentă a FA au avut o rată mai redusă de administrare a tratamentului cu warfarină, chiar și în absența contraindicațiilor. Acest fapt a fost, probabil, influențat de menținerea unor reguli clinice (neactuale), conform cărora tratamentul cu warfarină pe parcursul vieții se termină la vârsta de 75 de ani, FA paroxistică comportă un risc tromboembolic mai mic, iar femeile prezintă un risc mai înalt de sângerare. Printre cei cu cele mai bune șanse de a primi ACO, au fost pacienții cu valvulopatii și proteze valvulare, cât și pacienții care în perioada dintre două examinări au fost spitalizați în secțiile de cardiologie. Rezistența medicilor în inițierea ACO la pacienții vârstnici este în general considerată a fi legată cu un risc mai mare de complicații hemoragice. Dar este cunoscut faptul că incidența hemoragiilor cerebrale crește cu vârsta, chiar și la persoanele care nu utilizează ACO. Posibil, riscul crescut de hemoragie intracraniană la senili poate fi cauzat nu de administrarea ACO, dar de modificări fiziologice a procesului coagulării la vârstnici [14].

Concluzii: Astfel, printre bolnavii cu AVC acut au predominat persoanele mai în vârstă de 65 de ani, aproape două treimi din ei fiind de sex feminin. Pacienții care au depășit vârsta de 75 de ani au prezentat mai frecvent așa patologii asociate ca HTA, CI, IM vechi, IC, DZ și FA, demonstrând și o evoluție mai severă a acestora (HTA grad III, AP de efort CF III, IMA, IC III-IV NYHA). La persoanele tinere, până la 65 de ani mai frecvent s-a apreciat prezența VR, iar stresul psihoemoțional a avut o pondere înaltă în declanșarea AVC. La bolnavii ≥ 75 ani, în special cu FA, manifestările clinice de ischemie cerebrală au fost mai severe, cu consecințe mai grave și mortalitate intraspitalicească mai înaltă (48,1%). Persoanele cu vârsta avansată au avut cea mai mică rată de prescriere a ACO.

Pacienții care se aflau în vârstă intermediară (65-75 ani) prezentau, de asemenea, un risc tromboembolic înalt prin prezența următorilor factori de risc: sexul feminin, FA, HTA, CI, IC și DZ, iar pentru bolnavii cu FA: CI, IC și durată scurtă între evenimentele tromboembolice.

Deci, vârsta $>$ 65 ani reprezintă un factor de risc important în dezvoltarea și evoluția AVC atât în populația generală, cât și la subiecții cu FA.

Bibliografie

1. Rosamond W., Flegal K., Furie K., et al. *American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from AHA Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.* Circulation 2008; 117: 25-146.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.* JAMA 2001; 285:2370-2375.
3. Miyasaka Y. et al. *Secular trends in incidence of AF in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence.* Circulation, 2006; 114:119-125.
4. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study.* Eur Heart J, 2006; 27:949-953.
5. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. *Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States.* Am J Cardiol. 2009; 104:1534-1539.
6. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study.* Circ 1998; 98(10):946-52.
7. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.* Stroke. 1991; 22:983-988.
8. Atrial Fibrillation Investigators (AFI). *Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation.* Arch Intern Med 1994; 154:1449-57.
9. Hart R.G., Pearce L.A., McBride R. et al. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation. Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials.* Stroke, 1999; 30:1223-9.
10. AHA/ASA Guideline. *Primary prevention of ischemic stroke.* Circulation, 2006, 113: 873-923.
11. Conway D.S.G., Pearce L.A., Chin B.S.P. et al. *Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation.* Circulation (2003) 107: 3141-3145.
12. Halperin J.L., Hart R.G. *Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies.* Stroke 2001, 32 :803-808.
13. Fitzmaurice D.A., Hobbs F.D., Jowett S. et al. *Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomized controlled trial.* BMJ, 2007: 335-383.
14. Brott T., Thalinger K., Hertzberg V. *Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage.* Stroke 1986; 17: 1078- 1083.

VALOAREA PREDICTIVĂ A ANAMNESTICULUI ÎN DIAGNOSTICAREA SINCOPEI NEUROCARDIOGENE

Răducan Aurica – doctor în medicină

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul „Urgențe cardiace și tulburări de ritm”

oreanamd@yahoo.com, tel. 25-61-59

Rezumat

Sincopa neurocardiogenă deși este cea mai frecventă formă sincopală, este insuficient cunoscută în practică. Deseori diagnosticul acesteia poate fi sugerat de analiza minuțioasă a simptomatologiei clinice, fără a supune pacientul unei multitudini de teste specifice și costisitoare, care deseori nu furnizează informație concludentă pentru stabilirea diagnosticului. Ne-am propus ca scop aprecierea valorii predictive a anamneșticului în stabilirea diagnosticului de sincopă neurocardiogenă în baza criteriilor clinice ce s-au deosebit statistic semnificativ în urma analizei comparative a prezentării clinice la pacienții cu rezultat pozitiv și respectiv negativ la testul tilt (TT). În studiu au fost incluși 142 de pacienți (53 bărbați, 89 femei) cu vârsta medie $40,0 \pm 1,3$ ani, ce prezentau episoade sincopale și presincopale de genă neidentificată sau sugestive neurocardiogene. Pacienții selectați au fost supuși TT timp de 45 minute, la un unghi de 60 grade. Astfel, din 142 de pacienți supuși TT, 107 (75,4%) au manifestat un răspuns pozitiv alcătuind lotul I, iar 35 de pacienți cu răspuns negativ la test au format lotul II de studiu. S-a realizat analiza comparativă clinică a pacienților ambelor loturi. Semnele clinice ce s-au deosebit statistic semnificativ între loturi au fost: durata istoricului sincopal; prezența memoriei despre sincopă; debutul sincopal după emoție; debutul sincopal după ortostatism prelungit; prezența simptomatologiei premonitorii; senzația de greață înainte de episodul sincopal; senzația de amorțire în extremități înainte de episodul sincopal; afectări vizuale înainte de episodul sincopal. În baza criteriilor clinice ce au deosebit statistic semnificativ loturile de studiu, analiza discriminantă a permis prognozarea diagnosticului de sincopă neurocardiogenă în 85,98% cazuri și respectiv lipsa sa în 77,14% cazuri.

Cuvinte-cheie: sincopa neurocardiogenă, valoarea predictivă a anamneșticului.

Summary: Correlations between head-up tilt test outcomes and the clinical characteristics of patients

The aim of the present study was to determine predictors of response to head-up tilt test (HUTT) in patients with unexplained or suspected neurocardiogenic syncope or presyncope. The study group consisted of 142 patients (53 men,

89 women; mean age, 40.0 +/- 1,3 years) with unexplained or suspected neurocardiogenic syncope or presyncope. The patients were tilted to a 60 degrees position for 45 minutes. HUTT was positive in 107 (75,4%) patients composing I group, the second group comprised 35 patients with negative response at the test. The clinical features were compared between patients with positive and negative HUTT. The predictors of positive response to HUTT were : length of syncopal history; memory presence about syncope; syncope with stress, prolonged standing; presence of pre/postsyncopal symptoms; nausea before syncope; visual distortion before a spell.

Key words: neurocardiogenic syncope, clinical characteristics, prediction of positive head-up tilt test.

Резюме: Роль анамнеза в диагностике нейрокардиогенных синкоп

Целью исследования являлось определение клинических предикторов положительного теста с ортостатическим наклоном у больных с синкопами неясной этиологии. В исследовании были включены 142 больных (89 женщин и 53 мужчин, средний возраст 40.0 +/- 1,3 лет) с синкопами неясной этиологии или с подозрением на нейрокардиогенные синкопы. Всем больным проводили тест с ортостатическим наклоном (тилт-тест), под углом 60° в течение 45 мин, который выполнялся в соответствии с общепринятыми рекомендациями Европейского Общества Кардиологов. Ортостатический тест был положительный у 107 (75,4%) больных, составившие I группу. Во II группу вошли 35 больных с отрицательным тестом. Была проведена сравнительная клиническая характеристика пациентов обеих групп. Статистически значимые клинические признаки отличившие группы были: длительность синкопального анамнеза, наличие памяти об синкопальном эпизоде, связь возникновения синкопы с эмоциями, синкопа после длительной ортостатической нагрузки, пре/постсинкопальная симптоматика, наличие тошноты и нарушения зрения перед обмороком.

Ключевые слова: нейрокардиогенные синкопы, клинические предикторы, тест с ортостатическим наклоном.

Introducere: Sincopa este un sindrom clinic pe cât de frecvent întâlnit în practica clinică, pe atât de frustrant în evaluare diagnostică. Fiind cauzată de numeroase condiții, inclusiv benigne cu autolimitare și avînd o evoluție cronică, recurentă, diferențierea acesteia este deseori complicată.

Deși sincopa neurocardiogenă este cea mai frecventă formă clinică a acestei entități diagnostice, este insuficient cunoscută în practică. Deseori diagnosticul acesteia sau direcția evaluării ulterioare pot fi sugerate de analiză minuțioasă a simptomatologiei, datelor clinice integrate în istoricul acestei entități, obținute de la pacient, rude sau alți martori al episodului sincopal. Nu întotdeauna o multitudine de teste specifice și costisitoare sunt indicate, ultimele frecvent nefurnizând informație concludentă pentru stabilirea diagnosticului. În practică, însă, pacienții adeseori sunt supuși unui șir de investigații inutile, la mulți dintre ei diagnosticul rămânând nestabilit. Punându-se accentul pe explorările cauzelor cardiace și circulației cerebrovasculare, adeseori sunt ignorate testele ce relevă tulburările reglării autonome a tensiunii arteriale drept cauză a sincopei.

Constatarea faptului, că aplicarea „agresivă” a unui șir de investigații sofisticate acestor pacienți nu rezultă în stabilirea cauzei în 17,5%-26% cazuri conform unor studii recente [1], lipsa unui standard „de aur” în diagnosticarea sincopelor neurocardiogene și necesitatea de a reacționa prompt la acordarea ajutorului acestor pacienți în secțiunile de urgență, a influențat decizia de a iniția studii ce ar elabora metode

de diagnostic simple, bazate pe anamnestical relativ episodului sincopal.

Aceste studii promovate activ începând cu anii 2000 au încercat să elaboreze criterii simple de distingere a sincopei neurocardiogene de alte cauze sincopale la pacienții fără patologie organică cardiacă, au investigat și comparat spectrul clinic al sincopelor mediate neural, au căutat o relație dintre prezentarea clinică a sincopei mediate neural, vîrstă și sex, factori ce ar prezice răspunsul pozitiv la testul tilt (TT) [2,3,4,5,6].

Analizând rezultatele controversate a acestor studii ne-am propus ca scop aprecierea valorii predictive a anamnesticalui în stabilirea diagnosticului de sincopă neurocardiogenă în baza criteriilor clinice ce s-au deosebit statistic semnificativ în urma analizei comparative a prezentării clinice la pacienții cu rezultat pozitiv și respectiv negativ la testul tilt (unicul instrument diagnostic ce confirmă geneza neurocardiogenă a sincopei la moment).

Materiale și metode: În studiu au fost incluși 142 pacienți (89 femei, 53 bărbați) cu vîrsta medie 40,0±1,3 ani, ce prezentau episoade sincopale și presincopale (minim 2 sincope sau multiple stări presincopale în ultimul an) de geneză neidentificată sau sugestive neurocardiogene. Sincopa s-a considerat de cauză necunoscută atunci, când evaluarea diagnostică standardizată, nu a scos în evidență cauza acesteia. Examinarea inițială a inclus: anamneză completă, examen clinic general, examen neurologic complet, teste uzuale de laborator, determinarea presiunii arte-

riale în clino- și ortostatism, electrocardiografie standard în 12 derivații, masajul sinusului carotidian bilateral în poziție clino- și ortostatică, ecocardiografie și Holter-monitoringul electrocardiografic diurn. Cu diagnostic sugestiv neurocardiogen au fost etichetați pacienții care însumau criteriile clinice a acestei entități diagnostice în urma examinărilor inițiale. Anamnestical, inclusiv referitor la episodul sincopal a fost inclus într-o anchetă completată la examinarea inițială a bolnavilor. Toți pacienții aveau ritm sinusal, și complexul QRS normal.

După completarea acordului informat, pacienții selectați în studiu au fost supuși testului tilt, (în momentul efectuării testului nici un pacient nu era sub tratament). Testul s-a efectuat dimineața, pe nemâncate, într-o încăpăre cu iluminare redusă, liniștită. Perioada de acomodare a constituit 30 min, examenul fiind culcat pe o masă de construcție specială. Pentru securitate toți participanții în studiu erau fixați cu centuri de siguranță. Pe parcursul testului continuu se monitorizau tensiunea arterială (TA), frecvența contracțiilor cardiace (FCC) și electrocardiograma (ECG). Testul era întrerupt la inducerea stării sincopale sau presincopale similare celor caracteristice pacientului, scăderea TA și/sau a FCC $\geq 30\%$ de la valoarea inițială sau la epuizarea duratei protocolului, ce a constituit 45 minute. Analiza răspunsului pozitiv la test s-a efectuat conform recomandărilor Societății Europene a Cardiologilor (2004).

Protocolul TT a fost următorul: după înregistrarea datelor inițiale, masa pe care a fost așezat pacientul se înclina prin ridicarea extremității cefalice (timp de 10 secunde) până la unghiul de 60 grade. Poziția bolnavului și unghiul de înclinare pe parcursul testului rămâneau constante. Testul s-a întrerupt la atingerea criteriilor de test pozitiv sau completarea duratei protocolului ce a constituit 45 minute.

Astfel, din 142 pacienți supuși TT, 107 (75,4%) au manifestat un răspuns pozitiv alcătuind lotul I, iar

35 pacienți cu răspuns negativ la test au format lotul II de studiu. S-a realizat analiza comparativă clinică a pacienților ambelor loturi (tabelul 1).

Rezultate: Lotul I a fost constituit din 40 bărbați (37,38%) și 67 femei (62,62%) cu vârsta medie $39,4 \pm 1,58$ ani. Lotul II a inclus 13 bărbați (37,14%) și 22 femei (62,86%) cu vârsta medie $41,57 \pm 2,51$ ani. Atât vârsta pacienților, cât și sexul nu au variat statistic semnificativ între loturi.

Pacienții care au manifestat răspuns pozitiv la testul tilt au prezentat o recurență presincopală mult mai înaltă decât pacienții cu răspuns negativ la test ($4,76 \pm 0,43$ I lot vs $1,89 \pm 0,21$ II lot; $p < 0,0001$). Deși statistic nesemnificativ, această tendință a fost prezentă și la parametrul recurenței sincopale ($3,9 \pm 0,31$ I lot vs $3,26 \pm 0,19$ II lot; $p > 0,05$). Vârsta debutului sincopal nu s-a deosebit între loturi, reprezentând $27,26 \pm 1,21$ ani pentru I lot și $25,77 \pm 1,72$ ani pentru lotul II ($p > 0,05$). La majoritatea pacienților cu cardiopatie ischemică testul tilt n-a rezultat în răspuns pozitiv, ultimii fiind repartizați cu precădere în lotul II de studiu ($0,93\%$ I lot vs $8,57\%$ lotul II, $p < 0,05$), spre deosebire de pacienții hipertensivi, repartizați omogen în loturi ($15,86\%$ I lot vs $17,14\%$ II lot, $p > 0,05$). S-au deosebit loturile și prin repartizarea patologiilor non-cardiace asociate, ultimele întâlnindu-se mai frecvent de asemenea în lotul II de studiu ($25,71\%$ vs $5,61\%$, $p < 0,01$). Deși statistic nesemnificativ, istoricul sincopal la părinți și cel familial de moarte subită a fost prezentat mai frecvent de pacienții cu răspuns negativ la testul tilt ($17,14\%$ vs $14,95\%$; $11,43\%$ vs $4,67\%$).

Durata istoricului sincopal, un parametru diagnostic foarte important, s-a prezentat diferit în loturile de studiu. Pacienții ce au avut răspuns pozitiv la test au manifestat și o durată mai mare a anamnesticalui sincopal și invers, majoritatea pacienților cu răspuns negativ la test au avut o durată mai mică a istoricului de sincopă. Majoritatea subiecților ambelor loturi de studiu au indicat o durată a episodului sin-

Tabelul 1

Prezentarea clinică a pacienților cu răspuns pozitiv și respectiv negativ la TT

Parametri		Lotul I		Lotul II		X^2	P
		N	%	N	%		
Durata istoricului sincopal	<1an	23	21,5	14	40	7.7	<0,05
	<2ani	19	17,8	1	2,9		
	>4ani	65	60,8	20	57,1		
Durata episodului sincopal	<2min	104	97,2	32	91,4	2.2	ns
	>5min	3	2,8	3	8,6		
Paliditatea tegumentelor		104	97,2	33	94,3	0.7	Ns
Convulsii tonico-clonice		13	12,12	3	8,6	0.3	Ns
Prezența memoriei despre sincopă		97	90,7	26	74,3	6.1	<0,05
Prezența traumatismelor		61	57	24	68,6	1,4	Ns

Legendă: N-numărul pacienților; Lotul I – pacienți cu răspuns pozitiv la test; Lotul II – pacienți cu răspuns negativ la test; Ns- $p > 0,05$

copal <2 minute. Paliditatea tegumentelor s-a dovedit a fi un semn clinic cu evidentă precădere în ambele loturi (97,2% I lot vs 94,3% II lot, p=0,42). Mai mulți pacienți cu răspuns pozitiv la testul tilt au prezentat declanșarea convulsiilor tonico-clonice după cădere. Statistic semnificativ s-au deosebit loturile prin păstrarea în memorie a episodului sincopal, ultima fiind prezentată mai frecvent de către pacienții primului lot de studiu. Dacă debutul sincopei în poziție clinostatică a fost mai mult caracteristic pentru lotul pacienților cu răspuns negativ la test, declanșarea sincopei în ortostatism este un parametru diagnostic cu accent evident în ambele loturi (87,85% vs 88,57%, p=0,91).

Pacienții loturilor I și II de studiu au reușit să aprecieze prezența de factori ce ar precipita sincopa (80,4% I lot vs 82,9% II lot, p=0,7), debutul după emoții și ortostatism prelungit fiind caracteristică pacienților cu răspuns pozitiv la testul tilt, deosebind statistic semnificativ loturile.

Prezența și durata simptomaticei premonitorii sunt alte semne diagnostice ce s-au manifestat diferit. Astfel, majoritatea pacienților lotului II de studiu nu pot determina simptome clinice ce ar preceda debutul sincopei, iar cea mai scurtă durată a acestei simptomaticei premonitorii este prezentată cu precădere în lotul I de studiu. Afectările vizuale și greața sunt exemple de simptome clinice premonitorii ce de asemenea s-au deosebit statistic semnificativ între loturi, întâlnindu-se mai frecvent la pacienții cu răspuns pozitiv la test, spre deosebire de senzația de amortire în extremități care a fost prezentată de majoritatea pacienților lotului doi de studiu. Dacă senzația de căldură, transpira-

ția, cefaleea și palpitațiile au fost repartizate omogen între loturi, durerea precordială în timpul declanșării episodului sincopal a fost acuzată de mai mulți pacienți cu răspuns negativ la test.

O altă deosebire statistic semnificativă între loturi a reprezentat-o prezența și durata simptomaticei clinice după episodul sincopal. Astfel, majoritatea pacienților lotului II de studiu au determinat lipsa simptomaticei clinice postsincopale, iar în caz de prezență, durata acesteia a fost <5-10 minute. Pentru bolnavii primului lot de studiu a fost mai uzuală o durată a simptomaticei postsincopale >5-10 minute. Dacă senzația de greață s-a întâlnit mai frecvent în lotul pacienților cu răspuns negativ la test, senzația de căldură, slăbiciune generală, transpirația, cefaleea și palpitațiile au succedat episodul sincopal mai des în primul lot de studiu.

În baza criteriilor clinice ce au deosebit statistic semnificativ loturile de studiu (tabelul 1), analiza discriminantă a permis prognozarea unui rezultat pozitiv la testul cu înclinare ortostatic și deci a genezei neurocardiogene a sincopei în 85,98% cazuri (din 107 pacienți cu răspuns pozitiv la test) și respectiv a unui rezultat negativ în 77,14% cazuri (din 35 bolnavi cu răspuns negativ la test).

Semnele clinice reprezentate omogen, cu o rată >80% în ambele loturi de studiu au fost: durata episodului sincopal <2 min; paliditatea tegumentelor în timpul sincopei; debutul sincopei în ortostatism.

În sumar:

1. Vârsta, componenta gender și debutul sincopal nu s-au deosebit statistic semnificativ între loturi.

Tabelul 1

Prezentarea clinică a pacienților cu răspuns pozitiv și respectiv negativ la TT (continuare)

Debutul în clinostatism	4	3,7	3	8,6	1,3	Ns
Debutul în ortostatism	94	87,9	31	88,6	0,01	Ns
Factori precipitanți						
Prezența factorilor precipitanți	86	80,4	29	82,9	0,1	Ns
Colectarea sângelui, alte intervenții medicale	31	28,9	12	34,3	0,4	Ns
Durere	11	10,3	5	14,3	0,4	Ns
Emoție	96	89,7	23	65,7	11,2	<0,01
Frică	19	17,7	8	22,9	0,4	Ns
Alcool	7	6,5	5	14,3	2,03	Ns
Ortostatism prelungit	41	38,3	7	20	4,0	<0,05
Expunere la temperatură ambiantă înaltă	48	44,9	20	57,1	1,6	Ns
Efort fizic	9	8,4	5	14,3	1,02	Ns
Parametrii	N	%	N	%		
	Lotul I		Lotul II		X ²	P

Legendă: N-numărul pacienților; Lotul I – pacienți cu răspuns pozitiv la test; Lotul II – pacienți cu răspuns negativ la test; Ns-p>0,05

Tabelul 1

Prezentarea clinică a pacienților cu răspuns pozitiv și respectiv negativ la TT (continuare)

Simptomica premonitorie							
Prezența simptomatiei premonitorii	<5sec	50	46,7	6	17,1	22,5	<0,001
	>5sec	54	50,5	20	57,1		
Lipsa simptomatiei premonitorii		3	2,8	9	25,7		
Greață		94	87,89	22	62,9	11	<0,01
Senzație amorțire extremități		15	14	14	40	10,9	<0,01
Senzație căldură		59	55,1	20	57,1	0,04	Ns
Transpirație		42	39,3	15	42,9	0,1	Ns
Cefalee		34	31,8	12	34,3	0,08	Ns
Palpitații		31	28,9	10	28,6	0,002	Ns
Parametrii	N	%	N	%			
	Lotul I		Lotul II		X ²	P	

Legendă: N-numărul pacienților; Lotul I – pacienți cu răspuns pozitiv la test; Lotul II – pacienți cu răspuns negativ la test; Ns- $p>0,05$

2. Pacienții ce au manifestat răspuns pozitiv la TT, dovedindu-se prezența mecanismului medierii neurale în declanșarea stării sincopale, au prezentat o recurență sincopală și presincopală mai înaltă.

3. Semnele clinice ce s-au deosebit statistic semnificativ între loturi au fost: durata istoricului sincopal; prezența memoriei despre sincopă; debutul sincopal după emoție; debutul sincopal după ortostatism prelungit; prezența simptomatiei premonitorii; senzația de greață înainte de episodul sincopal; senzația de amorțire în extremități înainte de episodul sincopal; afectări vizuale înainte de episodul

sincopal; prezența simptomatiei după episodul sincopal.

4. În baza criteriilor clinice ce au deosebit statistic semnificativ loturile de studiu, analiza discriminantă a permis prognozarea diagnosticului de sincopă neurocardiogenă în 85,98% cazuri și respectiv lipsa sa în 77,14% cazuri.

Discuții: Lipsa unui criteriu diagnostic cert în stabilirea genezei neurocardiogene a sincopei a rezultat în încercarea de a elabora metode de diagnostic simple, bazate pe anamnezicul relativ episodului sincopal.

Tabelul 1

Prezentarea clinică a pacienților cu răspuns pozitiv și respectiv negativ la TT (continuare)

Afectări vizuale	85	79,4	21	60	5,2	<0,05	
Slăbiciune generală	51	47,7	21	60	1,6	Ns	
Durere precordial	4	3,7	4	11,4	2,93	Ns	
Simptomica după episodul sincopal							
Prezența simptomatiei după sincopă	<5-10min	33	30,8	22	62,9	28,5	<0,001
	>5-10min	72	67,3	7	20		
Lipsa simptomatiei după sincopă		2	1,9	6	17,1		
Greață		8	7,5	6	17,1	2,8	Ns
Senzație de căldură		12	11,2	2	5,7	0,9	Ns
Transpirație		29	27,1	4	11,4	3,6	Ns
Cefalee		60	56,1	17	48,6	0,6	Ns
Palpitații		31	29	6	17,1	1,9	Ns
Slăbiciune generală		90	84,1	27	77,1	0,9	Ns
Parametrii	N	%	N	%			
	Lotul I		Lotul II		X ²	P	

Legendă: N-numărul pacienților; Lotul I – pacienți cu răspuns pozitiv la test; Lotul II – pacienți cu răspuns negativ la test; Ns- $p>0,05$

Un scop similar studiului nostru, de a compara caracteristica clinică a pacienților cu rezultat pozitiv și respectiv negativ la TT pe un lot de 90 pacienți cu sincope sugestive neurocardiogene și sincope de geneză neidentificată și l-au pus Emkanjoo Z. și coaut. (2007) [2]. Acești cercetători conchid că cea mai mare valoare predictivă în aprecierea rezultatului pozitiv la TT o are prezența simptomatiei premonitorii (fără specificare clinică). Acest parametru diagnostic este atestat și în studiul prezent, cu includerea mai concretă a unor semne clinice premonitorii, cum ar fi: greața, senzația de amorțire în extremități, prezența afectărilor vizuale. Un studiu similar realizat în 2001 de către Graham L. și coaut. a efectuat o caracteristică clinică comparativă la 62 pacienți cu rezultat pozitiv și respectiv 25 cu rezultat negativ la TT [3]. Ca și în studiul prezent, loturile nu s-au deosebit statistic semnificativ prin frecvența, durata episoadelor sincopale și factorii precipitanți, cu excepția prezenței de comorbidități, care au prevalat evident în lotul II de studiu (pacienți cu răspuns negativ la test). Aceiași diferență statistic semnificativă între loturi (ca și în studiul prezent) o atestă lipsa simptomatiei premonitorii și postsincopale, întâlnite mai frecvent la pacienții cu răspuns negativ la test. Mai mult, afectarea vizuală și senzația de greață înainte de episodul sincopal, semne clinice ce s-au deosebit statistic semnificativ între loturi în studiul nostru sunt prezente și în raportul prezentat de acești cercetători. Kazemi B. și coaut. (2006), însă, alături de vârstă, apartenență gender și prezența patologiei organice cardiace include și simptomatice premonitorie, ca fiind neinformative în precizarea răspunsului pozitiv la TT [7]. Au studiat prezența corelării vârstei și sexului cu rezultatul testului tilt Malgorzata L. și coaut. pe un lot de 470 pacienți, determinând similar studiului nostru că rezultatul pozitiv la test nu depinde de acești parametri demografici [8].

Fabio Galetta și coaut. (2004), studiind influența vârstei asupra rezultatului TT pe un lot de 192 pacienți cu vârsta medie $67,2 \pm 6,8$ ani și 188 pacienți cu vârsta medie $25,0 \pm 9,0$ ani, au obținut o rată similară a răspunsului pozitiv la test (85% pentru pacienții vârstnici și 86% pentru cei de vârstă tânără) [9].

De aceiași părere este Del Rosso A. și coaut. care afirmă în rezultatul studiului efectuat pe 485 pacienți cu sincope de geneză neidentificată că analiza istoricului la vârstnici pentru a determina caracteristicile clinice specifice sincopei neurocardiogene are valoare limitată, ca urmare a asemănării simptomatiei clinice la pacienții cu sincope mediate neural și cardiace [10]. Oh J. și colab. afirmă, însă, că vârsta tânără și prezența de traumatisme sunt predictorii ai răspunsului pozitiv la test [4].

Debutul sincopei după ortostatism prelungit,

semn diagnostic ce a deosebit statistic semnificativ loturile cu răspuns pozitiv și respectiv negativ la testul tilt în studiul prezent a fost considerat predictor al rezultatului pozitiv la test alături de prezența simptomatiei presincopale și prezența traumatismelor în studiul lui Guzman J și colab. pe 1211 pacienți cu sincope [5].

Studierea prevalenței simptomatiei clinice pe un lot de 235 pacienți cu sincope de geneză neidentificată de către Sheldon R. a determinat slăbiciunea după sincopă, ortostatismul prelungit ca factor precipitant și paliditatea tegumentelor în timpul episodului sincopal ca semne clinice cu cea mai înaltă rată a prevalenței [6], în studiul nostru mai adăugându-se și durata sincopei < 2 minute. Aceiași cercetători, administrând un chestionar detaliat la 418 pacienți cu sincope de geneză neidentificată, prin compararea semnelor clinice la pacienții cu rezultat pozitiv la TT și pacienți cu sincope de altă geneză, au elaborat un scor sincopal (folosind metodologii statistice detaliate) ce s-a dovedit a avea o sensibilitate de 89% și specificitate de 91%.

Nici unul din studiile prezentate mai sus nu s-au referit la un simptom clinic cu evidentă prevalență în lotul II de studiu – senzația de amorțire în extremități (40,0% vs 14,0%, $p < 0,01$).

În sumar, rezultatul studiului prezent, alături de cele prezentate mai sus, ar accentua o dată în plus importanța anamnesticii și a istoricului bolii în diagnosticarea sincopelor de geneză neidentificată. Semnele clinice cu valoare predictivă în aprecierea rezultatului pozitiv la TT ar putea fi folosite în evaluarea diagnostică la pacienții fără patologie organică cardiacă, tineri, în secțiile de urgență, pentru evitarea utilizării inutile a metodelor instrumentale de diagnostic. Folosirea acestor teste de diagnostic simple, necesită însă elaborarea unor studii largi, randomizate cu verificarea lor practică și este important de menționat că eficiența lor este direct proporțională cu calitatea și complexitatea istoricului bolii.

Speculativă ar fi încercarea de a analiza geneza sincopelor la pacienții cu rezultat negativ la test (pacienții lotului II de studiu). Putem doar specifica că aceștia au avut o rată mai înaltă a maladiilor cardiace și noncardiace, mai mulți dintre ei au prezentat atât istoric sincopal la părinți, cât și istoric familial de moarte subită, necesitând o reevaluare diagnostică ulterioară.

Concluzie: Criteriile clinice ce au deosebit statistic semnificativ pacienții cu răspuns pozitiv și respectiv negativ la testul tilt, au permis prognozarea diagnosticului de sincopă neurocardiogenă în 85,98% cazuri, confirmând o dată în plus că cea mai veche și simplă metodă de diagnostic – istoricul bolii nu și-a pierdut actualitatea.

Bibliografie

1. Ammirati F., Colivicchi F., Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial-the OESIL 2 study. *Eur Heart J.*, 2000; 21: 935-40.
2. Emkanjoo Z., Alizadeh A., Sadr-Ameli M. et al. Correlation between results of head-up tilt test and clinical features in patients with syncope or presyncope. *J Electrocardiol.*, 2006; 14: 57-70.
3. Graham L. and Kenny R. Clinical characteristics of patients with vasovagal reactions presenting as unexplained syncope. *Europace*, 2001; 3(2): 141-146.
4. Oh J.H., Kim S., Kwon C., Hong P., Park E., Seo D., Lee R. Predictors of positive head-up tilt test in patients with suspected neurocardiogenic syncope or presyncope. *J Am Coll Cardiol.*, 2003; 26: 593-8.
5. Guzman J., Tarride T., Thabane L., Lopez-Jaramillo P., Morillo H. Clinical and autonomic predictors for head-up tilt table test response in patients with suspected vasovagal syncope. *Clinical Electrophysiology*, 2007; 45.
6. Sheldon R., Sarah R., Connolly S., Ritchie D., Koshman M., Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *European Heart Journal*, 2006; 47: 241-5.
7. Kazemi B., Haghjoo M., Arya A. Predictors of Response to the Head-Up Tilt Test in Patients with Unexplained Syncope or Presyncope. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2006; 7: 846 – 851.
8. Małgorzata L., Jan H. Goch. Clinical research Age and gender as determinants of response to prolonged tilting in patients with syncope. *Arch Med Sci*, 2008; 4: 57–61.
9. Galetta F., Franzoni F., Femia F., Prattichizzo P. et al., Responses to Tilt test in young and elderly patients with syncope of unknown origin. *Biomed Pharmacother.* 2004; 8: 443-6.
10. Del Rosso A., Alboni P., Brignole M. Relation of Clinical Presentation of Syncope to the Age of Patients. *Am J Cardiol.*, 2005; 96: 1431 – 1435.

OARE FUMATUL ESTE ASOCIAT CU SEVERITATEA FIBROZEI HEPATICE ÎN BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC?

Peltec Angela¹ – doctor în științe medicale,

Ivanov Victoria² – doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător,

Pereteatco Alexandr³ – medic cardiolog,

Dumbrava Vlada-Tatiana¹ – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

Popovici Mihail² – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AŞM

¹Departamentul de Medicină Internă, Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie,

USMF „Nicolae Testemițanu”

²Departamentul de Cardiologie Intervențională, Institutul de Cardiologie

³Secția Cardiologie, Spitalul Feroviar Central, Chișinău, Republica Moldova

apeltec@yahoo.com, tel mob 79435493

Rezumat

Introducere: Efectul consumului de tutun în boala ficatului gras nonalcoolic (BFGN) este incomplet definit. Rolul crucial al rezistenței la insulină în BFGN este bine recunoscut. Efectele directe ale fumatului asupra rezistenței la insulină au fost demonstrate în studii cu probele orale și intravenoasă pentru toleranța la glucoză.

Metode: În studiu au fost incluși 159 pacienți cu BFGN. Am folosit scorul ultrasonografic drept criteriu sugestiv pentru diagnostic BFGN. Scorul de fibroză pentru BFGN a fost calculat pentru stadializarea fibrozei. Fibroza hepatică avansată, a fost definită ca scor de fibroză pentru BFGN mai mare de 0,676.

Rezultate: Istoricul de fumat semnificativ (≥ 10 de pachete an) a fost raportat de 41 (25,8%) subiecți. Diagnostic de diabet zaharat a fost prezent la 46 (28,9%) pacienți. Fibroza hepatică avansată (BFGN scor $\geq 0,676$) a fost prezent în 40 (25,2%) subiecți. În analiza bivariată s-a observat că istoric semnificativ a fumatului a fost asociat cu scorul de fibroză $\geq 0,676$ pentru BFGN, comparativ cu cei cu scorul de fibroză pentru BFGN mai puțin de 0,676 (35% (14/40) vs 20,2% (20/119), $p < 0,001$).

Concluzii: În studiu a fost demonstrată o asociere importantă statistic între istoric semnificativ a fumatului și fibroza hepatică avansată.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras nonalcoolic, fumat, riscuri cardiovasculare

Summary: Is tobacco use associated with severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease?

Background: The effect of tobacco use in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is incompletely defined. The crucial role of insulin resistance in NAFLD is well recognized. The direct effects of smoking on increasing of insulin resistance have been demonstrated in studies with oral and intravenous glucose tolerance tests.

Methods: A total of 159 patients who had NAFLD were included in the study. We used ultrasound score as suggestive criteria for NAFLD diagnosis. The NAFLD fibrosis score for prediction of severity of fibrosis was calculate for stage of fibrosis. Advanced liver fibrosis was defined as the NAFLD fibrosis score greater than 0,676.

Results: Significant smoking history of ≥ 10 pack-years was reported by 41 (25,8%) subjects. A diagnosis of DM was present in 46 (28,9%) patients. Advanced liver fibrosis (NAFLD fibrosis score greater than 0,676) was present in 40 (25,2%) subjects. In bivariate analysis was observed that significant history of smoking was associated with NAFLD fibrosis score greater than 0,676 compared with those with NAFLD fibrosis score less than 0,676 (35% (14/40) vs. 20,2% (20/119), $p < 0,001$).

Conclusions: Our study was demonstrated a statistically significant association between significant smoking history and advanced liver fibrosis.

Резюме: Влияние курения на выраженность фиброза печени при безалкогольном жировом гепатозе

Введение: Эффекты влияния табака на безалкогольный жировой гепатоз (БЖГ) не полностью определены. Решающая роль инсулинорезистентности при безалкогольном жировом гепатозе является общепризнанной. Прямое влияние курения на повышение резистентности к инсулину были продемонстрированы при исследованиях перорального и внутривенного тесты толерантности к глюкозе.

Методы: В общей сложности 159 пациентов были включены в исследование. Мы использовали ультразвуковую диагностику для оценки жирового гепатоза. Для прогнозирования выраженности фиброза была использована специальная формула. Выраженный фиброза печени был определен как индекс фиброза больше чем 0,676.

Результат: значительная история курения ≥ 10 пачек сигарет в год была выявлена у 41 (25,8%) пациентов. Диагноз сахарного диабета присутствовал у 46 (28,9%) пациентов. Фиброз печени (индекс фиброза больше 0,676) присутствовала у 40 (25,2%) пациентов. При двумерном анализе было отмечено, что значительная история курения была связана с индексом фиброза больше 0,676 по сравнению индексом фиброза менее 0,676 (35% (14/40) против 20,2% (20/119), $p < 0,001$).

Выводы: Наши исследования показали статистически значимую связь между значительной историей курения и фиброзом печени.

Introducere

O multitudine de factori sunt asociați cu prezența patologiei cronice a ficatului. Majoritatea studiilor ce au evaluat asocierea între fibroza hepatică și prezența bolii ficatului gras nonalcoolic au fost predominant direcționate pentru evaluarea caracteristicilor demografice, măsurărilor antropometrice, comorbidităților și datelor biochimice. În acest context, a fost observat că vârsta, obezitatea și diabetul zaharat tip 2 sunt asociați cu severitatea fibrozei hepatice în steatoza hepatică nonalcoolică [1]. Rolul crucial al insulinorezistenței este bine cunoscut [2]. Multe studii au demonstrat asocierea între rezistența la insulină și severitatea steatozei hepatice [3], prezența necroinflamației și fibrozei [4] în steatoza hepatică nonalcoolică. Efectul direct al fumatului asupra activității insulinei a fost demonstrat în studiu cu testele de toleranță la glucoză (orale și intravenoase) [5] și cu tehnica de aplicare a clamei euglicemice [6]. Mai mult decât atât, studiile epidemiologice au arătat că fumatul reprezintă un factor de risc pentru intoleranța la glucoză și diabet zaharat [7] și o relație de doză-răspuns poate apărea între fumat și incidența diabetului [8]. În același timp, a fost observată prezența asocierii între fumat și fibroza hepatică avansată în cazul hepatitei cronice virale tip C [9] și cirozei biliare primitive [10]. Prin urmare scopul principal al studiului a fost evaluarea rolului potențial al fumatului asupra severității fibrozei evaluate prin Scorul Fibrozei pentru Boala Ficatului Gras Nonalcoolic.

Pacienți și metode

Design-ul studiului și populația studiată

Acest studiu a inclus analiza datelor colectate din cadrul studiului multicentric efectuat de către Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Spitalul Clinic Republican, Institutul de Cardiologie și Clinica de Cardiologie, Spitalul Central Feroviar. Informația colectată de la fiecare subiect a inclus caracteristicile demografice, măsurări antropometrice, datele privind fumatul, consumul de alcool, anamneza medicală, testele de laborator.

Diagnosticul steatozei hepatice nonalcoolice

Subiecții incluși în studiu nu au prezentat semne de patologie hepatice de etiologie virală. Din studiu au fost excluși cei care au consumat mai mult de 140 gr de alcool pe săptămână (pentru bărbați) și mai mult de 70 gr - pentru femei și cei la care a fost suspectată patologia hepatică indusă de alcool. În acest context, și alte cauze ale patologiei hepatice au fost excluse minuțios. Boala ficatului gras nonalcoolic a fost definită prin următoarele criterii: 1) prezența steatozei hepatice la evaluarea ecografică, cu folosirea scorului ecografic pentru steatoză [11]; 2) prezența consumului de alcool caracteristic pentru boala ficatului gras nonalcoolic; 3) excluderea patologiei hepatice de alte etiologii (hepatita virală, autoimună, drog indusă, colestatică sau metabolică).

Diagnosticul fibrozei hepatice

Scorul de fibroză pentru boala ficatului gras nonalcoolic ca predictor al severității fibrozei a fost calculat după următoarea formulă:

$-1,675 + 0,037 \times \text{vârsta (ani)} + 0,094 \times \text{indicele masei corporeale (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{alterarea nivelului de glicemie în a jeun}^*/\text{diabet}^{**} (\text{da}=1, \text{nu}=0) + 0,99 \times \text{ASAT/ALAT} - 0,013 \times \text{numărul trombocitelor (x 10}^9/\text{l)} - 0,66 \times \text{albumina serică (g/dl)}$.

*Alterarea nivelul glicemiei în a jeun reprezintă nivelul glicemiei de la 5,6 până la 6,9 mmol/l

**Diabet – nivelul de glicemie mai mare de 7,0 mmol/l sau tratament cu preparate antidiabetice.

Fibroza hepatică avansată a fost definită ca scorul fibrozei mai mare de 0,676.

Istoricul fumatului

Istoricul fumatului regulat a fost definit ca fumatul de mai mult de 400 țigări (20 de pachete) în timpul vieții pacientului sau cel puțin o țigară pe zi timp de un an. Fumatul curent a fost definit ca prezența fumatului regulat și la momentul interviului raportatrea fumatului în fiecare zi sau câteva zile pe săptămână. Volumul de țigari fumate la momentul includerii în studiu a fost quantificat în pachete-an (numărul de pachete fumate pe zi multiplicat cu nr. de ani de fumat). Pentru acest studiu istoricul de fumat semnificativ a fost definit ca istoric de consum de mai mult de 10 pachete-an. Informația privind istoricul fumatului a fost obținută prin intervierea directă a fiecărui pacient, utilizând acest chestionar: 1. Dumneavoastră fumați? Niciodată [1]; În trecut, dar acum nu [2]; Fumez curent [3]; 2. Fumați regulat? NU (mai puțin de 20 pachete în timpul vieții sau mai puțin de o țigară pe zi timp de un an) 3. Ce vârstă ați avut când ați început să fumați regulat? 4. Ce vârstă ați avut când ați oprit ultima dată fumatul? NU (nu a oprit fumatul) 5. Câte țigări fumați pe zi în mediu din momentul de când fumați?

Alte variabile

Mai mult decât atât, a fost analizată informația despre: vârstă, sex, indicele masei corporale (IMC), prezența diabetului zaharat. Privind folosirea alcoolului, pacienții cu istorii de consum de alcool mai mult de cât moderat (mai mult de 140 g pentru bărbați sau mai mult de 70 g pentru femei pe săptămână) timp de 2 ani ce precedau screening-ul sau cu suspjecția patologiei hepatice induse de alcool au fost excluse din analiză. În caz dacă a fost raportată abstenența de alcool, istoricul folosirii alcoolului să fie de la minim la moderat bazându-se pe criteriile de legibitate. Această definiție a fost preluată din consensul Ghidului American Nutrițional, care definește consumul moderat de alcool ca un consum nu mai mult de 2 băuturi pe zi pentru bărbați și nu mai mult de o băutură pe zi pentru femei [12].

Analiza statistică

În analiza statistică s-au folosit date cros secționale, obținute din vizita de bază a pacienților incluși

în studiul prospectiv. Analiza bivariantă a fost efectuată pentru determinarea asociației între fumat și alți factori de interes și severitatea scorului de fibroză la pacienții cu boala ficatului gras nonalcoolică. Testul T-student sau testele non parametrice au fost folosite pentru compararea variabilelor categorice. În analiză de regresie pas cu pas au fost incluse variabilele cu un potențial posibil de asociere cu prezența fibrozei avansate. Nivelul de semnificație de $p=0,05$ a fost aplicat pentru retenția și sustragerea variabililor respective. Pentru toată analiza statistică a fost folosită programa Epi Info 2010. Rezultatele au fost prezentate în tabele, cu variabile categorice prezentate ca număr și procent și, variabilele continue ca medie cu deviații standart (DS).

Rezultate

Caracteristica pacienților

Din 159 pacienți cu boala ficatului gras nonalcoolic 70% au fost bărbați. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost $47,75 \pm 9,5$ ani. Toți pacienții au raportat consumul de alcool de mai puțin de 20 ml pe zi. Istoricul de fumat semnificativ a fost raportat la 41 (25,8%) subiecți. Diabetului zaharat tip II a fost prezent la 46 (29,2%) de pacienți din această cohortă. Fibroza hepatică avansată (scorul fibrotic al bolii ficatului gras nonalcoolic mai mare de 0,676) a fost prezent la 40 (25,2%) de pacienți (Tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica pacienților incluși în studiu

Nr(%) sau media \pm DS	
Sex masculin	109(70%)
Vârsta (ani)	$47,75 \pm 9,5$ ani
IMC(kg/m ²)	$34,2 \pm 6,4$
Diabet zaharat tip 2	46 (29,2%)
Fumători curent	15 (9,6%)
Istoric de ≥ 10 pachete -an	41 (25,8%)
Scorul de fibroză $\geq 0,67$	40 (25,2%)

În analiza bivariantă a fost observat că istoricul de fumat semnificativ a fost asociat cu scorul de fibroză mai mare 0,676 în comparație cu cei cu scorul mai mic de 0,676 – (35% 14/40 vs 20,2% (20/119), $p<0,001$).

Discuții

Rezultatele acestui studiu au demonstrat asociația între fumat și severitatea scorului de fibroză hepatică în cazul BFGN. Zein *et al* [16] confirmă prezența acestei asociații în cazul BFGN. Mecanismul exact de fibrogeneză provocat de fumat în aceste condiții patologice nu este cunoscut și poate fi diferit în dependență de etiologia bolii hepatice. Au fost presupuși factori potențiali, ca de exemplu, augmentarea citochinelor proinflamatorii în ciroza biliară primitivă, sau inducția posibilă a citochinelor factorului de creș-

tere endotelial vascular și a receptorilor lor, ce poate influența angiogeneza în hepatita C, provocând progresia fibrozei.

Rolul insulinorezistenței și alterării metabolismului lipidic, influența stresului oxidativ și citochinelor proinflamatorii în dezvoltarea bolii ficatului gras nonalcoolic este bine cunoscută [13]. În boala ficatului gras nonalcoolic și alți factori, așa ca hipoxia cronică provocată de fumat, pot juca un rol în progresia fibrozei.

Insulinorezistența este asociată cu severitatea steatozei hepatice [3] necroinflamăției [14] și fibrozei [4] în boala ficatului gras nonalcoolic. În studiile experimentale a fost arătat că fumatul exercită efectul direct asupra activității insulinei. Mai multe decât atât, studiile epidemiologice sugerează că fumatul reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea intoleranței la glucoză și apariției diabetului zaharat [7]. Un studiu recent cros-secțional a raportat că subiecții fumători cu boala ficatului gras nonalcoolic mai frecvent dezvoltă sindrom metabolic de cât cei care nu fumează [15]. *Zein et al.* [16], evidențiază o interacțiune semnificativă între istoric de fumat de mai mult de 10 pachete-an și diabet zaharat la un număr de 1091 de subiecți cu boala ficatului gras nonalcoolic. În același studiu la pacienții cu diabet zaharat (precum fumători, așa și cei nefumători) și la pacienții nondiabetici fumători s-a evidențiat o rată înaltă de fibroze avansate (diagnosticate histopatologic). Acest rezultat indică că fumatul poate exacerba boala ficatului gras nonalcoolic, provocând leziuni severe, parțial prin efectul insulinorezistenței. Acest studiu a evidențiat influența fumatului în special la pacienții nondiabetici cu boala ficatului gras nonalcoolic.

Studiile experimentale pe animale au arătat că alterarea metabolismului lipidic joacă un rol în asocierea între fumat și severitatea bolii ficatului gras nonalcoolic. *Agarwal et al.* [17] arată că șoarecii ce au fost hrăniți la dietă, ce conținea multe grășimi și care au fost expuse la fumul de țigară mai frecvent dezvoltau steatoza hepatică decât cei care au fost numai pe dietă grasă. Stresul oxidativ este un mecanism cunoscut al alterării în boala ficatului gras nonalcoolic [18]. *Azzalini et al.* [19], specifică că la șobolanii obezi expunerea la fumul de țigară provoacă creșterea balonizării hepatocitelor, inflamației lobulare, ce induce stimularea genelor implicați în fibrogeneză și creșterea stresului oxidativ în comparație cu șobolanii din grupa de control și cei neexpuși la fumul de țigară. Hipoxia cronică poate influența dezvoltarea fibrozei indusă de fumat în cazul bolii ficatului gras nonalcoolic. Fumatul este asociat cu hipoxia ce poate augmenta bine cunoscuta sensibilitate a zonei 3 lobului hepatic pentru ischemie. *Bailey et al.* [20],

arată că expunerea șoarecilor la fumul de țigară este asociată cu creșterea factorilor care sunt stimulate de hipoxie și răspund de adaptarea celulară, la deprivarea de oxigen și activează transcripția genelor-țintă, așa ca factor de creștere endotelial vascular. În modelul animal al fibrozei hepatice a fost arătat că factorul 1 alfa, indus de hipoxie, reglează producția mediatorilor profibrotici în timpul dezvoltării fibrozei hepatice [21]. Factorul de necroză tumorală alfa, interferon gama și alte citochine joacă un rol crucial în patogeneza bolii ficatului gras nonalcoolic. *Zeidel et al.* [22] raportează că la fumători crește nivelul de citochine proinflamatorii în sângele periferic în comparație cu cei nefumători.

Faptul că studiul nostru cros-secțional a folosit datele colectate prospectiv și s-a aplicat design-ul multicentric (în colectarea datelor au participat trei clinici) crește vigoarea observațiilor. Excluderea altor cauze a patologiei hepatice a fost necesară și s-a aplicat la populația studiată.

Important este de subliniat și limitele acestui studiu. Diagnosticul bolii ficatului gras nonalcoolic a fost documentat numai prin folosirea scorului ultrasonografic [11] și severitatea fibrozei a fost apreciată prin aplicarea scorului de severitate a fibrozei pentru boala ficatului gras nonalcoolic [23]. Informația privind istoricul fumatului și consumul de alcool a fost obținută prin intervierea pacienților sau self observația ce inevitabil are anumite limite. Totuși, istoricul fumatului a fost obținut prin intervierea directă a pacienților cu utilizarea chestionarului cuprinzător, atent conceput. Instrumentul folosit pentru obținerea istoricului consumului de alcool a fost Lifetime Drinking History questionar [12], validat pentru testarea sigură, care a fost creat special pentru a spori amintirile. Acest chestionar la moment se consideră cel mai util. Deși, aprecierea exactă a cantității alcoolului consumat nu este posibilă, criteriile de excludere fiind mai mult de o băutură pe zi pentru femei și mai mult de 1-2 băuturi pe zi pentru bărbați, care se consideră nonabstinenți.

În concluzie, asociația statistică semnificativă între fumat și fibroza hepatică avansată din boala ficatului gras nonalcoolic a fost demonstrată în studiul cros-secțional, multicentric de cohortă. Rezultatele noastre au indicat că fumatul poate influența progresia bolii ficatului gras nonalcoolic, parțial, prin efecte asupra insulinorezistenței, dar și alte mecanisme patogenetice pot fi implicate. Vârsta, diabetul zaharat la fel sunt asociate cu fibroză avansată la pacienții din studiu. Riscul fibrozei avansate crește împreună cu diabetul zaharat și cu vârsta. Datele studiilor experimentale și clinice pot fi un suport pentru recomandarea de oprire a fumatului la pacienții cu boala ficatului gras nonalcoolic.

Bibliografie

1. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., et al. *The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patient with NAFLD*. Hepatology 2007; 45:846–854.
2. Marchesini G., Bianchi G., Brizi M., Bugianesi E., McCullough A.J., Foriani G., et al. *Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance*. Am J Med 1999; 107:450–455.
3. Angelico F., Del Ben M., Conti R., Francioso S., Feole K., Fiorello S., et al. *Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease*. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:1578–1582.
4. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A., Boparai N., McCullough A.J. *Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes*. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:262–265.
5. Janzon L., Berntorp K., Hanson M., Lindell S.E., Trell E. *Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle age men*. Diabetologia 1983; 25:86–88.
6. Attvall S., Fowelin J., Lager I., Von Schenck II., Smith U. *Smoking induces insulin resistance – a potential link with the insulin resistance syndrome*. J Intern Med 1993; 233:327–332.
7. Houston T.K., Person S.D., Pletcher M.J., Liu K., Iribarren C., Kiefe C.I. *Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study*. BMJ 2006; 332:1064–1069.
8. Will J.C., Galuska D.A., Ford E.S., Mokdad A., Calle E.E. *Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study*. Int J Epidemiol 2001; 30:540–546.
9. Tsochatzis E., Papatheodoridis G.V., Manolopoulos S., et al. *Smoking is associated with steatosis and severe fibrosis in chronic hepatitis C but not B*. Scand J Gastroenterol 2009; 44:752–759.
10. Zein C.O., Beatty K., Post A.B., Logan L., Debanne S., McCullough A.J. *Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: a crossvalidated retrospective assessment*. Hepatology 2006; 44:1564–1571.
11. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y. et al. *The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation*. Am J Gastroenterol 2007 December; 102(12):2708-15.
12. *Dietary Guidelines for Americans. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services*; 2005. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/>.
13. Kitade M., Yoshiji H., Kojima H., et al. *Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats*. Hepatology 2006; 44:983–991.
14. Silverman J.F., O'Brien K.F., Long S., Leggett N., Khazanie P.G., Pories W.J., et al. *Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes*. Am J Gastroenterol 1990; 85:1349–1355.
15. Chiang P.S., Chang T.Y., Chen J.D. *Synergistic effect of fatty liver and smoking on metabolic syndrome*. World J Gastroenterol 2009; 15:5334–5339.
16. Zein C.O., Unalp A., Colvin R. et al. *Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease*. J Hepatol 2011; 54(4): 753-59.
17. Agarwal R. *Smoking, oxidative stress and inflammation: impact on resting energy expenditure in diabetic nephropathy*. BMC Nephrol 2005; 22: 6–13.
18. Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F., et al. *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities*. Gastroenterology 2001; 120:1183–1192.
19. Azzalini L., Ferrer E., Ramalho L.N., et al. *Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats*. Hepatology 2010; 51: 1567-1576.
20. Bailey S.M., Mantena S.K., Millender-Swain T., et al. *Ethanol and tobacco smoke increase hepatic steatosis and hypoxia in the hypercholesterolemic apoE(-/-) mouse: implications for a “multihit” hypothesis of fatty liver disease*. Free Radic Biol Med 2009; 46: 928–938.
21. Moon J.O.K., Welch T.P., Gonzalez F.J., et al. *Reduced liver fibrosis in hypoxia inducible factor-1alpha-deficient mice*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 296:G582–G592.
22. Zeidel A., Beitlin B., Yakerni I., et al. *Immune response in asymptomatic smokers*. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:959–964.
23. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. *The NAFLD fibrosis score. A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. Hepatology 2007; 45(4):846-854.

INFLUENȚA TRATAMENTULUI CU STATINE ASUPRA MARKERILOR DISFUNȚIEI ENDOTELIALE ȘI INFLAMATORII ÎN TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ IDIOPATICĂ

Grosu Alexandru – medic cardiolog,
Ivanov Victoria – dr. hab. în medicină,
Grosul Iea – cercetător științific,
Anton Elena – dr. în medicină, Institutul de Cardiologie,
Grosu Irina – medic laborant, IMSP SCR subdiviziunea urgență
e-mail: i_grosul@yahoo.com; tel. 022-256-193
e-mail: g.alexir@gmail.com; tel. 022-256-172

Rezumat

În acest articol au fost elucidate efectele pleiotrope a statinelor la pacienții cu tromboză venoasă profundă (TVP) idiopatică. Tratamentul standard a TVP la un lot de pacienți a fost suplinit cu statine. S-au analizat markerii inflamației și disfuncției endoteliale la ambele loturi inițial, la a 14-a zi, 6 și 12 luni. În final au fost obținute următoarele rezultate: Simvastatina (20 mg/zi) administrată în formula combinată cu warfarină pe o perioadă de 6 luni de zile a ameliorat mai evident disfuncția endotelială: a crescut nivelul seric de NO cu 20%, a micșorat indicele grosimii intima-media cu 13% la 6 luni și cu 18% la 12 luni, a majorat FMD cu 16% la 6 luni și cu 25% la 12 luni, comparativ cu tratamentul standard cu warfarină. Administrarea combinată de simvastatină și warfarină pe o perioadă de 6 luni de zile a ameliorat mai evident dinamica markerilor inflamației față de utilizarea separată a anticoagulantului: a diminuat concentrațiile plasmatică a PCR cu 30% și a IL-6 cu 24% la 6 luni, cu menținerea efectului după sistarea terapiei anticoagulante, inclusiv până la 12 luni de supraveghere.

Cuvinte-cheie: disfuncția endotelială, intima-media, inflamația, statine.

Summary: The influence of treatment with statins on markers of endothelium dysfunction and inflammation in the idiopathic deep vein thrombosis

In this article were elucidated pleiotropic effects of statins in patients with idiopathic deep vein thrombosis (DVT). The standard treatment of DVT in a group of patients was substituted with statins. Have been analyzed markers of inflammation and endothelial dysfunction, initially in both groups at 14 day, 6 and 12 months. Finally, the following results were obtained: Simvastatin (20 mg/day) administered in combination with warfarin for 6 months improved endothelial dysfunction obviously: increased serum levels of NO by 20%, reduced the thickness index intima-media by 13% at 6 months and 18% at 12 months, FMD increased by 16% at 6 months and 25% at 12 months compared to standard treatment with warfarin. Combined administration of simvastatin and warfarin for a period of 6 months improved dynamics of inflammation markers to separate use of anticoagulant: PCR plasma concentration decreased by 30% and 24% of IL-6 to 6 months, maintenance of effect after cessation of anticoagulant therapy, including up to 12 months of supervision.

Key words: endothelial dysfunction, intima-media thickness, inflammation, statins.

Резюме: Влияние лечения статинами на маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления при идиопатическом тромбозе глубоких вен.

В этой статье были освещены плеiotропные эффекты статинов у пациентов с идиопатическим тромбозом глубоких вен (ТГВ). Стандартное лечение тромбоза глубоких вен в одной группе была комбинированна статинами. Были проанализированы маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции, первоначально в обеих группах через 14 дней, 6 и 12 месяцев. Были получены следующие результаты: симвастатин (20 мг/сут) в комбинации с варфарином в течение 6 месяцев очевидно улучшил эндотелиальную дисфункцию: повышение циркулирующего уровня NO на 20%, снижение толщины индекса интима-медиа на 13% через 6 месяцев и 18% через 12 месяцев, опосредованное гемодинамическим стрессом расширение брахиальной артерии увеличилось на 16% за 6 месяцев и 25% через 12 месяцев, по сравнению со стандартным лечением с варфарином. Комбинированное лечение симвастатином и варфарином в течение 6 месяцев улучшило динамику маркеров воспаления на отдельное использование антикоагулянтов: снижение плазменной концентрации С-реактивного белка 30% и 24% от IL-6 до 6 месяцев, поддержания эффекта после прекращения антикоагулянтной терапии, в том числе до 12 месяцев наблюдения.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, интима-медиа, воспаление, статины.

Introducere

Tromboza venoasă profundă (TVP) idiopatică este o afecțiune venoasă importantă, eventual cu risc vital, fiind rezultatul unei obstrucții complete sau

parțiale la nivelul sistemului venos profund cu un tromb format spontan, deci fără o cauză favorizantă apreciabilă, la acest nivel și a unui răspuns inflamator concomitent al peretelui venos. Datorită condițiilor

ilor hemodinamice, afectarea apare predominant în venele profunde ale membrelor inferioare, mai rar în venele membrelor superioare sau în sistemul venos cav intraabdominal. Incidența anuală a evenimentelor tromboembolice venoase este aproximativ de 0,1%. Rata acestora crește de la 0,01% la adulții tineri, la circa 1% la persoanele peste 60 de ani, inclusiv 22-28% de cazuri fiind considerate de genезă idiopatică [1, 2]. Boala este mai frecventă la bărbați, în raport 1,2-1,8:1, și se produce mai des după vârsta de 40 ani [3]. Mai mult de 80% dintre aceste evenimente implică TVP în bazinul venei cave inferioare. Circa 25% dintre cazurile de TVP distală (la nivelul gambei și venei popliteia) și 50% dintre cazurile de TVP proximală (la nivelul venelor femurală comună sau iliace) se complică cu tromboembolism arterial pulmonar simptomatic sau asimptomatic, crescând astfel riscul pentru exitul letal.

La începutul anilor 1970, G. Stewart și colab. au înaintat teoria despre relația între tromboza venoasă și inflamația vasculară [4]. Actualmente, există numeroase dovezi despre această relație, care se autoîntreține reciproc pe fondalul instalării unui cerc vicios. Evidențele acumulate indică la fel asupra rolului disfuncției endoteliale în evoluția TVP [5]. Descoperirea conexiunilor dintre disfuncția endotelială și procesul inflamator, pe de o parte, și perturbările hemostazei în cadrul evoluției TVP, pe de altă parte, a stat la baza inițierii studiilor ce abordează terapia prin remedii cu acțiune benefică asupra acestor mecanisme.

Un interes deosebit în contextul dat aparține statinelor, efectele pleiotrope ale cărora asupra reducerii nivelurilor markerilor proinflamatorii, procoagulanți și ameliorării funcției endoteliale independente de acțiunea hipolipemiantă au fost dovedite în trialurile PRINCE, CARE, AFCAPS, JUPITER [6,7]. În literatura de specialitate găsim referințe la un șir de studii clinice, care explorează ipoteza de strategie alternativă în profilaxia tromboembolismului venos și care furnizează dovezi științifice despre influența statinelor asupra diminuării riscului pentru dezvoltare a acestuia la diferite categorii de pacienți. În trialurile JUPITER (2009) [102], MEGA study (2009) [8], HERS (2000) [9], în metaanalizele Agarwal și colab. (2010) [10], Pai și colab. (2011) [11], în studiile clinice relevante Sorensen și colab. (2009) [12] și Khemosuwan și colab. (2009) [13] a fost evidențiată reducerea incidenței TVP la pacienții care au administrat statine.

Astfel, sunt necesare în continuare studii pentru a consolida fezabilitatea și a estima eficacitatea statinelor la pacienții cu TVP, dar mai ales pentru a aprecia utilitatea statinelor în diminuarea riscului

primar și secundar pentru tromboembolismul venos, și al micșorării riscului de complicații hemoragice ale tratamentului standard. Efectul vasoprotector al statinelor este realizat prin ansamblul de proprietăți pleiotrope, fiind asigurat în prim plan de către activitatea antitrombotică, antiinflamatorie și de ameliorare a disfuncției endoteliale. Aceste proprietăți pot crea noi perspective pentru profilaxia sindromului posttrombotic și a recurențelor de tromboembolism venos.

Scop

În studiul realizat am evaluat influența tratamentului cu simvastatină asupra unor markeri proinflamatorii și de disfuncție endotelială la pacienții cu TVP idiopatică. Concomitent a fost evaluată eficacitatea tratamentului anticoagulant standard și evoluția clinică a TVP pe fondalul administrării de statină.

Material și metode

În studiul realizat au fost incluși 105 pacienți, dintre care 78 de pacienți cu TVP idiopatică și 27 de pacienți cu factori de risc cardiovascular fără TVP (lotul de referință). Pacienții cu TVP idiopatică au fost selectați din 209 de pacienți cu TVP diagnosticați și supravegheați în perioada 2009-2011, și au fost divizați în două loturi de studiu (78 pacienți): lotul I – 45 de pacienți cu TVP idiopatică aflați sub tratament anticoagulant standard (warfarină) și lotul II – 33 de pacienți cu TVP idiopatică aflați sub tratament standard și tratament concomitent cu statină (warfarină+simvastatină 20 mg/zi).

Au fost evaluați markerii disfuncției endoteliale: grosimea intima-media (GIM) la nivelul arterelor carotide și dilatarea flux mediată (FMD – flow mediated dilatation), la nivelul arterei brahiale prin scanare duplex vascular - inițial, la 6 și la 12 luni; nivelul plasmatic al oxidului nitric (NO) - inițial, la 14 zile, la 6 și la 12 luni. Concentrațiile markerilor proinflamatorii: proteina C reactivă (PCR) și interleukina-6 (IL-6) au fost apreciate inițial, 14 zile, 6 și la 12 luni de la episodul tromboembolic. Eficacitatea tratamentului aplicat a fost monitorizată prin determinarea valorii indicelui INR (International Normalized Ratio) și aprecierea scorului trombotic prin scanare duplex vascular la nivelul venei afectate.

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic cu utilizarea criteriului t-student.

Rezultate

În studiul nostru rata TVP idiopatică în eșantionul total de pacienți cu TVP a fost egală cu 35,7%, raportul B:F fiind de 2,4:1 (55 bărbați, 23 femei).

La pacienții cu TVP idiopatică s-a apreciat o disfuncție endotelială notabilă, caracterizată prin majorarea semnificativă, aproape dublă (cu 98,36%) a indicelui grosimii intima-media a arterei carotide

comparativ cu lotul de pacienți fără TVP: $1,21 \pm 0,13$ mm vs $0,61 \pm 0,04$ mm în lotul-martor ($p < 0,01$) (diagrama 1a). Pe fondalul tratamentului GIM drept indicator al disfuncției endoteliale s-a micșorat în ambele loturi de studiu, predominant la pacienții cu administrare concomitentă de simvastatină: de la $1,19 \pm 0,13$ mm pentru lotul cu warfarină și $1,24 \pm 0,21$ mm pentru lotul cu warfarină+simvastatină până la $0,97 \pm 0,08$ mm versus $0,84 \pm 0,07$ mm la 6 luni ($p < 0,05$) și $0,89 \pm 0,07$ mm versus $0,73 \pm 0,05$ mm la 12 luni ($p < 0,05$), respectiv. Astfel, la 6 luni și la 12 luni s-a observat discrepanță semnificativă atât cu valorile inițiale, cât și între loturi (diagrama 1b).

Efectuarea la spitalizare a testului de evaluare a markerului disfuncției endoteliale vasomotorii – dilatării mediate de flux a arterei brahiale a arătat la pacienții cu TVP o diminuare elocventă a incrementului relativ al diametrului arterei brahiale cu $57,72\%$ comparativ cu lotul-martor: $4,85 \pm 0,28\%$ față de $9,84 \pm 0,75\%$ la pacienții cu factori de risc cardiovascular dar fără TVP ($p < 0,01$) (diagrama 2a). Evaluarea în dinamică a FMD în cele 2 grupuri

de pacienți cu TVP idiopatică a evidențiat tendințe similare cu indicele GIM, deci ameliorare relativă pe fondalul tratamentului aplicat manifestată prin creștere progresivă, cu predilecție în lotul cu statină. Deși valorile medii ale FMD la examinări ecografice repetate au rămas în diapazonul sub 10% , indicând afectare endotelială, s-a apreciat diferență statistic semnificativă între loturi la 6 luni și la 12 luni: creștere de la $4,93 \pm 0,25\%$ până la $5,83 \pm 0,24\%$ către luna 6 și până la $6,31 \pm 0,26\%$ către luna 12 în lotul I și de la $4,76 \pm 0,23\%$ până la $6,77 \pm 0,29\%$ către luna 6 și $7,90 \pm 0,36\%$ către luna 12 în lotul II ($p < 0,05$ între loturi) (diagrama 2b).

Apresiasi biodisponibilității oxidului nitric, cunoscut ca unul dintre mediatorii endoteliali protectivi principali, a arătat o micșorare importantă cu circa 55% a nivelului plasmatic la pacienții spitalizați cu TVP idiopatică față de nivelul atestat în lotul-martor: $31,15 \pm 3,11 \mu\text{mol/l}$ și $69,54 \pm 5,47 \mu\text{mol/l}$ respectiv ($p < 0,01$) (diagrama 3a). Evaluarea NO în dinamică a demonstrat în studiul dat un nivel minim în ambele loturi de pacienți cu TVP la etapa inițială

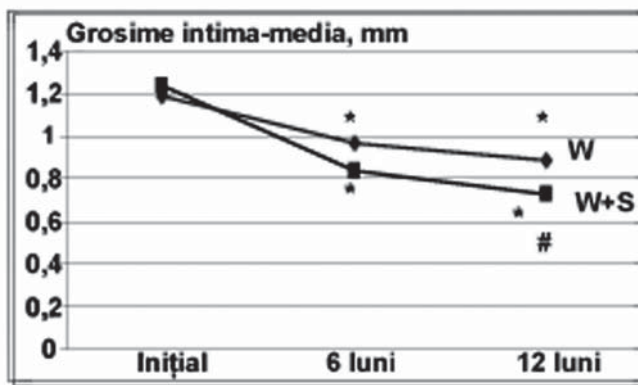
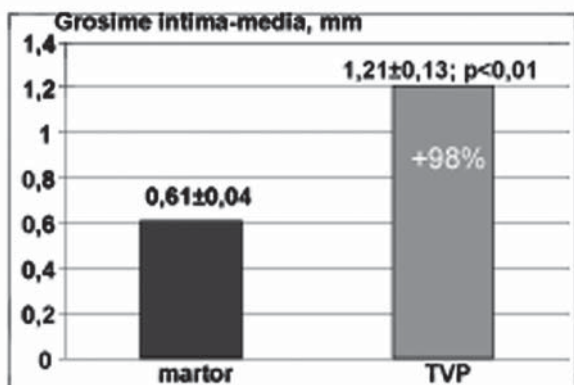


Diagrama 1: a) Valoarea indicelui GIM în loturile-martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul indicelui GIM în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat.

Notă: TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs inițial; # - $p < 0,05$ vs lotul I.

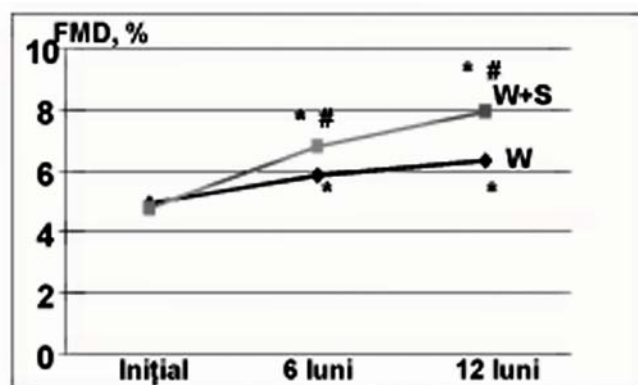
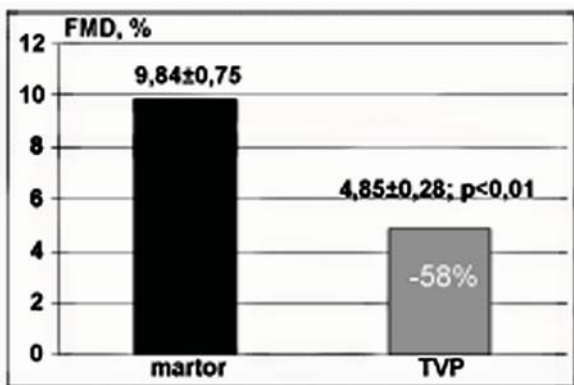


Diagrama 2: a) Valoarea indicelui FMD în loturile martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul indicelui FMD în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat

Notă: FDM – dilatație flux-mediată; TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs inițial; # - $p < 0,05$ vs lotul I.

lă, deci în faza acută a episodului tromboembolic: $30,76 \pm 3,15 \mu\text{mol/l}$ și $31,26 \pm 2,94 \mu\text{mol/l}$ respectiv, cu redresare treptată pe fondul terapiei standard a TVP în lotul I și semnificativ mai rapidă și mai evidentă în lotul II, observată deja la a 14-a zi de tratament: $38,78 \pm 3,41 \mu\text{mol/l}$ versus $49,65 \pm 3,62 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). În dinamică, la 6 luni și la 12 luni se păstrează aceeași discrepantă între loturi, atingând la finele perioadei de supraveghere concentrațiile de $52,20 \pm 3,63 \mu\text{mol/l}$ și $62,14 \pm 4,56 \mu\text{mol/l}$, respectiv pe loturi ($p < 0,05$) (diagrama 3b).

La prezentare nivelul markerului plasmatic proinflamator PCR a fost elevat, de circa 3,25 ori, cu semnificație patologică la pacienții cu TVP comparativ cu lotul-martor: $8,36 \pm 0,36 \text{ mg/l}$ și $2,57 \pm 0,18 \text{ mg/l}$, respectiv ($p < 0,001$) (diagrama 4a). În loturile de studiu după primele 14 zile de tratament concentrația plasmatică a PCR a demonstrat diminuare elocventă doar în grupul de pacienți cu administrare de tratament combinat cu statină: de la $8,55 \pm 0,44 \text{ mg/l}$ la $6,78 \pm 0,46 \text{ mg/l}$ ($p < 0,05$ la comparația cu nivelul inițial și la comparația cu dinamicul în lotul I:

de la $8,25 \pm 0,48 \text{ mg/l}$ la $7,50 \pm 0,43 \text{ mg/l}$). Către luna a 6-a micșorarea concentrației de PCR a scăzut semnificativ în ambele loturi, menținându-se în limitele valorilor normale inclusiv la 12 luni: $5,82 \pm 0,46 \text{ mg/l}$ și $3,45 \pm 0,29 \text{ mg/l}$ respectiv pe loturi (diagrama 4b).

În mod similar, la pacienții cu TVP nivelul circulant de IL-6 la internare a depășit semnificativ, de circa 4 ori, nivelul atestat la pacienții fără TVP: $21,52 \pm 2,11 \text{ pg/ml}$ vs $5,16 \pm 0,45 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,001$) (diagrama 5a). Dinamicul acestui marker proinflamator pe parcursul tratamentului a demonstrat o reducere mai sigură a concentrației plasmatică în lotul cu statină, atingând semnificație statistică vs valoarea inițială chiar din ziua a 14-a: de la $21,60 \pm 2,05 \text{ pg/ml}$ până la $15,73 \pm 1,32 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$), menținând această tendință către lunile a 6-a și a 12-a, când s-a evidențiat și diferența autentică cu dinamicul din lotul fără statină: $8,11 \pm 0,70 \text{ pg/ml}$ în lotul II vs $11,53 \pm 1,05 \text{ pg/ml}$ în lotul I la finele perioadei de supraveghere ($p < 0,05$) (diagrama 5b).

În ambele loturi de studiu tratamentul anticoagulant standard cu warfarină a fost inițiat în doze medii

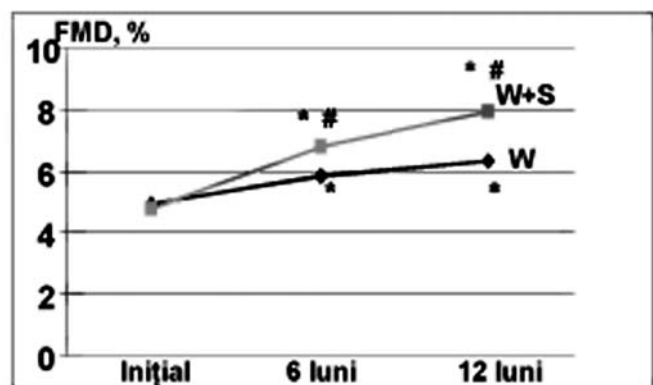
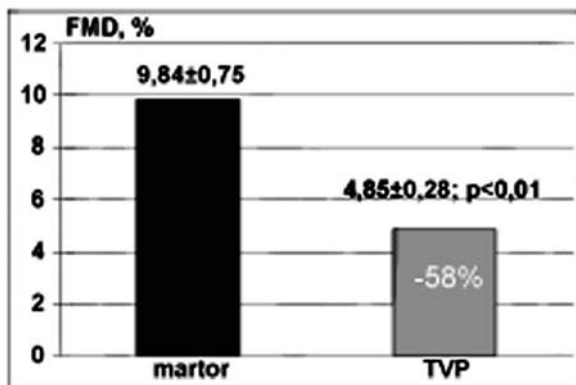


Diagrama 3: a) Concentrația plasmatică de NO în loturile-martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul concentrației plasmatică de NO în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat.

Notă: NO – oxid nitric; TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs inițial; # - $p < 0,05$ vs lotul I.

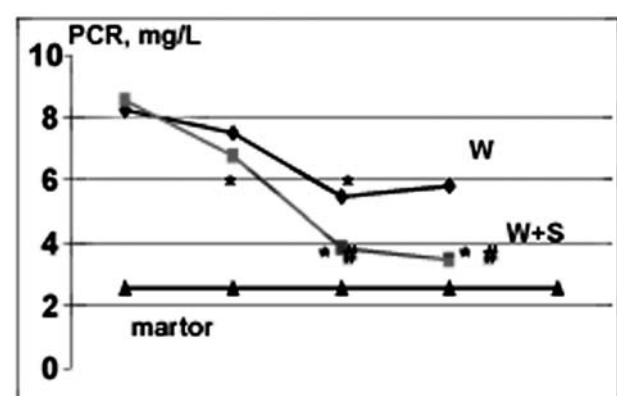
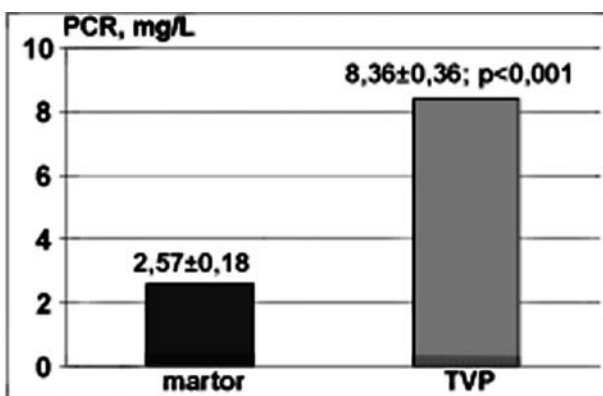


Diagrama 4: a) Nivelul PCR în loturile-martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul PCR în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat

Notă: PCR - proteina C reactivă; TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs inițial; # - $p < 0,05$ vs lotul I.

identice de 7,5 mg/zi. Deja către finele lunii 1 de tratament, la pacienții ce administrau concomitent statină a fost posibilă diminuarea treptată a dozei necesare de warfarină, care devine statistic elocventă către luna a 5-a de tratament, constituind $4,25 \pm 0,25$ mg/zi versus $5,60 \pm 0,40$ mg/zi în lotul fără statină ($p < 0,05$), acest efect păstrându-se și după 6 luni de tratament: $3,75 \pm 0,25$ mg/zi versus $4,85 \pm 0,20$ mg/zi respectiv ($p < 0,05$) (diagrama 6). Deci, în lotul cu statină doza medie de warfarină după 5 și 6 luni de tratament este semnificativ mai mică decât doza de anticoagulant utilizată în lotul I.

În același mod, creșterea INR pe dinamica tratamentului a avut un grad mai însemnat în lotul II. În lotul cu statină valoarea INR după 6 luni de tratament anticoagulant este mai mare cu 18,5% ($p < 0,05$): creștere de la $1,047 \pm 0,07$ pînă la $2,43 \pm 0,22$ în lotul I și de la $1,053 \pm 0,08$ pînă la $2,88 \pm 0,25$ în lotul II.

În lotul cu statină valoarea scorului trombotic după 6 și 12 luni de supraveghere este semnificativ mai mic comparativ cu lotul I. Inițial scorul trombotic fiind similar în ambele grupuri de pacienți:

$10,95 \pm 1,16$ și $11,20 \pm 1,13$ respectiv, după 6 luni de tratament a scăzut pînă la $6,82 \pm 0,32$ în lotul cu warfarină și pînă la $4,33 \pm 0,36$ în lotul suplinit cu simvastatin ($p < 0,05$), după 6 luni de la sistarea tratamentului anticoagulant s-a apreciat scorul mediu de $4,17 \pm 0,23$ pentru pacienții din lotul I și de $2,72 \pm 0,15$ pentru pacienții din lotul II, cu o discrepanță statistică înalt semnificativă între aceste 2 loturi ($p < 0,05$) (diagrama 7).

Discuții

În studiul realizat au fost acumulate date despre relația dintre disfuncția endotelială și inflamație cu dezvoltarea TVP. Indicatorii care caracterizează disfuncția endotelială au demonstrat valori semnificativ deviate la pacienții cu TVP comparativ cu pacienții cu factori de risc cardiovascular fără TVP: micșorarea nivelului plasmatic de NO cu 55%, diminuarea FMD cu 58%, precum și majorarea aproape dublă (98%) a grosimii intimă-medie a arterei carotide ($p < 0,01$). Rezultate similare au fost relatate în mai multe studii recente. M. Jozovnik și colab. (2010) au demonstrat că la pacienții cu TVP idiopatică in-

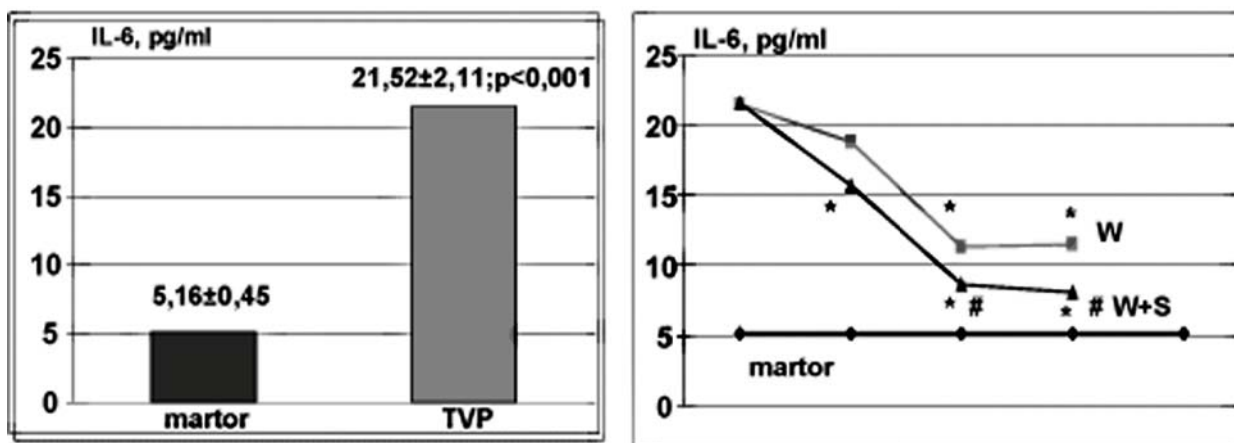


Diagrama 5: a) Nivelul IL-6 în loturile-martor și de studiu la prezentare; b) Dinamicul IL-6 în loturile de studiu pe fondalul tratamentului aplicat.

Notă: IL-6 - interleukina-6; TVP - tromboza venoasă profundă; W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs inițial; # - $p < 0,05$ vs lotul I.

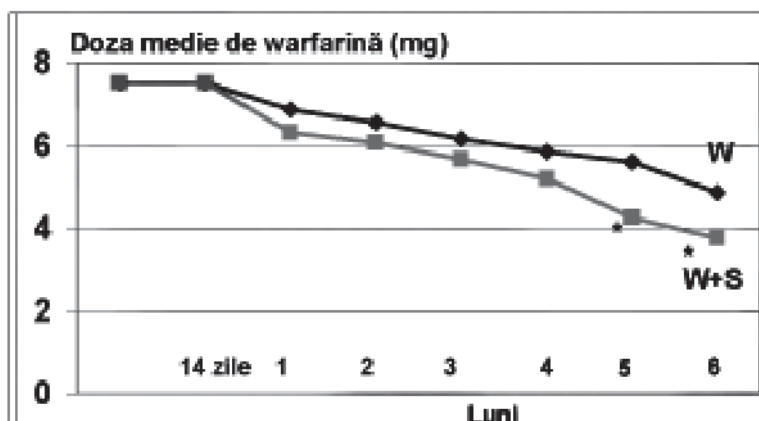


Diagrama 6: Modificarea dozei medii de warfarină pe parcursul tratamentului.

Notă: W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs lotul I.

dicele grosime intima-medie al arterei carotide are valori semnificativ mai mari cu 32% ($0,94 \pm 0,29$ vs $0,71 \pm 0,15$ mm, $p < 0,001$) comparativ cu indicele persoanelor fără TVP [14]. În trialul prospectiv CHS (Cardiovascular Health Study, 2006) a fost apreciat faptul, că ateroscleroza asimptomatică apreciată prin indicele grosimii intima-media este un factor de risc pentru tromboembolismul venos [15]. Alte studii de calibru și cercetări au demonstrat la pacienții cu tromboză venoasă idiopatică o incidență mai înaltă de ateroscleroză simptomatică și de mortalitate prin accidente cardiovasculare arteriale, decât la cei cu tromboembolii venoase secundare sau în populația generală [16, 17].

Diminuarea incrementului relativ al diametrului arterei brahiale în cadrul testului FMD cu 58% obținută în cadrul studiului nostru la pacienții cu TVP versus pacienții fără TVP confirmă importanța FMD drept marker al disfuncției endoteliale în dezvoltarea TVP idiopatice. G. Mazzocchi și colab. (2011, 2012) au înregistrat în cadrul cercetării reactivității endotelii dependente a arterei brahiale la pacienții cu TVP o valoare a parametrului FMD semnificativ mai mică comparativ cu paternul pacienților de aceeași vârstă și factori de risc cardiovascular, dar fără TVP: $6,8 \pm 5,5\%$ vs $10,9 \pm 3,5\%$ ($p < 0,001$). Analiza multivarițională a dovedit că TVP poate fi un predictor independent al dereglării reactivității endotelii dependente a arterei brahiale atestate prin reducerea parametrului FMD sub 8,5%. Indiferent de vârstă pacienții cu TVP au mult mai frecvent valori reduse ale testului FMD, fapt ce identifică atât conexiunea patogenetică a TVP cu disfuncția endotelială, cât și fenomenul de generalizare a alterării endoteliale pe acest fondal, care poate fi estimată prin markerii și predictorii corespunzători acceptați [18]. În alt studiu disfuncția endotelială a fost decelată la pacienții cu TVP spontană, manifestată prin reducere cu circa 40% a valorii parametrului FMD [19].

Evidențierea în studiul nostru a nivelurilor sem-

nificativ crescute a markerilor inflamației – PCR și IL-6 la pacienții cu TVP idiopatică, de circa 3 și 4 ori respectiv ($p < 0,001$), față de pacienții cu risc cardiovascular, dar care nu au dezvoltat TVP, se alătură numeroaselor dovezi despre relația dintre tromboza venoasă și inflamația vasculară în limitele unui cerc vicios. În literatura de specialitate PCR și IL-6 sunt caracterizate drept markeri-predictori ai TVP spontane și ulterior al sindromului posttrombotic. Într-un studiu prospectiv cu o durată de supraveghere de până la 12 luni E. Roumen-Klappe și colab. (2009) au relatat, că la 37% din pacienții cu TVP, pe fondalul nivelurilor circulante elevate ale IL-6 și PCR, deja după 3 luni de zile este diagnosticat sindromului posttrombotic, cu o incidență ce corelează semnificativ cu acești 2 markeri [20]. În alt studiu M. Wang și colab. (2010) au estimat la 59 de pacienți cu TVP prezența unei corelări înalte între concentrația plasmatică majorată față de indicii grupului de control a PCR ($26,7 \pm 9,1$ vs $1,4 \pm 0,8$ mg/L, $p < 0,01$) [21]. În baza acestor evidențe autorii au concluzionat că PCR este un predictor al TVP. Sinteza rezultatelor studiilor de bază care au ținut aprecierii valorii predictive a markerilor inflamației asupra riscului TVP, realizată de E. Fox și S. Kahn (2005), a permis de a evidenția în 85% de cazuri corelarea PCR cu incidența TVP, precum creșterea de 2-6 ori a riscului de evoluție a TVP pe fondalul elevării semnificative a nivelurilor circulante de IL-6 [22]. Procesul inflamator în cadrul TVP idiopatice este confirmat de P. Poredos și M. Jezovnic (2011) prin majorarea citokinei proinflamatorii IL-6 cu circa 17% ($2,37$ vs $2,03$ pg/ml) față de indicii corespunzători estimați la persoanele cu factori de risc similari, dar fără TVP. Important de menționat în acest context, că valorile citokinelor proinflamatorii s-au corelat statistic autentic cu rezultatele probei de evaluare a reactivității arterei brahiale endotelii dependente prin dilatare mediată de flux, care s-a decelat a fi compromisă (5 vs 12,7%) [23]. Pe model murin de TVP a venei cava

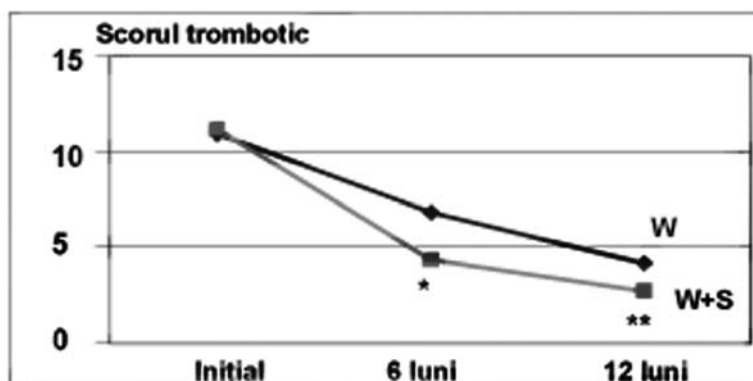


Diagrama 7: Efectul tratamentului asupra scorului trombotic

Notă: W - lotul cu warfarină; W+S - lotul cu warfarină+simvastatină; * - $p < 0,05$ vs lotul I; ** - $p < 0,01$ vs lotul I.

inferioare B. Wojcik și colab. (2011) au demonstrat că inhibiția IL-6 prin administrarea anticorpului monoclonal specific a determinat micșorarea semnificativă cantitativă a depozitării de fibrină, a dimensiunii trombului venos, a intimei venei, precum și a gradului de fibrozare a matricei extracelulare [24].

Potrivit rezultatelor obținute în studiul nostru administrarea de statină concomitent cu tratamentul de bază anticoagulant a exercitat o influență benefică asupra evoluției TVP idiopatice. La pacienții cu TVP care au folosit statină comparativ cu grupul de pacienți cu TVP pe tratament standard s-a atestat ameliorarea elocventă în dinamică a indicatorilor disfuncției endoteliale și micșorarea concentrației plasmatică a markerilor proinflamatorii apreciați, deja la 6 luni de tratament, efectele benefice ale statinei menținându-se inclusiv și la 12 luni de supraviețuire. Datele obținute nu contrazic evidențele prezentate de studiile clinice recente mari. La baza eficacității de ameliorare a funcției endoteliale stă capacitatea statinelor de a favoriza vasodilatația dependentă de endoteliu prin activarea NO-sintetazei (NOS) și creșterea concentrației NO endotelial [25]. Studiile clinice mari AFCAPS, PRINCE, CARE au prezentat dovezi certe privind acțiunea antiinflamatorie și anticitokinică a statinelor, care influențează inhibitor procesele de formare a markerilor de inflamație, inclusiv PCR și interleukinele IL-6 [26].

Evaluarea apariției episoadelor primare de embolism pulmonar (EP) sau de tromboembolism venos în trialului clinic randomizat, placebo-controlat, multicentric JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, 2009), a rezultat prin observația că administrarea de rosuvastatină (20 mg zilnic) determină micșorarea riscului pentru tromboembolism venos simptomatic la persoanele cu valori sangvine elevate ale PCR și normale ale colesterolului cu 43% comparativ cu placebo, indiferent dacă episodul a fost idiopatic sau a fost provocat de cauze cunoscute [7]. În studiul clinic randomizat, prospectiv, observațional, multicentric HERS-2000 (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, 2000), administrarea de statine a condus la o diminuare semnificativă cu circa 50% a riscului de dezvoltare a tromboembolismului venos [9]. Într-un alt studiu mare populațional, de tip caz-control MEGA-study (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis, 2009) utilizarea de statine, indiferent de substanța activă sau de durata tratamentului, a fost asociată de micșorarea elocventă a riscului de tromboză venoasă profundă

primară și recurență în medie cu 55%, demonstrând un efect mai exprimat în cazul combinării cu tratamentul de fond [8]. V. Agarwal și colab. (2010) în cadrul unei metaanalize a rezultatelor diferitor triale randomizate și caz-controlate în care s-a estimat eficiența statinelor privind prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase, au adus la apel beneficiul statinelor manifestat prin micșorarea ratei TVP și EP cu 41 și, respectiv, 30% [10]. Date similare au fost menționate și de M. Pai și colab. (2011) care au realizat metaanaliza studiilor observaționale: micșorarea ratei TVP și EP cu 47 și, respectiv, 23% [11].

Prin urmare, în studiul realizat am demonstrat că la pacienții cu TVP idiopatică răspunsul inflamator sistemic este augmentat și funcția endotelială este sever compromisă. Administrarea tratamentului anticoagulant standard izolat sau în asociere cu statină a atenuat consecințele procesului trombotic asupra peretelui venos, cu abolirea procesului inflamator și ameliorarea disfuncției endoteliale. Notorie se impune dinamica indicatorilor funcției endoteliale și markerilor proinflamatorii estimați în lotul cu coadministrare de statină, unde ameliorarea pe parcursul tratamentului s-a dovedit a fi mai semnificativă atât față de valorile la prezentare, cât și față de lotul fără statină. Astfel, am observat, că utilizarea de simvastatină concomitent cu warfarină a diminuat autentic scorul trombotic apreciat ecografic la 6 și la 12 luni și a permis micșorarea cu $\frac{1}{4}$ a dozei de anticoagulant folosit ($p < 0,05$).

Concluzii:

Evoluția TVP este asociată de disfuncție endotelială notabilă, cu valori semnificativ deviate ale indicilor specifici comparativ cu pacienții fără TVP: micșorarea nivelului seric de NO cu 55%, diminuarea FMD a arterei brahiale cu 58% și majorarea cu 98% a grosimii intima-media a arterei carotide.

La pacienții cu TVP s-a atestat elevarea marcată a nivelelor circulante ale markerilor proinflamatori principali: PCR de 3 ori și IL-6 de 4 ori față de pacienții fără TVP.

Simvastatina (20 mg/zi) administrată în formula combinată cu warfarina pe o perioadă de 6 luni de zile a ameliorat mai evident disfuncția endotelială: a crescut nivelul seric de NO cu 20%, a micșorat indicele grosimii intima-media cu 13% la 6 luni și cu 18% la 12 luni, a majorat FMD cu 16% la 6 luni și cu 25% la 12 luni, comparativ cu tratamentul standard cu warfarină.

Administrarea combinată de simvastatină și warfarină pe o perioadă de 6 luni de zile a ameliorat mai evident dinamica markerilor proinflamatori față de

utilizarea separată a anticoagulantului: a diminuat concentrațiile plasmatice a PCR cu 30% și a IL-6 cu 24% la 6 luni, cu menținerea efectului după sistarea terapiei anticoagulante, inclusiv până la 12 luni de supraveghere.

Bibliografie

1. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. În: *Arch Intern Med*, 1998, vol. 158, p. 585-593.
2. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. În: *J Thromb Haemost.* 2007, vol. 5, p. 692-699.
3. Kyrle P.A., Minar E., Bialonczyk C. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. În: *N Engl J Med*, 2004, vol. 35, p. 2558-2563.
4. Stewart G.J., Ritchie W.G.M., Lynch P.R. Venous endothelial damage produced by massive sticking and emigration of leukocytes. În: *Am J Pathol*, 1974, vol. 74, p. 507-532.
5. Mazzocchi G., Grilli M., Ferrandino F. et al. Arterial endothelial dysfunction and idiopathic deep venous thrombosis. *J Biol regul Homeost Agents*, 2011, vol. 25, nr. 4, p. 565-573.
6. Davignon J., Leiter L.A. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. În: *Vasc Health Risk Manag*, 2005, vol. 1, nr. 1, p. 29-40.
7. Glynn R.J., Danielson E., Fonseca D. et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. În: *N Engl J Med*, 2009, vol. 360, nr. 18, p. 1851-1861.
8. Williams L. Statin use reduces venous thromboembolism risk. În: *J Thromb Haemost*, 2009, vol. 7, p. 514-520.
9. Naessen T. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) in perspective – Results not very surprising. În: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2000, vol. 79, nr. 12, p. 1037-1041.
10. Agarwal V., Phung O., Tongbram V. et al. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. În: *Int J Clin Pract*, 2010, vol. 64, nr. 10, p. 1375-1383.
11. Pai M., Evans N.S., Shah S.J. et al. Statins in the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. În: *Thromb Res*, 2011, vol. 128, nr. 5, p. 422-430.
12. Sorensen H.T., Horvath-Puho E., Sogaard K.K., et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. În: *J Thromb Haemost*, 2009, vol. 7, p. 521-528.
13. Khemasuwan D., Chae Y.K., Gupta S. et al. Dose-related effect of statins in venous thromboembolism risk reduction. În: *Am J Med*, 2011, vol. 124, p. 852-859.
14. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et al. Atherosclerosis as a potential risk factor of venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2003, vol. 348, p. 1435-1441.
15. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S., Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*, 2011, vol. 9, nr. 2, p. 120-138.
16. Becattini C., Agnelli G., Prandoni P. et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2005, vol. 26, nr. 1, p. 77-88.
17. Piazza G., Seddinghadeh A., Goldhaber S.Z. Herat failure in patients with deep vein thrombosis. *Am J cardiol*, 2008, vol. 101, nr. 7, p. 1056-1059.
18. Mazzocchi G., Grilli M., Ferrandino F. et al. Arterial endothelial dysfunction and idiopathic deep venous thrombosis. *J Biol regul Homeost Agents*, 2011, vol. 25, nr. 4, p. 565-573.
19. Migliacci R., Becattini C., pesavento R. et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Hematologica*, 2007, vol. 92, nr. 6, p. 812-818.
20. Roumen-Klappe E., Jansen M., Van Rossum J. et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome: a prospective study. *J Thromb Haemost*, 2009, vol. 7, nr. 4, p. 582-587.
21. Wang M.F., Yang L.H., Yang X.L. et al. Correlation of inflammatory marker and coagulation factors with deep vein thrombosis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, vol. 18, nr. 3, p. 753-756.
22. Fox E.A., Kahn S.R. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost*, 2005, vol. 94, nr. 2, p. 362-365.
23. Poredos P., Jezovnic M.K. In patients with idiopathic venous thrombosis, interleukin-10 is decreased and related to endothelial dysfunction. *Heart Vessels*, 2011, vol. 26, nr. 6, p. 596-602.
24. Wojcik B.M., Wroblewski S.K., Hawley A.E. et al. Interleukin-6: a potent target for post-thrombotic syndrome. *Ann Vasc Surg*, 2011, vol. 25, nr. 2, p. 229-239.
25. Blum A., Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation and thrombogenesis. În: *Atherosclerosis*, 2008, vol. 203, nr. 2, p. 325-330.

EPECTELE STATINELOR ASUPRA INCIDENȚEI EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII SUPUȘI INTERVENȚIILOR CORONARIENE PERCUTANATE

Grosul Iea – cercetător științific,

Grosu Alexandru – medic cardiolog, IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: i_grosul@yahoo.com; tel. 022-256-193

e-mail: g.alexir@gmail.com; tel. 022-256-172

Rezumat

Scopul studiului de față a fost aprecierea efectului statinelor asupra incidenței evenimentelor cardiovasculare (infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral, recurența anginei pectorale și restenoza intrastent) la pacienții supuși procedurii de revascularizare coronariană cu implant de stent. Suplimentar la procedurile invazive de revascularizare coronariană în tratamentul cardiopatiei ischemice indicarea unei terapii sistemice ar putea preveni evenimentele recurente. Din aceste considerente tratamentul cu statine trebuie administrat la toți pacienții supuși procedurii de angioplastie coronariană, iar inițierea cât mai precoce a tratamentului și menținerea unei compliance bune la tratamentul cu statine ar determina o evoluție clinică mai favorabilă în perioada post-PCI.

Cuvinte-cheie: statine, angioplastie coronariană percutanată, dislipidemie, evenimente cardiovasculare majore.

Summary: The effects of statins on the incidence of cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions

The aim of this study was to evaluate the effect of statins on the incidence of cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, recurrent angina and in-stent restenosis) in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. In addition to invasive coronary revascularization procedures in the treatment of ischemic heart disease indication of a systemic therapy could prevent recurrent events. Therefore statin therapy should be administered to all patients undergoing coronary interventional procedures. The initiation of statin treatment as early as possible and the maintenance of a good adherence to statin therapy would lead to a more favorable clinical course in post-PCI period.

Key words: statins, percutaneous coronary intervention, dyslipidemia, major cardiovascular events.

Резюме: Влияние статинов на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Целью данного исследования было оценить влияние статинов на частоту сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, рецидивирующая ангина и рестеноза стента) у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией стента. В дополнение к инвазивной коронарной реваскуляризации в лечении ишемической болезни сердца назначение системной терапии может предотвратить повторяющиеся события. Поэтому терапия статинами должно осуществляться для всех пациентов, перенесших коронарную ангиопластику. Начать лечение как можно раньше и поддерживать хорошую приверженность к терапии статинами может привести к более благоприятному клиническому течению заболевания после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: статины, чрескожная коронарная ангиопластика, дислипидемия, основные сердечно-сосудистые события.

Introducere

Intervențiile coronariene percutanate (PCI) au constituit un progres esențial în tratamentul cardiopatiei ischemice [1]. Suplimentar la procedurile invazive de revascularizare coronariană în tratamentul cardiopatiei ischemice indicarea unei terapii sistemice ar putea preveni evenimentele recurente. Trialurile de prevenție secundară cu statine au relevat o reducere cu 25-30% a evenimentelor ischemice la pacienții cu patologie coronariană [2]. Beneficiul statinelor în reducerea evenimentelor adverse cardiovasculare majore (EACM) a fost demonstrat în multiple trialuri (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, REVERSAL, AVERT, PROVE IT-TIMI 22, HPS și ASCOT-LLA) [3].

Aproximativ 10% din pacienți după efectuarea PCI vor necesita o revascularizare repetată pe parcursul unui an de la procedură. Revascularizarea repetată contribuie semnificativ la costul asistenței medicale. Asocierea terapiei cu statine la PCI, ar putea reduce raportul cost-eficiență al procedurilor medicale ulterioare. Concomitent, până astăzi nu sunt dovezi convingătoare din trialurile clinice că tratamentul cu statine ar fi eficient în micșorarea restenozei după PCI. Studiile recente prospective de cohortă au demonstrat că pacienții externați cu statine după procedura de revascularizare coronariană au un risc mai mic de revascularizare repetată și mortalitate în comparație cu pacienții externați fără statine [2,4].

Scopul studiului. Aprecierea efectului statinelor

asupra incidenței evenimentelor cardiovasculare post-PCI, care au inclus infarctul miocardic acut (IMA), accidentul vascular cerebral (AVC), recurența anginei pectorale, revascularizarea repetată și restenoza intrastent (RIS).

Materiale și metode. În acest studiu retrospectiv în care s-a analizat efectul de clasă al statinelor au fost incluși 487 pacienți cu cardiopatie ischemică supuși procedurii de angioplastie coronariană prin implantare de stent pe parcursul perioadei 2005-2010 în Institutul de Cardiologie. În dependență de perioada de evaluare post-PCI, pacienții au fost divizați în grupul cu evaluare la termen lung post-PCI (în mediu $21,29 \pm 0,68$ luni) și grupul cu evaluare la termen scurt post-PCI (în mediu $6,51 \pm 0,15$ luni), ultimul fiind un subgrup al primului.

Grupul cu evaluare la termen lung post-PCI (21 luni) a inclus 487 pacienți și ei în conformitate cu administrarea statinelor post-PCI au fost divizați în două loturi: lotul I a inclus 160 pacienți, fără statină în perioada post-PCI, și lotul II - 327 pacienți, cu statină post-PCI. 67,7% pacienți ai lotului II au administrat simvastatină (10-20 mg, doza medie 16,5 mg), 25,4% - atorvastatină (10-20 mg, doza medie 14,9 mg) și 6,9% alte statine (pravastatină, lovastatină, fluvastatină).

Grupul cu evaluare la termen scurt post-PCI (6 luni) a inclus 95 pacienți care în dependență de administrarea statinelor post-PCI au fost, de asemenea, divizați în două loturi: lotul I a inclus 32 pacienți, fără statină în perioada post-PCI, și lotul II - 63 pacienți, cu statină post-PCI. 69,2% pacienți din lotul II au administrat simvastatină (10-20 mg, doza medie 16,4 mg), 26,2% - atorvastatină (10-20 mg, doza medie 15,6 mg) și 4,6% alte statine (pravastatină, lovastatină).

Rezultate. a) Evaluare la termen lung post-PCI (21 luni) – 487 pacienți

Caracteristica generală a loturilor de studiu. Vârsta medie a pacienților lotului I a constituit $57 \pm 0,75$ ani, iar a pacienților lotului II - $56 \pm 0,5$ ani ($p > 0,05$). Ponderea bărbaților a fost 86,3% (138) pacienți în lotul I vs 82,8% (271) în lotul II ($p > 0,05$). Incidența factorilor de risc nu a fost statistic semnificativ diferită între loturi: hipertensivi au fost 83,8% (134) pacienți din lotul I vs 79,5% (260) pacienți din lotul II ($p > 0,05$); diabetici - 23,1% (37) vs 19,9% (65) ($p > 0,05$); fumători curenți - 21,4% (33) vs 21,2% (66) ($p > 0,05$) și indicele masei corporale (IMC) mediu - $29,19 \pm 0,33$ kg/m² vs $28,83 \pm 0,21$ kg/m² ($p > 0,05$).

În cadrul lotului II s-au înregistrat valori inițiale mai mari ale colesterolului total (CT), HDL-colesterolului (HDL-C), LDL-colesterolului (LDL-C) și trigliceridelor (TG). Astfel, valoarea medie a CT a fost $5,13 \pm 0,09$ mmol/l în lotul I vs $5,35 \pm 0,07$ mmol/l în lotul II ($p < 0,05$); HDL-C - $1,21 \pm 0,01$ vs $1,25 \pm 0,01$ mmol/l ($p < 0,05$); LDL-C - $2,97 \pm 0,07$ vs $3,15 \pm 0,05$

mmol/l ($p = 0,05$) și TG - $1,91 \pm 0,09$ vs $1,97 \pm 0,06$ mmol/l ($p > 0,05$). Diferența a fost statistic semnificativă în cazul CT și HDL-C.

Statutul clinic inițial din partea sistemului cardiovascular a fost mai grav la pacienții lotului II. Astfel, deși statistic ne semnificativ, comparativ cu lotul I mai frecvent pacienții lotului II au prezentat la internare angină instabilă (30,6% (49) în lotul I vs 35,5% (116) în lotul II, $p > 0,05$) și IMA (10,6% (17) vs 13,4% (44), $p > 0,05$); mai frecvent au suportat în anamneză un IM (acut+vechi) (64,4% (103) vs 68,8% (225), $p > 0,05$) și mai frecvent au avut IM repetat (6,8% (7) vs 11,1% (25), $p > 0,05$). Incidența AVC pre-PCI a fost asemănătoare în ambele loturi - 3,1% (5) vs 3,2% (10) ($p > 0,05$).

Afectarea vaselor coronariene a fost mai severă în lotul II. Astfel, în lotul II s-a notat o incidență mai mare a leziunilor aterosclerotice bicoronarinate (18,6% (29) în lotul I vs 28,9% (92) în lotul II, $p < 0,05$) și mai mică a celor monocoronariene (36,5% (57) vs 25,5% (81), $p < 0,05$); leziuni mai frecvent localizate pe artera descendentă anterioară (76,3% (122) vs 85,9% (281), $p > 0,05$). De asemenea, pacienții lotului II mai frecvent au fost cu by-pass aorto-coronarian anterior PCI (0,6% (1) în lotul I vs 4,9% (16) în lotul II, $p < 0,05$), mai frecvent li s-au implantat stenturi farmacologic active (14,6% (32) vs 33,1% (154), $p < 0,001$) și numărul mediu de stenturi/pacient a fost mai mare (1,37 vs 1,44).

Incidența evenimentelor cardiovasculare post-PCI. În lotul I s-a determinat în perioada post-PCI o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare majore. 4,4% (7) pacienți din cadrul lotului I, fără statine, au suportat un eveniment cardiovascular major (AVC – 6 pacienți; IMA – 1 pacient), pe când în lotul II - 1,5% (5) pacienți (AVC – 2 pacienți; IMA – 3 pacienți), $p = 0,06$ (tabelul 1).

În cazul IMA diferența nu a fost statistic semnificativă între loturi. Astfel, IMA au suportat 0,6% (1) pacienți în lotul I vs 0,9% (3) pacienți în lotul II ($p > 0,05$). Incidența AVC în lotul I în perioada post-PCI a fost statistic semnificativ mai mare – 3,8% (6) pacienți vs 0,6% (2) pacienți în lotul II ($p = 0,01$). Incidența restenozei intrastent a fost egală în ambele loturi – 5,6% (9) pacienți în lotul I vs 5,9% (19) în lotul II ($p > 0,05$).

Concomitent incidența sumei evenimentelor cardiovasculare, care a cuprins IMA, AVC, progresarea anginei și revascularizarea repetată, a fost mai mare la pacienții lotului I – 34,5% (55) vs 30,5% (99) în lotul II, dar diferența nu a fost statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Administrarea statinelor nu a influențat necesitatea de coronarografie repetată (13,2% (22) pacienți în lotul I vs 18% (58) în lotul II, $p > 0,05$), revascularizarea repetată (9,4% (15) vs 11% (36), $p > 0,05$) și revas-

cularizare repetată la nivelul leziunii țintă (5% (8) vs 5,5% (18), $p>0,05$).

b) Evaluare la termen scurt post-PCI (6 luni) – 95 pacienți

Caracteristica generală a loturilor de studiu. Vârsta medie a pacienților în lotul I a constituit $59\pm 1,53$ ani, iar în lotul II - $58\pm 1,09$ ani ($p>0,05$). Bărbați în lotul I au fost 78,1% (25) pacienți vs 82,5% (52) în lotul II ($p>0,05$). Incidența factorilor de risc nu s-a deosebit statistic semnificativ între loturi, cu excepția hipertensiunii arteriale (HTA): IMC mediu a constituit $29,03\pm 0,74$ kg/m² în lotul I vs $28,88\pm 0,54$ kg/m² în lotul II, $p>0,05$; hipertensivi au fost 96,9% (31) pacienți din lotul I vs 79,4% (13) pacienți din lotul II, $p<0,05$; diabetici – 25% (8) vs 22,2% (14), $p>0,05$; fumători curenți - 17,2% (5) vs 18,6% (11), $p>0,05$, și anamneza erodocolaterală agravată - 51,9% (14) vs 69,8% (37), $p>0,05$.

Nu s-au notat diferențe în cazul valorilor inițiale ale indicilor lipidici. Astfel, CT a fost $5,3\pm 0,21$ mmol/l în lotul I vs $5,44\pm 0,16$ mmol/l în lotul II ($p>0,05$); HDL-C - $1,22\pm 0,03$ vs $1,26\pm 0,02$ mmol/l ($p>0,05$); LDL-C - $2,96\pm 0,16$ vs $3,19\pm 0,14$ mmol/l ($p>0,05$) și TG - $2,09\pm 0,21$ vs $2,09\pm 0,17$ mmol/l ($p>0,05$).

Statutul clinic inițial din partea sistemului cardiovascular a fost mai grav la pacienții lotului II, incidența PCI, by-pass-ului aorto-coronarian anterior și

IM, deși statistic nesemnificativ, fiind la ei mai mare. Astfel, PCI anterior a fost notat la 6,3% (2) pacienți în lotul I vs 15,9% (10) în lotul II, $p>0,05$; by-pass aorto-coronarian – 0% vs 9,5% (6), $p>0,05$, și incidența IM (acut+vechi) - 53,1% (15) vs 61,9% (24), $p>0,05$. 6,2% (2) pacienți au suportat în anamneză un AVC în lotul I vs 3,4% (2) pacienți în lotul II, $p>0,05$.

Afectarea vaselor coronariene a fost mai severă în lotul I, mai frecvent determinându-se leziuni aterosclerotice triconariene și mai rar cele biconariene: incidența leziunilor trivasculare în lotul I a fost 65,6% (21) vs 46% (29) în lotul II; leziuni bivasculare - 15,6% (5) vs 36,5% (23) și leziuni monovasculare - 18,8% (6) vs 17,5% (11), $p>0,05$. Diferența între loturi nu a fost statistic semnificativă. În lotul II de trei ori mai frecvent comparativ cu lotul I s-a notat implantarea stenturilor farmacologic active: 12% (6) în lotul I vs 36% (36) în lotul II, $p<0,01$.

Incidența evenimentelor cardiovasculare. În lotul II în perioada post-PCI nu s-a notat nici un eveniment cardiovascular major comparativ cu lotul I, în cadrul căruia 12,5% (4) pacienți au suportat un eveniment cardiovascular major: 3 pacienți - AVC și 1 pacient - IMA, diferența între loturi fiind statistic semnificativă ($p<0,05$) (tabelul 2).

Concomitent incidența sumei evenimentelor cardiovasculare, care a cuprins IMA, AVC, progresarea

Tabelul 1

Incidența evenimentelor cardiovasculare la 21 luni post-PCI

Indice	Lotul I, fără statină post-PCI		Lotul II, cu statină post-PCI		P
	n	%	n	%	
AVC	6	3,8%	2	0,6%	<0,05
IMA	1	0,6%	3	0,9%	>0,05
AVC+IMA	7	4,4%	5	1,5%	>0,05
Progresarea anginei	33	20,7%	58	18%	>0,05
Coronarografie repetată	22	13,2%	58	18%	>0,05
Restenoză intrastent	9	5,6%	19	5,9%	>0,05
Revascularizare repetată leziune țintă	8	5%	18	5,5%	>0,05
Revascularizare repetată	15	9,4%	36	11%	>0,05
AVC+IMA+ Agravarea anginei+ Revascularizare repetată	55	34,5%	99	30,5%	>0,05

Tabelul 2

Incidența evenimentelor cardiovasculare la 6 luni post-PCI

Indice	Lotul I, fără statină post-PCI		Lotul II, cu statină post-PCI		P
	n	%	n	%	
AVC+IMA	4	12,5%	0	0%	<0,05
Progresarea anginei	11	34,4%	14	22,2%	>0,05
Coronarografie repetată	6	18,6%	10	15,9%	>0,05
Restenoză intrastent	4	12,5%	5	7,9%	>0,05
Revascularizare repetată leziune țintă	4	12,5%	5	7,9%	>0,05
Revascularizare repetată	5	15,6%	10	15,6%	>0,05
AVC+IMA+ Agravarea anginei+ Revascularizare repetată	20	62,5%	24	38,1%	<0,05

anginei și revascularizarea repetată, de asemenea a fost mai mare la pacienții lotului I – 62,5% (20) vs 38,1% (24) în lotul II, diferența fiind semnificativă statistic ($p < 0,05$).

Administrarea de statine nu a influențat la 6 luni post-PCI necesitatea de coronarografie repetată (18,6% (6) pacienți în lotul I vs 15,9% (10) în lotul II, $p > 0,05$), revascularizare repetată (15,6% (5) vs 15,6% (10), $p > 0,05$) și revascularizare repetată la nivelul leziunii țintă (12,5% (4) vs 7,9% (5), $p > 0,05$). RIS clinică cu/fără progresarea leziunilor aterosclerotice pe alte artere s-a determinat la 12,5% (4) pacienți din cadrul lotului I și la 7,9% (5) pacienți din cadrul lotului II, $p > 0,05$.

Discuții. În acest studiu s-a încercat determinarea efectului dozei mici de statine asupra evoluției clinice în perioada post-PCI în cazul pacienților care au fost supuși procedurii de revascularizare coronariană pe parcursul anilor 2005-2010 în cadrul Institutului de Cardiologie. În studiul de față dozele utilizate de statine au fost mai mici comparativ cu dozele țintă - atorvastatină 40-80 mg, simvastatină 20-40 mg - utilizate în trialurile clinice [5]. În cazul evaluării la termen lung post-PCI (21 luni) retrospectiv s-a determinat că doza medie administrată de simvastatină a fost 16,5 mg și de atorvastatină - 14,9 mg, iar în cazul evaluării la termen scurt post-PCI (6 luni) doza medie de simvastatină a fost 16,4 mg și de atorvastatină - 15,6 mg, respectiv.

La analiza parametrilor lipidici, valorile CT, TG, HDL-C și LDL-C în perioada post-PCI nu au diferit statistic semnificativ între loturi. Astfel, valoarea CT în lotul I a fost $5,35 \pm 0,09$ mmol/l vs $5,23 \pm 0,07$ mmol/l în lotul II, $p > 0,05$; TG - $2,01 \pm 0,16$ vs $1,77 \pm 0,06$ mmol/l, $p > 0,05$; HDL-C - $1,23 \pm 0,01$ vs $1,21 \pm 0,01$ mmol/l, $p > 0,05$; și LDL-C - $3,24 \pm 0,08$ vs $3,2 \pm 0,06$ mmol/l, $p > 0,05$. Concomitent, administrarea statinelor în perioada post-PCI a determinat un statut clinic mai bun al pacienților după procedura de angioplastie coronariană, manifestat prin o incidență mai mică a evenimentelor cardiovasculare.

Efectul pozitiv al statinelor asupra manifestărilor clinice ale aterosclerozei poate fi explicat prin efectele pleiotrope ale statinelor: îmbunătățirea funcției endoteliale, răspunsul vasodilatator la ischemie, modularea inflamației și protejerea contra injuriei induse de ischemie [6].

Micșorarea incidenței EACM pe fondalul tratamentului cu statine ar putea fi explicată prin următoarele mecanisme:

1) *Îmbunătățirea funcției endoteliale.* Majorarea bioactivității oxidului nitric (NO) pe fondalul tratamentului cu statine atât indirect prin acțiunea asupra lipoproteinelor serice și protecția LDL-C de procesul

de oxidare, cât și direct prin modificarea sintezei și eliberării NO, ar putea să determine nu doar îmbunătățirea vasodilatației endoteliale dependente, dar și un efect antiaterogenic prin inhibarea agregării plachetare, atașării plachetelor și celulelor inflamatorii la suprafața endotelială a peretelui vascular și eliberarea factorilor de stimulare a creșterii și migrării celulelor musculare netede vasculare (CMNV) la nivelul peretelui vascular [7].

Unele studii sugerează că statinele determină reducerea disfuncției endoteliale anterior reducerii semnificative a nivelului colesterolului seric prin creșterea producerii NO endotelial prin stimularea sintezei NO sistetazei endoteliale (eNOS). Suplimentar, statinele restabilesc activitatea eNOS în prezența hipoxiei și LDL-oxidat, cresc expresia activatorului tisular al plasminogenului și inhibă expresia endotelinei-1, un factor vasoconstrictor și mitogen. Un alt mecanism prin care statinele ameliorează funcția endotelială este cel antioxidant, prin inhibarea producerii speciilor reactive de oxigen, radicalilor superoxid și hidroxil. Unele din efectele atioxidante par să fie colesterol-independente. De ex. statinele atenuează producerea de radicali liberi angiotensin II-indusă în CMNV prin inhibarea oxidazei NADPH mediată de Rac1 și micșorarea expresiei receptorilor AT1 pentru angiotensină [8].

2) *Efectul asupra trombocitelor.* Trombocitele joacă un rol esențial în dezvoltarea sindromului coronarian acut (SCA), prin participarea la formarea trombului de la nivelul plăcii aterosclerotice rupte sau a injuriei vasculare. Hiperlipidemia se asociază și ea cu o reactivitate plachetară crescută. Aceste modificări sunt în corelație cu creșterea raportului colesterol/fosfolipide de la nivelul trombocitelor. S-a determinat că statinele inhibă funcția plachetară prin mai multe mecanisme: micșorarea producției de TXA_2 , modificarea conținutului de colesterol în membranele trombocitare, creșterea sintezei eNOS care se asociază cu micșorarea markerilor de activare plachetară, inhibarea expresiei factorului tisular. Aceste mecanisme determină micșorarea potențialului trombogen al plachetelor, inhibând depunerea lor la nivelul vasului lezat și participarea la formarea trombului [8].

3) *Acțiunea asupra stabilității plăcii aterosclerotice.* Ruptura plăcii aterosclerotice este cauza majoră a SCA. Deoarece macrofagii sunt capabili să degradeze colagenul din capsula fibroasă a plăcilor prin secreția enzimelor proteolitice, ca de ex. metaloproteinazele matriciale (MMP), ei joacă un rol important în stabilitatea plăcii aterosclerotice. Statinele contribuie la stabilitatea plăcii prin reducerea mărimii ei sau prin modificarea proprietăților nucleului lipidic. Totuși, modificările în mărimea plăcii apar în timp și sunt relativ minime conform determinărilor angiografice.

Mecanismul mai probabil este inhibarea expresiei MMP și factorului tisular prin mecanisme colesterol-dependente și -independente, ceea ce determină majorarea stabilității plăcii [8,9,10]. Efectele colesterol-independente apar mai repede în timp, ceea ce explică efectul rapid al statinelor asupra reducerii incidenței ischemiei coronariene recurente în trialurile MIRA-CLE [11] și PROVE-IT [12].

4) *Efectul antiinflamator*. Studiile recente demonstrează că statinele posedă proprietăți antiinflamatorii prin micșorarea numărului de celule inflamatorii la nivelul plăcii aterosclerotice, prin micșorarea expresiei moleculelor de adeziune (ex. ICAM-1), P-selectinei și adeziunii leucocitare prin creșterea producerii de NO. Activarea limfocitelor-T și controlul răspunsului imun este mediat de complexul major de histocompatibilitate clasa II (MHC-II) și CD40/CD40. Statinele inhibă expresia MHC-II pe celulele endoteliale, monocite și macrofagi și inhibă astfel activarea celulelor T MHC-II-mediată [8].

În cazul analizei factorilor care ar putea determina o influență asupra evenimentelor cardiovasculare post-PCI, la 21 luni post-PCI în lotul II s-a notat administrarea statistic semnificativ mai frecventă a betablocanțelor (72,8% în lotul I vs 83,7% în lotul II, $p < 0,05$) și blocanțelor canalelor de calciu (9,5% vs 14,6%, $p < 0,05$) și statistic nesemnificativă a inhibitorilor enzimei de conversie (IEC) (55,1% vs 59%, $p > 0,05$) și inhibitorilor receptorilor angiotensinei (IRA) (1,9% vs 6,2%, $p > 0,05$). Incidența administrării medicației antiagregante post-PCI a fost asemănătoare între loturi. Concomitent, în lotul I s-a evidențiat o majorare mai pronunțată în dinamică comparativ cu valorile inițiale a administrării IEC (+12,2% în lotul I vs +9,8% în lotul II), aspirinei (+39,1% vs +30,7%), clopidogrelului (+74,2% vs +72%) și diureticelor (+10,4% vs +5%). De asemenea, nu s-a notat o diferență statistic semnificativă între loturi în cazul incidenței factorilor de risc și valorilor parametrilor hemodinamici.

La 6 luni post-PCI rata administrării betablocanțelor (74,2% pacienți în lotul I vs 81% în lotul II, $p > 0,05$), IEC (58,1% vs 60,3%, $p > 0,05$), blocanțelor de calciu (12,9% vs 9,7%, $p > 0,05$) și diureticelor (26,7% vs 20%, $p > 0,05$) a fost fără diferență semnificativă între loturi. Incidența factorilor de risc nu s-a deosebit statistic semnificativ între loturi, cu excepția HTA: hipertensivi au fost 96,9% pacienți din lotul I vs 79,4% pacienți din lotul II ($p < 0,05$).

Concluzii. S-a stabilit retrospectiv că dozele mici de statină au avut un efect pozitiv asupra evoluției clinice în perioada post-PCI și au determinat la 6 luni

post-PCI o incidență mai mică atât a evenimentelor cardiovasculare majore, cât și sumei evenimentelor cardiovasculare post-PCI, care a inclus IMA, AVC, agravarea anginei și revascularizarea repetată. Concomitent doza mică de statină nu a influențat rata restenozei intrastent determinate clinic, necesitatea în coronarografie și revascularizare repetată (inclusiv la nivelul leziunii țintă). Deoarece post-PCI nu s-a determinat o diferență statistic semnificativă între loturi a nivelului LDL-C, beneficiile clinice ale statinelor pot fi explicate prin efectele pleiotrope ale acestora.

Bibliografie

1. Scott N.A., Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58:358-376.
2. Zhang Z.J., Marroquin O.C., Weissfeld J.L., Stone RA, et al. Beneficial effects of statins after percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Aug;16(4):445-50.
3. Kirmizis D., Chatzidimitriou D. Pleiotropic vasoprotective effects of statins: The chicken or the egg? *Drug Design, Development and Therapy* 2009; 3: 191-204.
4. Zhang Z.J., Cheng Qi, Jiang G.X., Marroquin O.C. Statins in prevention of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention – A meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res*. 2010 Apr;61(4):316-20.
5. Ma J.M., Jackevicius C.A., Genus U., Dzavik V. The use of lipid-lowering therapy for secondary prevention in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*. 2006 Apr;22(5):419-23.
6. Lardizabal J.A., Deedwania P.C. The anti-ischemic and anti-anginal properties of statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2011 February; 13(1): 43-50.
7. Koh K.K., Oh P.C., Quon M.J. Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection? *Cardiovascular Research* (2009) 81, 649-659.
8. Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 89-118.
9. Kirmizis D., Chatzidimitriou D. Pleiotropic vasoprotective effects of statins: The chicken or the egg? *Drug Design, Development and Therapy* 2009; 3: 191-204.
10. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
11. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRA-CLE study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1711-8.
12. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., Cairns R., et al. Early and Late Benefits of High-Dose Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405-1410.

REFERATE GENERALE

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ DE VENTRICUL DREPT, EVALUARE DIAGNOSTICĂ ŞI TRATAMENT

Grosu Aurel – profesor universitar, doctor habilitat în medicină,

Răducan Aurica – doctor în medicină,

David Lilia – doctor în medicină,

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul „Urgențe cardiace și tulburări de ritm”

oreanamd@yahoo.com, tel. 25-61-59

Rezumat

Cardiomiopia aritmogenă de ventricul drept (CAVD) este o formă rară de cardiomiopatie cu determinism predominant genetic, caracterizată prin pierderea progresivă a masei miocitare și înlocuirea acesteia cu țesut fibroadipos ce determină disfuncție ventriculară, aritmii ventriculare și moarte subită. Deși este o afecțiune mai puțin frecventă, însă, riscul sporit de moarte subită la persoane fără manifestare clinică sau chiar fără modificare structurală ventriculară, impune depistarea activă a acesteia.

Cuvinte-cheie: cardiomiopia aritmogenă de ventricul drept, diagnostic, tratament

Abstract: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia – diagnosis and treatment

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia is a rare form of familial cardiomyopathy, characterized by progressive myocardial infiltration with fibroadipose tissue that predisposes to ventricular dysfunction, ventricular tachycardia as well as sudden cardiac death. Although this condition is less common, however, increased risk of sudden death in individuals without clinical symptoms or even without structural change, calls for active detection of this disease.

Key words: arrhythmogenic right ventricular dysplasia, diagnosis, treatment

Резюме: Правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия - диагностика и лечение

Правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия – относительно редкое наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим замещением миокарда соединительной или жировой тканью с развитием в последующем дисфункции миокарда, возникновением летальных аритмий и внезапной сердечной смерти. Безсимптомное начало и иногда первое проявление заболевания внезапной смертью обуславливает необходимость его активного выявления.

Ключевые слова: правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия, диагностика, лечение

Introducere

Cardiomiopia aritmogenă de ventricul drept (CAVD) este o formă rară de cardiomiopatie cu determinism predominant genetic, caracterizată prin pierderea progresivă a masei miocitare și înlocuirea acesteia cu țesut fibroadipos ce determină disfuncție ventriculară, aritmii ventriculare și moarte subită [1]. Modificările histopatologice ce se transmit mai frecvent autosomal dominant, cauzează anomalii morfologice și structurale preponderent ale ventriculului drept, deși pot surveni și la nivelul celui sting. CAVD este o afecțiune mai puțin frecventă, însă, riscul sporit de moarte subită la persoanele fără manifestare clinică sau chiar fără modificare structurală ventriculară, impune depistarea activă a acesteia. Prima descriere a bolii aparține de fapt lui Giovanni Maria Lancisi

în 1736, care, în cartea sa intitulată “De Motu Cordis et Aneurysmatibus”, raportează o familie cu transmiterea afecțiunii de-a lungul a 4 generații și manifestată prin palpitații, insuficiență cardiacă, dilatare și anevrism de ventricul drept și moarte subită. În 1995 această afecțiune a fost inclusă în clasificarea revizuită a Organizației Mondiale a Sănătății în rândul cardiomiopatiilor.

Epidemiologie

Adevărata incidență și prevalență a CAVD nu este bine cunoscută atât din cauza dificultății diagnosticării, cât și prezentarea frecventă a primei manifestări clinice prin moarte subită. Prevalența estimată a bolii variază de la 1:2500 la 1:5000 în populația generală. Afectează în special sexul masculin (15-35 ani), cu raport bărbați: femei de 2-3:1 [2]. Studiile au arătat,

că CAVD este prezentă în 0,08-9% din cazurile de moarte subită înregistrate anual și poate atinge până la 25% din totalul cauzelor de moarte subită la atleți [1, 3]. Se estimează, că trei pătrimi din morțile subite determinate de CAVD au fost precedate de efort fizic.

Este determinată o dependență geografică a incidenței acestei afecțiuni, probabil prin diferența prevalenței genetice. Ultima întâlnindu-se destul de frecvent în nordul Italiei (regiunea Padova) și Grecia (insula Naxos) unde rata de moarte subită este între 5 și 10% la persoanele sub 65 de ani și extrem de rar în SUA [4]. După cardiomiopatia hipertrofică, DAVD este prima cauză de moarte subită la tineri.

Anatomia patologică și fiziopatologie

CAVD se caracterizează prin înlocuirea progresivă, segmentară și noninflamatorie a miocitelor ventriculului drept prin țesut fibro-adipos cauzând subțierea peretelui ventricular cu formare de aneurisme saculare. Cel mai frecvent sunt afectate tractul de intrare, tractul de ejecție și apexul ventriculului drept, regiune numită „triunghiul displaziei”. Deși CAVD a fost inițial descrisă în ventriculul drept, tehnicile noi imagistice au determinat modificări morfologice și la nivelul ventriculului stâng, rezultând un fenotip de cardiomiopatie dilatativă.

Tabelul 1

Criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept

<i>Disfuncția globală sau regională și modificările structurale</i>	
Criterii majore	
ECOCG 2D	Akinezie, diskinezie sau aneurism regional VD și unul din următoarele (măsurate în telediastolă): DTDVD în parasternal ax lung ≥ 32 mm; DTDVD în parasternal ax scurt ≥ 36 mm sau procentul de scurtare a ariei VD $\leq 33\%$.
RMN	Akinezie sau diskinezie regională VD sau contracție dissinchronă VD și unul din următoarele: Volumul telediastolic VD raportat la suprafața corporală ≥ 110 ml/m ² (bărbați) și 100ml/m ² (femei) sau FEVD $\leq 40\%$;
Angiografia VD	Akinezie, diskinezie sau aneurism regional VD.

DTDVD-diametrul telediastolic al ventriculului drept; VD-ventriculul drept

În stadiul final de boală CAVD clinic nu se deosebește de o cardiomiopatie dilatativă, diagnosticul fiind stabilit doar la necropsie.

Zonele de țesut miocardic separate de țesut fibro-adipos cauzează macrocircuite electrice de reintrare, formând substratul aritmogenic al aritmiilor cardiace responsabile de moarte subită la acești pacienți.

Mecanismul insuficienței ventriculare drepte este determinat de subțierea peretelui ventricular, dilatarea și pierderea progresivă a funcției de contracție a ventriculului drept.

Tabelul 2

Criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept

<i>Disfuncția globală sau regională și modificările structurale</i>	
Criterii minore	
ECOCG 2D	Akinezie sau diskinezie regională VD și unul din următoarele (măsurate în telediastolă): DTDVD în parasternal ax lung ≥ 29 și ≤ 32 mm; DTDVD în parasternal ax scurt ≥ 32 și ≤ 36 mm sau procentul de scurtare a ariei VD $> 33\%$ și $\leq 40\%$.
RMN	Akinezie sau diskinezie regională VD sau contracție dissinchronă VD și unul din următoarele: VTDVD raportat la suprafața corporală ≥ 100 și < 110 ml/m ² (bărbați) și ≥ 90 și < 100 ml/m ² (femei) sau FEVD $\leq 40\%$ și $\leq 45\%$.

DTDVD-diametrul telediastolic al ventriculului drept; VD-ventriculul drept

Tabloul clinic

Prezentarea clinică a CAVD este variabilă, fiind legată în cea mai mare parte de heterogenitatea genetică, de instabilitatea electrică și, nu în ultimul rând, de disfuncția ventriculară. Cele mai frecvente manifestări în CAVD sunt palpitațiile, sincopa, moartea subită sau semnele de insuficiență cardiacă predominant dreaptă. Mulți pacienți, însă, rămân asimptomatici zeci de ani, făcând diagnosticul dificil de stabilit, în special în cazurile sporadice, fără agregare familială. Deoarece CAVD survine tipic la pacienții tineri de gen masculin, acest diagnostic se va considera la tineri cu tahiaritmie ventriculară indusă de efort fizic, sincopă, stop cardiac sau la adulți cu manifestări de insuficiență cardiacă dreaptă. În funcție de manifestările clinice au fost descrise patru etape de evoluție a DAVD: forma asimptomatică cu prezența factorilor de risc de moarte subită; aritmia simptomatică; insuficiența ventriculară dreaptă; insuficiența cardiacă biventriculară (cardiomiopatia dilatativă).

Principala caracteristică clinică a DAVD este tendința la aritmii ventriculare și la moarte subită chiar și în absența disfuncției ventriculare evidente clinic.

Tabelul 3

 criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept

<i>Caracterizarea tisulară a peretelui ventricular</i>
Criterii majore
Miocite reziduale <60% prin analiza morfometrică (sau <50% prin estimare), cu înlocuirea fibroasă a peretelui liber al miocardului VD în ≥ 1 probă, cu sau fără înlocuirea adiposă a ţesutului la biopsia endomiocardică.
Criterii minore
Miocite reziduale 60-75% prin analiza morfometrică (sau 50-65% prin estimare), cu înlocuirea fibroasă a peretelui liber al miocardului VD în ≥ 1 probă, cu sau fără înlocuirea adiposă a ţesutului la biopsia endomiocardică.

VD-ventriculul drept

Riscul de moarte subită este mai ridicat în rândul atleţilor, (ajungând până la 20-25%), fiind legat de apariţia aritmiilor ventriculare în perioada de efort. Efortul fizic produce descărcarea de catecolamine şi hiperextensia fibrelor miocardice, ceea ce poate duce la stimularea zonelor displazice ventriculare cu producerea de aritmii.

Tabelul 4

 criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept

<i>Aritmii</i>
Criterii majore
Tahicardie ventriculară cu aspect BRS susţinută sau nesusţinută cu ax superior (QRS negative sau nedeterminat în derivaţiile II, III, aVF şi pozitiv în aVL).
Criterii minore
Tahicardie ventriculară din tractul VD cu aspect BRS susţinută sau nesusţinută cu ax inferior (QRS pozitiv în derivaţiile II, III, aVF şi negativ în aVL >500 extrasistole ventriculare pe 24 ore (holter).

VD-ventriculul drept; BRS-bloc de ramură stângă

Moartea subită se produce prin accelerarea tahicardiei ventriculare cu degenerare în fibrilaţie ventriculară. A fost demonstrat, că afectarea funcţiei ventriculului drept, atât globală, cât şi regională creşte riscul de moarte subită la pacienţi cu CAVD [5].

Insuficienţa cardiacă dreaptă sau biventriculară se întâlneşte la pacienţi în decada a patra şi a cincea de viaţă. CAVD este unica din puţinele afecţiuni miocardice ce determină insuficienţa cardiacă dreaptă în absenţa hipertensiunii pulmonare.

Deşi în această afecţiune este antrenat şi ventriculul stâng, rareori se determină prezenţa insuficienţei cardiace stângi.

 Investigaţiile paraclinice

Deseori, din păcate, maladia decurge asimptomatic, prima manifestare clinică fiind chiar moartea subită, iar diagnosticul urmând să fie stabilit la necropsie. De obicei pacienţii cu CAVD se adresează la medic în timpul fazei manifeste electrice, când apar tahiaritmii ventriculare maligne sau la apariţia semnelor clinice de insuficienţă cardiacă, iar investigaţiile paraclinice efectuate de rutină sunt nespecifice.

 Electrocardiograma (ECG)

Modificările ECG-ce se evidenţiază la peste 90% pacienţi cu CAVD. Aspectul acesteia este determinat de: prezenţa blocului de ramură dreaptă (complet sau incomplet); prelungirea duratei QRS (cu peste 25 ms); undelor T negative (în absenţa blocului de ram drept) şi a undei epsilon în derivaţiile precordiale drepte (V1-V3). Unda epsilon apare ca o mică deflexiune pozitivă după complexul QRS şi constituie potenţialele tardive ale ventriculului drept care îşi au originea la nivelul ţesutului miocardic înconjurat de zonele de ţesut fibro-adipos, reflectând arii de conducere intraventriculară încetinită care predispun la aritmii ventriculare prin reintrare.

Tabelul 5

 criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept

<i>Anomalii ale repolarizării</i>
Criterii majore
Unde T negative în derivaţiile precordiale drepte (V1,V2,V3) sau şi mai mult la persoane cu vârsta >14 ani (în absenţa BRD complet (QRS ≥ 120 ms).
Criterii minore
Unde T negative în derivaţiile V1,V2, la persoane cu vârsta >14 ani (în absenţa BRD complet) sau în V4,V5 sau V6.
Unde T negative în derivaţiile V1,V2,V3 şi V4 la persoane cu vârsta >14 ani în prezenţa BRD complet.
Anomalii ale depolarizării/conducerii
Criterii majore
Unda epsilon (semnale de mică amplitudine reproductibile între sfârşitul complexului QRS şi debutul undei T) în derivaţiile precordiale drepte (V1-V3).
Criterii minore
Potenţiale ventriculare tardive prin ECG cu mediere de semnal în ≥ 1 din 3 parametri în absenţa unei durate QRS ≥ 110 msec pe ECG standard.
Durata QRS filtrat ≥ 114 ms.
Durata QRS terminal <40 μ V (durata semnalului de mică amplitudine) ≥ 38 m/sec.
Voltajul RMS în 40 ms terminale ≤ 20 μ V.
Durata activării terminale QRS ≥ 55 ms măsurată de la nadirul undei S până la sfârşitul QRS, inclusiv R prim în V1,V2 sau V3 în absenţa BRD complet.

BRD-bloc de ramură dreaptă; BRS-bloc de ramură stângă; ECG-electrocardiogramă

Undele T negative în derivațiile V1-V3 (în absența blocului de ram drept), corespund aspectului normal la copii și uneori și la adulți tineri deoarece reprezintă criteriu minor de diagnostic la pacienți după 12 ani. Blocul de ram drept, prelungirea duratei QRS în V1-V3 comparativ cu V6 și unda epsilon reprezintă criteriu major de diagnostic. Prelungirea modificărilor ECG în toate derivațiile precordiale sugerează afectarea și de ventricul stâng.

Electrocardiografia de înaltă amplitudine este sensibilă pentru diagnosticul de CAVD, dar puțin specifică și fără valoare predictivă pozitivă pentru aritmiile ventriculare. Absența acestor potențiale tardive ventriculare este suficientă pentru diagnosticul de extrasistole ventriculare benigne. Testul de efort permite confirmarea caracterului adrenergic al aritmiilor din CAVD prin agravarea lor la efort și, în același timp, permite diferențierea lor de extrasistolele ventriculare benigne care dispar sau se reduc la efort cu reapariția în perioada de recuperare.

Tabelul 6

Criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept

<i>Antecedente familiale</i>
Criterii majore
CAVD confirmată la o rudă de gradul I care întrunește criteriile actuale a Grupului de Lucru. CAVD confirmată histopatologic la autopsia sau intervenția chirurgicală a unei rude de gradul I. Identificarea unei mutații patologice clasificate ca fiind asociată sau probabil asociată cu CAVD la pacientul evaluat.
Criterii minore
Antecedente de CAVD la o rudă de gradul I la care nu este posibil sau practic să se determine dacă membrul familiei îndeplinește criteriile actuale ale Grupului de Lucru. Moarte subită prematură (<35ani) din cauza CAVD suspectată la o rudă de gradul I. CAVD confirmată histopatologic sau prin criteriile actuale ale Grupului de Lucru la o rudă de gradul II.

Ecocardiografia (ECOCCG)

Ecocardiografia transtoracică poate contribui substanțial la stabilirea diagnosticului de CAVD, determinând dilatarea cavității ventriculare, prezența diskineziilor segmentare sau chiar a anevrismelor în special la nivelul camerei de ejecție a ventriculului drept. Ventriculul drept normal ECOCCG-c nu infirmă, însă, prezența CAVD. Ecocardiografia cu substanță de contrast și cea transesofagiană permit o analiză mai precisă, cu sensibilitate mai mare pentru diagnosticul de CAVD, iar ecocardiografia tridimensională pare să fie metoda de ales la pacienții cu CAVD și pace-

maker la care rezonanța magnetică nucleară este contraindicată.

Angioscintigrafia ventriculului drept

Angioscintigrafia de contrast evidențiază dimensiunile, funcția ventriculului drept/stâng, prezența anomaliilor de contracție globală sau segmentară corespunzătoare zonelor de displazie. Un examen negativ exclude diagnosticul de DAVD la un pacient cu extrasistole ventriculare benigne documentate.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) cardiacă

RMN caracterizează cu înaltă precizie anatomia și funcția ventriculului drept datorita unei înalte rezoluții spațiale și de contrast. Ea evidențiază disfuncția ventriculului drept global și segmentar, detectează depozitele adipoase intramiocardice, inflamația și fibroza miocardică.

Biopsia endomiocardică

Biopsia endomiocardică evidențiază cu acuratețe modificările histopatologice tipice, dar, din cauza distribuirii segmentare a leziunilor specifice există riscul de rezultat fals-negativ și invers, prezența țesutului adipos și în miocardul normal poate determina rezultat fals-pozitiv.

Criteriile clinice pentru diagnosticul displaziei aritmogene de ventricul drept

Societatea Europeană de Cardiologie alături de Consiliul Științific în Cardiomiopatii a Federației Mondiale de Sănătate au propus în 2000 (revizuite în 2002) criteriile de diagnostic ale CAVD. Diagnosticul se bazează pe două criterii majore, un criteriu major și două minore sau patru criterii minore (tabelele 1-6).

Tratamentul pacienților cu CAVD rămâne controversat, fiind în mare parte individualizat. Tratamentul aritmiilor neamenințătoare de viață va include betablocantele, propafenona sau cordarona. Sotalolul se consideră prima linie terapeutică, mai ales, în cazul aritmiilor catecolaminergice de majoritatea clinicștilor [6]. Amiodarona, deși este un antiaritmie potent nu este de primă intenție datorită efectelor adverse frecvente, dar se va considera la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng.

Tahicardiile ventriculare sunt accesibile ablației prin radiofrecvență atunci, când sunt declanșabile, suficient de lente și bine tolerate pentru a permite cartografierea lor. Deci, ablația prin radiofrecvență poate fi utilizată ca o metodă adjuvantă terapiei farmacologice la pacienții cu DAVD și aritmii ventriculare repetitive nesustinite.

Implantarea cardiodefibrilatorului este tratamentul de elecție la pacienții cu sincopă, stop cardiac, tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară, antecedente familiale de moarte subită [7].

Tratamentul insuficienței cardiace drepte sau biventriculare include terapia standard, la care se poate asocia și cardiomioplastia ventriculului drept în caz de afectare severă. Transplantul cardiac este terapia de ultimă intenție în caz de insuficiență cardiacă refractară.

Bibliografie

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., et al. *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies*. Circulation, 2006; 113:1807-1816.
2. Francés R.J. *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. A review and update*. Int J Cardiol. Jun 28 2006; 110(3):279-87.
3. Peters S. *Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy*. Int. J. Cardiol., 2006; 113: 4-11.
4. Allen Patrick Burke. *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Pathology*. Medscape, Jun 29, 2011.
5. Gemayel C., Pelliccia A., Thompson P.D. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol. 2001 Dec; 38(7):1773-81.
6. Wichter T., Borggrefe M., Haverkamp W., Chen X., Breithardt G. *Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia*. Circulation 1992; 86: 29-37.
7. Link M.S., Wang P.J., Haugh C.J., et al. *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators*. J Interv Card Electrophysiol 1997; 1:41-48.

PERSPECTIVE NOI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE REZISTENTE

**Carauş Alexandru - profesor cercetător, doctor habilitat în medicină,
Popescu Liuba – doctor în medicină,
Calenici Oleg – doctor habilitat în medicină,**

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul „Hipertensiuni Arteriale”

e-mail: liubapopes2@mail.ru

Rezumat

Hipertensiunea arterială (HTA) rezistentă la tratament, este definită atunci când, tensiunea arterială rămâne necontrolată în pofida medicației antihipertensive combinate de minim 3 agenți din diverse clase (unul din trei este un diuretic și restul sunt indicate în doze optimale) și a fost respectat un stil de viață corespunzător. **Prevalența** HTA rezistente la tratament în rândul populației generale variază între 5 și 18%. **Pronosticul** este nefavorabil la fel ca și la pacienții cu istoric hipertensiv prelungit și valorile tensionale controlabile insuficient. În practica clinică, au fost introduse două metode de tratament intervențional a HTA rezistente la tratament: denervarea renală simpatică și stimularea baroreceptorilor.

Abstract: New approaches in treatment of resistant hypertension

Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains above goal in spite of the concurrent use of 3 antihypertensive agents of different classes. Ideally, one of the 3 agents should be a diuretic and all agents should be prescribed at optimal dose amounts. The **prevalence** of resistant hypertension is unknown and clinical trials suggest it is not rare, involving perhaps 5% to 18% of study participants. The **prognosis** of resistant hypertension is unknown, but cardiovascular risk is undoubtedly increased as patients often have a history of long-standing, severe hypertension complicated by multiple other cardiovascular risk factors. Successful treatment of resistant hypertension was introduced in medical cure: renal sympathetic denervation and baroreflex activation.

Резюме: Новые перспективы в лечении резистентной гипертонии

Под резистентной гипертонии понимают превышение целевого уровня артериального давления несмотря на соблюдение адекватного стиля жизни и лечение тремя гипотензивными препаратами, один из которых – диуретик. **Распространенность** резистентной гипертонии варьирует от 5% до 18%. **Прогностическое** значение резистентной гипертонии высокое и идентично с риском пациентов с длительным анамнезом гипертонии и плохим контролем артериального давления. Перспективными методами в лечении резистентной гипертонии считаются симпатическая почечная денервация и электрическая стимуляция барорецепторов каротидного синуса.

Hipertensiunea arterială (HTA) rezistentă la tratament, conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensi-

une, la fel ca și a Colegiului American de Cardiologie și Asociației Americane a Inimii, este definită atunci când, tensiunea arterială rămâne necontrolată în po-

fida medicației antihipertensive combinate de minim 3 agenți din diverse clase (ideal unul din trei este un diuretic și restul sunt indicate în doze optimele) și a fost respectat un stil de viață corespunzător [1, 2].

Este de menționat că valoarea țintă este diferită în funcție de categoria de bolnavi. De exemplu, la diabetici, la cei cu insuficiență renală sau la alte categorii cu risc cardiovascular foarte înalt valoarea țintă terapeutică este de 130/80 mmHg [2, 3].

HTA rezistentă poate deveni controlabilă, atunci când controlul TA se atinge la administrarea a 5-6 clase de remedii. În caz contrar, HTA rezistentă devine necontrolabilă.

Prevalența HTA rezistente la tratament în rândul populației generale care se adresează medicului de familie este considerată a fi de circa 5% [4]. În centrele de referință pentru tratamentul HTA, prevalența este raportată diferit, cifrele variind între 5 și 18% [4]. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) a analizat recent pacienții hipertensivi supuși tratamentului, constatând că doar numai 53% din pacienți au atins valorile țintă ale TA (<140/90 mmHg) [5]. O altă analiză, (studiul Framingham) a relatat că, 48% din participanții tratați au avut valorile TA controlate (<140/90 mmHg), dar mai puțin de 40% au fost pacienți vârstnici (>75 ani) care au atins valorile țintă ale TA [6]. La populația cu risc înalt (în corespundere cu recomandările Joint National Committee 7) – pacienții cu diabet zaharat (DZ) sau boala renală cronică (BRC), rata pacienților necontrolabili a fost mult mai înaltă. Din participanții studiului NHANES cu BRC doar 37% au avut valorile tensionale controlabile (<130/80 mmHg) [7] și doar 25% din cei cu diabet zaharat (<130/85 mmHg) [5].

Pronosticul pacienților cu HTA rezistentă, comparativ cu pacienții la care hipertensiunea este mai ușor controlată, n-a fost evaluată special. Dar, probabil, pronosticul este nefavorabil la fel ca și la pacienții cu istoric hipertensiv prelungit și valorile tensionale controlabile insuficient, fiind asociat cu factori de risc cardiovascular așa ca DZ, sindrom de apnee în somn, hipertrofia de ventricul stâng (HVS) și/sau BRC. Gradul reducerii riscului cardiovascular la aplicarea medicației în HTA rezistentă nu este cunoscut. În schimb, beneficiile tratamentului la hipertensivi au fost dovedite de multiple studii, printre primele fiind Veterans Administration cooperative studies, care a relatat o reducere cu 96% a evenimentelor cardiovasculare, la utilizarea unui regim triplu de medicație antihipertensivă comparativ cu placebo în HTA severă (valorile TA diastolice 115 – 129 mmHg) pentru o perioadă de 18 luni [8].

Definirea certă a HTA rezistente se face pe baza măsurărilor valorilor TA de cabinet, automăsurarea

la domiciliu și măsurarea TA ambulatorie pe parcursul a 24 ore. Atunci când HTA se regăsește HTA la toate evaluările poate fi definită cert este rezistentă. Atunci când HTA este regăsită doar la măsurarea TA în cabinet (HTA de halat alb), sau este documentată aderență slabă la tratament/stil de viață, sau este efectuată măsurarea incorectă a TA poate fi numită pseudorezistentă.

Principalele motive pentru care HTA devine rezistentă la tratament sunt: ignorarea cauzei secundare de HTA (frecvente - boli renale parenchimotoase, stenoză de arteră renală, sindrom de apnee în somn, hiperaldosteronism primar; rare - feocromocitom, hiperkorticism, hiperparatiroidism, tumori craniene). O importanță mare are consumul de substanțe care cresc valoarea TA (antiinflamatorii nesteroidiene, purgative, cocaină, amfetamine, decongestionante nazale, contraceptive perorale estrogenice, glucocorticoizi, eritropoetina, ciclosporina, pseudoefedrina, băuturi răcoritoare – coca, pepsi, energizante; unele produse pe bază de plante medicinale). Exprimarea efectului hipertensiv ale remediilor indicate este individuală, totodată a fost dovedit (rezultatele studiului ALLHAT) că vârsta avansată (peste 75 de ani), HVS, obezitatea (indicele masei corporale peste 30 kg/m²), DZ, scăderea funcției renale (creatinina peste 1,5 mg/dl), apartenența la rasa negroidă la fel ca și sexul feminin sunt factorii predictivi ai controlului insuficient a valorilor TA.

În multe cazuri o HTA aparent rezistentă poate căpăta o rezolvare terapeutică fie prin re-evaluarea condițiilor curente de viață, igienodietetice sau de tratament al unor comorbidități, fie prin reevaluare diagnostică și evidențierea unor cauze sau condiții tratabile. Rămâne însă o proporție importantă de bolnavi la care TA se stabilește la valori mari și după acest gen de evaluare.

Una dintre soluții este creșterea numărului de medicamente și asocieri multiple. Această variantă este cuprinzătoare și complicată. În primul rând, contează costul terapiei, dar în mod special convingerea bolnavului de a lua toată viața un număr mare de pastile. Combinațiile fixe, cu includerea în aceeași comprimată a mai multor medicamente se reduc în prezent la asocierea a două substanțe, rareori trei și cu probleme legate de stabilirea pastilelor cu dozele adecvate ale fiecărei substanțe pentru fiecare bolnav și pentru stadiul evoluției bolii sale. În aceste condiții, asocierea a 4, 5 sau 6 substanțe terapeutice devine o problemă pe termen lung în viața reală a pacientului hipertensiv.

În ultimii 5 ani în practica clinică, au fost introduse două metode de tratament intervențional care se adresează HTA rezistente la tratament: denervarea renală simpatică și stimularea baroreceptorilor. Ambele

se bazează pe rolul definitoriu pe care îl are creșterea tonusului simpatic în majoritatea cazurilor de HTA rezistentă.

Evaluarea activității simpatice la om în hipertensiunea arterială

Sistemul nervos simpatic influențează direct activitatea vaselor, a inimii, rinichilor și a mușchilor striati. Prin căi eferente și apoi aferente ce se grupează în lanțuri ganglionare simpatice paravertebrale. În trunchiul cerebral există un centru vasoconstrictor și altul vasodilatator care acționează pe baza impulsurilor baroreflexe dar și un centru ce influențează direct cordul. Activitatea simpatică este modulată aproape permanent de o contraactivitate vagală paralelă.

Evaluarea activității simpatice la om, se măsoară în mod direct folosind microelectrozi cu dimensiuni de fracțiuni de milimetru. Microneurografia a demonstrat astfel că în HTA există, de la debutul afecțiunii, un trafic simpatic crescut, cu rol important în evoluția spre HTA stabile [9].

Efectul tonusului simpatic crescut se manifestă în creșterea debitului cardiac (tahicardizare mediată de beta-1 receptori și volum-bătaie crescut prin creșterea inotropismului) și în creșterea TA prin medierea alfa-1 receptori constrictori. Creșterea tonusului simpatic este urmată de activarea sistemului renină-angiotensină. Acțiunea concomitentă ale acestor sisteme, reduce vasodilatația endotelială mediată de fluxul sanguin [10]. Această acțiune este urmată de creșterea rigidității arteriale demonstrată prin creșterea vitezei unde fluxului la subiecții cu trafic simpatic crescut [11]. Această rigiditate este potențial reversibilă în fazele de debut, dar efectul medicamentelor ar putea fi diferit de la o substanță la alta.

Astfel, la indivizii cu HTA pe cale de constituire există un flux simpatic crescut în numeroase condiții fiziologice și fiziopatologice. Narkjewicz K. și colaboratorii au arătat că variabilitatea crescută a TA este un indicator cu semnificație negativă în HTA și este paralelă cu traficul simpatic crescut la bolnavul hipertensiv [12].

Variabilitatea TA este un indicator cu semnificație opusă cu semnificația variabilității frecvenței cardiace, în ceea ce privește valoarea fiziopatologică și prognostică. Astfel, variabilitatea scăzută a frecvenței cardiace, deci un puls fix cu tendința spre tahicardie, denotă un tonus simpatic dominant, necontracarat de un tonus parasimpatic adecvat, cu predispoziție la aritmii maligne și la mortalitate cardiovasculară crescută pe termen mediu. Semnificația variabilității crescute a TA are conotație opusă: cu cât variabilitatea măsurării TA de la un examen clinic la altul este mai mare, cu atât bolnavul are un tonus simpatic mai ridicat și un pronostic mai prost. Explicația vine de

la faptul că hipertonusul simpatic crește rigiditatea arterială care conduce la variații mari ale TA în diverse situații cotidiene, în condițiile în care arterele elastice ar tampona aceste variații, făcând valorile TA mai constante. Astfel, s-a demonstrat că variabilitatea TA sistolice de la vizită la vizită este crescută la pacienții cu risc ridicat de accident vascular cerebral (AVC) și un predictor mai puternic de AVC decât valorile medii ale TA [13]. Pe de altă parte, tratamentul antihipertensiv eficient reduce această variabilitate și ameliorează pronosticul [14].

Principali factori de risc cardiovascular, asociați direct sau statistic bolii hipertensive, cresc la rândul lor tonusul simpatic general. Așa, unii autori au demonstrat că leptina, principalul produs al țesutului adipos excesiv din obezitate, crește tonusul simpatic, ceea ce constituie o legătură directă cu boala hipertensivă [15]. Fumatul și consumul excesiv de alcool de asemenea crește tonusul simpatic [16, 17].

Evaluând efectul unor acțiuni benefice asupra factorilor de risc asociați HTA, se constată că acțiunile terapeutice pozitive scad traficul simpatic general. Astfel, Grassi G. și colaboratorii au constatat că, atât activitatea fizică susținută, cât și scăderea importanță în greutate reduc traficul simpatic la jumătate față de valorile inițiale [18].

Denervarea simpatică renală – metodă de perspectivă în tratamentul HTA rezistente

Rinichiul are o inervație simpatică cu rol important în asigurarea funcționalității. Atunci când rinichiul nu mai poate asigura un debit urinar adecvat, căile aferente simpatice semnaleză fenomenul centrului simpatic central, care presupune că fenomenul se datorează lipsei de perfuzie a rinichiului. Prin căile eferente, se produce o creștere a TA prin efect simpatic vasoconstrictor direct și eliberarea de renină, care la rândul său contribuie la creșterea TA prin axa angiotensin-aldosteron [19].

Acest gen de reglare funcționează și în afara unei disfuncții renale evidente. Astfel, rinichiul, prin intermediul sistemului nervos simpatic, are un rol major, atât în reglarea tensiunii arteriale, cât și în geneza HTA primare care nu are geneză renală [20].

Fibrele simpatice ajung și pleacă de la rinichi prin pediculul vascular, situat în adventicea arterelor renale. Ele au originea în segmentele T10-L1. Ablarea lor prin radiofrecvență a avut drept efect o scădere importantă și durabilă a valorilor TA. Studiul de referință al metodei aplicată la om a fost unul de cohortă publicat în 2009 în revista Lancet, fiind executat de un colectiv de medici din Australia (Krum M. și colaboratorii), care au folosit un cateter produs de laboratorul Ardian din Palo Alto, California [21]. Într-un raport publicat de același colectiv tot în 2009

s-a arătat că, în paralel sau, de fapt, ca urmare a ablației nervilor simpatici renali, traficul simpatic general al organismului s-a redus cu 42%, iar pentru rinichi, el s-a redus cu 48% pentru un rinichi și cu 72% pentru ambii. Renina plasmatică s-a redus cu 50% [22].

Primele studii mai ample la om au continuat în cadrul programului „SIMPLICITY”. Extensia studiului Simplicity a fost publicată în Journal of Hypertension în 2011 [23], iar Simplicity Hypertension 2 în Lancet în 2010 [24]. În prezent Simplicity 3 este în desfășurare în SUA, iar cercetarea “Duration of Renal Sympathetic Activation and HTA Study” este în desfășurare în Europa și Canada.

Studiul Simplicity 1 [21] a înrolat 50 bolnavi cu HTA severă tratați cu minim 3 medicamente. TA medie la includerea în studiu a fost de 177/101 mmHg. S-a practicat ablația simpatică renală intervențională folosind cateterul Ardian (SUA). Acesta a fost introdus în fiecare arteră aproape de emergența acesteia. Cateterul se rotește cu 360 grade în timp ce eliberează curent de radiofrecvență similar celui folosit în ablațiile din aritmologie. Procedura nu a provocat lezarea endoteliului arterial sau alte incidente. În rezultatul procedurii valorile TA s-au redus spectaculos, în condițiile în care medicația a fost menținută la același nivel ca înainte de procedură sau a fost chiar redusă. Perioada maximă de supraveghere a constituit 2 ani. După o lună TA s-a menținut redusă cu 14/10 mmHg, pentru ca la 1 an TA maximă să fie redusă în medie cu 27 mmHg, iar minimă cu 17 mmHg [21]. Astfel, în rezultatul ablației prin radiofrecvență TA sistolică sub valorile 140 mmHg a fost atinsă la 39%, iar sub 160 mmHg – la 82% pacienți cateterizați.

Printre complicațiile metodei de ablație s-au înregistrat: 1 - pseudoaneurism femural, 1 - disecție (înălăturată prin stentare), 1 - episod cu scădere severă a TA post denervare renală controlată prin reducerea medicației, 1 caz – infecția căilor urinare, 1 caz – durere dorsală, bradicardie periprocedurală tranzitorie la 7 bolnavi (13%) care a necesitat administrarea de atropină.

Elementul esențial al acestui studiu a fost că scăderea TA nu numai că se menține pe termen lung, dar are chiar tendința de accentuare. Un alt element important este că nu s-a înregistrat nicio perturbare semnificativă a activității rinichilor, nici în ceea ce privește retenția de azot, nici debitul urinar [21].

Studiul Simplicity 2 a încercat să introducă un grup de control, în condițiile în care devenise neetic să nu se aplice deloc procedura la bolnavii care aveau indicații. Astfel, la grupul de control ablația s-a aplicat doar după 6 luni de la luarea la evidență [24]. După screening 106 bolnavi au fost incluși în studiu (52 cu ablație imediată lotul 1 și 54 cu ablație întârziată lo-

tul 2. La includere în studiu TA sistolică maximă era peste 160 mmHg sub tratament, dar la cei cu diabet zaharat TA sistolică maximă de minim 150 mmHg. La 6 luni de la inițierea studiului, când lotul-martor nu suportase ablația, funcția renală a rămas nemodificată și similară pentru ambele loturi, dovedind că ea nu este afectată de ablația ce fusese efectuată la primul lot. TA măsurată în cabinet a scăzut la lotul 1 de la 178/96 mmHg la internare cu 32/12 mmHg, rămânând nemodificată la lotul-martor. TA automăsurată a scăzut cu 22/12 mmHg la lotul 1. În schimb, TA măsurată prin MAATA (câte 20 de bolnavi în fiecare lot) a scăzut doar cu 11/7 mmHg la lotul de bază și cu 3/1 mmHg în lotul-martor [24].

Un subgrup al acestui studiu a fost evaluat privind capacitatea de efort (37 de bolnavi cu ablație și 9 în subplot-martor). S-a constatat că ablația nu a afectat capacitatea de efort și n-a produs tahicardizare în timpul efortului [25].

Concluziile studiului Simplicity 2 sunt de confirmare a persistenței scăderii TA după ablație pe termen mediu și de confirmare a siguranței procedurii și a lipsei de afectare a funcției renale și capacității de efort.

Societatea Europeană de Hipertensiune (SEH) a elaborat recomandările pentru efectuarea denervării simpaticice renale.

Recomandările SEH

1. Excluderea la evaluarea inițială:

- HTA fals rezistente (utilizarea MAATA);
- HTA secundare;
- Unor cauze eliminabile: apnee în somn, medicamente ce cresc TA, obezitate severă.

2. Optimizarea tratamentului și controlului valorilor TA:

- minim 3 medicamente, incluzând diuretic și antialdosteronic;
 - utilizarea MAATA.
3. Contraindicațiile denervării simpaticice renale:
- Artere renale multiple;
 - Artera renală principală: mai subțire de 4 mm, mai scurtă de 20 mm;
 - Stenoză renală semnificativă;
 - Angioplastie sau stentare prealabilă a arterei renale;

- Filtrația glomerulară sub 45 ml/min/1,73 m²;
- Evenimente cardiovasculare: infarct miocardic, angină pectorală instabilă, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral sub 6 luni până la procedură.

4. Efectuarea procedurii în centre de excelență de către specialiști experimentați [26].

Stimularea electrică a baroreceptorilor sinusului carotidian în tratamentul HTA rezistente

Principiul tehnic este implantarea unui stimulator

electric printr-o microintervenție chirurgicală în zona sinusului carotidian. Prin stimularea baroreceptorilor acestei zone se produce o scădere importantă a TA.

Primele date publicate s-au referit la 17 bolnavi cu HTA rezistentă la tratament (valoare inițială 177/99 mmHg) și fără contraindicații, la care s-a implantat un stimulator tip Rheos™ System CVRx Inc. Minneapolis, USA. Acesta constă într-un generator de impulsuri conectat prin electrozi multipli la ambele sinusuri carotidiene. Parametrii de stimulare pot fi comandați și reglați prin telecomandă. La trei zile de la implantare, TA a scăzut cu 28/16 mmHg, iar frecvența cardiacă cu 8 bătăi/minut. La 16 bolnavi urmăriți 2 ani scăderea TA a fost persistentă și chiar accentuată, cu reducerea valorilor cu 35/24 mmHg și a frecvenței cu 12 bătăi/minut. Efecte adverse notabile nu s-au înregistrat [27].

Rezultatele primului studiu randomizat, dublu-orb și placebo-controlat privind aprecierea eficienței terapiei prin stimularea baroreceptorilor – Rheos Pivotal Trial au fost date publicității în anul 2011 [28]. La 265 pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă s-a redus TA sistolică cu 35 mmHg, la controlul peste 1 an. Valorile țintă ale TA sistolice au fost atinse la 50% din pacienți. Durata maximală de supraveghere a constituit 53 luni, cu menținerea efectului hipotensiv. Printre complicațiile mai frecvente s-au documentat: infectarea plăgii postoperatorii și trauma nervului. Acestea au fost reversibile, cu consecințe reziduale neimportante.

Un alt studiu Barostim neo (incluși 30 de pacienți) a avut drept scop cercetarea unui stimulator de o generație mai nouă, fiind mai mic, cu stimularea unilaterală. Stimularea baroreceptorilor a fost eficientă la 6 pacienți, la care efectuarea denervării simpatic renale a fost nereușită [29]. Rezultatele obținute argumentează de a fi o metodă de perspectivă.

Cercetătorii europeni din mai multe centre au pornit un studiu de fezabilitate ce a înrolat 45 de bolnavi cu HTA rezistentă la care s-a implantat sistemul Rheos. După 3 luni, TA s-a redus în medie cu 21/12 mmHg. La fel ca și în cazul denervării renale, terapia de durată a fost și mai eficientă, cei 17 bolnavi care au fost urmăriți doi ani au avut o reducere medie a TA cu 33/22 mmHg [30].

Concluziile acestor studii de tratament intervențional (prin ablație sau prin implantare de stimulator) în HTA rezistentă pot fi rezumate astfel:

- Denervarea renală experimentală reduce traficul simpatic perirenal cu peste 40%, fără a afecta filtrarea glomerulară sau a crește retenția azotată.
- La om, procedura a fost efectuată cu succes la câteva sute de bolnavi.
- S-a obținut reducere stabilă a TA de cabinet cu peste 30/10 mmHg pe termen mediu, la 6 luni- 1 an.

- TA măsurată cu MAATA pe 24 ore a fost redusă în medie cu 11/7 mmHg.

- Procedura este sigură, incidentele au fost minore, iar funcția renală și capacitatea de efort nu au fost afectate.

- Implantarea unui stimulator permanent al sinusului carotidian s-a dovedit o procedură fiabilă și sigură.

- La doi ani de folosire a stimulatorului sino-carotidian bilateral TA de cabinet a fost redusă cu 33/22 mmHg, iar cea măsurată prin MAATA cu 24/13 mmHg.

Așa dar, HTA rezistentă la tratamentul medicamentos poate fi astăzi abordată intervențional și redusă suplimentar în mod semnificativ și de durată.

Bibliografie

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet* 2005;365: 217–233.
2. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 1462–1536.
3. Reappraisal of the European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document *J Hypertens.* 2009; 27:2121-58.
4. S. Erdine. ESH/ESC Course on arterial hypertension, Rovinj 2010.
5. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290:199–206
6. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G., O'Donnell C.J., Rocella E.J., Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36:594–599.
7. Peralta C.A., Hicks L.S., Chertow G.M., Ayanian J.Z., Vittinghoff E., Lin F., Shlipak M.G. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension* 2005; 45:1119–1124.
8. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115–129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202:1038–1034.
9. Greenwood J.P. et al. Single-Unit Sympathetic Discharge: Quantitative Assessment in Human Hypertensive Disease. *Circulation* 1999; 100:1305-1310.
10. Hijmering M.L. et al. sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:683-688.
11. Swierblewska E. et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertens* 2010; 28:979-84.
12. Narkiewicz K. et al. Relationship Between Mus-

cle Sympathetic Nerve Activity and Diurnal Blood Pressure Profile. *Hypertension* 2002; 39:168-172.

13. Oparil S. New challenges in blood pressure goals and assessment. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8:74-75.

14. Webb AJS. et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:906-915.

15. Sharma A.M. et al. New developments in mechanisms of obesity-induced hypertension: role of adipose tissue. *Curr Hypertens Rep*. 2001; 3:152-6.

16. Narkjewicz K. et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow. *Circulation* 1998; 98:528-534.

17. Hering D. et al. Potentiated sympathetic and hemodynamic response to alcohol in hypertensive vs. normotensive individuals. *Journal of Hypertension* 2011;29:537-541.

18. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16:1979-1987.

19. Tuncel M. et al. Sympathetic nervous system function in renal hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2002; 4:229-236.

20. Schlaich M.P. et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43:169-175.

21. Krum H. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-1281.

22. Schlaich M.P. et al. Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-934.

23. Symplicity HTN-1 Investigators – Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension. Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months-Hypertension. 2011; 57:911-917.

24. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-1909.

25. Ukena C. et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *JACC* 2011; 58:1176-82.

26. Schmieder R.E. et al. ESH Position Paper: Renal Denervation – an interventional therapy for resistant hypertension. *J Hypertension* 2012; 30:837.

27. Kroon A.A. and de Leeuw P.W. Baroreflex activation in drug resistant hypertension. *European Cardiology* 2008; 4:58-61.

28. Burke S., et al. Levels of renal and extrarenal sympathetic drive in angiotensin-2-induced hypertension. *Hypertension* 2008; 51:878-883.

29. Bisognano J., et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *JACC* 2011; 58:765.

30. Scheffers J.M. et al. Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. Results of a European Multi-Center Feasibility Study. *JACC* 2010; 56:1254-1258.

PROBLÈMES PRATIQUES DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS

Calenici Oleg – dr. hab. IMSP IC, Chișinău, Moldova

Caraus Alexandru – dr. hab. profesor IMSP IC, Chișinău, Moldova

Calenici Eugenia – dr. hab. Groupe Hospitalier du Havre, Franța

Popescu Liuba – dr. med. IMSP IC, Chișinău, Moldova

e-mail: liubapopes2@mail.ru

Rezumat: Probleme practice în medicația insuficienței cardiace la vârstnici

Insuficiența cardiacă este o complicație gravă în cadrul maladiilor cardiovasculare care rezidă din scăderea funcției de pompă. Prevalența crește brusc în jurul vârstei de 75 de ani, astfel încât prevalența la persoanele între 70 și 80 de ani este între 10 și 20%. În general 2/3 din pacienți decedază până la 5 ani. 40% dintre pacienții internați pentru insuficiență cardiacă decedază sau sunt reinternați în decurs de un an. Mortalitatea înaltă la vârstnici este condiționată de mulți factori de risc care pot influența funcția de pompă. Factorii de risc al cardiopatiei ischemice care pot precipita sindromul de insuficiență cardiacă sunt: tabagismul, hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea etc. Prezența unui din factori sau asocierea lor crește riscul de dezvoltare a sindromului de insuficiență cardiacă.

Terapia medicamentoasă, corect ajustată, la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă este scopul principal. Prolungirea speranței de viață la această categorie de pacienți poate fi atinsă prin respectarea regimului adecvat și schemelor terapeutice actuale recomandate de medic.

Cuvinte-cheie: insuficiența cardiacă, vârstnici, factori de risc, terapia medicamentoasă.

Резюме: Терапевтические аспекты в лечении сердечной недостаточности у пожилых

Сердечная недостаточность является одним из наиболее серьезных осложнений заболеваний сердечно-

сосудистой системы и заключается в снижении насосной функции миокарда. Около 2/3 пациентов умирают в течение 5 лет от начала появления первых признаков сердечной недостаточности. При этом у пациентов старческого возраста длительность жизни при сердечной недостаточности может быть менее 5 лет т.к. очень много сопутствующих факторов могут потенциально влиять на снижение насосной функции миокарда. Развитие сердечной недостаточности непосредственно связано с факторами риска ишемической болезни сердца: курение, гиперхолестеринемия, гипертоническая болезнь, диабет, ожирение и т.п. Возраст также является фактором увеличивающим вероятность появления сердечной недостаточности. Как правило, одного из факторов достаточно для развития сердечной недостаточности, а их комбинация повышает этот риск значительно. Каждый пациент может исключить или снизить влияние этих факторов на развитие недостаточности кровообращения.

При этом основной целью, даже при сердечной недостаточности средней степени тяжести, является выбор адекватной тактики лечения. Возможность увеличения продолжительности жизни у данных пациентов, особенно в старческом возрасте, непосредственно связана с соблюдением режима и применения современных методов лечения, рекомендованных врачом.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, пожилые, факторы риска, медикаментозное лечение.

Abstract: Some therapeutical aspects in treatment of elderly patients with heart failure

Heart failure is one of the most serious symptoms of heart disease that occurs when the heart loses its ability to pump enough blood through the body. As stated, the heart loses some of its blood-pumping ability as a natural consequence of aging. About two-thirds of all patients die within 5 years of diagnosis. However, some live beyond 5 years, even into old age. However, a number of other factors can lead to a potentially life-threatening loss of pumping activity. As a symptom of underlying heart disease, heart failure is closely associated with the major risk factors for coronary heart disease: smoking, high cholesterol levels, hypertension, diabetes, obesity etc. A single risk factor may be sufficient to cause heart failure, but a combination of factors dramatically increases the risk. Advanced age adds to the potential impact of any heart failure risk. A person can change or eliminate those risk factors and thus lower their risk of developing or aggravating their heart disease and heart failure.

But all forms of heart failure, even the mildest, are a serious health problem, which must be treated. To improve their chance of living longer, all patients (old age, also) must take care of themselves, see their physician regularly, and closely follow modern treatments.

Key-words: heart failure, elderly patients, risk factors, treatment.

Le but du traitement du patient âgé est d'abord *l'amélioration de la qualité de vie*, beaucoup plus que de prolonger simplement la vie, p.ex. en diminuant le nombre d'hospitalisations. De nos jours, le nombre de réhospitalisations après une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque est de plus de 50% dans les 6 mois. Chez le patient âgé, il faut d'abord traiter la *maladie de base* amenant à l'insuffisance cardiaque. Une hypertension comme facteur étiologique de la dysfonction diastolique doit être contrôlée par des médicaments. Une sténose aortique (chirurgicalement curable), des valvulopathies et communications inter-cavitaires peut souvent encore être opérée même à un âge avancé. Et d'un certain nombre d'cardiopathies ischémiques pouvant bénéficier soit d'une revascularisation coronarienne, soit d'une anévrysectomie myocardique. D'autres interventions sont également possibles et indiquées malgré l'âge avancé. Dans l'angor réfractaire, l'étude TIME a pu montrer qu'un traitement invasif améliore plus rapidement la symptomatologie et la qualité de vie qu'un traitement médicamenteux intensifié [12]. Des calculs coût-efficacité ont montré que certaines interventions peuvent parfaitement se justifier chez les patients âgés, du point de vue économique. Il

n'est pas justifié de considérer que l'âge en soi est une contraindication, surtout lorsqu'il s'agit d'améliorer la qualité de vie et d'empêcher des hospitalisations.

Les *recommandations de traitement de l'insuffisance cardiaque* ne sont pas différentes jusqu'à maintenant chez les jeunes et les personnes âgées, surtout du fait qu'il n'y a aucune étude sur l'influence de l'âge [6]. Chez les malades âgés, la situation clinique est différente en raison des pathologies associées (comorbidités) qui sont nombreuses. Dans une étude américaine portant sur plus de 80 000 insuffisants cardiaques âgés vivant en maison de retraite [5], Gambassi a relevé la fréquence des comorbidités: 27 % de ces malades avaient 1 à 3 pathologies associées, 41 % en avaient 4 à 5 et 32% plus de 5. Le poids de ces chiffres souligne l'importance du choix des thérapeutiques en raison des risques liés au vieillissement de l'organisme (fonctions hépatique, rénale, etc.) et aux interactions médicamenteuses entre les traitements prescrits pour l'insuffisance cardiaque et pour les comorbidités. Le prescripteur est donc écartelé entre deux positions extrêmes et inconciliables: – limiter au strict minimum le nombre des traitements pour éviter les effets indésirables des médicaments;

– assurer une prise en charge la plus adaptée et la plus efficace en s'appuyant sur les données des études les plus récentes.

Mesures hygiéno-diététiques: simple en apparence, leur mise en pratique est parfois difficile. La discussion tourne autour de deux pôles opposés: d'une part, la nécessité de réduire au minimum la consommation de sel chez l'insuffisant cardiaque et, d'autre part, l'incapacité du rein âgé à réabsorber au niveau du tubule une proportion suffisante de sodium en cas de régime fortement désodé, ce qui entraîne un risque d'hyponatrémie. Pour ces deux raisons, il faut conseiller un régime peu salé avec 4 à 5 g de sel par jour. Mais il n'est pas facile d'expliquer à quoi correspond cette prescription. Faire une cuisine strictement sans sel amènerait à exclure beaucoup d'aliments préparés qui sont largement utilisés par les personnes âgées, pour ensuite leur demander de «resaler» avec une quantité de sel pesée de manière précise! Peu de personnes âgées sont capables de suivre ces recommandations. La solution passe par la prescription d'une «cuisine peu salée» avec interdiction de resaler les aliments à table. Les habitudes alimentaires étant profondément ancrées, il est souvent difficile d'obtenir un régime adapté. Les sels de «régime» sont à déconseiller en raison de leur teneur en potassium. Quant à une éventuelle surveillance biologique par le dosage de la natriurèse des 24 heures, elle nécessite un recueil des urines des 24 heures qui est souvent impossible. Les patients âgés ne doivent pas boire plus de 1,5 litre par jour. De nombreux patients âgés se donnent la peine de boire beaucoup, ce qui est contre-indiqué pour les insuffisants cardiaques. Pour le contrôle du traitement, d'instruire les patients, il est très important à ce propos de *peser* le patient chaque jour. C'est une mesure simple et efficace: il suffit de demander à la personne de se peser régulièrement un jour sur deux ou trois, le matin au lever après avoir vidé sa vessie et avant de prendre le petit déjeuner. Un gain de poids correspond à une rétention d'eau et de sel qui nécessite un renforcement du traitement diurétique, et une perte de poids à un excès de diurétique qui conduit à une réduction de la posologie. Quelle autre mesure aussi simple et efficace pourrait être proposée? Pourtant, la surveillance du poids reste très insuffisante faute, bien souvent, d'avoir donné des explications adaptées aux malades.

Contrairement à ce que le grand public croit savoir, l'insuffisant cardiaque même âgé ne doit pas «se reposer» en restant des journées entières dans un fauteuil! Le déconditionnement physique est responsable d'un relatif gaspillage d'oxygène par les muscles périphériques. Il n'est évidemment pas question de demander à ces personnes de suivre un

entraînement physique mais, plus simplement, il faut leur conseiller de se lever, de marcher tous les jours en fonction de leurs possibilités et d'éviter de rester inactifs.

Toutes ces mesures doivent faire l'objet d'un enseignement qui demande du temps et des efforts pédagogiques. Dans les réseaux dédiés, une infirmière consultante est chargée de cette formation pendant l'hospitalisation et durant le suivi au domicile. Les résultats observés confirment l'efficacité de cette mesure. Le médecin traitant a, bien sûr, toutes les compétences pour donner toutes les explications nécessaires, mais l'expérience montre qu'il n'a pas suffisamment de temps à consacrer à cette démarche [6,10].

Stratégie médicamenteuse

La complexité des traitements proposés dans l'insuffisance cardiaque des personnes âgées nécessite d'aborder cette question sous deux aspects successifs. Le premier, traité ici, est la stratégie thérapeutique en fonction du degré d'évolution et du type d'insuffisance cardiaque. Le second, qui sera traité dans le numéro suivant, abordera les particularités propres à chaque classe thérapeutique prescrite chez les insuffisants cardiaques âgés. La stratégie médicamenteuse repose sur *le stade évolutif de l'insuffisance cardiaque (classification NYHA) et la distinction entre l'insuffisance cardiaque systolique et diastolique*. Dans les études de mortalité chez des patients jeunes, les médicaments sont en principe donnés à doses maximales. De telles posologies sont souvent impossibles à atteindre chez les patients âgés, en raison de leurs effets secondaires ou d'interactions médicamenteuses. L'étude ATLAS [7] a montré que de hautes doses sont plus efficaces que les doses faibles pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Mais des doses faibles et «moyennes» ont également un effet. Le bénéfice de l'augmentation d'une dose faible par rapport à une dose «moyenne» a été plus grand que celui d'une dose «moyenne» à la dose maximale. Il n'y a actuellement aucune raison de supposer que tel ne soit pas le cas également pour les autres médicaments intéressants du point de vue pronostique (bêtabloquants, antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) et bloquants de récepteurs de l'aldostérone à partir d'une dyspnée NYHA cl. f. II-III). Ceci permet de donner les *principes du traitement des patients âgés*: il s'agit tout d'abord d'utiliser tous les médicaments importants pour le pronostic, c.-à-d. *les inhibiteurs de l'IECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en cas d'intolérance, de même que les bêtabloquants et les diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque grave*. Il faut ensuite

atteindre la dose maximale tolérée, ce qui peut prendre plusieurs semaines. Mais il vaut également la peine d'administrer les médicaments mal tolérés à faible dose. Ne procéder à des adaptations posologiques que petit à petit et à intervalles prolongés. Dans la mesure du possible, les médicaments importants pour le pronostic ne doivent pas être arrêtés, mais tout au plus réduits si nécessaire. Les patients âgés tolèrent en général bien les bêtabloquants, malgré les réticences souvent émises. En outre, il ne faut pas s'abstenir d'augmenter le traitement en présence d'une tension systolique inférieure à 100 mm Hg, pour autant que le patient le tolère bien subjectivement. Pour améliorer la symptomatologie chez les patients âgés, il est également possible d'utiliser des *diurétiques*, et éventuellement des dérivés nitrés, alors que la *digoxine* (attention au surdosage de digoxine!) n'est que rarement utilisée, sauf en présence d'une fibrillation auriculaire. Les schémas de prise simples sont importants, ils peuvent être réalisés surtout avec des médicaments en prise journalière unique (donc médicaments à longue demi-vie), ce qui est particulièrement vrai pour les «médicaments importants pour le pronostic». Les médicaments qui doivent souvent être adaptés en fonction de la symptomatologie (dont surtout les diurétiques) ne doivent pas se donner sous forme d'associations fixes [2].

Les schémas de traitement de l'insuffisance cardiaque qui sont recommandés actuellement chez la personne âgée donnent des résultats très encourageants, parce qu'ils réduisent les symptômes en phase aiguë, améliorent l'état fonctionnel et retardent la mortalité tout en maintenant la qualité de vie. Plusieurs précautions sont cependant de mise pour éviter les effets indésirables du traitement et, en règle générale, après la phase aiguë, le traitement de fond est instauré très progressivement.

Dans la **phase aiguë de l'insuffisance cardiaque systolique et diastolique**, le traitement médicamenteux vise d'abord à *réduire la surcharge (diurétiques)*, à *contrôler les symptômes pénibles (morphine)*, à *lutter contre la congestion (dérivés nitrés)* et à *contrôler le rythme cardiaque (digitaliques)*. Le traitement symptomatique visant à réduire la congestion pulmonaire et périphérique améliore rapidement le confort du patient en réduisant la dyspnée et en faisant progressivement disparaître les œdèmes. On observe des améliorations fonctionnelles remarquables après des déplétions portant parfois sur plusieurs kilos de rétention hydrosodée. Les diurétiques de l'anse doivent être prescrits à dose suffisante qu'il ne faut pas hésiter à augmenter s'il n'y a pas de réponse en début de traitement. Ces traitements spécifiques

de l'insuffisance cardiaque en compensation aiguë sont évidemment associés au contrôle des facteurs précipitant et de la cardiopathie causale.

En ce qui concerne le traitement médicamenteux à la **phase chronique de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique** en phase chronique, les évidences actuelles préconisent une association de plusieurs médicaments dont les bénéfices sont cumulatifs et ont introduits l'un après l'autre et chaque fois par paliers en commençant par des doses ables. Il s'agit, dans l'ordre, d'abord d'un *IECA (ou ARA-II)*, ensuite d'un *β-bloquant*, puis d'un *diurétique (un bloquant de récepteurs de l'aldostérone est préférable)*. À chaque étape, le choix doit être balancé en fonction des contre-indications et des caractéristiques physiologiques (fonction rénale) du patient.

L'insuffisance cardiaque diastolique la phase chronique, particulièrement fréquente chez les patients âgés, pose un problème particulier. Son étiologie n'est pas attribuable seulement à une cardiopathie hypertensive, mais aussi au «cœur de la personne âgée», car le vieillissement en soi peut être en cause dans des défauts de la relaxation.

Dans ce trouble fonctionnel diastolique, le remplissage ventriculaire est compromis. La fraction d'éjection est conservée. Les oreillettes sont dilatées, ce qui explique encore la coïncidence avec la fibrillation auriculaire. Chez les patients ayant besoin, en raison de leur dysfonction diastolique, de la contraction auriculaire pour le remplissage des ventricules (patients ayant un trouble dit de relaxation, contrairement à la restriction), la décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque peut se produire plus facilement lors du déclenchement d'une fibrillation auriculaire.

De plus, l'incidence de la fibrillation auriculaire augmente en même temps que l'insuffisance cardiaque évolue: env. 4% chez les insuffisants cardiaques NYHA cl. f. I-II et 50% chez ceux NYHA cl. f. IV. Bien que toutes les études n'en arrivent pas aux mêmes résultats, nous avons actuellement des raisons de supposer que la fibrillation auriculaire est un prédicteur de mauvais pronostic (risque relatif 1,34). La diminution de la contraction auriculaire pose problème au remplissage du ventricule, tout comme la cardiomyopathie induite par la tachycardie. La progression de ce trouble fonctionnel peut être freinée par le contrôle du rythme. L'étude AFFIRM [4] a montré qu'une cardioversion en vue de rétablir le rythme sinusal ne procurait aucun avantage sur le contrôle du rythme et de l'*anticoagulation*. Il n'est pas encore possible de dire à l'ensemble si ces résultats peuvent être appliqués aux insuffisants cardiaques, et surtout les

patients âgés. En attendant une preuve formelle, les deux options thérapeutiques que sont *le contrôle du rythme* et la *cardioversion* sont correctes. Dans ce collectif particulier, la cardioversion est indiquée pour des raisons physiopathologiques, et il faut l'encourager. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque diastolique est très difficile à poser du fait que ses symptômes sont les mêmes mais sans cardiomégalie. L'échocardiographie a un rôle extrêmement important à jouer dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque diastolique de la personne âgée. Cet examen permet de faire un diagnostic différentiel ciblé même chez des patients très âgés, ce qui a des implications thérapeutiques considérables. En cas de dysfonction diastolique, le ventricule gauche a besoin de pressions de remplissage relativement élevées pour se remplir pendant la diastole (relation de Starling). A priori, et même si les études qui le prouvent ne sont pas encore suffisantes, ce type d'insuffisance cardiaque bénéficie des mêmes traitements que la forme systolique. Cependant, les inotropes ne se justifient guère, sauf pour ralentir la fréquence cardiaque. Il importe aussi dans cette forme de réduire à la phase chronique l'usage des *diurétiques* et des *dérivés nitrés*, dans la mesure où une réduction trop importante de la précharge peut compromettre davantage le remplissage d'un ventricule gauche dont la principale déficience est une distensibilité réduite lors du remplissage [8].

Considération générales et particulier sur la thérapeutique

Une attitude positive à l'égard des médicaments qui ont prouvé leur efficacité donne de meilleures chances d'aboutir à un traitement optimal, tandis qu'une attitude trop prudente risque de priver le patient de réelle possibilité d'amélioration. Les IECA ou les ARA –II ont démontré leur efficacité et leur effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité chez les patients âgés également. Leur tolérance est bonne et les effets secondaires ne sont pas plus fréquents pour autant que l'on respecte les dosages et que l'on tienne compte de la fonction rénale. La démonstration plus récente d'un effet protecteur supplémentaire apporté par le carvedilol et le bisoprolol s'applique également aux patients âgés [13]. En effet, plusieurs méta-analyses confirment que cette association bénéficie au moins autant aux patients âgés insuffisants cardiaques qu'aux plus jeunes. Enfin, l'addition de spironolactone se justifie également dans la mesure où ses effets sur la mortalité globale, la mortalité cardiaque, les hospitalisations cardiaques restent tout aussi significatifs (réduction de 30 à 35%) que chez les patients plus jeunes. Associée au traitement de base, la *spironolactone* augmente le taux de survie parmi les insuffisants cardiaques. *Les doses administrées ne*

peuvent cependant pas passer 25 mg/jour, seuil au-delà duquel apparaît un risque d'hyperkaliémie, en l'absence de bénéfice clinique supplémentaire. Il est indispensable de respecter deux conditions importantes pour éviter l'hyperkaliémie: en association aux IEC et diurétiques de l'anse, le dosage de spironolactone ne doit pas dépasser 12,5 à 25 mg/j; l'association doit être évitée en cas d'altération franche de la fonction rénale.

L'association d'un diurétique et d'un IECA donne les meilleurs résultats à la fois pour le contrôle des symptômes et en termes de survie. Les IECA peuvent aggraver une insuffisance rénale (sténose de l'artère rénale ou en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS). Les IECA doivent être introduites à doses progressives en surveillant la fonction rénale et l'ionogramme, et en visant le dosage maximal recommandé. En cas d'intolérance des IECA, leur remplacement par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, apporte globalement un bénéfice comparable. L'étude des effets comparatifs de ces substances sur des sous-groupes de patients apporte des nuances qui sont en cours d'évaluation.

Dérivés nitrés sont efficaces sur la symptomatologie en phase aiguë et comme traitement de l'insuffisance coronaire en phase chronique. L'association de nitrates et d'hydralazine améliore le taux de survie chez les patients atteints d'un dysfonctionnement systolique et intolérants aux IECA.

Les digitaliques ne sont plus le premier choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. En cas de fibrillation auriculaire avec augmentation du rythme cardiaque, ainsi que chez les patients présentant un déficit de la fonction systolique et déjà traités par diurétiques et IECA, leur utilisation est justifiée. Par contre, lorsque la fraction d'éjection est normale, la digoxine est inutile et peut même être dangereuse en cas de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Les β -bloquants sont sous-utilisés chez la personne âgée. Pourtant, l'effet favorable de leur adjonction au traitement classique en cas d'altération systolique est bien démontré, en particulier après un infarctus du myocarde. Le ralentissement du rythme cardiaque induit par ces médicaments peut avoir un effet favorable sur le dysfonctionnement diastolique. Leur utilisation doit se faire à de petites doses chez l'insuffisant cardiaque âgé. *Les antagonistes calciques* peuvent être, eux aussi, utiles dans le traitement de l'insuffisance diastolique, de par leur effet ralentisseur sur le rythme cardiaque.

La première précaution concerne la prise de diurétiques au long cours (figure). Un traitement diurétique prolongé au décours d'un épisode congestif

peut entraîner une *hypovolémie* qui diminue le débit cardiaque et provoquer l'apparition d'un tableau d'insuffisance cardiaque « asthénique » : le malade se sent fatigué, incapable de bouger mais il n'est pas essoufflé. À l'examen, il est pâle, la tension artérielle est basse, mais il n'existe aucun signe clinique d'IC. Il convient donc, au décours d'un épisode congestif, de réduire, voire d'arrêter, les diurétiques. L'existence **d'une insuffisance rénale** constitue un puissant facteur pronostique. On parle d'insuffisance rénale chronique (IRC) si la filtration glomérulaire est inférieure à 60 ml/min/1,73 m² pendant une période supérieure à 3 mois. Selon l'étude NHANES III, 25,5% de personnes âgées de plus de 70 ans ont une clairance de créatinine (estimée par MDRD) inférieure à 60 ml/min. Pour ses patients le traitement par les IECA doit être débuté à faible dose et augmente par paliers de 4 semaines. En cas d'augmentation de 30% de la créatinine, il est nécessaire d'arrêter les IECA et de rechercher une sténose des artériels rénales. Devant la persistance d'une protéinurie supérieure à 0,5 g/jour on peut augmenter la posologie d'IECA ou les associer aux sartans. En cas de diabète non insulino-dépendant on peut commencer le traitement par sartans. Les autres mesures de la néphroprotection relèvent de la prévention cardiovasculaire (traitement d'une hyperlipidémie, arrêt du tabac, diminution du poids), correction d'anémie (hémoglobine >11g/dl), l'acidose métabolique (HCO₃-entre 23 et 27 mmol/l), réévaluation régulièrement le traitement associant des médicaments néphrotoxiques [20].

Les problèmes de compliance sont très fréquents chez les patients âgés, et ceci pour plusieurs raisons: avec leur multimorbidité, ces patients ont souvent une longue liste de médicaments à prendre. Plus ces médicaments sont nombreux et plus le schéma posologique est compliqué, moins la compliance est bonne. Il faut franchir cette barrière par une communication franche et ouverte. Il s'agit de discuter avec le patient de l'importance du traitement à vie par ces médicaments. L'utilisation de piluliers peut améliorer la compliance. Un réseau d'infirmières spécialisées dans l'insuffisance cardiaque en ambulatoire peut également améliorer la compliance et contribuer à renforcer la prise en charge ambulatoire rapprochée par les soignants et les médecins traitants, et diminuer du même fait les hospitalisations coûteuses. Des études sont en cours en Suisse à ce propos. Les médecins doivent non seulement établir des plans thérapeutiques les plus simples possibles, mais aussi réduire à un minimum les *interactions* entre les médicaments. Les effets indésirables de ces interactions sont un motif fréquent, et généralement évitable, de mauvaise compliance.

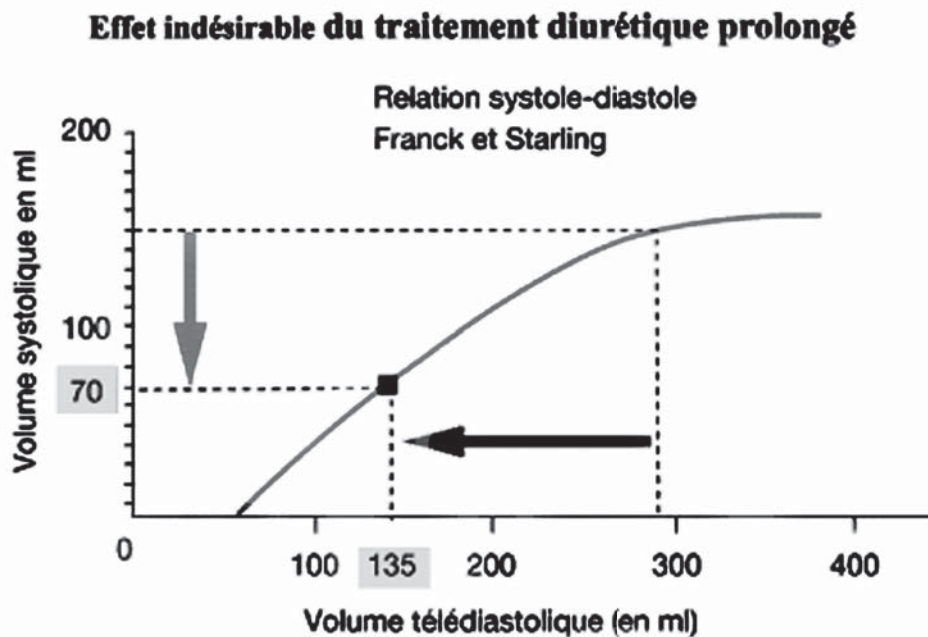
Il faut bien souligner ici le mécanisme d'action négatif des antirhumatismaux non stéroïdiens sur l'insuffisance cardiaque. Ils provoquent une rétention hydrosaline et aggravent de ce fait l'insuffisance cardiaque [11]. Ils diminuent en outre la perfusion rénale et peuvent mener à une décompensation d'une insuffisance rénale sous-jacente. Quelque 20% des décompensations aiguës motivant une hospitalisation sont imputables à la prise d'ARNS [12]. Cela est également vrai pour les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. *Les effets secondaires* doivent être recherchés à chaque consultation, avec une anamnèse de vertiges et de nausée. La mesure de la tension artérielle en position couchée et debout permet d'exclure une hypotension orthostatique. Une gynécomastie peut être un effet indésirable d'un traitement de spironolactone. L'éplérénone pourra devenir une alternative thérapeutique pour ces patients. Les contrôles réguliers des paramètres rénaux et des électrolytes sont essentiels. Une augmentation de la créatinine de plus de 30% après la mise en route d'un traitement par un inhibiteur de l'IECA doit en faire diminuer la dose.

Le collectif des patients âgés a été peu étudié en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque. Il y a peu de preuves formelles, bien que la morbidité et la mortalité de ces patients soient élevées. Il y a de même très peu d'études importantes sur la dysfonction diastolique, permettant de donner des recommandations thérapeutiques claires pour les patients âgés.

Il serait utile que les futures études chez les personnes âgées ne s'intéressent pas seulement à la prolongation de la vie, mais plutôt à la qualité de vie. Tel est le but d'une étude multicentrique suisse qui vient de commencer: *Trial of Intensified vs Standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF)*, coordonnées par Bâle. Elle compare un traitement intensifié en fonction du BNP à un traitement conventionnel, axé sur les symptômes, chez des patients de plus de 75 ans. Elle le compare aux résultats de patients de 60 à 74 ans. Elle s'intéresse notamment à la tolérance des schémas thérapeutiques, aux hospitalisations nécessaires, à la qualité de vie et au rapport coût-efficacité, en portant une attention particulière à la dysfonction diastolique. Cette étude, et des études semblables, visent à améliorer les connaissances sur le traitement des insuffisants cardiaques âgés.

Autres traitements

Les insuffisances cardiaques sévères (stade III-IV) présentant un trouble conducteur intraventriculaire (QRS > 135 ms) associé à une asynergie de contraction intraventriculaire gauche peuvent tirer



Figure

un bénéfice fonctionnel et hémodynamique d'une **stimulation synchronisée** bi-ventriculaire asservie à l'oreillette, grâce à la mise en place de 3 sondes de stimulation, l'une ventriculaire droite, l'autre au niveau d'une veine latérale du ventricule gauche par voie rétrograde au niveau du sinus coronaire et de la dernière dans l'oreillette droite. Récemment, une diminution de la mortalité a été démontrée sous l'effet de cette stimulation triple chambre par l'étude CARE-HF. En post infarctus du myocarde, en présence d'une altération sévère de la fonction ventriculaire gauche, l'étude MADIT II a démontré en effet que la mise en place d'un **défibrillateur implantable** réduisait la mortalité [1].

Suivi-à-domicile.

Les réadmissions précoces à l'hôpital sont fréquentes chez les insuffisants cardiaques âgés et dues souvent à une mauvaise compliance au traitement. Il a été démontré qu'un modèle de préparation de la sortie d'hôpital qui s'enchaîne avec un suivi global à domicile améliore la qualité de vie du patient et prévient les réhospitalisations. Ce modèle, basé sur les bonnes pratiques de médecine générale, demande un suivi très régulier à domicile associé à une éducation du patient et des soignants qui l'entourent.

Quintessence

Il n'y a pas de recette thérapeutique spécifique aux patients âgés qui doivent bénéficier des meilleurs schémas thérapeutiques recommandés. Les recommandations thérapeutiques sont les mêmes que celles pour les patients plus jeunes, ce qui n'est cependant pas le cas de la tolérance aux médicaments et de leurs interactions.

Il est utile de distinguer une forme diastolique qui bénéficie du traitement classique en phase aiguë, mais demande le maintien d'une précharge suffisante en phase chronique.

Les précautions quant aux dosages sont de rigueur, en particulier pour la spironolactone, l'éplérénone associée aux IECA et en cas d'insuffisants rénale.

La compliance est généralement moins bonne, ce qui fait que le traitement doit être adapté de cas en cas.

Le contrôle du poids journalier est le plus important contrôle du traitement.

Le suivi régulier des patients âgés traités pour insuffisance cardiaque et leur éducation à une bonne observance thérapeutique garantissent une bonne qualité de vie et préviennent les hospitalisations.

Enfin, les facteurs précipitant de l'IC peuvent évites, lorsqu'ils apparaissent être traités de façon prioritaire

Références

1. Anthony S.L. Tang, M.D., George A. Wells, Ph.D., Mario Talajic, M.D. et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 363: 2385-2395. 2010.
2. Bossenbroek K, Mounsey A.L, More help for patients with less severe heart failure *JFP.* August 2011, Vol. 60, No. 08: 482-484.
3. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N. Engl. J. Med.*; 358: 2148- 59. 2008.
4. Di Serio F. et al. Analytical evaluation of the Dade Behring Dimension RxL automated N-Terminal proBNP (NT-proBNP) method and comparison with the Roche Elecsys., *Clin. Chem. Lab. Med.*, 43(11), 1263-1273. 2005.

5. Fang J., Mensah G.A., Croft J.B., et al. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J. Am. Coll. Cardiol.*; 52: 428–434. 2008.
6. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*; 119: 391-479. 2009.
7. Giamouzis G., Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V., et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: Risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J. Card. Fai.*; 17: 54–75. 2011.
8. Gregg C., Fonarow, M.D. Comparative effectiveness of diuretic regimens. *N. Engl. J. Med*; 364:877-878. 2011.
9. Januzzi J.L., et al. The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur. Heart/ J.*, 27, 330-337. 2006.
10. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E., et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 119: 1977–2016. 2009. 2004.
11. O'Connor C.M. The new heart failure guidelines: strategies for implementation. *Am. Heart J.* 153: 2-5. 2007.
12. Remme W.J., Swedberg G. K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 22 (17), 1527-1560. 2001.
13. Richards A.M. B-type natriuretic peptide-guided therapy for chronic heart failure reduces all-cause mortality compared with usual care but does not affect all-cause hospitalisation or survival free of hospitalisation. *Evid. Based Med.* 15:137-8. 2010.

INFARCTUL MIOCARDIC: CUM S-A AJUNS LA O NOUĂ DEFINIȚIE?

Grosu Aurel – doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Institutul de Cardiologie

grosuaa@gmail.com

Rezumat

S-au scurs 100 de ani de când James B. Herrick a publicat prima descriere a infarctului miocardic (IM) stabilind legătura dintre prezentarea clinică a IM și tromboza coronariană, drept cauză a acestui proces. Este un prilej pentru a trece în revistă etapele de acumulare a cunoștințelor despre mecanisme fiziopatologice ale IM, evoluția abordărilor diagnostice și terapeutice a acestei patologii pe parcursul unui secol. Constatăm că și până în prezent IM continuă să rămână una din cauzele principale de deces cardiovascular.

Summary: Myocardial infarction we Get to new definition

A century has passed since James B. Herrick published the first description of myocardial infarction link the clinical presentation of myocardial infarction and coronary thrombosis as a cause of this process. This review presents the stages of accumulation of knowledge about the pathophysiological mechanisms of myocardial infarction, the development of diagnostic and therapeutic approaches to this disease over a century. Myocardial infarction until now has remained one of the main causes of cardiovascular death.

Резюме: Инфаркт миокарда: новое универсальное определение

Прошло столетие с тех пор как Джеймс Херрик опубликовал первое описание инфаркта миокарда установив четкую связь между клинической картиной инфаркта миокарда и наличием коронарного тромбоза как причина этого процесса. В этой публикации рассматриваются основные этапы накопления знаний о патофизиологических механизмах инфаркта миокарда, развития диагностических и терапевтических подходов этого заболевания на протяжении одного века. Отметим, что до настоящего времени инфаркт миокарда остается одной из основных причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Prima descriere detaliată a infarctului miocardic (IM) este atribuită celebrului internist american James B.Herrick și a fost publicată în revista *JAMA*, în anul 1912. În baza examinării clinice și morfopatologice autorul a stabilit legătura dintre manifestările clinice ale IM și ocluzia unei artere coronare prin tromboză.

De la acel moment, IM se diagnostica tot mai frecvent fiind considerat una dintre cauzele importante de deces în populație [1, 2]. În 1920, Harold Pardee a publicat prima electrocardiogramă înregistrată la un pacient cu infarct miocardic acut, identificând modificările electrocardiografice ale ocluziei coronarie-

ne acute, care ulterior au fost acceptate drept criterii grafice pentru diagnosticarea infarctului miocardic. În această comunicare pentru prima dată a fost descrisă supradenivelarea segmentului ST în infarctul miocardic acut. La începutul anilor treizeci, Charles Wolferth and Francis Wood au implementat utilizarea clinică a derivațiilor precordiale în IM, iar Frank Wilson a introdus derivațiile unipolare [3].

Conduita terapeutică la această etapă prevedea examinări clinice repetate, înregistrarea ECG, îndeosebi în primele zile ale bolii. Radiografia cutiei toracice se efectua 1-2 ori pe săptămână. Evidențierea anumitor semne și simptome permiteau medicului să estimeze evoluția bolii și prognosticul. Tratamentul includea un regim strict la pat cu administrarea terapiei sedative, oxigenului. În insuficiența cardiacă erau prescrise digitalice, iar la apariția extrasistoliei ventriculare se indica chinidina. Durata aflării bolnavului în staționar, de obicei, era de 5-6 săptămâni. Subiectul central al discuțiilor la această etapă rămânea durata imobilizării bolnavului, care varia de la o săptămână până la 2-3 săptămâni din momentul spitalizării [4].

Un impact relevant în tratamentul IM la avut descoperirea medicamentelor cu acțiune anticoagulantă în special cumarină (anul 1946) și heparină (anul 1959). Aceste remedii, fiind incluse în schemele de tratament a infarctului miocardic, au contribuit la îmbunătățirea rezultatelor îngrijirii medicale în perioada respectivă prin scăderea ratei de mortalitate [1, 5].

Se observa totuși o divergență de opinii asupra indicațiilor de prescriere a anticoagulantelor, predestinate prevenirii tromboemboliei arterei pulmonare (una din complicațiile frecvente ale repausului la pat). Letalitatea spitalicească atingea 30%, iar după externare majoritatea bolnavilor nu-și reluau activitatea profesională. Circa 15% din ei decedau pe parcursul primului an după debutul infarctului miocardic [1, 4, 6].

În această perioadă s-au inițiat studii ample epidemiologice privitor la incidența factorilor de risc, ce asociau IM. Este remarcabil că în 1948, au fost raportate și primele date obținute în studiul Framingham referitor la factorii comuni care contribuie la dezvoltarea bolilor cardiovasculare familiare. Îar în anii '50 au fost date publicității numeroase, studii clinice care au analizat nivelul lipidelor și lipoproteinelor în sânge la bolnavii cu IM, au fost evaluați unii biomarkeri (în special transaminazele), în calitate de teste pentru diagnosticarea și aprecierea prognosticului IM [1, 5, 6].

Situația s-a schimbat esențial la începutul anilor '60, odată cu organizarea în spitale a unităților de îngrijire a coronarienelor. S-au perfecționat metodele

de resuscitare cardiopulmonară, au fost create echipe de medici instruiți și antrenați pentru efectuarea complexului de măsuri terapeutice cu aplicare rapidă. Dotarea tehnică cuprindea sisteme de monitorizare ECG și hemodinamică, aparatură de conversie electrică a aritmiilor, de electrostimulare cardiacă artificială temporară, de asistare respiratorie.

De la momentul când James Herrick pentru prima dată a sugerat că dezvoltarea infarctului miocardic este cauzată de formarea trombilor în artera coronară au urmat 68 de ani de controverse subiectul cărora era semnificația trombozei coronariene în geneza IM. În 1980, DeWood și coaut. au raportat despre prezența trombilor în artera coronariană „vinovată” pentru infarct la circa 90% dintre pacienții supuși intervenției chirurgicale în primele ore de la debutul infarctului miocardic acut. Astfel a devenit clar că obiectivul terapeutic important în managementul IM acut este restabilirea precoce a perfuziei prin artera blocată „vinovată” de infarct [7].

Prima utilizare a terapiei trombolitice la pacienții cu infarct miocardic acut a fost raportată de A.Fletcher și coaut. în 1958. Este de remarcă și studiul realizat de E.Chazov (1969), care a administrat streptokinază intracoronar, ca o modalitate de tratament al infarctului miocardic acut. În anii 1960 - 1970, au fost realizate 24 de studii, ce au înrolat peste 200 000 de pacienți, având ca scop evaluarea eficacității streptokinazei administrate intravenos în IM acut [8, 9]. Astfel streptokinaza și alți agenți trombolitici noi, în asociere cu remediile antiplachetare și antitrombotice devin acceptate în tratamentul IM acut.

În 1961, James Black a descoperit propranololul, reprezentant al unei clase noi de medicamente numite blocante ale receptorilor beta-adrenergice, tot mai larg utilizate în tratamentul IM. În 1971, farmacologul John Vane, a dezvoltat efectul antiplachetar al aspirinei manifestat prin inhibarea producerii prostaglandinei și tromboxanului. Aceste realizări au îmbunătățit semnificativ tratamentul IM, iar după finisarea studiului ISIS-2, aspirina a devenit un remediu de primă linie în tratamentul IM [1, 10].

În aceeași perioadă de timp s-au început cercetări în elaborarea medicamentelor cu efect de inhibare a enzimei de conversie a angiotenzinei (IEC), care s-au dovedit a fi un instrument esențial în prevenirea remodelării ventriculare post-infarct și prevenirii dezvoltării insuficienței cardiace. Totodată, tratamentul de bază în faza acută a infarctului miocardic rămânea tromboliza în faza precoce și repausul la pat [1, 4, 6].

Rezultatul acestor realizări a fost spectaculos, demonstrând o reducere a letalității spitalicești cu circa 50%. În același timp, în infarctele miocardice vaste

rata complicațiilor tardive, în special a insuficienței cardiace și a tulburărilor de ritm, rămânea neschimbată. Prin urmare, atât mortalitatea generală cât și gradul de invalidizare al bolnavilor după infarctul miocardic, se mențineau înalte [4].

Odată cu progresele remarcabile obținute în dezvoltarea terapiei medicamentoase, au apărut relatări promițătoare despre posibilitatea aplicării metodelor chirurgicale în tratamentul cardiopatiei ischemice inclusiv IM. Astfel în 1967 Christiaan Barnard a efectuat cu succes primul transplant de cord la om demonstrând fezabilitatea acestei metode. De asemenea, la sfârșitul anilor '60, Favaloro R. a descris tehnica de revascularizare chirurgicală prin șuntarea arterelor coronariene. Această nouă tehnică chirurgicală a contribuit atât la creșterea calității cât și a speranței de viață a pacienților coronarieni [11, 12].

În 1960, Dreyfus J. și coaut. au demonstrat creșterea nivelului circulant al creatinkinazei (CK) la pacienții cu IM, iar în 1966, van der Ween K. a arătat că CK-MB are un conținut mai abundent în miocard față de mușchii scheletali fiind astfel un biomarker mai specific al afectării miocardice. La scurt timp când metoda de măsurare a creatinkinazei-MB devine fiabilă și disponibilă în practica clinică, aceasta înlocuiește rapid CK totală, devenind standardul de aur în diagnosticarea precoce și mult mai specifică a IM acut [4, 5].

Începând cu anii 1980, laboratorul de cateterism cardiac devine veriga cea mai importantă în care se realizează inovații remarcabile. Cu siguranță se poate afirma că cardiologia intervențională a devenit parte componentă notabilă a cardiologiei clinice numai după efectuarea și descrierea de către cardiologul german Andreas Roland Grüntzig a primei angioplastii coronariene transluminale percutanate (PTCA). Într-o perioadă scurtă de tip această metodă a fost preluată și implementată în spitale din întreaga lume. După mai multe studii comparative cu alte metode de tratament, angioplastia coronariană primară devine procedura de elecție în faza acută a infarctului de miocard [13, 14, 15].

Anii 1990 au adus noi realizări în intervențiile coronariene percutanate (PTCA), în special la etapa inițială prin implementarea stenturilor coronariene metalice, iar mai târziu a stenturilor acoperite cu substanțe imunosupresorii pentru reducerea complicațiilor de restenoză.

O altă realizare valoroasă la această etapă, reieșită din progresele tehnologiilor înalte, a fost elaborarea și implementarea în practica clinică a defibrilatorului cardioverter implantabil automat, dezvoltat de Mirowski M. și coaut. predestinate pentru convertirea aritmiilor maligne post-infarct [16].

Realizările cele mai recente obținute la această etapă, considerate fundamentale în stabilirea diagnosticului de infarct miocardic sunt implementarea biomarkerilor noi, nonenzimatici. Cummins B. și coaut. în 1987 și Katus H. și coaut. în 1989, respectiv, au raportat despre posibilitatea de măsurare prin teste radioimunologice a nivelului troponinei I și detectarea troponinei T prin teste imunoenzimatică [17, 18]. Aceste informații apărute în premieră au impulsionat continuarea cercetărilor în această direcție sub cele mai diverse aspecte fiziopatologice, metodologice și clinice. Impactul cercetărilor clinice ale troponinei cardiace (cTn) a fost resimțit foarte rapid, deoarece cTns s-a dovedit a fi un biomarker ideal pentru detectarea leziunilor miocardice. Troponinele cardiace au o sensibilitate diagnostică foarte înaltă iar existența atât a fracțiunilor cu eliberare rapidă și lentă permite diagnosticarea leziunii miocardice de la câteva ore până la 2 săptămâni după un infarct. Acestea au de asemenea, specificitate diagnostică înaltă deoarece sunt prezente numai în țesutul cardiac, cu excepția unor condiții rare. În plus, cTns sunt extrem de utile din punct de vedere clinic pentru monitorizarea pacienților și stratificarea riscului (determinarea indicațiilor pentru PTCA primară), întrucât există metode simple automate disponibile pentru măsurători rapide repetate.

În anul 2000 a fost elaborat un document de consens pentru o nouă definiție a IM [19], iar în 2007 s-a propus definiția universală a infarctului miocardic, în care Tns este recomandată drept biomarkerul de elecție în diagnosticarea IM. Conform consensului internațional, diagnosticul de infarct miocardic, se bazează în principal pe creșterea troponinei peste percentila a 99-a și pe variabilitatea ei în timp. În definiția universală a infarctului de miocard se recomandă utilizarea troponinelor înalt sensibile (hsTn) care amplifică rata de detecție a sindroamelor coronariene acute. Cu toate că protocolul de evaluare a fost ameliorat, dezavantajul a constat în scăderea concomitentă a specificității, care a condus la creșterea substanțială a numărului de pacienți cu durere toracică și nivel crescut al troponinei, evaluați în departamentul de urgență. Drept soluție a fost propusă analiza în dinamică a hsTn, fie izolată, fie în combinație cu alți markeri de diagnostic al leziunilor cardiace. La pacienții cu suspiciune de sindrom coronarian acut, determinarea seriată a hsTnI sau a cTnI, la admitere și ulterior la 3 ore, face posibilă atât excluderea infarctului miocardic, cât și diagnosticarea precoce în cazul modificărilor dinamice ale enzimelor.

Definiția universală a infarctului miocardic clasifică infarctul miocardic în cinci tipuri principale: [20].

Tipul 1 - infarct miocardic spontan asociat ischemiei din cauza unui eveniment coronarian primar, cum ar fi de exemplu: erodarea plăcii și / sau de rup-tură, fisurare sau disecția ei.

Tipul 2 - infarct miocardic secundar ischemiei ca urmare a necesarului crescut de oxigen sau de aportul scăzut (insuficient), ca de exemplu: spasmul corona-rian, embolism coronarian, anemie, aritmie, hipertensiune sau hipotensiune arterială.

Tipul 3 - moarte cardiacă subită, incluzând stopul cardiac, de multe ori însoțită de simptome sugestive de ischemie miocardică, însoțită de supradenivelare recentă de segment ST (pe EKG), sau BRS nou apărut, respectiv probe de tromboză proaspăt într-o arteră coronariană depistată de angiografie și / sau la autopsie, dar decesul producându-se înainte de prelevarea probelor de sânge, sau înainte de apariția biomarkerilor cardiaci pentru sânge.

Tipul 4 - asociată cu angioplastie coronariană sau stenturi: Tip 4a - infarct miocardic asociat cu PTCA.

Tip 4b - infarct miocardic asociat cu tromboză de stent, documentate de angiografie sau la autopsie.

Tip 5 - infarct miocardic asociat cu bypass coronarian.

Experții consideră că modificarea definiției infarctului miocardic va avea un impact substanțial asupra identificării, prevenției și tratamentului acestei boli cardiovasculare la nivel global. Se conștientizează faptul că noua definiție va modifica datele epidemiologice referitoare la incidență și prevalență IM în țările în curs de dezvoltare. Este esențial, însă, ca decalajul între progresele terapeutice și diagnostice să fie abordat prin prisma extinderii acestei boli cardiovasculare.

Electrocardiografia, de asemenea, are un rol important în clasificarea IM acut și în luarea deciziilor pentru cel mai bun management. Actualmente ECG permite distribuirea pacienților cu MI în două grupuri: **cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI)** [21, 22]. În grupul STEMI de obicei artera coronariană este ocluzată complet cauzând întreruperea inopinată a circulației într-o anumită zonă a miocardului, care anterior a fost relativ sau complet lipsită de ischemie. În această situație, dacă ocluzia nu este eliminată există un risc iminent de necroză miocardică. Grupul STEMI include toate cazurile cu supradenivelare de segment ST sau echivalent.

Pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) au de obicei artera coronariană ocluzată parțial, sau în cazul când aceasta este blocată, în zona perfuzată totuși se menține un anumit flux sanguin prin intermediul circulației colaterale și/sau miocardul este preconditionat ischemic.

Prin urmare, în aceste condiții leziunea peretelui ventriculului stâng nu este transmurală. Deși riscul de necroză este vădit, totuși aceasta nu este iminentă și nu se dezvoltă atât de vertiginos. Grupul NSTEMI cuprinde toate variantele în care necroza subendocardică este dominantă, fără implicare transmurală, inclusiv subdenivelarea de segment ST cu sau fără unda T pozitivă; cu unde T aplatizate sau slab negative; modificări ale undei U, sau chiar ECG neschimbată. Deși ECG în 12 derivații a fost utilizată cu succes pe parcursul multor ani în trierea diagnostică și stratificarea riscului, sunt necesare cercetări ulterioare pentru o înțelegere mai profundă a corelațiilor fiziopatologice și modificările ECG, care sunt observate la acești pacienți.

Utilizarea altor tehnici imagistice în primul rând al ecocardiografiei, scintigrafiei cu izotopi, iar mai recent al tomografiei computerizate spirale și imagistice prin rezonanță magnetică (RMN) au permis evaluarea mai perfectă a caracteristicilor anatomice și funcționale ale ventriculului stâng, precum și evaluarea non-invazivă a arterelor coronariene. Este foarte probabil ca în viitorul apropiat valoarea tehnicilor imagistice moderne în diagnosticarea IM va crește considerabil.

Așa dar, în anii '80 asistența bolnavului cu infarct miocardic tot mai mult era bazată pe aplicarea rațională a principiilor fiziopatologice. Rezultatele clinice ale tratamentului infarctului miocardic erau în continuare ameliorate, letalitatea spitalicească s-a redus până la 10%. Repermeabilizarea cât mai rapidă a arterei coronare „vinovate” a sporit în mod semnificativ supraviețuirea pe termen scurt și la distanță. S-a conturat o tendință evidentă de reducere a riscului ulterior de dezvoltare a insuficienței cardiace și aritmiilor severe [21, 22].

De rutină au devenit testul cu efort, ecocardiografia, ventriculografia cu radioizotopi, scintigrafia miocardului în repaus și la efort fizic, ulterior coronoangiografia și revascularizarea miocardului. Se considera că majoritatea bolnavilor cu infarct miocardic necesită o examinare amplă și amănunțită prin aplicarea întregului arsenal de metode diagnostice enumerate. În îngrijirea bolnavului cu infarct miocardic erau implicați un număr impunător de personal medical. Costul tratamentului a crescut enorm, deși durata spitalizării s-a redus considerabil [4]. De exemplu, în infarctul de miocard necomplicat durata medie a spitalizării a scăzut de la 21 zile în 1971 până la 7 zile în 1990. Discuțiile asupra termenilor de spitalizare continuă. În mod ideal, bolnavul trebuie spitalizat atât timp cât beneficiile spitalizării justifică cheltuielile. Singurul criteriu rezonabil de a decide momentul oportun de externare este aprecierea riscului de moarte sau complicații severe [4, 6].

La începutul anilor '90 a apărut problema elaborării unor recomandări optime atât din punct de vedere al eficienței cât și costului, în acordarea asistenței medicale bolnavilor cu infarct miocardic. În consecință cardiologia modernă a intrat într-o etapă nouă, care poate fi numită “asistența cardiologică bazată pe dovezi” [21, 22].

Etapa implementării asistenței cardiologice bazate pe dovezi este determinată de 2 factori principali. Către anii '90 practic toți cliniciștii au recunoscut și au acceptat ideea că aplicarea metodelor de diagnosticare și tratament numai în baza experienței personale sau rezultatelor studiilor retrospective în cohorte este inadmisibilă, îndeosebi când este vorba de o boală atât de răspândită și bine studiată cum ar fi infarctul miocardic. În al doilea rând, s-a recunoscut și necesitatea unificării standardelor de acordare a asistenței medicale bolnavului cu infarct miocardic, care va lua în calcul și importanța costului tratamentului: costul trebuie redus prin aplicarea strictă numai a acelor metode de diagnosticare și tratament, impactul cărora asupra rezultatelor clinice este confirmat și dovedit prin studii clinice randomizate.

Conform recomandărilor acceptate de majoritatea cardiologilor date publicității în ghidurile respective (American College of Cardiology, American Heart Association 2012, European Society of Cardiology, 2012) actualmente indicațiile pentru aplicarea măsurilor terapeutice în infarctul miocardic sunt împărțite în 3 clase:

Clasa I - măsuri terapeutice cu eficiența evidentă, unanim acceptate.

Clasa II - măsuri terapeutice controversate:

A - coraportul evidențe/controverse este în favoarea utilității și eficienței aplicării.

B - utilitatea și eficiența aplicării nu au destule dovezi.

Clasa III - măsuri terapeutice eficiență cărora nu este demonstrată, iar aplicarea lor în unele cazuri poate fi dăunătoare.

Medicația de bază și procedeele curative, eficiența cărora în infarctul miocardic este confirmată prin dovezi, includ: **agenții trombolitici, aspirina, beta-blocanții, inhibitorii enzimelor de conversie, statinele, angioplastia coronariană primară, defibrilarea** [21, 22].

Desigur, că progresele cucerite la etapa tehnologiilor avansate, în noile condiții, vor fi păstrate și chiar sporite, fiind îndreptate spre intensificarea procesului curativ și reinsertiei sociale și profesionale rapide a bolnavului după infarctul de miocard.

Actualmente interes deosebit prezintă cercetările în domeniul regenerării miocardului, fie prin terapie celulară sau inginerie tisulară. Terapia cu celule

urmărește regenerescenta organului sau țesutului disfuncțional prin administrarea celulelor viabile. Conform acestui concept, obiectivul de bază include revascularizarea miocardică, diminuarea remodelării ventriculare, reducerea apoptozei cardiomiocitelor și ameliorarea funcției electromecanice [1, 2]. Tratamentele regenerative în cardiologie par a fi promițătoare, întrucât numeroase studii clinice la om demonstrează siguranța și eficiența lor incontestabilă. Rămân însă și multe probleme nesoluționate, cum ar fi tipul de celule (măduva osoasă, țesutul adipos derivate din celule progenitoare, iPS, celule progenitoare cardiace rezidente sau celule embrionare stem), calea de administrare (intramiocardială, transendocardială sau intracoronariană), precum și perioada optimă de infiltrare după IM. Sunt în desfășurare câteva studii multicentrice care posibil vor putea răspunde la unele întrebări aducând dovezi privitor la beneficiile acestor metode asupra parametrilor clinici și funcționali.

Ingineria tisulară este o altă opțiune terapeutică în restabilirea miocardului, studiată intens în ultimii ani. Provoacă în acest domeniu sunt enorme, inclusiv, alegerea optimă a sursei de celule, creșterea matricii de inginerie (biologice sau non-biologice; biocompatibile), racordarea funcției electromecanice a celulei, asigurarea funcției de contracție eficiente și stabile și vascularizării funcționale. Până când aceste procedee au fost testate în număr redus doar în experiment pe animale.

În final, poate fi notată și terapia genică, un domeniu multidisciplinar în curs de dezvoltare. Premizele terapiei genetice sunt bazate pe ideea corectării unor defecte genetice la nivelul moleculelor de ADN. Terapia genetică încearcă să găsească strategii viabile de livrare a genelor. Pentru a reuși acest lucru, s-au dezvoltat “vehicule” de livrare a genelor, așa numiții vectori, care încapsulează genele terapeutice, pentru a le livra în celule. Mulți dintre vectorii curenți folosiți sunt versiuni modificate ale unor viruși. Virușii modificați genetic nu pot să se înmulțească în pacient, dar au abilitatea de a livra materialul genetic. O altă strategie este bazată pe folosirea vectorilor non-virali în care complexe de ADN, proteice, sau lipide formează particule capabile să transfere gene. Au fost testate pe modele de animale mici și mari pe diferite căi de administrare și de vectori virali, cu rezultate încurajatoare. Studiile clinice preliminare efectuate prin livrarea AAV1-SERCA2 sau AD-HGF în perfuzie intracoronariană au demonstrat beneficii la pacienții cu insuficiență cardiacă severă [23].

În ciuda progreselor mari, care au fost realizate pe parcursul secolului trecut, în domeniul diagnosticării corecte, monitorizării, tratamentului, IM rămâne o boală severă. Deși în ultimii ani letalitatea spitali-

cească s-a redus cu aproape două treimi, mortalitatea globală prin infarct miocardic rămâne înaltă. Care sunt cauzele principale ale acestei situații? Un număr mare decedează prin moarte subită, survenită în afara instituțiilor medicale. Sunt reduse posibilitățile de asistență medicală în infarctele vaste complicate cu insuficiență cardiacă severă, rupturi de perete ventricular. Aplicarea metodelor de reperfuzie precoce a condus la o ameliorare evidentă a taratamentului în infarctul miocardic asociat cu elevația segmentului ST, dar mai modest a influențat prognosticul în infarctele întinse asociate cu subdenivelarea segmentului ST. O problemă majoră rămâne adresarea târzie a bolnavilor cu infarct miocardic acut. Nivelul redus de educație sanitară, necunoașterea de către populație a semnelor la debutul bolii se răsfrânge negativ asupra posibilității de prevenire a multor complicații severe. Se propun modalități de depistare a persoanelor cu risc sporit, care ignorează sau neglijează sănătatea, pentru ai antrena în cadrul unor programe educaționale, cu scopul modificării comportamentului.

Comunitatea științifică continuă să caute neconținut noi opțiuni terapeutice pentru a reduce în mod semnificativ dimensiunea cicatricei, precum și pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la nivel global.

Bibliografie

1. BRAUNWALD E. - Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed., W.B.Saunders Company, Philadelphia, 2012.
2. Gálvez-Montón Carolina. One hundred years of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012, 33, p.2888-2890.
3. Cooper J. "Electrocardiography 100 years ago. Origins, pioneers, and contributors". *N Engl J Med* 1986, 315 (7): 461-4.
4. Braunwald E., Antaman E.M. Evidence-based coronary care. *Ann Intern Med.*, 1997; 126; 551-3.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. Braunwald E., Isselbacher K.J., 18th ed., McGraw-Hill, New York, 2012.
6. Alpert S., Fracis G.S. Nandbook of Coronary Care, 4th ed., Brown and Company, 1993.
7. DeWood MA, Spores J, Notske R (1980). Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl. J. Med.* 303(16):897-902.
8. Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2004;2: 1867-70.
9. Simoons M. L., Serruys P. W., van den Brand M. et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1829-1832.
10. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1988; 6 (Suppl A):3A-13A.
11. Barnard C.N. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967;41:1271-1274.
12. Favaloro R.G. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-339.
13. Corday E., CORDAY S.R. Advances in Clinical Management of Acute Myocardial Infarction in the Past 25 Years. *JACC*, 1983: I: 126-32.
14. Grüntzig A., Schneider H.J. The percutaneous dilatation of chronic coronary stenoses-experiments and morphology. *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107:1588.
15. Hall D., Gruentzig A. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: current procedure and future direction. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:13-16.
16. Mirowski M., Reid P.R., Mower M.M., et al. Use of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in the treatment of malignant ventricular tachyarrhythmias. *Herz* 1984; 9:83-89.
17. Cummins B., Auckland M.L., Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *AmHeart J* 1987; 113:1333-1344.
18. Katus H.A., Remppis A., Looser S., Hallermeier K., Scheffold T., Kübler W. Enzyme linked immune assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21:1349-1353.
19. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-969.
20. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur.Heart J* 2012; 33:2551-2567.
21. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal* 2012; 33:2569-2619.
22. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2011) 32, 2999-3054.
23. Ishikawa K., Tilemann L., Fish K., Hajjar R.J. Gene delivery methods in cardiac gene therapy. *J Gene Med* 2011; 13:566-572.

SINDROM AORTIC ACUT: ASPECTE NOI A UNEI PROBLEME VECHI

Cuzor Tatiana – dr. în şt. med.

IMSP, Institutul de Cardiologie

tts64@yahoo.com, tel. 079528139

Rezumat

Termenul sindrom aortic acut (SAA), inventat de mai mulți ani în urmă, acum este recunoscut pe scară largă. Având în vedere noi descoperiri în patologia aortei și într-o eră când tehnicile magistice moderne sunt disponibile pe scară largă și managementul interventional de SAA este în creștere, unele aspecte morfologice și de diagnostic a patologiei aortice acută au fost examinate și actualizate. Acest articol oferă o prezentare nouă, cuprinzător de această patologie, diagnosticare, evoluția și managementul la pacienții cu SAA. Sindromul aortic acut prezintă o boală aortică des fatală mai frecvent la pacienții cu dureri acute în piept, recunoașterea promptă a patologiei date și alegerea la timp a tratamentului adecvat are o importanță deosebită.

Cuvinte-cheie: sindrom aortic acut, boala aortică

Summary: Acute aortic syndrome: the new aspects of the old problem

The term acute aortic syndrome (AAS), coined several years ago, is now widely recognised. In the light of new findings in aortic pathology and in an era when modern imaging techniques are widely available and interventional management of AAS is increasing, some morphological and diagnostic aspects of acute aortic pathology have been examined and the syndrome updated. This article provides a new, comprehensive overview of the pathology, diagnosis, evolution and management of patients with AAS. As acute aortic disease is the most common fatal condition in patients with chest pain, prompt recognition and treatment is of paramount importance.

Key words: acute aortic syndrome, the aortic disease.

Резюме: Острый аортальный синдром: новый взгляд на старую проблему

Термин “острый аортальный синдром”, введенный в терминологию много лет назад, вновь широко обсуждается в настоящее время. В свете новых открытий в области патологии аорты, в эру внедрения современных визуализирующих методик, расширяющихся возможностей хирургического лечения, некоторые морфологические и диагностические аспекты этой острой аортальной патологии были изучены заново и обновлены. Данная статья предлагает новый обобщающий взгляд на патогенез, диагностику, эволюцию и ведение пациентов с острым аортальным синдромом. Так как острая патология аорты часто является жизнеопасной для пациентов с острой болью в грудной клетке, своевременное распознавание симптомов данного заболевания и адекватное лечение имеет особую значимость.

Ключевые слова: острый аортальный синдром, патология аорты

Termenul sindrom aortic acut (SAA), inventat de mai mulți, acum este recunoscut pe scară largă. Prima dată acest termen a fost introdus în 2001 de către Bvan der Loo și I. Vilacosta și a cuprins disecția acută de aortă (DAA), hematoma intramural (HI) și ulcerul aortic penetrant (UAP). Recent, a fost descrisă celei de-a patra forme, care pot fi incluse în acest sindrom: disecția incompletă (DI).

Mecanismele fiziopatologice ale fiecărui component al SAA sunt diferite. Deși aceste patologii apar mai frecvent separat, la unii pacienți, una o poate preceda pe cealaltă, iar în alte cazuri, ele doar coexista. În prezent este cunoscut că hematoma intramural poate evolua într-o disecție aortică, ca multe cazuri de ulcer aortic sunt însoțite cu hemoragii intramurale și că, ocazional, ulcerul aortic poate acționa ca gaură de intrare a unei disecției de aortă. În plus a fost observat că unii pacienți cu SAA pot prezenta o ruptură a pere-

telui aortic fără disecție aortică mass-media (disecție incompletă) [1,2,3].

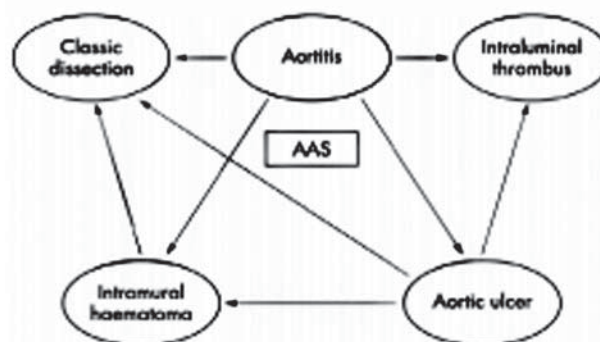


Figura 1. Sindroame aortice acute. Săgețile indică posibilă progresie a fiecărei leziuni aortice

În varianta clasică DAA începe printr-o lacerare intimă, care frecvent este cauzată de schimbări de-

generative chistice sau aterosclerotice ale stratului medial al aortei cu dezvoltarea ulterioară a necrozei stratului intimă-medial. Disecția mediei determină formarea unui lumen dublu, a flapului de disecție divizează lumenul aortei într-un lumen fals și unul adevărat. Datorită diferenței de presiune, lumenul adevărat este de obicei mai mic decât lumenul fals. Există mai multe porți de intrare la nivelul intimei, care creează comunicări între lumenul fals și cel adevărat la nivelul distal al aortei. Totuși, locul de comunicare nu este găsit întotdeauna, astfel că frecvent disecția pare să fie necomunicantă. Studiile efectuate în baza examenelor morfologice au identificat anevrisme disecante fără ruptură în 12% din totalul de 311 necropsii [3,6].

Propagarea disecției se poate produce într-o direcție anterogradă sau retrogradă, cu implicarea ramurilor aortei și apariția complicațiilor precum: sindromul de malperfuzie, tamponadă sau insuficiență valvulară aortică.

Un factor de risc important în dezvoltarea SAA îl reprezintă hipertensiunea arterială (HTA) moderată sau severă. HTA este cea mai frecventă comorbiditate asociată ulcerului aortic penetrant și hematomului aortic intramural.

Sindromul Marfan, Ehler-Danlos, ectazia anulo-aortică, valva aortală bicuspidia și istoricul familial de disecție de aortă sunt factori frecvent implicați în sindroamele aortice acute. Atât afecțiunile congenitale cât și cele dobândite vor altera integritatea intimei aortice. Mecanismele care slăbesc straturile mediei aortice vor determina creșterea stresului parietal și, ulterior, dilatarea și formarea anevrismului aortic, cu apariția hemoragiei intramurale, ulcerului aortic, a disecției de aortă sau a rupturii aortice [9,10].

Epidemiologia. Stabilirea incidenței DAA în populația generală este limitată. Studiile recente sugerează o incidență de 2,6-3,5 cazuri la 100 000 persoane/an. Într-un studiu ce a inclus 464 de pacienți (IRAD, 2004), două treimi erau bărbați, cu media de vârstă de 63 de ani. Deși femeile sunt mult mai puțin

afectate decât bărbații, vârsta medie a lor a fost mai mare - 67 de ani [9,10].

Sunt mulți factori de risc pentru disecția acută de aortă. Cel mai frecvent ar fi hipertensiunea arterială - 72%. Un istoric de ateroscleroză a fost identificat la 31% subiecți, iar cei cu intervenții cardiace au constituit 18%. Persoanele cu sindromul Marfan au alcătuit 4%, iar cele cu cauze iatrogene - 5%. Analiza indivizilor sub 40 de ani a relevat o scădere a prezentei hipertensiunii arteriale la 34% și o creștere a sindromului Marfan, valvei aortale bicuspidă aortice sau a intervențiilor cardiace anterioare [9].

Manifestări clinice. Manifestările clinice ale SAA sunt diverse, iar realizarea diagnosticului diferențial necesită un mare indice clinic de suspiciune. Pacienții cu DAA se prezintă tipic cu un debut brusc al unei dureri toracice severe, lancinante, acute care, iradiază sau nu, aceasta putând fi singura manifestare. Totuși, 4,5% dintre pacienții cu disecții la debut nu acuză nici un fel de durere [9, 15].

Durerea toracică este semnificativ mai des întâlnită în disecțiile de tip A (79% vs 63% în tipul B), în timp ce durerea de spate (64% vs 47%) sau durerea abdominală (43% vs 22%) sunt mult mai frecvente în tipul B de disecție aortică.

Sincopa este o altă manifestare a disecției acute de aortă, adesea indicând apariția complicațiilor: tamponada cardiacă, accident vascular cerebral, (13% - în studiu IRAD). Acești pacienți au un risc crescut de deces intraspitalicesc (34% vs 23% cei fără complicații acute) [9, 16].

Tot în studiul IRAD a fost cercetată și apariția deficitului de puls - descris în 19-30% din disecțiile acute tip A, comparativ cu 9-21% din disecțiile tip B. Și acești pacienți au un risc crescut de apariție a complicațiilor și de mortalitate, comparativ cu cei fără deficit de puls. Hipotensiunea arterială este des asociată cu disecția aortică, cu predominare printre pațienții cu DA proximală (36% versus 70% cu DA tip B) [9].

În ultimii ani au fost propuse și folosite diverse clasificări ale DA, care se bazează pe criteriile etiologi-

Tabelul 1

Diferențe între lumenul adevărat și fals în disecția de aortă clasică

Parametrii	Lumenul adevărat	Lumenul fals
Mărimea d-rului	îngust	larg
Diametru în sistolă	crește	micșorează
Tromboză	nu există	există
Contrastul spontan	nu există	prezintă
Fluxul aortal	laminar, în sistola precoce	turbulent, în sistola tardivă
Semne de flux scăzut	rar	frecvent
Localizare în conturul aortic	în interiorul conturului	în exteriorul conturului
Pereții exteriori	grosimea normală	subțiri

ce, cronologice, clinice, anatomice și fiziopatologice [7,8]. În baza criteriului cronologic DA se distinge:

1. DA acută (cu debutul în primele 14 zile).
2. DA cronică (debutează după 14 zile sau este descoperită ocazional).

Clasificarea Stanford include:

Tipul A – disecția aortei ascendente și descendente.

Tipul B – fără implicarea aortei ascendente.

Clasificarea De Bakey:

Tipul I – disecția întregii aorte.

Tipul II – disecția aortei ascendente.

Tipul III – disecția aortei descendente.

Clasificarea anatomică:

- DA proximală (cuprinde tipurile I și II de Bakey sau tipul A Stanford) și DA distală (cuprinde tipul III de Bakey sau tipul B Stanford).

- DA ascendentă și descendentă .

Disecția tip A (proximală). DAA ascendentă are o mortalitate foarte ridicată, 1- 2% pe oră, imediat după debutul simptomatologiei. Riscul de deces este mai crescut la pacienții cu dezvoltarea unor așa complicații precum tamponada cardiacă, implicarea arterelor coronare cu semne de infarct miocardic acut sau malperfuzie cerebrală. Alți predictorii ai decesului intra-spitalicesc sunt: vârsta peste 70 de ani, hipotensiunea arterială, tamponada cordului, insuficiența renală acută, deficitul de puls [9]. Datele celui mai mare registru IRAD privind DAA arată că, în absența tratamentului chirurgical imediat, managementul medical este asociat cu o mortalitate de 24% la 24 de ore de la prezentare, 29% la 48 de ore, 44% până în ziua a 7-a, 49% la 14 zile. Cea mai frecventă cauză de deces este ruptura aortică, accidentul vascular cerebral, ischemia viscerală, tamponada cardiacă și insuficiența cardiovasculară [9, 10].

Disecția tip B (distală). Pacienții cu DA tip B ne-complicată ating o rată a mortalității la 30 de zile de 10%. Pacienții care dezvoltă complicații ischemice, precum insuficiența renală, ischemia viscerală sau ruptura de aortă necesită intervenție chirurgicală de urgență, care are o mortalitate de 20% până la a doua zi și de 25% la 30 de zile. Similar tipului A, vârsta

avansată, ruptura, șocul și malperfuzia sunt predictorii importanți ai mortalității precoce. Consumul cronic de cocaină predispozează apariția DA la nivelul aortei descendente [5].

Tehnologiile imagistice avansate contemporane au identificat mai multe variante de leziuni aortice până la disecția aortică. Acestea sunt hematumul intramural, ulcerul aortic penetrant și disecțiile intinale localizate (figura 2).

Hematumul/hemoragia intramurală poate fi și rezultatul unei rupturi în *vasa vasorum* din cauza slăbirii stratului intern al aortei sau a diferențelor de elasticitate dintre adventice și media. Frecvența hemoragiei și hematumului intramural apreciate prin metode imagistice la pacienții suspecți de DA este 10–30% [8,9]. În 20-47% cazuri DA acută evoluează spre ruptură, în 10% - regresează [2,8]. Deși manifestările clinice ale hematumului intramural sunt asemănătoare cu cele ale disecției, durerea toracică rareori iradiază spre cap sau picioare. Durerea toracică este mai comună tipului A de HI ascendent; durerea toracică superioară sau inferioară este mai comună tipului B, descendent de hematom intramural. Diagnosticul diferențial al celor două afecțiuni nu poate fi realizat clinic.

Istoria naturală a HI este încă dezbătută. Dintre pacienții cu simptomatologie de disecție acută de aortă, hematumul intramural apare în proporție de 5-20% [1,2,3]. Regresia se constată la aproximativ 10% din pacienți, dar progresia către DA se atestă în 28-40% din cazuri, cu risc de ruptură de 20-45%. Studiile pe pacienți asiatici, din Japonia și Coreea, au sugerat că HI este o patologie benignă, în care terapia medicală agresivă și mijloacele imagistice de diagnostic permit supravegherea evoluției și, chiar evitarea intervenției chirurgicale [7,8,14]. Pentru hematumul tip A, această ipoteză nu a putut fi verificată la pacienții europizi [8].

În registrul IRAD, care a fost alcătuit din 1010 pacienți cu DAA, 58 (5,7%) aveau hematom intramural [9]. S-a evidențiat o legătură între mortalitatea intraspitalicescă crescută și proximitatea HI față de valva aortică, indiferent de efectuarea tratamentului



Figura 2. Variante de leziuni aortice

medical sau chirurgical (9 din 12 decese au fost la pacienți cu afectarea aortei ascendente) – figura 3.

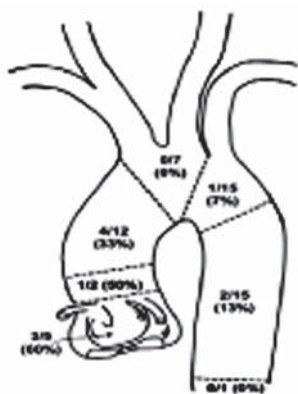


Figura 3. Mortalitatea intraspitalicească în funcție de poziția HI [9]

Ulcerul aterosclerotic penetrant se dezvoltă mai des la pacienții vârstnici care suferă concomitent de hipertensiune arterială și hiperlipidemie. La fel ca și hematumul intramural, ulcerul aterosclerotic apare, preponderent, în porțiunea descendentă a aortei toracice. Adâncirea progresivă a disecției în grosimea peretelui aortic este favorizată sau, deseori, condiționată de un hematom intramural, de slăbirea respectivă a structurii vasului, ceea ce poate avea drept urmare o lărgire a lumenului aortei, inclusiv și formarea anevrismului. Ulcerele simptomatice cu semne de eroziune profundă sunt mai expuse riscului de ruptură decât celelalte. La acești pacienți, este foarte atrăgătoare stent-graftarea endovasculară [12,13].

Strategii de diagnostic

ECG. O electrocardiogramă ar trebui efectuată tuturor pacienților. Acest test ajută în diagnosticul diferențial cu IMA, al cărui tratament necesită anticoagulare, strategie terapeutică contraindicată în disecția acută de aortă. Ambele patologii pot coexista și pot fi diagnosticate prin explorare mai amănunțită. Un ECG normal poate fi întâlnit până la o treime din pacienții cu afectare simultană coronariană – cu modificări nespecifice de segment ST, undă T negativă [3,6].

Radiografia toracică. Radiografia toracică convențională poate evidenția o lărgire a mediastinului sau a aortei. Alte modificări ar putea fi: lărgirea conturului aortic, calcificări, kinking aortic și opacifierea ferestrei aorto-pulmonare [6,9]. Ea este modificată în 60-90% din cazurile suspectate de DAA.

Ecocardiografia transtoracică (ETT). Pentru excluderea disecției de aortă ETT are o valoare limitată în evaluarea întregii aorte toracice, dar este foarte importantă în evidențierea disecției aortei proximale la pacienții în stare de șoc. ETT are o sensibilitate și o specificitate destul de înaltă în aprecierea faldului disecant la nivelul aortei ascendente (80% și 97% re-

spectiv), dar este limitată în vizualizarea aortei descendente cu sensibilitatea de până la 55% și specificitate de 35%. Totuși ea rămâne un mijloc diagnostic de foarte mare importanță în evaluarea complicațiilor disecției, care pot include insuficiența aortică, tamponada cardiacă și disfuncția de VS [11,18].

Ecocardiografia transesofagiană (ETE). Avantajele ETE în diagnosticarea DA includ: examinarea segmentului proximal al esofagului și al aortei toracice, abilitatea de a vizualiza aorta ascendentă distală, arcul aortic și aorta descendentă. Diagnosticul de DA se confirmă odată cu identificarea flapului intimal (la aproximativ 61% din cazuri). Pe lângă diagnosticarea disecției de aortă, ETE poate realiza diagnosticul diferențial cu hematumul intramural sau cu ulcerul aterosclerotic penetrant. Această metodă are o sensibilitate de 99% și o specificitate de 89% [6,11,18].

Tomografia computerizată (TC). TC spiralată are avantajul efectuării rapide și al evidențierii cu mare claritate a anatomiei aortice. Diagnosticul se bazează pe prezența unui flap intimal, care separă cele două lumene, fals și adevărat. Această metodă poate evalua și gradul progresiei disecției, până la nivelul arterelor iliace. Prezintă o mai mare acuratețe decât RMN-ul sau ETE în evaluarea arcului aortic. Dintre dezavantaje enumerăm: potențialul nefrototoxic, flapul intimal este identificat în mai puțin de 75% din cazuri, poarta de intrare rareori identificată și incapacitatea de a evalua gradul insuficienței aortice sau a afectării coronariene [4,13,18].

Rezonanța magnetică nucleară (RMN). Este o metodă foarte eficientă de diagnosticare a DAA. Este contraindicată pacienților claustrofobi, cu pacemaker implantabile, cu clipuri hemostatice sau cu alte dispozitive metalice. De aceea este folosită ca a doua metodă de diagnostic imagistic, când celelalte nu au putut stabili un diagnostic cert.

Aortografia. Din 1960 și până în 1980 a fost considerată metoda standard de diagnosticare a pacienților susceptibili de disecție aortică.

Coronarografia. Necesară înaintea intervenției chirurgicale. Rămâne standardul de aur în stabilirea diagnosticului de implicare în proces a arterelor coronariene. Existența concomitentă cu disecția aortică a leziunilor coronariene este de 25% [11,18].

Principiile generale de tratament. DAA care implică aorta ascendentă este considerată urgență chirurgicală. Spre deosebire de acestea, disecțiile care afectează doar aorta descendentă sunt tratate medical, cu excepția cazurilor în care pacientul prezintă progresia disecției, durere rezistentă la tratamentul medicamentos, malperfuzie a organelor sau extravazare de sânge de la nivel aortic.

Terapia mediocală inițială. Obiectivul principal

il constituie normalizarea tensiunii arteriale și scăderea forței de ejeție a ventriculului stâng (dP/dt), care sunt principalii determinanți ai extensiei disecției și ai rupturii aortice. Beta-blocantele trebuie administrate pentru reducerea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la cele mai scăzute valori, necesare susținerii funcției cerebrale, coronariene și renale. Ideală este menținerea tensiunii arteriale sistolice la valori de 100-120 mmHg și a frecvenței cardiace sub 60 bpm. Aceste medicamente sunt contraindicate pacienților cu astm bronșic, bradicardici sau cu semne de insuficiență cardiacă [9,11,18].

La pacienții cu valori normale sau scăzute ale TA, trebuie de luat în considerare pierderea de volum prin sângerarea în lumenul fals, în spațiul pericardic sau pleural. Aceștia, de obicei, trebuie intubați orotraheal înaintea efectuării altor explorări imagistice. La cei în tamponada cardiacă nu se recomandă pericardiocenteza, aceasta putând fi cauza decesului [11, 18].

DAA ascendentă, tip A/ DeBakey I/II. Reprezintă urgențe chirurgicale, pacientul fiind expus unor posibile complicații amenințătoare de viață. Managementul medical este asociat cu o mortalitate de 20% în primele 24 de ore și de 30% la 48 de ore. Scopul tratamentului chirurgical este de a preveni apariția

complicațiilor, adesea letale: ruptura aortică, accidentul cerebral vascular, ischemia viscerală, tamponada cardiacă și insuficiența circulatorie. În urmă cu 50 de ani, DeBakey a introdus o tehnică chirurgicală care a schimbat spectaculos evoluția și prognosticul pacienților cu DAA tip I/II. Tehnica lui constă în înlăturarea flapului intimal, obliterarea porții de intrare în lumenul fals și reconstrucția aortei prin interpoziția unui graft sintetic, cu/fără reimplantarea arterelor coronare [15]. De asemenea, este esențială resuspendarea cuspelor aortice sau înlocuirea valvei aortice la pacienții cu insuficiență aortică acută [15,16].

Datorită metodelor contemporane de terapie intensivă mortalitatea perioperatorie în DA acute proximale s-a redus de la 40% până la 5-20% [17]. Măsuri suplimentare precum oprirea circulatorie hipotermică și perfuzia retrogradă a vaselor capului în înlocuirea arcului aortic au fost aplicate cu rezultate foarte bune. În cazurile apariției complicațiilor cardiovasculare (ruptura aortei, șoc cardiogen, insuficiență cardiopulmonară și/sau renală acută) mortalitatea poate atinge 70%. Decesul se produce prin: leziuni cerebrale, hemoragie, ischemie miocardică și insuficiență cardiacă, prin apariția malperfuziei la nivelul microcirculației organelor interne. Supraviețuirea bolnavilor

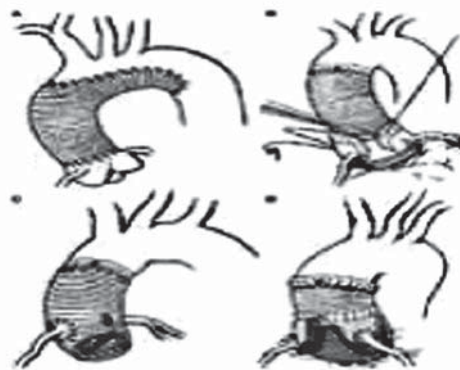
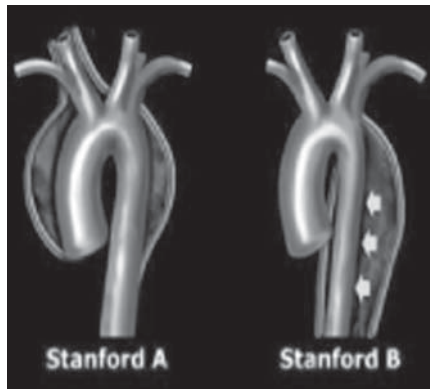


Figura 4. Tehnicile chirurgicale a DAA ascendente

Tabelul 2

Recomandările practice de evaluare pacientului cu SAA (11)

Recomandări	Clasa
ECG: evidențierea semnelor de ischemie	I
Monitorizarea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace	I
Tratamentul durerii	I
Scăderea tensiunii arteriale cu betablocante intravenos	I
La cei cu HTA severă se poate adăuga Nitroprusiat de sodiu	I
La cei cu BPOC, blocați ai canalelor de calciu	II
Evaluarea imagistică a pacienților cu semne de ischemie pe ECG, pentru a exclude afectarea aortică	II
Radiografie toracică	III

cu DA tip A la 5 ani este de 55-75%, la 10 ani ajung 32-65% din aceștia [11,16,17].

DAA descendente, tip B. La momentul actual al dezvoltării spectaculoase a intervențiilor endovasculare și a tehnicilor hibride, tratamentul intervențional al disecțiilor de tip B este destinat complicațiilor, deoarece intervenția chirurgicală nu s-a dovedit a fi superioară tratamentului intervențional sau medical al pacienților stabili hemodinamic. Acești pacienți pot fi considerați candidați – în viitor- ai procedurilor hibride și endovasculare. Indicațiile chirurgicale sunt limitate în rezolvarea complicațiilor amenințătoare de viață. Acestea includ: ruptura aortică, ischemia membrelor sau a organelor interne, progresia disecției, formarea unui anevrism în expansiune și HTA necontrolabilă. Aceste intervenții au o mortalitate foarte ridicată – 35-75% [11,16].

Tratamentul hematoului intramural. Similar DAA, tratamentul chirurgical este rezervat hematoului tip A, iar terapia medicală exclusivă hematoului de tip B. Hematoamele care implică aorta ascendentă trebuie tratate chirurgical deoarece mortalitatea tratamentului medical o depășește cu mult pe cea chirurgicală. Intervenția este asemănătoare celei din disecția tip A. Terapia intervențională prin implantarea de stent-grafturi sau fenestrarea. Stent-graftarea endovasculară a fost aplicată cu succes pacienților cu anevrisme toracice și abdominale și a fost testată ca o metodă mai puțin invazivă de tratament al pacienților cu DAA tip B, stabili hemodinamic [15,16]. Și mai mult, stent-graftarea sau fenestrarea a fost practică și la pacienții cu ocluzia vaselor arcului aortic, cu sindroame de malperfuzie, în ambele tipuri de disecție, A și B [5,19,20]. Scopul tratamentului este de a reconstrui segmentul aortic toracic care conține poarta de intrare, inducerea trombozei lumenului fals și restabilirea fluxului prin lumenul adevărat și vasele emergente aortice.

Evaluarea pe termen lung a pacienților cu SAA. Rata de supraviețuire la 10 ani de la externare, a pacienților cu disecție de aortă, variază între 30-60% [9,11]. Există trei strategii terapeutice pe care pacientul trebuie să le urmeze: terapia medicamentoasă pentru reducerea stresului parietal, explorarea imagistică periodică pentru identificarea eventualelor semne de progresie a disecției, redisecția sau formarea unui anevrism. Toți pacienții ar trebui să urmeze tratament antihipertensiv tot restul vieții, betablocantele fiind de medicamentele de elecție, cu o TA recomandată a fi sub 120/80 mmHg. Explorarea imagistică ar trebui efectuată la 1, 3, 6, 9 și 12 luni de la externare, ulterior la 6 și 12 luni [11,18].

Bibliografie

1. Vilacosta I., San Roma 'n J.A. *Acute aortic syndrome*. Heart 2001; 85:365.
2. Macura K.J., Corl F.M., Fishman E.K., et al. *Pathogenesis in acute aortic syndromes: aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating atherosclerotic aortic ulcer*. AJR Am J Roentgenol 2003;181:309e16.
3. Ahmad F., Cheshire N., Hamady M. *Acute aortic syndrome: pathology and therapeutic strategies*. Postgrad Med J 2006;82:305e12.
4. Manghat N.E., Morgan-Hughes G.J., Roobottom CA. *Multi-detector row computed tomography: imaging in acute aortic syndrome*. Clin Radiol 2005;60:1256e67.
5. Suzuki T., Mehta R.H., Ince H., Nagai R., Sakomura Y., Weber F., Sumiyoshi T., Bossone E., Trimarchi S., Cooper J.V., Smith D.E., Isselbacher E.M., Eagle K.A., Nienaber C.A. *Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD)*. Circulation. 2003; 108 (suppl II): II-312–II-317.
6. Siegal E. M. *Acute aortic dissection*. În: Journal Hospital Medicine, 2006, Nr.1(2), p.94-105.
7. Svensson L.G., Labib S.B., Eisenhauer A.C., et al. *Intimal tear without hematoma. An important variant of aortic dissection that can elude current imaging techniques*. Circulation 1999;99:1331e6.
8. Nienaber C.A., von Kodolitsch Y., Petersen B., et al. *Intramural hemorrhage of the thoracic aorta: diagnostic and therapeutic implications*. Circulation 1995; 92:1465e72.
9. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M., Bruckman D., Karavite D.J., Russman P.L., Evangelista A., Fattori R., Suzuki T., Oh J.K., Moore A.G., Malouf J.F., Pape L.A., Gaca C., Sechtem U., Lenferink S., Deutsch H.J., Diedrichs H., Marcos y Robles J., Llovet A., Gilon D., Das S.K., Armstrong W.F., Deeb G.M., Eagle K.A. *The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease*. JAMA. 2000; 283: 897–903.
10. Meszaros I., Morocz J., Szilavi J., Schmidt J., Tornoci L., Nagy L., Szepl L. *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection*. Chest. 2000; 117: 1271–1278.
11. Erbel R., Alfonso F., Boileau C. et al. *Diagnosis and management of aortic dissection: Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology*. În: European Heart Journal., 2001, Nr.22(18), p. 1642 - 1681.
12. Quint L.E., Williams D.M., Francis I.R., Monaghan H.M., Sonnad S.S., Patel S., Deeb G.M. *Ulcerlike lesions of the aorta: imaging features and natural history*. Radiology 2001; 218:719-723.
13. Hayashi H., Matsuoka Y., Sakamoto I., Sueyoshi E., Okimoto T., Hayashi K., Matsunaga N. *Penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta: imaging features and disease concept*. Radio Graphics 2000; 20:995-1005.
14. Nienaber C.A., Sievers H.H. *Intramural hematoma in acute aortic syndrome: more than one variant of dissection?* Circulation. 2002; 106: 284–285.
15. Shiono M., Hata M., Sezai A. et al. *Surgical results in acute type A aortic dissection*. Annals of Thoracic Cardiovascular Surgery, 2005, Nr.11, p.29-50.

16. Trimarchi S., Nienaber C.A., Rampoldi V. et al. *Contemporary results of surgery in acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection experience*. În: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2005, Nr.129, p.112–122.
17. Anderson C.A., Rizzo R.J., Cohn L.H. *Ascending Aortic Aneurysms*. În: *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003, p.1123 – 1148.
18. Lars G. Svensson and David M. Williams, Bruce W. Lytle, Dianna M. Milewicz, David L. Reich, Souvik Sen, Julie A. Shinn, Luke K. Hermann, Eric M. Isselbacher, Ella A. Kazerooni, Nicholas T. Kouchoukos, Beckman, Robert M. Bersin, Vincent F. Carr, Donald E. Casey, Jr, Kim A. Eagle. *Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: A Report 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the DoI Circulation*, 2010, 121:e266-e369.
19. Mehta R.H., Suzuki T., Hagan P.G., Bossone E., Gilon D., Llovet A., Maroto L.C., Cooper J.V., Smith D.E., Armstrong W.F., Nienaber C.A., Eagle K.A. *Predicting death in patients with acute type a aortic dissection*. *Circulation*. 2002; 105: 200–206.
20. Von Kodolitsch Y., Csosz S.K., Koschyk D.H., Schalwat I., Loose R., Karck M., Dieckmann C., Fattori R., Haverich A., Berger J., Meinertz T., Nienaber C.A. *Intramural hematoma of the aorta: predictors of progression to dissection and rupture*. *Circulation*. 2003; 107: 1158–1163.

CARDIOMIOPATIA DIABETICĂ: ASPECTE PATOGENICE ŞI MORFOLOGICE

David Lilia – dr. în medicină, conf. cercet.

Institutul de Cardiologie

e-mail: likadav27@yahoo.com

Rezumat

Cardiomiopatia diabetică (CMPD) este o entitate nozologică distinctă și definește afectarea mușchiului cardiac secundar injuriei metabolice, manifestată prin abnormalități structurale și funcționale, care conduc la instalarea insuficienței cardiace. Etiopatogenia CMPD este complexă, multifactorială și numai parțial cunoscută, fiind discutate mai multe mecanisme implicate (hiperglicemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, activarea sistemului renin-angiotenzină-aldosteron și a sistemului nervos simpatic, neuropatia autonomă cardiacă). Tulburările metabolice promovează hipertrofia miocitară, fibroza miocardică, microangiopatia coronariană, caracteristice tabloului patomorfologic al bolii și conduc la disfuncția miocardică diastolică și sistolică, evoluând spre insuficiență cardiacă. În articol sunt prezentate datele literaturii mondiale privind aspectele patogene și morfologice ale CMPD.

Cuvinte-cheie: cardiomiopatie diabetică, mecanismele patofiziologice

Summary: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological and morphologic features

Diabetic cardiomyopathy has been defined as “a distinct entity characterized by the presence of abnormal myocardial performance and structure in the absence of epicardial coronary artery disease, hypertension, and valvular disease”. In the heart, diabetes enhances fatty acid metabolism, suppresses glucose oxidation, and modifies intracellular signaling, leading to impairments in multiple steps of excitation–contraction coupling, inefficient energy production, and increased susceptibility to ischemia/reperfusion injury. Metabolic abnormalities (that is hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hyperlipemia) can lead to the cellular alterations characterizing diabetic cardiomyopathy (that is myocardial fibrosis and/or myocardial hypertrophy) directly or indirectly (that is by means of renin-angiotensin system activation, cardiac autonomic neuropathy, alterations in calcium homeostasis). Loss of normal microvessels and remodeling of the extracellular matrix are also involved in contractile dysfunction of diabetic hearts. This review discusses the structural, functional, and metabolic changes that occur in the diabetic myocardium and how these changes contribute to the development of DCM in humans.

Key words: diabetic cardiomyopathy, pathophysiology

Резюме: Диабетическая кардиомиопатия: патофизиологические и морфологические особенности

Диабетическая кардиомиопатия (ДК) является нозологической единицей для которой характерны структурно-морфологические изменения и функциональные нарушения миокарда в отсутствии артериальной гипертензии (АГ), коронарной, клапанной или врожденной патологии. ДК проявляется широким спектром биохимических и структурных нарушений ведущих к систолической и диастолической дисфункции сердечной мышцы и завершающихся застойной сердечной недостаточностью. В качестве основы ДК рассматривают гипергликемию, гиперлипидемию, гиперинсулинемию, которые способствуют нарушению утилизации метаболитов миокарда, увеличению числа свободных радикалов, образованию конечных продуктов гликозилирования, включая белковые структуры матрикса, нарушению обмена кальция, гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу миокарда с

последующим нарушением сократимости сердечной мышцы и развитием сердечной недостаточности. Нарушения структурно-функциональных характеристик эндотелия приводят не только к атеросклерозу, но и к затруднениям коллатерального кровотока, что существенно угнетает микроциркуляцию при СД.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, патофизиологические механизмы

Diabetul zaharat (DZ) este un factor de risc important pentru ateroscleroză și complicațiile acesteia, mai puțin fiind cunoscut efectul nemijlocit al diabetului pe miocard cu promovarea disfuncției miocardice și a insuficienței cardiace (IC). Termenul de cardiomiopatie diabetică (CMPD) a fost folosit prima dată în 1972 de către Rubler S., care a descris la necropsia a patru tineri cu DZ tip 1 și IC, o cardiomegalie cu modificări microscopice de fibroză interstițială difuză și depozite de mucopolisaharide în stratul subendotelial al arteriolelor intramurale fără dovezi de stenoze coronariene, hipertensiune arterială (HTA), fără patologie valvulară sau congenitală cardiacă [1]. Existența CMPD a fost ulterior susținută de studii epidemiologice, care au demonstrat frecvența crescută a IC la persoanele cu DZ, mai mare decât cea anticipată prin factorii de risc aterogeni [2,3,4], de studii clinice, care au confirmat asocierea DZ cu disfuncția ventriculului stâng (VS), independent de prezența comorbidităților [5,6,7], precum și de studii anatomopatologice și experimentale, care au evidențiat modificările structurale miocardice specifice DZ, mecanismele biochimice și fiziopatologice implicate [8, 9]. CMPD este definită ca entitate nozologică distinctă dezvoltată secundar injuriei metabolice, manifestată prin abnormalități structurale și funcționale care conduc la instalarea insuficienței cardiace.

Epidemiologie.

Prevalența IC în populația generală variază între 2 și 5% în comparație cu 12% printre pacienții cu DZ și 22% în cohorta diabeticilor cu vârsta peste 65 de ani [8]. Aproape o treime din pacienții spitalizați pentru IC suferă de DZ [1]. Asocierea acestor două maladii semnaleză prognostic clinic extrem de nefavorabil.

O serie de studii longitudinale au dovedit că pacienții cu DZ au un risc semnificativ crescut de a dezvolta pe parcursul vieții IC. Studiul epidemiologic Framingham a constatat prevalența crescută a IC la subiecții cu DZ, aceasta fiind de 2,4 ori mai mare la bărbații diabetici și de 5,1 ori mai mare la femeile cu DZ față de populația generală de aceeași vârstă. La pacienții diabetici sub 65 ani prevalența IC a fost și mai crescută, depășind, de 4 ori la bărbați și de 8 ori la femei, indicele respectiv la persoanele nediabetice [2]. Aceste diferențe s-au menținut și după excluderea afectării coronariene sau valvulare și ajustarea celorlalți factori de risc cardiovascular (HTA, hipercolesterolemia, obezitatea, vârsta), sugerând că DZ ar avea un rol independent în apariția IC, prin producerea de

leziuni specifice la nivel miocardic. În populația diabetică riscul relativ de dezvoltare a IC a fost de 2 ori mai mare la femei față de bărbați, primele pierzând protecția cardiovasculară cunoscută la femei în perioada premenopauză [2].

Cardiovascular Health Study, care a inclus subiecți peste 65 ani, a demonstrat că DZ s-a asociat cu o incidență sporită de IC [10], iar *Strong Heart Study* a stabilit o masă miocardică mai mare și grosime sporită a pereților VS, creșterea stiffnesului arterial și disfuncție sistolică la pacienții diabetici în comparație cu grupul martor [11]. Un alt studiu epidemiologic cu aproximativ 10000 de pacienți cu DZ tip 2 fără semne clinice de IC la includere în cercetare, a depistat o prevalență a IC de 12% și o rată de producere a acesteia de 3,3% pe an. Factorii de risc care s-au asociat cu dezvoltarea IC au fost vârsta avansată, durata DZ, tratamentul insulinic și un IMC scăzut [4]. Aronow W. cu colab. au relatat apariția IC la 39% persoane cu DZ, comparativ cu 23% nediabetici pe parcursul supravegherii timp de 43 luni a unui grup de pacienți vârstnici, inițial fără semne de IC [12].

Studiul UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) a stabilit o prevalență crescută a IC la pacienții cu DZ tip 2, care s-a corelat cu un nivel mai sporit al HbA1c [13]. Pentru fiecare 1% de majorare a HbA1c riscul de a dezvolta IC a crescut cu 8% [14]. Un studiu recent a demonstrat riscul sporit de IC la diabeticii cu retinopatie, susținând astfel conceptul etiologiei microvasculare a afectării cordului din DZ [15]. Corelația dintre îngustarea vaselor retinei și remodelarea VS a fost raportată și de investigatorii studiului MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) [16].

Aproximativ 20-30% din bolnavii selectați în marile trialuri clinice pentru studiul IC sunt diabetici, față de 2-6% în populația generală. Astfel, prevalența DZ la pacienții cu IC incluși în studiile SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*), ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*), V-HeFT II (*Vasodilatation Heart Failure Trial II*), RESOLVD (*Randomized Evaluation for Strategies of left Ventricular Dysfunction*) a fost de 25%, 19%, 20% și 27%, respectiv [8]. Această prevalență poate fi chiar mai mare în populația neselectată de bolnavi cardiovasculari, având în vedere că pacienții diabetici prezintă adesea grade mai avansate de disfuncție cardiacă sau renală, care-i fac neeligibili pentru trialurile clinice.

Mai multe studii clinice, utilizând metode echo-

cardiografice Doppler pentru aprecierea performanţei VS la pacienţii cu DZ tip 2 asimptomatici, fără HTA, boală coronariană (evaluată angiografic), valvulopatii sau alte afecţiuni cardiovasculare cunoscute, au relevat prezenţa disfuncţiei diastolice a VS la 50-75% dintre subiecţi, atestând acest fenomen ca şi indicator al stadiului preclinic al CMPD [1, 8]. O prevalenţă crescută a disfuncţiei diastolice a VS cu preservarea funcţiei sistolice a fost observată şi la tineri cu DZ tip 1, în absenţa oricărei complicaţii specifice [17]. În câteva studii evidenţierea disfuncţiei diastolice la bolnavii cu DZ s-a corelat cu prezenţa complicaţiilor microangiopate [18].

Bolnavii cu DZ dezvoltă mult mai frecvent IC după un infarct miocardic suportat faţă de cei fără diabet în ciuda dimensiunii comparabile a focarului de necroză. Unii autori explică acest fapt prin disfuncţia subclinică preexistentă a VS [19].

Toate aceste studii certifică existenţa CMPD, o condiţie patologică cu implicaţii majore în creşterea morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare, în special prin IC, la pacienţii diabetici.

Etiopatogenie.

Etiopatogenia CMPD este complexă, multifactorială şi numai parţial cunoscută, fiind discutate mai multe mecanisme implicate în producerea acesteia:

- tulburări metabolice: alterarea metabolismului energetic miocardic, hiperglicemia şi glucotoxicitatea, hiperlipidemia şi lipotoxicitatea, modificări în homeostazia calciului

- insulinoresistenţa

- activarea sistemului renin-angiotenzină-aldosteron (SRAA) şi a sistemului nervos simpatic (SNS), care contribuie la procesul de remodelare ventriculară şi fibroză miocardică

- perturbări vasculare: microangiopatia coronariană, alterarea fluxului coronarian de rezervă, disfuncţia endotelială

- neuropatia autonomă cardiacă.

Tulburări metabolice

Conceptul CMPD are în bază diabetul zaharat per se că şi factor cheie, care promovează modificările la nivel molecular şi celular (de miocit), culminând în abnormalităţi structurale şi funcţionale la nivelul cordului.

Hiperglicemia şi glucotoxicitatea

Hiperglicemia cronică duce la glucotoxicitate, care contribuie la injuria cardiacă prin multiple mecanisme, inclusiv efecte directe şi indirecte pe cardiomiocite, fibroblaşti cardiaci, celule endoteliale. Hiperglicemia cronică promovează stresul oxidativ şi producerea în exces a speciilor reactive de oxigen (ROS) prin lanţul de transport al electronilor. Radicalii liberi pot cauza apoptoza miocitelor [21] şi totodată acti-

vează poly (ADP-ribozo) polimeraza-1 (PARP), care mediază ribosilarea directă şi inhibiţia gliceraldehid fosfat dehidrogenazei (GAPDH), determinând astfel devierea metabolismului glucozei de pe calea glicolitică spre cascadele biochimice alternative, care sunt considerate drept mediatori ai injuriei celulare induse de hiperglicemie. Acestea includ: acumularea produşilor finali de glicozilare avansată (PFGA) rezultate din glicozilare neenzimatică a fracţiunilor proteice, activarea căii hexozaminei, a căii polyolol şi a sistemului protein-kinazei C (PKC) [22]. La nivelul cordului, este activată preferenţial izoforma PKC β 2, care favorizează deteriorarea morfofuncţională miocardică asociată DZ. Activarea PKC β 2 induce sinteza unor citokine proscerotice, cum ar fi factorul de creştere transformant β 1 şi factorul de creştere a ţesutului conjunctiv şi creşte deasemenea nivelul factorului natriuretic atrial şi al izoformei fetale a lanţului greu al miozinei MHC β , perturbări ce determină fibroza interstiţială, accentuarea apoptozei cardiomiocitare şi deprimarea funcţiei contractile cardiace [9]. PFGA contribuie la creşterea stiffness-ului miocardic şi arterial, disfuncţia endotelială şi formarea plăcilor de aterom. Berg cu colegii au raportat corelaţia dintre nivelul PFGA şi timpul de relaxare izovolumetrică şi diametrul diastolic final al VS [8, 9].

Apoptoza indusă de hiperglicemie este promovată de ROS, PARP, PFGA şi aldose reductază [20]. În plus, hiperglicemia contribuie la afectare structurală şi funcţională a cordului prin modificarea componentelor matrixului extracelular (colagen) şi alterarea expresiei şi funcţiei receptorului ryanodinei (RyR) şi a Ca²⁺-ATP-azei reticulului sarco(endo)plasmatic (SERCA), care de comun efect contribuie la diminuarea funcţiei sistolice şi diastolice cardiace [21].

Hiperlipidemia şi lipotoxicitatea

Sinteza sporită de lipide în hepatocite şi creşterea lipolizei în adipocite determină în comun nivelul sporit al acizilor graşi (AG) şi al trigliceridelor circulante la pacienţii cu DZ. Insulina stimulează transportul AG în cardiomiocite. Astfel, nivelul crescut al lipidelor circulante şi hiperinsulinemia favorizează livrarea exagerată a AG la celula cardiacă, care se adaptează repede la situaţia respectivă prin devierea metabolismului energetic pe calea producerii adenozin trifosfatului (ATP) predominant din AG, β -oxidarea cărora necesită o cantitate semnificativ mai mare de oxigen faţă de oxidarea glucozei, ceea ce conduce consecutiv la deteriorarea funcţiei miocardice. Oxidarea sporită a AG în cordul diabetic este suspectată de promovarea decuplării mitocondriale, mecanism care contribuie la reducerea rezervelor energetice în miocard şi la disfuncţie contractilă. Aportul crescut de AG, care depăşeşte capacitatea oxidativă a celulei, favorizează

acumularea în cardiomiocit a metaboliților intermediari cu potențial toxic, fenomen denumit lipotoxicitate [20]. Lipotoxicitatea la nivelul cordului se realizează prin câteva mecanisme :

- nivelul sporit de oxidare a AG crește potențialul membranei mitocondriale promovând producerea ROS, care în condiții normale, fiziologice sunt înlăturate de antioxidanți moleculari și enzime antioxidante. Acumularea speciilor reactive de oxigen în urma dezechilibrului dintre generare și degradare a acestora asigură injuria cardiomiocitelor și moartea celulară prin apoptoză [23].

- prezența în exces a AG cu lanț lung și metabolizarea lor pe cale neoxidativă determină sinteza crescută de ceramid, care poate induce apoptoza celulară prin inhibarea lanțului de respirație mitocondrială [20].

- acumularea intracelulară de AG poate induce deschiderea canalelor K-ATP dependente contribuind la scurtarea duratei potențialului de acțiune, reducerea fluxului transsarcolemal de Ca^{2+} și a depozitelor de Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmatic, urmare fiind deprimarea contractilității [21].

Astfel, preluarea excesivă a AG de miocit și metabolismul accelerat al acestora nu doar stimulează acumularea substanțelor intermediare, dar totodată sporesc cererea de oxigen, provoacă decuplarea mitocondrială și generarea de ROS, reducerea sintezei de ATP, induc disfuncția mitocondrială, promovează apoptoza. Toate acestea sunt elemente componente importante ale patogeneiei CMPD [18].

Hiperinsulinemia, insulinorezistența

Creșterea compensatorie a nivelului insulinei plasmatică este necesară pentru menținerea homeostaziei glucozei în contextul diminuării acțiunii insulinei asupra celulelor, în special ale mușchiului scheletic și ficatului.

Mai multe studii experimentale au demonstrat asocierea hiperinsulinemiei sistemice cu hipertrofie miocardică și vasculară. Printre explicațiile potențiale se invocă intercalarea la nivelul cordului a căii de semnalizare insulin-dependente și a celor fiziologice pro-creștere. Așa, cascada de semnalizare mediată de insulină împărtășește elemente comune cu agonistul neurohormonal de creștere IGF-1 și angiotenzina II (Ang II). Aceste căi, la rândul său, stimulează cascadele ERK și PI3K/PKB/Akt/mTOR, ambele fiind implicate în reglarea creșterii celulare și sintezei proteinelor. Astfel, activarea ultimei este asociată cu dezvoltarea hipertrofiei fiziologice, atunci când semnalizarea ERK în comun cu caile PKC și calcineurin/NFAT mediază instalarea hipertrofiei patologice [20, 24].

Hiperinsulinemia cronică activează, deasemenea,

sistemul nervos simpatic și sistemul renin-angiotensină, expresie fiind injuriile oxidative, apoptoza și necroza miocitelor și celulelor endoteliale, urmate de dezvoltarea fibrozei interstițiale. Tratamentul cu inhibitor al enzimei de conversie a Ang II a demonstrat efectul de cardioprotecție în experiment [8, 9, 18, 21].

Metabolismul energetic

Alterarea metabolismului energetic miocardic joacă un rol central în patogeneia CMPD și constă în special în creșterea ponderii utilizării AG pentru producerea de energie, în detrimentul glucozei, fapt ce conduce la scăderea capacității de adaptare energetică și funcțională a miocardului în condiții de ischemie sau suprasolicitare hemodinamică. Pentru a susține travaliul cardiac, cordul trebuie să producă o cantitate importantă de ATP. În condiții bazale normale, energia necesară desfășurării activității cardiace fiziologice provine în cea mai mare parte (60 – 80%) din β -oxidarea, la nivel mitocondrial, a AG cu lanț lung preluați din circulație, proces care furnizează o cantitate crescută de ATP, și într-o proporție mai mică (20 - 40%) din metabolismul glucozei (glicoliza și oxidarea piruvatului). Transportul și oxidarea glucozei la nivel cardiac necesită prezența activă a insulinei. Pătrunderea glucozei în celulă se realizează în principal prin intermediul transportorului specific GLUT-4, printr-un mecanism dependent de insulină, care favorizează translocarea GLUT-4 din veziculele de stocaj intracitoplasmatic spre membrana celulară. S-a descris și o cale de transport alternativă, GLUT-1, non-insulino-dependență (deși insulina poate determina și translocarea GLUT-1 spre membrana celulară), care mediază aportul de glucoză la nivel cardiac în condiții bazale [18, 20]. La nivelul cordului diabetic, din cauza deficitului absolut sau relativ de insulină (insulinorezistență) și datorită deprimării transcripției transportatorilor glucozei capacitatea de utilizare a glucozei scade, fiind folosiți, aproape exclusiv AG, ca sursă energetică [1, 20, 25].

Metabolismul glucidic și cel al AG sunt strâns corelate. AG inhibă oxidarea glucozei, acționând la nivelul complexului piruvat dehidrogenazei. Pe de altă parte, insulina reduce β -oxidarea mitocondrială a AG prin blocarea protein-kinazei activate de 5-AMP (AMPK), pe calea fosfatidil-inozitol 3-kinazei (PI-3K). Această enzimă induce fosforilarea și inactivarea acetilCoA carboxilazei (ACC). Prin urmare, inhibarea AMPK, în special în hiperinsulinemie și insulinorezistență, are ca efect creșterea activității ACC, cu stimularea producerii de malonil CoA, care prin inhibarea carnitin palmitoil transferazei 1, blochează pătrunderea AG la nivel mitocondrial și oxidarea consecutivă a acestora, ceea ce conduce la acumularea

produșilor intermediari ai metabolismului AG în celulă, lipotoxicitate și deteriorare ulterioară a funcției miocardice [8, 25].

Astfel, în cordul diabetic, metabolismul energetic are în bază oxidarea AG, iar comutarea spre utilizarea glucozei este restrânsă, în pofida faptului, că ultima necesită un consum mai mic de oxigen. Ca și consecință, randamentul cardiac, exprimat prin raportul debit cardiac/ consum de oxigen, se micșorează, acest fapt fiind raportat în mai multe studii experimentale și clinice [9,17, 20]. Mecanismele oxidării sporite a AG în cordul diabetic nu sunt pe deplin definitive și ar putea implica tulburări în reglarea transcripției componentelor cheie ale acestei căi [27]. Alterarea substratului metabolic energetic în cordul diabetic în favoarea AG față de glucoză constituie o țintă terapeutică metabolică relevantă.

Calciul este unul dintre principalii reglatori ionici în metabolismul cardiac și participă la procesul de cuplare excitație-contrație, unul esențial pentru funcționalitate normală a cordului. Perturbarea homeostaziei calciului în diabet intervine în producerea disfuncției contractile miocardice prin reducerea activității pompelor ionice sarcolemale (ATP-aza $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, ATP-aza Na^+/K^+) și a Ca^{2+} -ATP-azei reticulului sarcoplasmic (SERCA2a). Aceste modificări determină creșterea mobilizării și acumularea intracelulară a Ca^{2+} , care exercită un efect citotoxic și interferează cu relaxarea ventriculară [20].

Metabolismul miocardic anormal din diabet determină acumularea unor molecule toxice (acilcarnitine cu lanț lung, radicali liberi), ducând la alterarea funcției proteinelor reglatoare și contractile și la scăderea sensibilității pentru calciu, alături de schimbarea lanțurilor grele de miozină de la V1 la V3, reducerea SERCA 2a, cu alterarea funcției ventriculare. În cordul diabetic s-a demonstrat modificarea expresiei izoenzimelor miozinei și a proteinelor reglatoare însoțite de remodelare miofibrilară care s-au asociat strâns cu apariția disfuncției diastolice [8, 18, 21].

Creșterea cuprului seric este frecventă la pacienții diabetici, cele mai mari valori observându-se la cei cu complicații microvasculare și hipertensiune arterială. Hiperglicemia poate afecta legarea cuprului de ceruloplasmină și albumină, cu creșterea cuprului în matricea extracelulară. De asemenea, proteinele glicozilate pot avea o afinitate crescută pentru cupru. De aceea, creșterea cuprului în matricea extracelulară ar activa sistemele de oxidoreducere, cu creșterea producerii de radicali liberi, creșterea stresului oxidativ și fibroză [26].

Modificări vasculare

Afectarea arterelor coronare mici intramiocardice (microangiopatia coronariană), care se dezvoltă în

cadru complicațiilor microangiopate ale DZ, este o caracteristică a CMPD și poate explica ischemia miocardică în absența leziunilor semnificative la nivelul coronarelor subepicardice [18]. Microcirculația coronariană suferă atât modificări funcționale, cât și modificări anatomice, similare celor întâlnite în microcirculația din alte organe țintă afectate de DZ. În experiment au fost descrise îngroșarea membranei bazale, zone de îngustare focală a diametrului vaselor mici, reducerea densității capilare, semne de angieneză manifestate prin modificarea aspectului celulelor endoteliale și a pericitelor. Pierderea de capilare este datorată unui proces de fibroză din jurul vasului, dar și proliferării celulelor endoteliale, acumulării de material hialin și țesut fibros în peretele vasului care conduc la ocluzia acestuia. Datele clinice sunt puține la număr și specifică edemațierea dau degenerarea endoteliului și îngroșarea membranei bazale capilare, distribuite neuniform, segmentar – semne distinctive ale CMPD [1, 8]. Rezerva de flux coronarian este redusă la diabetici chiar în absența stenozelor coronariene semnificative [26, 27].

În hiperglicemia cronică sinteza oxidului nitric (NO) este alterată, semivitața lui este redusă datorită stresului oxidativ crescut și activitatea NO este diminuată de produșii finali de glicozilare. Răspunsul dependent de endoteliu al vaselor mari și mici este diminuat la diabetici. În plus, endoteliul diabetic produce în exces prostaglandine vasoconstrictoare, molecule endoteliale de adeziune și factori de creștere vasculară și plachetară, care toate cresc tonusul vasomotor, permeabilitatea vasculară, remodelarea. Disfuncția endotelială, formare deficitară de circulație colaterală și ateroscleroză distală accelerată (care, poate să nu fie evidențiată coronarografic) sunt elemente componente în patogenia CMD [18]. Ca urmare a disfuncției endoteliale și a creșterii sensibilității la catecolamine, în microcirculația coronariană se produc episoade repetate de vasoconstricție focală, iar prin perturbarea eliberării de NO la nivel endotelial, se înregistrează și reducerea răspunsului vasodilatator la creșterea cererii miocardice de oxigen (de exemplu, în cursul efortului fizic) cu afectare consecutivă a perfuziei miocardice. Aceste procese ar putea duce la necroză focală a cardiomiocitelor și înlocuire cu țesut fibros, promovând reducerea funcției miocardului și IC [17].

Sistemul renin-angiotenzină-aldosteron

Alterarea performanței miocardice determină activarea unor mecanisme compensatorii neurohormonale, precum SRAA și SNS, care induc modificări, inițial adaptive, de hipertrofie și remodelare ventriculară. Pe termen lung, însă, acestea se dovedesc a fi nocive și contribuie (prin exacerbarea ischemiei și

depleție energetică celulară) la distrucția miocitară progresivă, cu agravarea disfuncției ventriculare și evoluție spre IC terminală [17,18,19].

Neuropatia vegetativă cardiacă

Neuropatia vegetativă diabetică cardiovasculară rezultă din modificări la nivelul inervației simpaticе, din expresia patologică a receptorilor adrenergici și din modificările concentrației de catecolamine miocardice și poate fi evidențiată prin atenuarea răspunsului frecvenței cardiace și a presiunii arteriale la respirație, proba Valsalv, ortostatism, reducerea variabilității ritmului cardiac și a restabilirii acestuia după efort fizic. Variabilitatea ritmului cardiac a fost folosită pentru a evalua dezechilibrul vegetativ, în special, pentru a diagnostica disfuncția vagală. Scăderea indicilor funcției vagale au fost corelați cu o mortalitate crescută, cu disfuncție imună și inflamația [1,18]. Hiperactivitatea simpatică s-a asociat cu scăderea adiponectinei, care se corelează cu insulinorezistența la diabetici și cu tulburări ale variației circadiene ale ritmului cardiac [26].

Studii efectuate cu metaiodobenzilguanidină marcată cu I¹²³ sau cu hidroxiepinefrină marcată cu C¹¹ au arătat o reducere a acumulării miocardice de indicator la 40-50% din pacienți, indicând prezența disfuncției vegetative cardiace. Se pare că este un proces regional, implicând predominant peretele posterior miocardic cu hiperinervație proximală și denervarea distală. Disfuncția vegetativă miocardică se asociază cu alterarea fluxului sangvin miocardic, regiunile cu hiperinervație simpatică prezentând cel mai mare deficit al rezervei vasodilatatoare. Reducerea perfuziei miocardice de rezervă poate determina parțial răspunsul anormal la efort din fazele incipiente ale CMD și ar putea contribui la disfuncția diastolică [26]. Totuși, rămâne încă necunoscut rolul exact al neuropatiei diabetice în apariția CMD.

Morfopatologie

DZ induce modificări structurale miocardice caracteristice, care pot fi evidențiate atât necroptic, cât și in vivo, prin metode ecocardiografice sau prin examinarea microscopică a probelor de biopsie endomiocardică a VS.

Un șir de studii au cercetat pe modele animale modificările structurale, care se dezvoltă în miocard în cadrul diabetului experimental. Debutul acestora a variat între 1, 6 și 12 săptămâni, nesimilaritatea fiind explicată prin durata diabetului, gradul de hiperglicemie obținută și agentul diabetogen utilizat. Prin microscopie electronică au fost demonstrate modificări ultrastructurale importante în 15% din cardiomiocite, caracterizate prin: a) pierderea miofilamentelor și dezorganizarea fasciolelor, b) arii de separare de-a lungul fascia adherens la nivelul discului intercalat, c)

creșterea numărului de vacuole lipidice și pierderea unor elemente ale reticulului sarcoplasmatic și tubulilor transversali [8]. La o durată a DZ experimental de peste 26 săptămâni 60% din celule erau afectate, prezentând arii extinse de citoplasm liber, proteine dispersate, contractură de fasciole, reducerea incidenței reticulului sarcoplasmatic și a tubulilor transversali. Unii autori au remarcat prezența mitocondriilor edemațiate și fragmentate, alții au descris desmembrarea și pierderea mitocondriilor ca și semne distinctive pentru CMPD experimentală [26].

Pentru evidențierea aspectelor morfopatologice specifice CMPD s-au efectuat studii histologice incluzând tineri cu DZ tip 1 asimptomatici cu angiografie coronariană normală, fără antecedente de HTA sau alte afecțiuni cardiovasculare, la care s-a realizat biopsie endomiocardică, modificările structurale cardiace evidențiate considerându-se a fi datorate exclusiv DZ, relevante pentru stadiile precoce ale CMPD [9, 21]. În stadiile inițiale, CMPD se manifestă predominant prin alterări morfologice interstițiale și la nivelul microcirculației intramiocardice, cu aspect macroscopic cardiac relativ normal la examinarea ecocardiografică [1]. La microscopia optică, sunt caracteristice modificări de fibroză interstițială, hipertrofie miocitară, miocitoliză și formare de vacuole lipidice intracelular [1, 8, 26]. Fibroza miocardică se produce prin acumularea interstițială de glicoproteine și prin creșterea matricii colagenice extracelulare. Se disting două tipuri de fibroză, care coexistă în procesul de remodelare cardiacă: fibroza reparatorie, predominant interstițială, apărută ca reacție la pierderea de cardiomiocite prin necroză sau apoptoză, în urma injuriei miocardice și fibroza reactivă, inițial perivasculară, observată în absența pierderii celulare, ca reacție la procesul inflamator [28].

Fibroza miocardică interstițială se corelează cu gradul dezechilibrului metabolic [18]. Hiperglicemia de durată promovează glicozilarea neenzimatică a fracțiunilor proteice și induce formarea și acumularea PFGA [1, 8]. Aceștia sunt compuși stabili, rezultați din interacțiunea glucozei cu grupurile amino- (NH₂) reactive ale proteinelor însoțită de rearanjamente chimice complexe, ireversibile, care determină scăderea capacității degradative a substanțelor formate. Procesul de glicozilare afectează atât proteinele matricii extracelulare miocardice, precum colagenul, determinând modificări în structura acestuia și creșterea numărului de legături de colagen, cât și componentele intracelulare, incluzând proteinele contractile [29]. PFGA interacționează cu receptorii specifici prezenți la suprafața celulelor macrofage, endoteliale și musculare netede, promovând o serie de mecanisme receptor-mediate cu implicații în producerea leziunilor

morfofuncţionale microvasculare și interstițiale miocardice, dar și în aterogenează [8, 9, 19, 30].

- activarea factorului nuclear de transcripție NFκβ cu inducerea unui status inflamator cronic prin creșterea sintezei de citokine proinflamatorii, precum factorul de necroză tumoral α și interleukina 1, determinând creșterea permeabilității celulelor endoteliale, cu favorizarea migrării transendoteliale și a depunerii de componente plasmactice subendotelial, perivascular și interstițial;

- creșterea producției de specii reactive ale oxigenului și azotului, cu inducerea stresului oxidativ și favorizarea apoptozei cardiomiocitelor;

- interferarea cu efectul antiproliferativ al NO asupra fibrelor musculare netede.

În mod normal, matricea extracelulară cardiacă este alcătuită predominant din colagen, cu mici cantități de elastină, laminină și fibronectină. Aproximativ 85% din cantitatea totală de colagen este de tip I, fibrilar, în cantități mici fiind prezent și colagenul fibrilar de tip III și V, precum și colagenul afibrilar de tip IV și VI, localizat în membranele bazale. Matricea extracelulară colagenă susține și interconectează miocitele cardiace, miofibrilele, fibrile musculare și microcirculația coronariană, fapt ce permite menținerea aliniamentului cardiomiocitelor și realizarea contracției cardiace organizate. Astfel, modificările survenite la nivelul matricii extracelulare, care are relație strânsă cu componentele contractile miocardice se reflectă asupra funcției ventriculare diastolice și sistolice [18].

Acumularea de glicoproteine PAS (periodic acid-Schiff) pozitive în interstițiul miocardic, ca urmare a glicozilării neenzimatice a componentelor structurale ale matricii extracelulare (colagen, elastină etc.), se produce relativ precoce și pot fi evidențiate la examinarea microscopică ca zone amorfe, brun-roșietice dispuse perivascular și interstițial [30].

Glicozilarea fibrelor de colagen induce reducerea semnificativă a solubilității colagenului miocardic, ca indicator al producerii excesive de legături între fibrele colagene [26]. Prin metode spectrofotometrice, se înregistrează accentuarea fluorescenței colagene miocardice, ca urmare a formării de PFGA (cu proprietăți fluorescente) [8]. Prin metode imunohistochimice, se evidențiază și modificări ale tipului de colagen sintetizat în cordul diabetic cu creșterea cantității de colagen fibrilar de tip III, fără modificări în expresia colagenului tip I, determinând creșterea raportului între tip III și tipul I de colagen la nivel cardiac [18, 27]. Pe lângă modificările structurale ale fibrelor colagene, se înregistrează și mărirea cantității de colagen la nivel miocardic, atât prin creșterea sintezei acestuia, datorită stimulării activității fibroblastice, cât mai ales,

prin reducerea degradării colagenului, modificat prin glicozilare [26, 29]. Remodelarea fibrotică se produce în principal pe seama colagenului tip III, mai puțin rezistent, comparativ cu tipul I, care predomină în miocardul normal [27, 29,30].

Fibroza miocardică are grade variate de extindere. În formele ușoare ea se manifestă prin depunere de material amorf PAS pozitiv și fibre de colagen predominant perivascular, pentru ca în formele severe să se constate o acumulare excesivă de colagen între miocitele cardiace, difuz în spațiul interstițial [28].

Aceste modificări morfopatologice interstițiale miocardice determină creșterea rigidității ventriculare, cu scăderea complianței VS și instalarea disfuncției diastolice [1, 8, 21, 27]. Accentuarea rigidității VS pare să fie mai strâns corelată cu producerea în exces de legături de colagen, decât cu creșterea cantității absolute a acestuia [28, 30].

Cronologic, în stadiile precoce ale CMPD, predomină modificări de fibroză interstițială, cu prezerarea inițială a morfologiei miocitelor și menținerea, o perioadă de timp, a unei funcții sistolice normale [8,9,21]. Ulterior la alterarea matricii extracelulare se asociază și anomalii ale miocitelor cardiace, manifestate prin hipertrofie miocitară (celulară și nucleară), cu dezorganizarea fibrelor miocardice [8, 19, 27, 30]. Miocitele hipertrofiate își pierd aranjamentul fascicular, luând o dispoziție oblică și adesea perpendiculară unele pe altele, modificările fiind mai evidente la nivelul septului interventricular. Se remarcă totodată o mare variabilitate în dimensiunea și forma miocitelor cardiace. La nivelul cardiomiocitelor, se poate observa acumularea de vacuole lipidice intracitoplasmatic și membranar. Materialul lipidic se depune sub formă de picături fine în sarcoplasmă, între miofibrile, mai abundent în jurul polilor nucleilor celulari. De asemenea, unele miocite apar fragmentate și degenerate (zona de miocitoliză) [18, 19].

La nivel microvascular, se produc modificări caracteristice de îngroșare a membranei bazale capilare, mai frecvent în zonele de degenerescență miocitară. Pereții arteriolelor intramurale sunt îngroșați prin fibroză și acumulare de glicoproteine PAS pozitive [8,11,31]. Ca urmare a permeabilității sporite a vaselor mici intramurale se constată edem interstițial și fibroză perivasculară. Angiogeneza, ca răspuns la hipoxie, este alterată, determinând reducerea numărului de capilare și arteriole intramiocardice, cu modificări ischemice consecutive [30, 32].

La examinarea macroscopică (postmortem) a cordului, la pacienții cu DZ și IC, acesta apare mărit în volum și greutate (urmare a hipertrofiei miocardice), cu aspect palid al miocardului și fermitate la palpate. CMPD se manifestă predominant printr-o hipertrofie

ventriculară stângă consentrică, cu îngroșarea caracteristică a septului interventricular și peretelui posterior al VS [18, 30].

Concluzii. Se consideră că mortalitatea cardiovasculară mult sporită din DZ este datorată aterosclerozei accelerate. Deși diabeticii au un risc crescut de modificări structurale și funcționale cardiace datorate complicațiilor vasculare, conceptul de CMPD sugerează un impact direct DZ pe miocard. Date epidemiologice și clinice convingătoare indică că DZ crește riscul pentru disfuncție cardiacă și insuficiență cardiacă independent de alți factori cum sunt boala coronariană și hipertensiunea arterială. Astfel, CMPD constituie o entitate clinică distinctă caracterizată de modificări structurale, funcționale și metabolice specifice. Probabil, pe măsura elucidării mecanismelor responsabile de dezvoltarea CMPD vor fi elaborate metode terapeutice direcționate reducerii riscului de apariție a insuficienței cardiace la indivizii cu DZ.

Bibliografie

1. Marwick T. *Diabetic heart disease*. Postgrad Med J, 2008; 84: 188-92.
2. Kannel, W. B., Hjortland, M. and Castelli, W. P. *Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study*. Am. J. Cardiol., 1974;34: 29-34.
3. Thrainsdottir, I. S., Aspelund, T., Thorgeirsson, G., et al. *The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study*. Diabetes Care, 2005; 28, 612-616.
4. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. et al. *Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence and risk factors*. Diabetes Care, 2001; 24:1614-19.
5. Zabalgoitia, M., Ismaeil, M. F., Anderson, L. et al. *Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus*. Am. J. Cardiol., 2001; 87, 320-323.
6. Boyer J.K., Thanigaraj S., Schechtman K.B., et al. *Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus*. Am J Cardiol., 2004; 93:870-875.
7. Brooks B.A., Franjic B., Ban C.R., et al. *Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab., 2008;10:739-746.
8. Asghar O., Al-Sunni A., Khavandi K. et al. *Diabetic cardiomyopathy*. Clin Sci, 2009; 116, 741-760.
9. Hayat, S. A., Patel, B., Khattar, R. S. et al. *Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment*. Clin. Sci., 2004; 107, 539-557.
10. Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. et al. *Predictors of congestive heart failure in the elderly; the Cardiovascular Health Study*. J.Am.Coll.Cardiol., 2000; 35, 1628-37.
11. Devereux R., Roman M., Paranicas M. et al. *Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study*. Circulation, 2000; 101: 2271-76.
12. Aronow W.S., Ahn C. *Incidence of heart failure in 2737 older persons with and without diabetes mellitus*. Chest, 1999; 115: 867-68.
13. Stratton I.M., Adler A. I., Neil H.A. et al. *Association of glycaemia with microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. Br. Med. J., 2000; 321:405-12.
14. Iribarren C., Karter A., Go A. et al. *Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes*. Circulation, 2001; 103:2668-73.
15. Cheung N., Wang J. J., Rogers S. L. et al. *Diabetic retinopathy and risk of heart failure*. J. Am. Coll. Cardiol., 2008; 51:1573-78.
16. Cheung N., Bluemke D., Klein R. et al. *Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. J. Am. Coll. Cardiol., 2007; 50: 48-55.
17. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. *Diabetic cardiomyopathy evidence, mechanism and therapeutic implications*, Endocrine reviews 2004; 25 (4):543-567.
18. Gînghină C., Băcanu GS, Marinescu M, Dinu D. *Cordul diabetic*. 2001; Ed. Infomedica, București.
19. Bell DSH. *Heart failure, the frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes*. Diabetes Care, 2003, 26, 8, 2433-2441.
20. Battiprolu P.K., Gillette T.G., Wang Z.V et al. *Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets*. Drug Discov Today Dis Mech. 2010;7(2): e135-e143.
21. Poornima I.G., Parikh P., Shannon RP. *Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis*. Circ Res., 2006; 98(5):596-605.
22. Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 2001; 414:813-20.
23. Lopaschuk G.D. *Metabolic abnormalities in the diabetic heart*. Heart Fail Rev., 2002;7 (2): 149-59.
24. Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J., et al. *Insulin resistance and risk of congestive heart failure*. JAMA. 2005;294:334-41.
25. Stratmann B., Tschöpe D. *Heart in diabetes: no only a macrovascular disease*. Diabetes care 2011; 34:S138-44.
26. Moga A., Manițiu I. *Cardiomiopatia diabetică-entitate clinică distinctă?* Acta Medica transilvanica, 2012; 2:77-79.
27. Boudina S. *Clinical manifestations of diabetic cardiomyopathy*. Heart Metab., 2009;45:10-14.
28. Jagasia D., McNulty P. *Diabetes mellitus and heart failure*. CHF 2003;9: 133-39.
29. Susic D., Varagic J., Frohlich E.D. *Collagen cross-link breakers: a beginning of new era in the treatment of cardiovascular changes associated with aging, diabetes and hypertension*. Current Drug Targets Cardiovas and Haemotol Dis 2004; 4:97-101.
30. Popa A.R. *Complicațiile cronice ale diabetului zaharat*. 2008; Ed. FarmaMedia, Tîrgu Mureș.
31. Trost S., LeWinter M. *Diabetic cardiomyopathy*. Current Science, 2001;3: 481-92.
32. Yarom R., Ziorkin H., Stammli G. et al. *Human coronary microvessels in diabetics and ischemia: morphometric study of autopsy material*. J Pathol 1992; 166:265-270.

HIPERTENSIUNEA SISTOLICĂ IZOLATĂ LA VÂRSTNICI

Marina Angela¹ – medic cardiolog,

Carauş Alexandru¹ – d.h.m. profesor,

Rudi Victor¹ – d.m.,

Negru-Cemortan Rodica¹ – medic cardiolog,

Marina Ion² – medic neurochirurg,

Sapojnic Nadejda – medic cardiolog,

Calenici Oleg – d.h.m., conf. cercetător

¹-IMSP Institutul de Cardiologie

²-IMSP Institutul de Nevrologie și Neurochirurgie

e-mail: sapojnic_nadia@yahoo.com tel. 069254132

Rezumat

Pacienții vârstnici trebuie să beneficieze de tratament medicamentos antihipertensiv în vederea reducerii morbidității și mortalității cardiovasculare, indiferent dacă acestea au hipertensiune sistolo-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată. Acest lucru a fost demonstrat într-un număr mare de studii randomizate, care au inclus pacienți cu vârsta de peste 60 de ani. Tratamentul medicamentos poate fi inițiat cu diuretice tiazide, antagoniști de calciu, antagoniști ai receptorilor de angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie și b-blocante, în conformitate cu recomandările generale din ghid.

Cuvinte-cheie: hipertensiunea sistolică izolată, tratament

Abstract: Isolated systolic hypertension in the elderly

Elder patients benefit from antihypertensive drug treatment in terms of reducing cardiovascular morbidity and mortality, irrespective of either they have systolic-diastolic hypertension or isolated systolic hypertension. This has been shown in a large number of randomized trials that included patients aged up to 60 years. Drug treatment can be initiated with thiazide diuretics, calcium antagonists, angiotensin receptor antagonists, ACE inhibitors, and b-blockers, following guidelines recommendations.

Key words: isolated systolic hypertension, treatment

Резюме: Изолированная систолическая гипертензия

Гипотензивная терапия у пожилых пациентов приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, независимо от того, имеют ли они систоло-диастолическую или изолированную систолическую гипертензию. Это было показано в большом количестве рандомизированных исследований, которые включали пациентов в возрасте 70 лет или более. Медикаментозное лечение может быть начато с тиазидных диуретиков, антагонистов кальция, антагонистов рецепторов ангиотензина, ингибиторы АПФ или бета-блокаторов, в соответствии с общими рекомендациями.

Ключевые слова: изолированная систолическая гипертензия, лечение

Introducere

Hipertensiunea arterială este unul dintre factorii de risc cei mai importanți, care duce la hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă, boală coronariană și accident vascular cerebral. Până în anul 1980 presiunea arterială diastolică (TAD) a fost presupusă a fi parametrul cel mai relevant hemodinamic și un predictor al prognosticului la pacienții hipertensivi. În consecință, majoritatea studiilor clinice s-au adresat în special TAD și anume valorile TAD au fost formulate ca obiective pentru tratament [1]. Ulterior, s-a produs o schimbare radicală în gândire, bazată pe studii epidemiologice, care au condus la recunoașterea creșterii presiunii arteriale sistolice (TAS) ca un factor de risc, cel puțin la fel de important ca și TAD [1-5]. Anumite studiile indică faptul precum că TAS este un predictor mai relevant de prognostic decât TAD, în

special în ceea ce privește riscul de accident vascular cerebral [1]. O creștere a tensiunii arteriale sistolice cu 20 mmHg a fost legată cu o dublare a riscului de deces din cauza bolilor cardiovasculare și al accidentului vascular cerebral ischemic. Anume din aceste și alte motive, “termenul de hipertensiune sistolică izolată” (HIS) a fost introdus pentru subiecții cu TAS crescută și TAD normală (sau chiar mai mica). Această condiție se întâlnește în special la pacienții hipertensivi vârstnici, deoarece este cunoscută creșterea TAS cu avansarea în vârstă, pe când TAD tinde să scadă. Îmbătrânirea este asociată cu rigiditatea arterială crescută, datorită disfuncției endoteliale, remodelarea vasculară și o schimbare în matricea extracelulară. Se produce o reducere a fibrelor de elastină și o creștere a fibrelor de colagen din peretele arterial. Rigiditatea arterială crescută va duce la o creștere a tensiunii ar-

teriale sistolice și, în consecință, la dezvoltarea hipertensiunii sistolice izolate. Sarcina arterială crescută, determinată de tensiunea arterială sistolică, va promova hipertrofia ventriculară stângă și, în consecință, insuficiență cardiacă, boală aterosclerotică rezultată în boala coronariană, boli cerebrovasculare și anevrism de aorta.

Fiziopatologie

La pacienții vârstnici are loc și creșterea presiunii pulsului (TAS minus TAD). Se pare că presiunea pulsului crescută reprezintă un predictor chiar mai bun de evenimente cerebro-și cardiovascularare la pacienții hipertensivi vârstnici decât TAS crescută, ca atare [1,2]. Într-adevăr, HSI este cel mai frecvent tip de hipertensiune arterială, întâlnită mai frecvent la vârstnici și este cel mai răspândit tip de hipertensiune arterială netratată, mai ales în rândul persoanelor de peste 60 de ani.

În conformitate cu definițiile moderne OMS [7], Hipertensiunea sistolică izolată este acum definită ca TA > 140 / < 90 mmHg. Aceste criterii sunt acum mai "stricte" decât în definiția mai veche a HSI, considerate la acel moment fiind sub > 160 / < 90 mmHg. Dezvoltarea HSI cu înaintarea în vârstă se explică printr-o deteriorare a complianței arteriale, în special a arterelor mari. O astfel de rigiditate arterială sporită este cauzată de modificări structurale și funcționale ale peretelui vascular, care afectează matricea de collagen, matricea de proteine extracelulare și elastina. Proliferarea țesutului conjunctiv rezultă în îngroșarea intimei și fibroză. Rigiditatea vasculară sporită determină o reducere a complianței arteriale și scăderea "funcției Windkessel" ale arterelor mari.

Studii clinice efectuate

Mai multe studii, inclusiv studiul Framingham, a documentat riscurile TAS ridicate și, în special, frecvența mai mare a accidentului vascular cerebral comparativ cu cea a bolii cardiace ischemice [8]. În mod similar, în studiul MRFIT TAS s-a dovedit a fi un predictor mai puternic decât TAD [9,10].

În general, această problemă a fost abordată încă din 1990, prin intermediul studiilor.

Între anii 1998 și 1990 un grup de medici multidisciplinari au efectuat evaluarea tratamentului hipertensiunii sistolice izolate pe baza revizuirii dosarelor medicale. S-au selectat două eșanțioane aleatorii ale înregistrărilor medicale ambulatorii pe categorii de vârstă (393-vârstnici, pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și 251 pacienți cu vârsta mijlocie, de 50-64 de ani). Eșanțioanele au corespuns cu practicile a 35 de medici din îngrijirea primară, care au fost chestionați cu privire la îngrijirea pacienților cu hipertensiune arterială [10-12]. Rezultatele au arătat că hipertensiunea sistolică izolată a reprezentat 76% și 45% dintre toate hipertensiunile arteriale necontrolate, respectiv pe categoriile de vârstă: vârstnici și cei de vârstă mijlocie.

Hipertensiunea sistolică izolată de multe ori a fost nedagnosticată și netratată. Medicii au raportat recomandări de tratament și obiective, care au fost în mod semnificativ mai puțin agresive pentru pacienții lor ≥ 65 de ani.

Unul dintre primele studii ale HIS, efectuate în SUA între anii 1988- 1990, studiul NHANES III a arătat că hipertensiunea sistolică izolată (HSI) reprezintă aproximativ 80% din ponderea hipertensiunilor arteriale necontrolate la persoanele de peste 50 de ani din Statele Unite ale Americii. În acel moment, principalele studii controlate cu placebo în HSI nu fuseseră finalizate. Astfel, NHANES III, cu condiția unei evaluări importante a epidemiologiei hipertensiunii arteriale, nu ar putea servi drept un indicator specific de îngrijire de calitate a pacienților cu HSI. Dar și conduita hipertensiunii arteriale în 1988 a fost semnificativ diferită de astăzi; în plus, NHANES III a estimat doar atitudinea pacientului și nu a evaluat direct și percepțiile sau practicile medicilor.

În schimb, mai multe studii efectuate cu pacienții diagnosticați cu HSI, au demonstrat efectul benefic al tratamentului hipertensiunii arteriale la vârstnici și cel puțin din motive teoretice, pare dezirabilă reducerea TAS fără scăderea simultană a TAD în această grupă de pacienți. Totuși, puține studii au examinat tratamentul HSI în conformitate cu definiția actuală HSI.

În termeni generali, efectul benefic al tratamentului HSI se execută în paralel cu cea a tratamentului hipertensiunii arteriale la vârstnici. Mai multe studii, cum ar fi STOP-1, STOP-2, au arătat în mod clar că tratamentul hipertensiunii arteriale la vârstnici protejează împotriva complicațiilor hipertensiunii arteriale, în special al accidentului vascular cerebral. Însă în cele mai multe dintre aceste studii nu a fost făcută distincția clară între HSI și „obișnuită” hipertensiune [13]. Cu toate acestea, nu există nici un dubiu că un procent important din pacienții hipertensivi vârstnici înrolați în aceste studii aveau caracteristici hemodinamice ale HSI.

Câteva studii clinice au fost adresate în mod deliberat populației de pacienți cu HSI.

În studiul SHEP, pacienții cu HSI au fost tratați cu doze mici de clortalidonă (cu opțiunea de a adăuga și atenolol sau rezerpina), iar acest lucru a fost comparat cu administrarea de placebo [14]. Tratamentul cu clortalidonă a constatat următoarele: reducerea accidentului vascular cerebral non-fatal cu 37%, fatal: -33%; insuficienței cardiace -54%. Au fost evidente tendințele de scădere ale AIT (-25%), evenimente cardiovasculare (-20%), cerebrovasculare (-29%), și coronariene (-15%).

În Europa studiul dublu-orb randomizat SYST-EUR [15] într-un număr mare de pacienți cu HSI an-

tagonistul de calciu nitrendipină (opțional cu add-on enalapril și / sau hidroclorotiazidă) a fost comparat cu placebo. Tratamentul activ cu nitrendipină a determinat o reducere semnificativă în incidența accidentului vascular cerebral cu 42%, de asemenea și o tendință clară de reducere al infarctului miocardic (această reducere nu a atins semnificație statistică, probabil din cauza că studiul a fost oprit prematur din motive etice). Mortalitatea totală (toate cauzele) nu a fost influențată de tratamentul activ, dar s-a observat reducerea ratei de demență vasculară (cu -50%), în studiul tratamentului cu nitrendipină [16]. În studiul SYST-China [17], pacienții chinezi cu HSI au fost tratați la fel cu nitrendipină sau placebo. Designul studiului a fost similar cu cel al SYST-EUR. Tratamentul activ cu nitrendipină la fel a redus semnificativ următoarele obiective: accidentele vasculare cerebrale totale: - 38%; mortalitatea din accidentul vascular cerebral: - 58%; reducerea tuturor cauzelor de mortalitate: - 39%; mortalității cardiovasculare: -39%; evenimentelor fatale și non-fatale CV: -37%.

Studiul INSIGHT [18] s-a confruntat cu o populație de pacienți hipertensivi cu un factor de risc suplimentar, cum ar fi diabetul zaharat, hipercolesterolemia etc. Tratamentul a constat din nifedipină (în forma Gits: Adalat-OROS®) vs hidroclorotiazidă. INSIGHT nu a fost un studiu selectiv HSI, dar conținea un subgrup de pacienți cu HSI. Acest subgrup a fost analizat separat [19] și anume acești pacienți au părut a fi mult mai receptivi la tratamentul cu nifedipină, decât cei cu hipertensiune "ordinară". Interesant de menționat, că în acest studiu pacienții cu HSI ale căror TAD era scăzută în mod semnificativ sub tratament, au fost fumători cu dovezi de ateroscleroză.

O serie de studii rezultate la pacienții cu HSI au fost supuse unei meta-analize [20]. Tratamentul activ a redus mortalitatea totală cu 13%, mortalitatea cardiovasculară cu 18%, toate complicațiile cardiovasculare cu 26%, accidentul vascular cerebral cu 30% și evenimentele coronariene cu 23%. Terapiile aplicate păreau a oferi o protecție mai bună împotriva accidentului vascular cerebral decât împotriva sindroamelor coronariene acute. Beneficiul absolut a fost cel mai bun la pacienții cu vârsta peste 70 de ani și la cei cu antecedente de complicații cardiovasculare. Meta-analiza altor studii a arătat că o reducere a evenimentelor fatale și non-fatale cardiovasculare, precum și al accidentului vascular cerebral s-a constatat și la pacienții cu vârsta de 80 ani, tratați. Deși toate cauzele de mortalitate nu au fost reduse, efecte benefice asupra morbidității, dar nu și asupra mortalității, la pacienții foarte vârstnici au fost recent confirmate în HYVET, studiu-pilot. Într-o serie de studii mai mici, s-a demonstrat că la pacienții cu HSI diu-

reticele tiazide sunt mult mai protective decât β -blocantele [21-23]. Medicamentele, cum ar fi inhibitorii ACE [24] și Ca-blocantele [25] sunt, de asemenea, potrivite pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu HSI, deși la o scară largă de date epidemiologice, toate grupele de medicamente par a fi indicate pentru reducerea valorilor tensiunii arteriale crescute atât sistolice izolate, cât și diastolice în general [26]. Studiul ALLHAT a comparat un diuretic, un antagonist al canalelor de calciu și un inhibitor ECA, care au influențat evenimentele cardiovasculare în aceeași măsură și în subgrupul de pacienți cu vârsta de peste 65 de ani. Trialul LIFE a arătat că pacienții hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 55-80 ani, cu dovezi de hipertrofie ventriculară stângă, antagonistul receptorului angiotensinei II- losartan, a fost mai eficace în reducerea evenimentelor cardiovasculare, în special al accidentului vascular cerebral, decât atenololul (b-blocant), acest lucru fiind valabil și pentru pacienții cu hipertensiune sistolică izolată [27].

Conduita terapeutică

Inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici trebuie să urmeze recomandările generale. Înainte și în timpul tratamentului, tensiunea arterială trebuie să fie întotdeauna măsurată atât în poziție șezândă, cât și în poziția ortostatică, pentru că există riscul mai mare de hipotensiune arterială posturală.

Cele mai frecvente obiective de tratament sunt factorii de risc și afectarea organelor țintă, asociate sau nu cu afecțiuni cardiovasculare clinice. Acest lucru înseamnă că alegerea primului medicament prescris trebuie să fie adaptată la caracteristicile pacientului. În plus, mulți pacienți au nevoie de două sau mai multe medicamente pentru controlul tensiunii arteriale, deoarece la vârstnici este adesea deosebit de dificilă scăderea tensiunii arteriale sistolice sub 140 mmHg. Reducerea optimă a valorii tensiunii arteriale diastolice, care urmează să fie realizată cu tratament, nu este clară. Într-o analiză post-hoc investigatorii Shep și co., au evaluat rolul reducerii tensiunii arteriale diastolice pe tratament la pacienții cu hipertensiune arterială sistolică izolată [28]. Ei au ajuns la concluzia că o presiune diastolică mai mică de 70 mmHg și, în special sub 60 mmHg, identifică un grup de risc sporit cu rezultate mai sărace. Ei au sugerat că acest lucru a fost posibil datorită supradozajului. Cu toate acestea, în studiul Syst-Eur nu a existat nici o dovadă precum că reducerea tensiunii arteriale diastolice la 55 mmHg, cu excepția cazurilor de prezență ale unor antecedente de afectare coronariană, nu a fost asociată cu o mortalitate mai mare, sugerând că riscurile acestor pacienți nu se datorează supradozajului. Mortalitatea mai mare cardiovasculară și non-cardiovasculară pentru valorile diastolice și sistolice

ale tensiunii arteriale sub 60 și 120 mmHg, respectiv, a mai fost raportată într-o meta-analiza pe mai multe mii de pacienți. Aceasta sugerează inversul și, anume, că un risc inițial ridicat poate fi responsabil pentru o reducere excesivă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului și, nu invers [29]. Studii suplimentare sunt necesare pentru a determina cât de mult poate fi scăzută tensiunea arterială în condițiile de siguranță redusă la pacienții vârstnici și, în special, care nivel de reducere a tensiunii arteriale diastolice poate fi acceptat în scopul exercitării unui control optim al hipertensiunii arteriale sistolice izolate prin tratament [30].

Studii randomizate la pacienții cu hipertensiune arterială sistolo-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată cu vârsta de peste 60 de ani au arătat că o reducere marcată a morbidității și mortalității cardiovasculare poate fi realizată cu tratament antihipertensiv. Selectarea unui medicament specific pentru tratamentul inițial al hipertensiunii arteriale la vârstnici este complex și poate depinde de o varietate de factori cum ar fi sexul, rasa, boli cardiovasculare și boli asociate noncardiovasculare, cât și afectarea de organe-țintă. Pacienții vârstnici administrează concomitent diferite terapii pentru alte probleme medicale și, prin urmare, potențialele interacțiuni medicamentoase la un pacient cu diferite regime medicamentoase poate limita și mai mult opțiunile terapeutice.

Strategii farmacoterapice

Tratamentul medicamentos poate fi inițiat cu diuretice tiazidice, antagoniști de calciu, antagoniști ai receptorilor de angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie sau b-blocante, în conformitate cu recomandările generale. Studiile, care abordează în mod special tratamentul hipertensiunii arteriale sistolice izolate, au arătat beneficiul tiazidelor și antagoniștilor de calciu, dar subanaliza altor studii arată, de asemenea, eficacitatea antagoniștilor și receptorilor de angiotensină în doze inițiale mici cu titrarea lentă ulterioară a dozei, din cauza incidenței mai mare a reacțiilor adverse la subiecții foarte vârstnici.

Ținta reducerii TA este aceeași ca și la pacienții mai tineri, adică sub 140/90 mmHg sau mai jos, dacă este tolerată. Mulți pacienți vârstnici au nevoie de două sau mai multe medicamente pentru a controla eficient tensiunea arterială cu o reducere până sub 140 mm Hg (TAS), ceea ce uneori poate fi deosebit de dificil de obținut.

Tratamentul medicamentos ar trebui să fie adaptat la factorii de risc, afectarea organelor țintă și asociați condițiilor cardiovasculare și non-cardiovasculare, care sunt frecvente la vârstnici. Din cauza riscului crescut de hipotensiune arterială posturală, TA ar trebui să fie întotdeauna măsurată, de asemenea și în

picioare. La subiecții cu vârsta de peste 80 de ani, dovezile beneficiilor tratamentului antihipertensiv sunt încă neconcludente. Cu toate acestea, nu există nici un motiv pentru întreruperea unei terapii bine tolerate atunci când un pacient atinge vârsta de peste 80 de ani.

Concluzie

Odată cu avansarea în vârstă a populației globale, problema conduitei unui pacient în etate devine una stringentă și actuală pentru fiecare medic practician. Numeroasele studii existente analizează riscurile și beneficiile tratamentului antihipertensiv la această categorie de pacienți, considerând prezența numeroșilor factori de risc, comorbidităților și particularităților fiziologice de vârstă. Sunt necesare studii suplimentare, orientate exclusiv acestei grupe populaționale, pentru a găsi strategiile optime de management în vederea ameliorării calității vieții și reducerii riscurilor de evenimente cardio – și cerebro –vasculare.

Referințe

1. Safar M.E., Rudnichi A., Asmar R. *Drug treatment of hypertension: the reduction of pulse pressure does not necessarily parallel that of systolic and diastolic blood pressure.* J Hypertens, 2000; 18: 1159–1163.
2. Safar M.E., Blacher J., Mourad J.J., London G.M. *Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans.* Stroke., 2000; 31: 782–790.
3. Nielsen W. B., Vestbo J., Jensen G.B. *Isolated systolic hypertension as a major risk factor for stroke and myocardial infarction and an unexploited source of cardiovascular prevention: a prospective population-based study.* J Human Hypertens., 1995; 9: 175–180.
4. Amery A., Fagard R., Guo C., Staessen J., Thijs L. *Isolated systolic hypertension in the elderly: an epidemiological review.* Am J Med., 1991; 90: 64S–70S.
5. Sleight P. *Isolated systolic hypertension: the WISHE-study.* Eur Heart J., 1999; 1(Suppl. P): P17–P20.
6. *The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.* Arch Intern Med., 1997; 157:2413–2446.
7. Guidelines Subcommittee. *World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension.* J Hypertens, 1999; 17: 151–183.
8. Kannel W.B., Wolf P.A., McGee D.L. Dawber T.R., McNamara P. *Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham Study.* J Am Med Assoc., 1981; 245: 1225–1229.
9. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results.* J Am Med Assoc., 1982;248: 146–147.
10. Kaplan N.M. *New issues in the treatment of isolated systolic hypertension.* Circulation, 2000; 102: 1079–1081.
11. Wilkinson I.B., Webb D.J., Cockcroft J.R. *Iso-*

- lated systolic hypertension: a radical rethink. *Lancet* 2000; 320: 1685.
12. Safar M.E., London G.M. *Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension*. *J Hypertens.*, 2000; 18:1527–1535.
 13. Hedner Th. *The problem of hypertension in the elderly*. *Blood Press.*, 2000; 9 [Suppl. 2]: 4–6.
 14. SHEP Cooperative Research Group. *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension*. *JAMA.*, 1991; 265: 3255–3264.
 15. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension*. *Lancet*, 1997; 350: 757–764.
 16. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. *Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (SYST-EUR) trial*. *Lancet*, 1998; 352: 1347–1351.
 17. Liu J., Wang G.J., Gong L. et al. *Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension*. *J Hypertens.*, 1998; 16:1823–1829.
 18. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. *Morbidity and mortality in patient randomized to double-blind treatment with a long acting calcium antagonist channel or diuretic in the International Nifedipine-GITS Study: Intervention as a goal in hypertension treatment*. *Lancet*, 2000; 356:366-372.
 19. Brown M.J., Castaigne A., de Leeuw P.W. et al. *Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment*. *Hypertension*, 2000; 35:1038–1042.
 20. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.L. et al. *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly meta-analysis of outcome trials*. *Lancet*, 2000; 355:865-872.
 21. Kostis J.B., Pressel S.L., Cutler J.A. et al. *Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension*. *JAMA.*, 1997; 278: 212–216.
 22. Avanzini F., Alli B., Betteli G. et al. *Antihypertensive efficacy and tolerability of different drug regimes in isolated systolic hypertension in the elderly*. *Eur Heart J.*, 1994; 14:206–212.
 23. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. *Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in elderly? A systematic review*. *JAMA.*, 1998; 279:1903-1907.
 24. Tonkin A., Wing L. *Management of isolated systolic hypertension*. *Drugs*, 1996; 51: 738–749.
 25. Farsang C., Garcia-Puig J. et al. *Losartan Investigators Group. The efficacy and tolerability of losartan versus atenolol in patients with isolated systolic hypertension*. *J Hypertens.*, 2000; 18: 795–802.
 26. Larochelle P., Smith DHG., Ouellet J. et al. *Efficacy and safety of omapatrilate in subjects with isolated systolic hypertension*. Annual Meeting of the International Society for Hypertension 2000, Chicago. *Vasopeptidase Inhibition*, 2000; 2: 110–111.
 27. Lim P.O., Jung R.T., MacDonald T.M. *Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study*. *Br J Clin Pharmacol.*, 1999; 48:756-760.
 28. Peter A. van Zwieten. *Drug treatment of isolated systolic hypertension*. *Oxford Journals, Nephrology Dialysis Transplantation*; 16(6): 1095-1097.
 29. Daniel Duprez. *Treatment Of Isolated Systolic Hypertension in the elderly*. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2012;10(11):1367-1373.
 30. *2007 Guidelines for the management of arterial hypertension*. *Eur Heart J.*, 2007; 28:1462-1536.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ: PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

**Filimon Silvia – dr. med., Departamentul „Insuficiență cardiacă cronică”
Institutul de Cardiologie**

Rezumat

Studiile populaționale demonstrează că aproximativ 50% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă au fracție de ejeție (FE) normală a ventriculului stâng (VS). Diagnosticul de insuficiență cardiacă diastolică (ICD) poate fi stabilit în prezența semnelor și simptomelor tipice de insuficiență cardiacă, fracție de ejeție prezervată a ventriculului stâng (FE>45%), lipsa dilatării VS, dovada afectării structurale cardiace (hipertrofia VS/dilatarea AS) și a disfuncției diastolice la examenul Doppler-ecocardiografic. Managementul terapeutic al IC diastolice este bazat pe principii similare cu IC sistolică. Au fost testate efectele curative ale diureticelor, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei II, blocanților receptorilor angiotenzinei II, β-adrenoblocanțelor, inclusiv antagoniștilor canalelor de calciu. Prevenția IC diastolice poate fi obținută prin controlul bun al tensiunii arteriale, a cardiopatiei ischemice, controlul frecvenței contracțiilor cardiace și al factorilor de risc a acestora.

Cuvinte-cheie: disfuncție diastolică, insuficiență cardiacă diastolică, fracție de ejeție a ventriculului stâng.

Summary: Diastolic heart failure: the diagnostic and treatment particularities

Population based studies show that nearly 50% of patients with heart failure have a normal left ventricular (LV) ejection fraction. Diagnosis of diastolic heart failure (DHF) can be established in presence of typical signs and symptoms of heart failure, preserved left ventricular ejection fraction (EF > 45%), absence of LV dilatation, relevant structural heart disease (LV hypertrophy / LA enlargement) and diastolic dysfunction on Doppler-echocardiography examination. Therapeutic management of DHF is based on principles similar to systolic HF. Have been tested curative effects of diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, β -adrenoblockers, including calcium channel antagonists. Heart failure prevention can be achieved by a good control of blood pressure, ischemic heart disease, heart rate control and their risk factors.

Key words: diastolic dysfunction, diastolic heart failure, left ventricular ejection fraction

Резюме: Диастолическая сердечная недостаточность: особенности диагноза и лечения

Популяционные исследования демонстрируют что около 50% из всех больных с сердечной недостаточностью (СН) имеют нормальную фракцию выброса из левого желудочка (ЛЖ). Диагноз диастолической сердечной недостаточности (ДСН) ставится при наличии признаков и симптомов сердечной недостаточности, сохранённой фракции выброса из левого желудочка (ФВ>45%), в отсутствии расширения ЛЖ, у больных с подтвержденным поражением структур сердца (гипертрофия ЛЖ/расширение левого предсердия) и с признаками диастолической дисфункции на Допплер-эхокардиографии. Медикаментозное лечение диастолической СН основано на тех же принципах как и при систолической СН. Были протестированы лечебные эффекты диуретиков, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина 2, бета-адреноблокаторов, а также антагонистов кальциевых каналов. Профилактика ДСН достигается при хорошем контроле артериального давления, ишемической болезни сердца, контроле частоты сердечных сокращений и факторов риска этих заболеваний.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, диастолическая сердечная недостаточность, фракция выброса из левого желудочка.

Studiile epidemiologice au stabilit că o jumătate dintre toți pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fracție de ejeecție prezervată [1]. Rata morbidității și mortalității pacienților cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeecție scăzută (insuficiență cardiacă sistolică) s-a redus în ultimele două decenii datorită noilor tactici de tratament bazate pe dovezi. În contrast, prognoza pacienților cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeecție prezervată (insuficiență cardiacă diastolică) nu s-a ameliorat.

Morbiditatea, rata spitalizărilor și costul tratamentului per pacient este aproape similară între pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică (ICD) și insuficiență cardiacă sistolică (ICS). În Framingham Heart Study [2] mortalitatea anuală a pacienților cu ICD a constituit 8.7% și a pacienților cu ICS a fost 18.9% peste 6.2 ani. În contrast, în Cardiovascular Health Study riscul atribuit mortalității a fost mai mare la pacienții cu ICD comparativ cu pacienții cu ICS, ce poate fi explicat prin prevalența înaltă a ICD printre populația vîrstnică [3].

Insuficiență cardiacă diastolică [4] se stabilește la prezența în mod simultan a patru criterii:

1. simptome tipice pentru insuficiența cardiacă;
2. semne tipice pentru insuficiența cardiacă;
3. fracție de ejeecție a ventriculului stîng normală sau cu deviere minimă și fără dilatarea ventriculului stîng;
4. patologie cardiacă structurală relevantă (hi-

peretrofia VS/dilatarea AS) și/sau disfuncție diastolică.

Etiologia: Incidența insuficienței cardiace diastolice crește cu vârsta și este mai frecventă la femei [5, 6]. Hipertensiunea arterială și ischemia cardiacă sînt cele mai comune cauze ale insuficienței cardiace diastolice [7]. Factorii precipitanți comuni includ suprasolicitarea cu volum, tahicardia, efortul fizic, hipertensiunea arterială, ischemia miocardică, stresul sistemic (anemia, febra, infecția, tireotxicoza), aritmia (fibrilația atrială, bloc atrio-ventricular), creșterea consumului de sare și utilizarea preparatelor anti-inflamatorii non-steroidiene.

Toate cauzele disfuncției diastolice și insuficienței cardiace sunt prezentate mai jos:

1.Cauze comune:

- Ischemia cardiacă
- Hipertensiunea arterială
- Obezitatea
- Vârsta
- Stenoza aortală

2.Cauze neobișnuite:

- Tulburări miocardice
- Patologii miocardice
- Boli infiltrative (Amiloidoza, Sarcoidoza, Infiltrația adipoasă)
- Boli non-infiltrative (Cardiomiopatia idiopatică și hipertrofică)
- Bolile endomiocardului

Sindrom hipereozinofilic

Boli de depozitare (Boala cu depozitare de glicogen, Hemochromatoza)

Patologiile pericardului (Pericardita constrictivă, Pericardita exudativ-constrictivă, Pericardita exudativă).

Patofiziologia insuficienței cardiace diastolice:

Diastola este procesul când cordul revine la starea de relaxare. În timpul acestei perioade miocardul este perfuzat. Convențional, diastola poate fi divizată în patru faze: 1) relaxarea izovolumetrică, cauzată de închiderea valvelor aortale și deschiderea valvelor mitrale; 2) umplerea rapidă a ventriculului stâng, care se extinde de la începutul fluxului mitral până la punctul în care rata umplerii ventriculare atinge un platou; 3) umplerea diastolică pasivă care are loc în timpul diastolei și se extinde până la începutul contracției atriale; 4) contracția atrială [8]. De aceea disfuncția diastolică izolată reprezintă afectarea relaxării izovolumetrică ventriculare și reducerea complianței ventriculului stâng. Cu disfuncție diastolică cordul este în stare să satisfacă necesitățile metabolice ale organismului în

repaus sau în timpul efortului, dar cu o presiune de umplere crescută. Transmiterea presiunii end-diastolice crescute la circulația pulmonară poate cauza congestie pulmonară, cu conducere la dispnee și semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Cu disfuncție diastolică ușoară, umplerea lentă crește până ce volumul ventricular end-diastolic revine la normal. În cazuri severe, ventriculul devine rigid față de musculatura atrilor și volumul end-diastolic poate fi normalizat prin creșterea presiunii de umplere. Acest proces reduce volumul-bătaie și lucrul cordului, cauzând intoleranța la efort (figura 1) suma rizeapatofiziologiain-
suficienței cardiace diastolice.

Pacienții cu ICD prezintă aceleași acuze, date clinice și radiologice ca și pacienții cu ICS (tabelul 1) [9]. Astfel, acești pacienți prezintă acuze la dispnee la efort, dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee. La examenul fizic vom găsi turgescența venelor jugulare, raluri, deplasarea șocului apexian, hepatomegalie, edeme. Examenul radiologic al cutiei toracice va evidenția prezența cardiomegaliei și a hipertensiunii pulmonare venoase. Totuși, aceste semne nu sunt

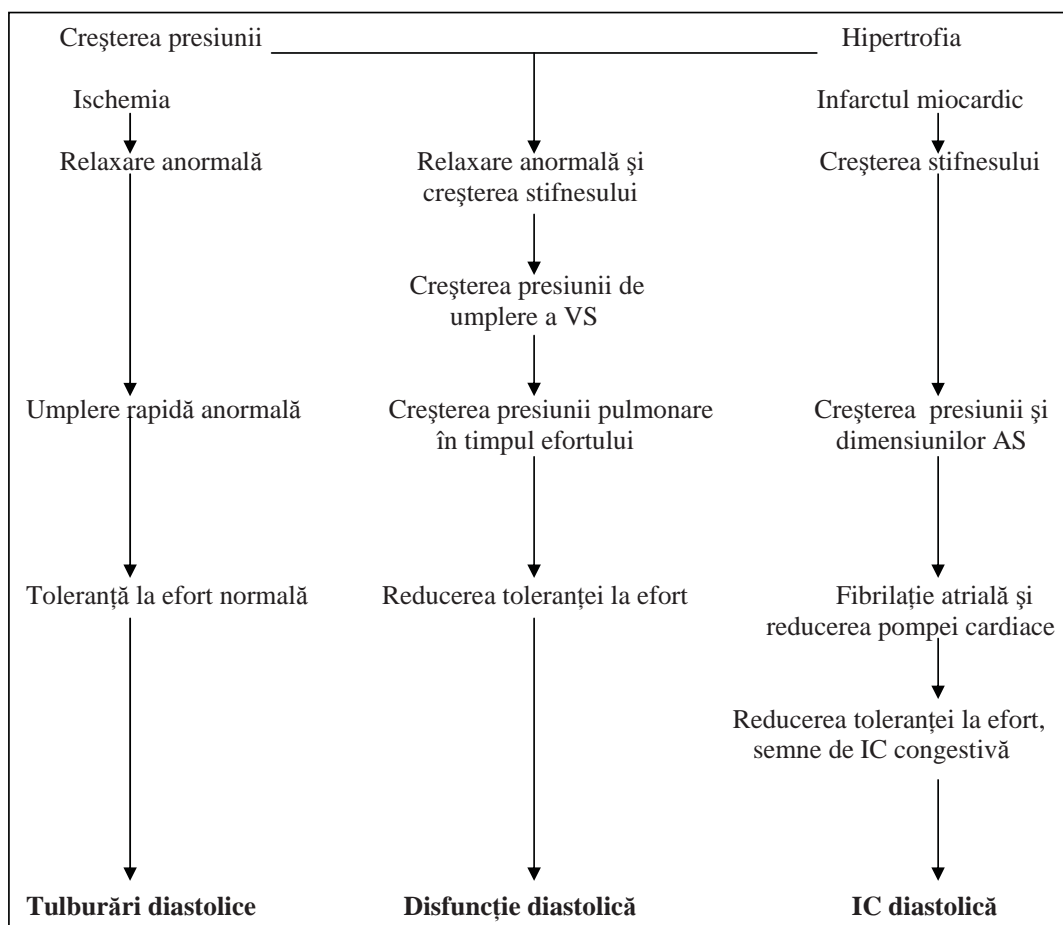


Figura 1. Algoritmul patofiziologiei insuficienței cardiace diastolice (Mandinov L., Eberli F., Seiler C., Hess O. Diastolic heart failure. Cardiovasc Res. 2000; 45:822)

Notă: AS- atriul stâng; VS-ventriculul stâng; IC- insuficiență cardiacă

specifice și frecvent se întâlnesc în condiții non-cardiace îndeosebi în patologia pulmonară, anemie, hipotiroidie și obezitate. În plus, este dificil de a deosebi insuficiența cardiacă diastolică de cea sistolică bazându-ne pe semne fizice [10]. Peptida Natriuretică serică (BNP) poate diferenția insuficiența cardiacă de condiții non-cardiace la pacientul cu dispnee, dar nu poate deosebi insuficiența cardiacă diastolică de cea sistolică [7].

Tabelul 1

Prevalența semnelor și simptomelor specifice în ICD vs ICS

Semne și simptome	ICD (FE>50%)	ICS (FE<50%)
<i>Simptome</i>		
Dispneea la efort	85	96
Dispnee paroxistică nocturnă	55	50
Ortopnoe	60	73
<i>Examenul fizic</i>		
Turgescența venelor jugulare	35	46
Raluri	72	70
Deplasarea șocului apexian	50	60
S3	45	65
S4	45	66
Hepatomegalie	15	16
Edeme	30	40
<i>Rö-grafia cutiei toracice</i>		
Cardiomegalie	90	96
Hipertensiune pulmonară venoasă	75	80

Notă: Datele în tabel sunt prezentate în procente; ICD- insuficiență cardiacă diastolică; ICS- insuficiență cardiacă sistolică; FE- fracție de ejeecție

Ecocardiografia în regim bidimensional (2D)

înfără de informația generală despre dimensiunile cavităților cordului, funcția sistolică și integritatea valvelor poate fi utilizată în analiza caracteristicilor umplerii diastolice. Pentru aceasta se va studia: 1.profilul fluxului transmitral; 2.fluxul pulmonar venos; 3.timpul relaxării izovolumetrice; 4.timpul de decelerare; 5.Dopplerul tisular [11]. Datele EcoCG la pacienții cu ICD includ: 1.fracția de ejeecție normală; 2.dimensiuni normale ale VS; 3.volumul telesistolic și volumul telediastolic al VS în normă; 4.velocitatea longitudinală (strain) redusă; 5.prezența disfuncției diastolice: paternul relaxării ventriculare anormale, paternul de “pseudonormalizare”, paternul restrictiv.

Diagnosticul diferențial dintre insuficiența cardiacă sistolică și insuficiența cardiacă diastolică este prezentat în tabelul 2 [1].

Tabelul 2

Diagnosticul diferențial dintre ICS și ICD

Parametrii	ICS	ICD
Sexul	mai frecvent bărbații	mai frecvent femeile
Vârsta	50-60	60-70
Etiologia	IM, cardiomiopatia dilatativă	HTA±DZ, fibrilația atrială, ischemii tranzitorii
Evoluție clinică	Persistența IC	Episoade frecvente de IC
Remodelare ventriculară (creșterea volumului VS)	+++	0
Hipertrofia VS	+/-	+++
Disincronizare	comună	posibil mai puțin comună
Paternul fluxului mitral	disfuncție restrictivă sau tulburări de relaxare	tulburări de relaxare
Velocitatea maximă sistolică a inelului mitral	redușă important	redușă moderat
Velocitatea maximă diastolică precoce a inelului mitral	redușă important	redușă moderat
Presiunea AS	crescută	crescută
Volumul AS	crescut	crescut

Notă: ICS- insuficiență cardiacă sistolică; ICD- insuficiență cardiacă diastolică; IC- insuficiență cardiacă; VS- venicoul stâng; AS- atriu stâng; IM- infarctul miocardic; HTA- hipertensiunea arterială; DZ- diabetul zaharat

Managementul insuficienței cardiace diastolice:

prevenția primară a insuficienței cardiace diastolice include oprirea fumatului și controlul agresiv al hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei și cardiopatiei ischemice. Modificarea stilului de viață, îndeosebi, oprirea fumatului, dieta, limitarea consumului de alcool și exercițiile fizice în egală măsură sunt efective în prevenirea insuficienței cardiace diastolice și sistolice. Disfuncția diastolică poate fi prezentă cu mulți ani înainte de apariția manifestărilor clinice. Diagnosticul precoce și tratamentul este important în prevenirea modificărilor structurale ireversibile și disfuncției sistolice. Totuși, nu există un singur preparat care ar îmbunătăți selectiv relaxarea miocardului fără reducerea contractilității ventriculului stâng. Tratamentul medicamentos pentru disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă diastolică frecvent este empiric și nu este bine definit ca tratamentul insuficienței cardiace sistolice [7].

Tabelul 3

Diferența dintre tratamentul pacienților cu ICD și ICS

ICD	ICS
1. β -adrenoblocante - reduc frecvența cardiacă, - cresc durata diastolei și modifică răspunsul hemodinamic la efort, - nu este necesară titrarea dozei β -adrenoblocantelor. 2. Se administrează diuretice în doze mici; 3. Se administrează antagoniști ai canalelor de calciu (în special Diltiazem, Verapamil, Nifedipina).	1. β -adrenoblocantele - la administrarea de durată măresc statutul inotrop - modifică remodelarea VS; - doza β -adrenoblocantelor se titrează încet; 2. Se administrează diuretice în doze mari; 3. Nu se recomandă administrarea antagoniștilor canalelor de calciu (în special Diltiazem, Verapamil, Nifedipina).

Notă: ICD- insuficiență cardiacă diastolică; ICS- insuficiență cardiacă sistolică; VS- ventricolul stâng

Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă diastolică include [12]:

I. Tratamentul simptomatic:

1. reducerea presiunii venoase pulmonare (reducerea volumului VS, menținerea contracției atriale, prevenirea tahicardiei);

2. creșterea toleranței la efort fizic;

3. administrarea agenților inotropi pozitivi cu precauție;

4. tratamentul non-farmacologic (dieta hidrosalină, exerciții fizice dozate);

5. tratamentul farmacologic (diuretice, inclusiv diureticele de ansă, tiazidele, spironolactona; nitrații; β -adrenoblocantele; antagoniștii canalelor de calciu (ACC); inhibitori ai enzimei de conversie angiotenzina II (IEC Ag II); antagoniștii receptorilor angiotenzina II (ARA);

II. Tratamentul etiologic:

1. prevenirea/tratamentul ischemiei miocardului;

2. prevenirea/tratamentul hipertrofiei ventriculare;

III. Tratamentul patogenetic:

1. modificarea mecanismelor miocardiale și extramiocardiale;

2. modificarea mecanismelor intracelulare și extracelulare.

Particularitățile tratamentului pacienților cu ICD:

1. ARA, IEC Ag II și ACC reduc hipertrofia VS; ARA și IEC Ag II reduc fibroza la pacienții cu HTA, iar ACC măresc rata relaxării miocardului;

2. este foarte important menținerea ritmului sinusal, dacă acest lucru este imposibil este important controlul frecvenței cardiace și se va efectua de preferință cu antagoniștii canalelor de calciu;

3. diureticele pot fi recomandate pentru reducerea stazei sangvine pulmonare;

4. IEC Ag II, nitrații și diureticele vor fi administrate cu precauție la pacienții cu ICD, datorită sensibilității acestor pacienți la vasodilatarea periferică și reducerea volumului de sânge circulant.

Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă diastolică are unele particularități comparativ cu cei cu insuficiență cardiacă sistolică (tabelul 3).

Prognosticul: În 2 studii publicate în New England Journal of Medicine în 2006 au fost sugestii că prognosticul pacienților cu disfuncție diastolică și sistolică este similar [13, 14].

Astfel, sunt necesare strategii noi și efective de tratament al pacienților cu insuficiență cardiacă diastolică, în particular cele care vor influența mecanismele patofiziologice de dezvoltare ale acestui sindrom.

Bibliografie

- Sanderson J. E. *Heart failure with a normal ejection fraction*. Heart. 2007 february; 93(2): 155-158.
- Vasan R. S., Larson M. G., Benjamin E. J. *Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population based cohort*. J Am Coll Cardiol. 1999. 33:1948-1955.
- Kitzman D. W., Gardin J. M., Gottdiener J. S. *Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age*. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. Am J Cardiol. 2001. 87:413-419.
- Mc Murray J.J., Adamopoulos S., Anker S., Auricchio A. et. al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. European Heart Journal. 2012, 33, 1787-1847.
- Mc Cullough P. A., Philbin E. F., Spertus J.A. *Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study*. J Am Coll Cardiol. 2002;39:60-9.
- Ahmed A., Nanda N. C., Weaver M. T. *Clinical correlates of isolated left ventricular diastolic dysfunction among hospitalized older heart failure patients*. Am J Geriatr Cardiol. 2003;12:82-9.
- Chhabbi Satpathy, Trinath K. Mishra, Ruby Satpathy; Hemant K. Satpathy, Eugene Barone. *Diagnosis and Management of Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Am Fam Physician. 2006 Mar 1;73(5):841-846.
- Kovacs S. J., Meisner J. S., Yellin E. L. *Modeling of diastole [published correction appears in Cardi-*

ol Clin 2000;18:following table of contents]. *Cardiol Clin.* 2000;18:459–87.

9. Zile M. R., Brutsaert D. L. *New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I. Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function.* *Circulation.* 2002; 105:1387.

10. Philbin E. F., Hunsberger S., Garg R., Lader E. *Usefulness of clinical information to distinguish patients with normal from those with low ejection fractions in heart failure.* *Am J Cardiol.* 2002;89:1218–21.

11. Kapila R., Mahajan R. P. *Diastolic dysfunc-*

on. *Oxford Journals, Medicine.* 2009, Volume 9, Issue 1, p.29–33.

12. Leite-Moreira A. *Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure.* *Heart.* 2006 May; 92(5): 712–718.

13. Owan T. E., Hodge D.O., Herges R. M. *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction.* *N. Engl. J. Med.* 2006, 355 (3): 251–9.

14. Bhatia R. S., Tu J. V., Lee D. S. (July 2006). *Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study.* *N. Engl. J. Med.* 2006, 355 (3): 260–9.

DISFUNCȚIA ERECTILĂ – O CONDIȚIE CARDIOVASCULARĂ?

Negru-Cemortan Rodica – medic-cardiolog,

Carauș Alexandru – dr. hab. în medicină, profesor cercetător,

Marina Angela – medic-cardiolog,

Bîtea Angela – dr. în medicină,

Calenici Oleg – dr. hab. în medicină,

IMSP Institutul de Cardiologie

rodica.cemortan@gmail.com tel. 022-72-75-96

Rezumat

Disfuncția erectilă este definită actualmente ca o patologie de origine vasculară, rămânând în același timp o condiție clinică de un interes pluridisciplinar. Mecanisme comune – disfuncția endotelială și inflamația – stau la baza afectării vasculare, atât în bolile cardiovasculare, cât și în disfuncția erectilă, acestea fiind legate prin relații cauzative bilaterale. Articolul abordează aspecte statistice, fiziopatologice, terapeutice, oferă informații utile despre stratificarea riscului cardiac al pacienților cu disfuncție erectilă.

Cuvinte-cheie: Disfuncție erectilă (DE), Hipertensiune arterială (HTA), Disfuncție endotelială, Diabet zaharat (DZ), Oxid nitric (NO).

Резюме: Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистая патология

Эректильная дисфункция рассматривается в последнее время как сосудистая патология, оставаясь в поле зрения многих специалистов. Эндотелиальная дисфункция и воспаление, наряду с общими факторами риска, связывают эректильную дисфункцию с сердечно-сосудистой патологией, а причинно-следственные отношения являются двунаправленными. Данная статья рассматривает статистические, физиопатологические, терапевтические аспекты, а также предоставляет информацию о стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с эректильной дисфункцией.

Ключевые слова: Эректильная дисфункция, Артериальная гипертензия, Эндотелиальная дисфункция, Сахарный диабет, Оксид азота.

Summary: Erectile dysfunction – a cardiovascular condition?

Currently considered a vascular disease, erectile dysfunction remains an area of interest for several disciplines. Common pathways – endothelial dysfunction and inflammation – connect these conditions, as do numerous common risk factors. The relation between the two seems to be bilateral. The article tackles statistical, pathophysiological and therapeutic aspects, and it supplies useful information about risk stratification of cardiac patients with erectile dysfunction.

Key words: Erectile dysfunction, Arterial hypertension, Endothelial dysfunction, Diabetes, Nitric oxides.

Disfuncția erectilă (DE) este definită drept incapacitatea persistentă de a atinge și/sau a menține o erecție suficientă pentru activitatea sexuală. Disfunc-

ția sexuală la femei reprezintă un proces mai complex și, anume o descreștere persistentă sau recurentă a dorinței sau a excitării sexuale, dificultatea sau inca-

pacitatea de a atinge orgasmul, sau senzații de durere în timpul actului sexual, ceea ce reflectă multiplele aspecte ale sexualității feminine¹ [1].

Dovezi statistice

Disfuncția erectilă, o realitate deseori ascunsă de către pacienți, dar cuplată invariabil cu efecte distructive majore asupra calității vieții, este considerată actualmente drept o condiție clinică care influențează semnificativ sănătatea publică, în special datorită unei interrelații strânse cu bolile cardiovasculare. Doar relativ recent DE a fost „proiectată” ca o fereastră diagnostică precoce pentru cardiopatia ischemică (CPI), iar datele noi vin doar să confirme această ipoteză. Studiile existente demonstrează că aproximativ o jumătate dintre toți bărbații cu vârsta între 45 și 65 de ani suferă de disfuncție erectilă, incidența acesteia crescând la 70% la cei ce au peste 70 de ani. Un studiu epidemiologic recent arată o prevalență a DE de 26% printre pacienții hipertensivi, de 38% printre cei cu CPI, de 50% la diabetici și de 57% la cei cu arteriopatie periferică, în comparație cu 18,6% în populația totală inclusă în studiu [2].

Printre pacienții spitalizați pentru infarct miocardic acut (IMA) sau pentru chirurgie coronariană, 57–64% au fost identificați cu DE. Solomon și colaboratorii au arătat că DE împarte aceiași factori de risc cu CPI, iar circa 30% dintre pacienții cu DE au un risc cardiovascular intermediar sau înalt [2]. În același context, disfuncția erectilă poate reprezenta un semnal precoce pentru dezvoltarea afectării aterosclerotice sau un factor de risc pentru boala coronariană a inimii, ictusul cerebral sau boala arterială periferică ocluzivă [3]. Prevalența DE variază între diverse subgrupuri de pacienți cu afectare coronariană și este dependentă de prezentarea clinică și de extinderea afectării vasculare. Pe de altă parte, datele din diverse studii estimează un risc de 16% de CPI severă și o corelare statistic semnificativă cu numărul de vase coronariene afectate la persoanele cu disfuncție erectilă [4]. Mai multe surse fac referire la faptul că la pacienții cu CPI disfuncția erectilă precede cu 2–3 ani apariția semnelor de afectare coronariană, iar unul din cinci bărbați cu disfuncție sexuală au deja boala coronariană subclinică. Odată cu prezența DE, riscul relativ al evenimentelor coronariene crește de 0,92 – 2,6 ori (doar un studiu a relatat un risc relativ de 0,92, restul – de peste 1). Studiul ONTARGET/TRANSCEND a arătat o dublare a riscului de IMA și de moarte cardiacă la bărbații cu HTA și cu DE.

Disfuncția erectilă s-a arătat a fi un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare, cu un risc relativ (RR) de 1,45, care este egal sau chiar mai mare decât cel al factorilor tradiționali, precum hiperlipidemia, fumatul, antecedentele heredocolaterale. La

fel e și în cazul pacienților cu diabet zaharat (DZ), care au un risc de 1,5–2 ori mai mare de evenimente cardiovasculare în prezența DE, chiar după ajustarea pentru alți factori de risc tradiționali.

Cum influențează diverse situații apariția DE? DZ mărește probabilitatea de 2,69 ori, obezitatea – de 1,6 ori, CPI – de 1,44 ori, HTA – de 1,56 ori, fumatul actual – de 1,74 ori, iar statutul de ex-fumător – de 1,42 ori. Deci, diabetul zaharat, obezitatea și fumatul reprezintă cel mai mare risc pentru funcția erectilă. Un studiu pertinent în acest sens [5] arată că după ajustarea pentru vârstă, valorile medii ale tensiunii arteriale, profilul metabolic, proteina C-reactivă, doar obezitatea (RR 2,03) și fumatul (RR 3,43) au rămas a fi predictori independenți ai severității DE.

Se consideră că aproximativ unul din doi pacienți hipertensivi au un grad anumit de DE. Vârsta, dar și severitatea și durata HTA influențează gradul DE: persoanele tinere (25 – 40 ani) au aceeași incidență a disfuncției erectile, indiferent dacă sunt sau nu hipertensivi [5]. Un studiu care a investigat prin sonografia duplex–Doppler color 96 pacienți hipertensivi și 41 normotensivi, toți cu DE, a descoperit viteze marcat reduse (insuficiența arterială penilă) la 37% din bărbații cu HTA și la 17% din cei fără HTA. Severitatea DE a corelat direct cu gradul HTA (II - III), cu durata HTA (peste 3 ani) și cu statutul de HTA tratată și netratată (pacienții tratați aveau viteze mai mici), dar nu cu numărul de medicamente antihipertensive. În același timp, hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă cea mai frecventă comorbiditate întâlnită la persoanele cu disfuncție erectilă, ceea ce înseamnă că hipertensiunea arterială ea însăși poate duce la apariția DE. Printre alte comorbidități ale DE se numără și apneea obstructivă în somn, o condiție clinică ce interferează atât cu HTA, cât și cu CPI.

Concluzia fermă a multiplelor studii efectuate despre relația cauzativă între disfuncția erectilă și maladiile cardiovasculare este că ea se prezintă a fi una bidirecțională. Într-adevăr, anumiți factori de risc tradiționali pentru maladiile cardiovasculare (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, tabagismul, obezitatea) constituie de asemenea factori de risc ai disfuncției erectile. La rândul său, disfuncția erectilă are și ea o valoare predictivă pentru bolile cardiovasculare (BCV). Afirmarea aceasta se regăsește și în Ghidul european de prevenție a bolilor cardiovasculare (a.2012), cu următoarea specificație: ”DE este un marker pentru BCV și un predictor al viitoarelor evenimente la bărbații de vârstă medie și înaintată, dar nu mai important decât cel oferit de scorul Framingham. Modificarea stilului de viață și terapia farmacologică pentru factorii de risc sunt eficiente în ameliorarea funcției sexuale la bărbații cu disfuncție erectilă” [6].

¹ Acest articol se va referi la disfuncția sexuală la bărbați.

Mecanismele erecției

Gradul de contracție a mușchilor netezi ai corpului cavernos este determinant pentru starea funcțională a penisului. Balanța între contracție și relaxare este controlată de către diverși factori centrali și periferici. Printre ei se numără noradrenalina, endotelina-1, neuropeptidul Y, prostanoizii, angiotensina II, ce mediază procesul de contracție și, acetilcolina, oxidul nitric, polipeptida intestinală vasoactivă, alte peptide ce influențează adenilciclaza, calcitonina, adrenomedulina, ATP ș.a., care sunt responsabili de procesul de relaxare. Calea oxidului nitric (NO) are o importanță critică în inducția erecțiilor fiziologice [7]. Medicamentele utilizate actualmente în tratamentul DE au apărut în urma observațiilor clinice și experimentale care demonstrează că NO, eliberat din terminațiunile nervoase, este capabil să relaxeze mușchii netezi vasculari și a corpora cavernosa arterei penisului și ale trabeculelor și astfel să producă erecția. Oxidul nitric este produs de către enzima NOS (sintetaza oxidului nitric) și este un reglator al multiplelor procese, de la homeostazie la reglarea imună sistemică. Există 3 tipuri de NOS, dintre care eNOS (sintetaza endotelială) participă la reglarea fluxului sangvin. Oxidul nitric este un derivat al oxidării L-argininei, unul din aminoacizii de bază. NO este o substanță gazoasă, care acționează ca un neurotransmițător sau un mesager paracrin, cu o durată de semiviață de doar 5 secunde, și care poate acționa înăuntrul celulei sau poate difuza și interacționa cu celulele-țintă adiacente. NO activează guanilatciclaza din corpora cavernosum, care la rândul său crește concentrația cGMP, în rezultat se produce relaxarea mușchilor netezi, ceea ce induce vasodilatare și creșterea influxului de sânge. În plus, există dovezi ale efectelor centrale ale NO în modularea comportamentului sexual, în zona preoptică medială și în nucleul paraventricular. Anume alterarea nivelului de NO este ținta strategiei terapeutice a disfuncției erectile. Inhibitorii fosfodiesterazei, care hidrolizează cGMP-5, au constituit punctul de plecare în crearea inhibitorilor fosfodiesterazei-5 (PDE-5) Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Avanafil.

Mecanisme fiziopatologice comune pentru disfuncția erectilă și bolile cardiovasculare

DE este o entitate clinică multifactorială relatată vârstei, afecțiunilor cardiovasculare, urologice, endocrine, psihologice sau tratamentelor medicale [8]. Disfuncția endotelială și inflamația sunt căile comune ce unesc disfuncția erectilă și afecțiunile cardiovasculare.

Inflamația sistemică reprezintă un mecanism ce se regăsește în rezistență la insulină, obezitate, hipertensiunea arterială, hiperlipidemie, în sindromul X metabolic - condiții care predispun la dezvoltarea

bolii coronare a inimii și în care este prezentă, la fel, disfuncția endotelială [9]. Reducerea formării oxidului nitric (NO) de către celulele endoteliale este numitorul comun al acestor procese patologice. Disfuncția endotelială este un mecanism general al afecțiunilor vasculare. Oxidul nitric, prin diversele sale mecanisme, dar în principal cel de vasodilatator, este responsabil pentru erecție, astfel devine evidentă relația disfuncției endoteliale cu disfuncția erectilă. În plus, pacienții cu DE au nivele crescute ale markerilor de inflamație – proteina C-reactivă înalt sensibilă, interleukina-6, interleukina-1 β , factorul necrozei tumorale-alfa, markerii endoteliali protrombotici, factorul Willebrand, plasminogenul tisular, ceea ce demonstrează că aceste persoane sunt supuse unui proces de inflamație sistemică. O altă dovadă a acestor afirmații este și efectul asupra expresiei markerilor de inflamație TNF-alfa și IL-1 β în artera pulmonară în cadrul tratamentului disfuncției erectile cu Tadalafil, un reprezentant al PDE-5, fapt ce indică la acțiunea antiinflamatorie a oxidului nitric. Paralel cu înaintarea în vârstă, are loc descreșterea expresiei eNOS și a factorului vascular de creștere endotelială și, invers, creșterea endotelinei-1, un vasoconstrictor potent. VEGF mărește capacitatea celulelor endoteliale de a produce NO, mărește producerea prostaciclinei PGI $_2$, iar cantitatea crescută de eNOS contribuie la atenuarea injuriei miocardice de reperfuzie, la medierea angiogenezei. Un endoteliu sănătos este capabil de o coordonare a expresiei și sintezei de eNOS, VEGF, PGI $_2$ și a supresiei TNF-alfa, IL-1, endotelinei-1 și a altor molecule proinflamatorii. Toate aceste procese sunt esențiale în prevenirea disfuncției erectile.

În hipertensiunea arterială, nivelul crescut al tensiunii induce disfuncția endotelială, activează sistemul renin-angiotensină, astfel alterând relaxarea neurogenică și cea indusă de mușchii netezi ca răspuns la acțiunea oxidului nitric. Efectul sinergic al modificărilor funcționale și structurale provocate de creșterea nivelului TA devine promotorul de bază al disfuncției erectile.

Atitudini terapeutice

Pacientul cu DE și fără simptome cardiovasculare poate fi considerat un pacient cardiac sau vascular până la proba contrarie. Deoarece bărbații cu DE pot avea risc cardiovascular, ei pot beneficia de reducerea posibilității sau de prevenirea unui eveniment vascular prin intermediul unui control agresiv al factorilor de risc. Problema discutată trebuie privită prin prisma celor trei ED: disfuncția erectilă (Erectile Dysfunction), disfuncția endotelială (Endothelial Dysfunction), depistarea precoce (Early Detection) [10].

Conduita terapeutică pentru DE trebuie să fie mereu considerată secundară menținerii funcției cardio-

vasculare, iar tratamentul disfuncţiei erectile nu trebuie să afecteze aparatul cardiovascular.

Stratificarea riscului cardiac al activităţii sexuale [11]

Abordarea unui pacient cu DE include şi estimarea riscului său cardiovascular. Conform recomandărilor celui de-al treilea comitet de experţi Princeton (the third Princeton Consensus Panel,) 2010, funcţia sexuală trebuie să fie incorporată în estimarea riscului cardiovascular al tuturor bărbaţilor. Datele ştiinţifice confirmă relaţia dintre ameliorarea sănătăţii cardiovasculare, inclusiv a funcţiei sexuale, prin intermediul reducerii riscului cardiovascular.

Risc mic

Activitatea sexuală nu prezintă un risc cardiac semnificativ: pacienţii asimptomatici cu valori TA controlate, pacienţii revascularizaţi cu succes (bypass, stent, angioplastie), afectare valvulară uşoară, insuficienţă cardiacă sistolică/diastolică în clasa funcţională NYHA I şi II în lipsa ischemiei la un efort echivalent la 5 METs.

Risc indeterminat

Aceşti pacienţi necesită evaluări suplimentare, pentru a fi ulterior incluşi în grupul de risc înalt sau mic [12, 13] (stres-test cu efort sau farmacologic sau RMN, evaluarea CIM- complexului inimă-media, sau a indicelui gleznă-brat): angina pectorală stabilă uşoară sau moderată, infarct miocardic (ultimele 2-8 săptămâni) în lipsa unei intervenţii, insuficienţa cardiacă congestivă clasa funcţională III NYHA, sechele non-cardiace ale aterosclerozei (de ex., arteriopatia periferică sau AVC ischemic sau AIT ischemic). Dacă testul cu efort timp de 4 minute, 5-6 METs nu provoacă simptome, aritmii sau o descreştere a TA sistolice, activitatea sexuală se consideră nepericuloasă.

Risc înalt

Pacienţii cu afectare severă a stării cordului sau în stare instabilă, ce implică un risc semnificativ al activităţii sexuale: moderat sau sever simptomatici, angina pectorală instabilă sau refractară, hipertensiune arterială necontrolată, insuficienţa cardiacă clasa funcţională IV NYHA, IMA (sub 2 săptămâni) fără intervenţie, aritmii cu risc înalt – tahicardie ventriculară indusă de efort, şocuri frecvente ale defibrilatorului – cardioverter, fibrilaţie atrială necontrolată, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă cu simptomatice severă, boala valvulară moderată şi severă, în special stenoza aortică.

Echivalentele activităţii sexuale

Date generale [14]:

- activitatea sexuală - măreşte frecvenţa cardiacă până la 102 – 137/min, max 170 bătăi/min (revine la iniţial timp de 2-3 min).

- Măreşte TA sistolică cu 40–100 mm Hg.

- Măreşte TA diastolică cu 20-55 mm Hg.
- Necesită un consum energetic de 4–6 METs.
- Este aproximativ egală parcurgerii a unei mile (1,6 km) timp de 20 min sau urcării rapide, în 10 secunde, a 20 trepte.
- Poate induce aritmii fatale şi ruptura plăcii de aterom (creşterea activităţii adrenergice).
- <1,5% din cazurile de IMA survin în timpul activităţii sexuale sau la două ore după aceasta.
- Circumstanţe agravante ale decesului cauzat de actul sexual: bărbaţi sedentari, consum de alcool ce a precedat activitatea sexuală, relaţie extraconjugală, în special bărbaţii peste 55 de ani cu parteneri mult mai tineri; cu o incidenţă de 0,16/1000 la femei şi de 1,9/1000 la bărbaţi.

Rolul inhibitorilor fosfodiesterazei (PDE-5)

Iniţial, Sildenafilul a fost considerat pentru proprietăţi anti-anginale, dar raportarea multiplelor cazuri de efecte adverse (stimularea erecţiilor) a modificat direcţia cercetărilor. Totuşi, după a.1998, s-a atras iarăşi atenţia asupra potenţialelor efecte cardiovasculare. De data aceasta, se discută relaţia cu eventualul IMA, dar analiza sistematică a evenimentelor cardiovasculare sub tratamentul cu inhibitorii fosfodiesterazei, în comparaţie cu grupurile de control, nu a identificat vreun suport pentru temerile iniţiale. O a treia etapă a cercetărilor se referă la potenţialele efecte cardioprotectoare ale PDE-5, adunându-se evidenţe despre reducerea dimensiunii infarctului miocardic în timpul ischemiei şi reperfuziei, mecanismul posibil fiind precondiţionarea ischemică. Studiile actuale vizează modele experimentale de insuficienţă cardiacă şi hipertrofie ventriculară stânga şi efectul inhibitorilor PDE-5. Posibilele efecte ale acestei clase asupra funcţiei endoteliale stau la baza utilizării lor în cazul pacienţilor cu hipertensiune pulmonară [15].

Rata de succes în terapia DE cu Sildenafil: generală 80-85% (placebo – 15-20%), în DZ asociat – 60%, în depresie – 75-80%, în HTA pe fond de tratament antihipertensiv – 70-75%, în CPI – 80%.

Tratamentul cu inhibitorii PDE-5 poate mări complianţa la tratamentul antihipertensiv, iar ultimii ani au fost relatate studii şi despre un uşor efect hipotensiv al acestora.

Medicaţia cardiovasculară şi disfuncţia erectilă

Este indiscutabil faptul că anumite medicamente cardiovasculare provoacă disfuncţie erectilă:

- diureticele tiazidice – prin depleţie volemică, tulburări electrolitice, depleţie de Zinc.
- beta-blocantele, cu excepţia Nebivololului – prin reducerea nivelului testosteronului, potenţarea activităţii alfa₁ adrenergice în penis, prin reducerea activităţii celulelor Leidig, provocarea anxietăţii, re-

ducerea nivelului de melatonină – pot provoca sau accentua disfuncția erectilă [16] (de remarcat că efectele negative asupra potenței apar în primele luni de tratament, iar dacă acestea sunt observate la distanțe mai mari, e puțin probabil că au o relație directă cu medicamentele cardiovasculare. În cazul când, totuși, se procedează la modificări ale tratamentului pentru a evita disfuncția erectilă, e necesară monitorizarea dinamicii funcției sexuale timp de câteva luni).

Nebivololul – un beta-blocant ultraselectiv, posedă un efect suplimentar vasodilatator dependent de oxidul nitric, mărește rezerva coronariană și nu provoacă disfuncție erectilă [17].

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei nu modifică sau pot ușor ameliora funcția erectilă.

Antagoniștii receptorilor angiotensinei ameliorază funcția erectilă.

Inhibitorii fosfodiesterazei pot fi utilizați în siguranță concomitent cu medicația antihipertensivă, cu mențiunea că alfa-blocantele trebuie administrate la distanța de câteva ore de inhibitorii PDE-5 pentru a evita o scădere marcată a TA (la necesitate, tratamentul se inițiază cu jumătăți de doze pentru fiecare medicament).

Unica contraindicație absolută este administrarea concomitentă a nitraților cu inhibitorii fosfodiesterazei-5!

Datele despre ameliorarea funcției erectile sub tratamentul cu statine sunt controversate și necesită studii suplimentare.

În concluzie:

Disfuncția erectilă poate fi utilizată ca un indicator precoce al CPI asimptomatice, deoarece are mecanisme comune de apariție și dezvoltare cu afecțiunile cardiovasculare, inclusiv cu hipertensiunea arterială. Pacienții cu disfuncție erectilă pot fi priviți ca pacienți cardiovasculari, până la proba contrarie. Managementul pacienților cu DE necesită includerea evaluării cardiologice, de rând cu cea urologică, endocrinologică, psihoneurologică.

Bibliografie

- Atanasios J. Manolis, Doumas Michael, Viigimaa Margus, Narkiewicz Krzysztof. *Sexual dysfunction in hypertension*. European Society of Hypertension Scientific Newsletter 2011., 12: N32:63-64.
- Poredolъ P. *Erectile dysfunction and quality of life*. E-journal of Cardiology Practice, 2006., Vol4 N°16. <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume4/Pages/vol4n16.aspx>
- Ioakeimidis N., Vlachopoulos C. et al. *Aortic/petile index is a marker of occult coronary artery disease in middle-aged hypertensive patients with erectile dysfunction*. Eur Heart J, 2011., 32 (Abstract Supplement), 584-585 <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=48&sessId=8200&subSessId=1283&searchQuery=&presId=59068&doc=Abstract>

- Montorsi Piero. *Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial*. Eur Heart J 2006., 27 (22): 2632-2639 <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/22/2632.full>

- Vlachopoulos C.. *Erectile dysfunction* (in cadrul Congresului ESC 2011) <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=48&fp=340>

- Joep Perk (Chairperson) et al. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. Eur Heart J 2012., 33, 1635–1701 doi:10.1093/eurheartj/ehs092

- Cellek S. et al. *Pathophysiology of Diabetic Erectile Dysfunction*. Int J Impot Res. 2013., 25(1):1-6 <http://www.medscape.com/viewarticle/777892>

- Elnoamany M.F. et al. *Subclinical vascular disease in patients with erectile dysfunction: correlation with high sensitivity C-reactive protein levels*. Eur Heart J 2011., 32 (Abstract Supplement), 218 <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=48&sessId=8198&subSessId=1254&searchQuery=&presId=58273&doc=Abstract>

- Ioakeimidis N. et al. *Testosterone in hypertensive men with erectile dysfunction: a secret player?* Eur Heart J 2012., 33 (Abstract Supplement), 201-202 <http://congress365.escardio.org/searchResults.aspx?events=40%7C48%7C54&topics=&mainTopic=0&types=&WithWebcast=True&WithSlides=True&WithAbstract=True&WithReport=True&freetext=Testosterone>

- Montorsi P. et al. *Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease*. Eur Heart J., 2006, 27 (22): 2613-2614. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/22/2613.full>

- Nehra A, Jackson G. et al. *The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease*. Mayo Clin Proc. 2012., Aug;87(8):766-78. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.015. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22862865

- Kakkavas A., Tsioufis C. *Pronounced nocturnal blood pressure levels lead to erectile dysfunction in male hypertensives*. <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=33&fp=2536>

- Christoforatu E. et al. *Unfavourable effect of extent and duration of erectile dysfunction on treadmill exercise performance in essential hypertensive patients*. <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=40&fp=P4714>

- Sharma Sanjay. *Too much of a good thing...* <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=33&fp=2718>

- Reffelmann Thorsten and Robert A. Kloner. *Phosphodiesterase 5 inhibitors: are they cardioprotective?* Cardiovasc Res 2009., 83 (2): 204-212 <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/83/2/204.full>

- Stoschitzky K. *Betablockers in hypertension : acquiring a balanced view*. E-journal of Cardiology Practice 2010., Vol8 N°33. <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume8/Pages/a-balanced-view-of-betablockers-in-hypertension.aspx>

- Cordero A., Bertomeu V. Martinez et al. *Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents*. Eur Heart J 2009., 30 (Abstract Supplement), 861 <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=33&sessId=10017&subSessId=0&searchQuery=&presId=138652&doc=Abstract>

IMPACTUL INFLAMAȚIEI ÎN DEZVOLTAREA RESTENOZEI INTRASTENT

**Panfile Elena – medic cardiolog,
IMSP Institutul de Cardiologie**

p.a.n.f.i.l.e.@rambler.ru tel.022-256-172

Rezumat

Procesul inflamator are un rol cheie în dezvoltarea restenozei după intervențiile coronariene percutane, fiind un răspuns la leziunile tisulare și determinând dezvoltarea hiperplaziei neointime în urma inducerii răspunsurilor sistemice neuroendocrine și metabolice. Intensitatea și persistența inflamației locale și sistemice reprezintă un proces individual. Citokinele produse de celulele intimei de origine locală și hematogenă pot avea un rol determinant în dezvoltarea restenozei. Citokinele și proteinele fazei acute au o valoare prognostică independentă în estimarea dezvoltării restenozei și pot fi o "țintă" promițătoare pentru utilizarea tratamentului medical individualizat.

Cuvinte-cheie: inflamația, restenoza, ateroscleroza.

Summary: The role of inflammation in the development of in-stent restenosis

Inflammation plays a key role in the development of restenosis after coronary angioplasty, being a reaction to the tissue damage and causing the development of neointimal hyperplasia as a result of induction of the systemic neuroendocrine and metabolic reaction. The intensity and duration of local and developing systemic inflammations is an individual process. The cytokines, produced by intima cells of local and hematogenous origins, may play a decisive role in the development of restenosis. The cytokines and proteins in their acute phase of inflammation have a prognostic value of their own in predicting the development of restenosis and may be a promising "target" for the application of individual medical treatment.

Key words: inflammation, restenosis, atherosclerosis.

Резюме: Роль воспаления в развитии рестеноза после коронарной ангиопластики

Воспаление играет одну из ведущих ролей в развитии рестеноза после коронарной ангиопластики, является реакцией на тканевое повреждение, вызывая развитие гиперплазии неоинтимы вследствие индуцирования системных нейроэндокринных и метаболических реакций. Степень интенсивности и продолжительность локального и развивающегося системного воспаления является индивидуальным процессом. Цитокины, продуцируемые клетками интимы местного и гематогенного происхождения, могут играть определяющую роль в развитии рестеноза. Цитокины и белки острой фазы воспаления имеют самостоятельное значение в прогнозировании развития рестеноза и могут быть перспективной "мишенью" для применения индивидуального медикаментозного лечения.

Ключевые слова: воспаление, рестеноз, атеросклероз.

Introducere. Ateroscleroza coronariană rămâne una din cauzele majore de morbiditate și mortalitate în toată lumea. Cu toate că progresul făcut prin tehnicile de revascularizare coronariană este enorm, fenomenul de dezvoltare a restenozei intrastent, limitează substanțial beneficiile pe termen lung ale procedurilor de revascularizare coronariană. În ultimii ani procesul inflamator a obținut un rol important în procesele patofiziologice a maladiilor cardiovasculare [1]. Studiarea rolului inflamației în dezvoltarea aterosclerozei este în vizorul savanților contemporani, prezentând un interes științific susținut și o problemă medico-socială importantă. A fost demonstrat că inflamația este cheia patogeniei la toate nivelele de evoluție a aterosclerozei, în special în faza destabilizării plăcii de aterom [2]. Declanșarea procesului inflamator ca răspuns la introducerea stentului intracoronarian, ar putea corela cu apariția evenimentelor coronariene adverse și cu

dezvoltarea restenozei intrastent [3]. Descrierea apariției restenozei intrastent după implantarea unei "carcase" metalice, ulterior numite stent, s-a efectuat de Jaques Puel în 1986.

În practica clinică există trei metode de abordare a terapiei bolilor coronariene: medicală, chirurgicală (CABG) și intervențională (PCI), ultima fiind considerată cea mai modernă metodă și pe larg utilizată. Intervenția coronariană percutană (PCI) este procedura invazivă, care provoacă traumatizarea mecanică a endoteliului, prin utilizarea presiunilor mari la umflarea balonului, corespunzător provocând procesul inflamator și, hiperplazia neointime. Componenta ei celulară constă predilect din miocite netede vasculare cu fenotip secretor, macrofagi, monocite și limfocite, colagenul fibrilar degradat de tip I al matricei extracelulare fiind componentă moleculară importantă. Una din cauzele reorganizării matricei

extracelulare în dezvoltarea restenozei este determinată de elevarea expresiei și cantității metaloproteinei 2 pe fundalul diminuării expresiei inhibitorului ei tisular specific. Degradarea colagenului fibrilar I facilitează migrarea monocitelor netede în neointimă. Multe studii au demonstrat corelația între apariția procesului inflamator ca răspuns după introducerea stentului coronarian și apariția restenozei. Rolul procesului inflamator în dezvoltarea restenozei intrastent se confirmă prin creșterea semnificativă a nivelelor circulante ale proteinei C reactive și alți marcheri inflamatori [4].

Problema majoră în urma efectuării PCI cu bar-metal stent (BMS) este rata înaltă a restenozei intrastent (RIS) în primele 4-6 luni de zile post angioplastie la cote 10-50%, care provoacă recurența simptomelor clinice și necesită repetarea PCI, cu efect negativ asupra calității vieții pacientului. Stentul farmacologic activ, acoperit cu un polimer de rapamicină ce dezvoltă efect imunosupresor și o acțiune antiproliferativă directă, apoi și cel ce comportă o substanță citostatică au schimbat conceptual evoluția lucrurilor. Studiile randomizate au demonstrat reducerea ratei de restenoză până la 3-8%, ceea ce a permis abordarea reușită mare la distanță leziunile de trunchi coronarian principal, leziunile de bifurcații, pacienți multivasculari și diabetici, utilizând stentul farmacologic activ. În studiul efectuat de I.Popovici pe un lot de 796 de pacienți, restenoza intrastent se dezvoltă în medie după 4-6 luni de zile de la procedura de angioplastie și se estima la cote de 14,84 în cazul aplicării stentului metalic și 4,68% la implantarea stentului acoperit cu substanțe active farmacologice [5].

Această reducere în cazul DES se datorează eliberării substanței farmacoactive, care inhibă răspunsul inflamator, proliferarea neointimală și a celulelor musculare netede, împiedicând reendotelizarea stentului și diminuând riscul de restenoză.

S-au reușit progrese semnificative în prevenirea și tratamentul restenozei, dar ea rămâne o problemă a cardiologiei intervenționale. Unele studii au relevat că restenoza reprezintă un predictor de mortalitate la 4 ani după stentare [6].

Rolul inflamației în progresarea restenozei după efectuarea intervențiilor percutane coronariene a fost cercetat în diferite studii științifice experimentale. Ele au demonstrat faptul că activitatea marcată a răspunsului inflamator local și sistemic după implantarea stentului, confirmând că inflamația joacă un rol important în dezvoltarea proliferării neointimale și ulterior a restenozei intrastent.

Paternalul principal al restenozei intrastent este determinat de formarea și hiperplazia neointimei, un proces definit, conform conceptului contemporan,

ca cantonarea elementelor celulare și moleculare în zona intimei segmentului coronarian abordat și constă în fond din celule musculare netede de fenotip secretor, monocite și macrofagi precum și colagen de tip III degradat sub acțiunea proteinazelor matricei extracelulare. Citokinele proinflamatorii secretate de monocite, macrofagi, endoteliocite și fibroblaști au în acest context efect *trigger* asupra migrării și proliferării celulare, activării colagenazelor și expresiei moleculelor de adeziune intercelulară [7].

Aspectul patofiziologic în conformitate cu dezvoltarea procesului inflamator în contextul PCI

Studiile experimentale ce au fost realizate pe animale au determinat că proliferarea neointimală este răspunsul inflamator și are o corelație semnificativă și directă cu gradul de afectare arterială, la leziune mecanică acută provocată de implantarea stentului, cu declanșarea reacției inflamatorii, cascadei de sechele trombotice și hiperplaziei neointime. Așa dar, dilatarea simplă cu balon a peretelui arterial provoacă activarea plachetară și tromboza ulterioară [7].

În această fază acută a RIS s-a confirmat activarea locală a trombocitelor, leucocitelor, complexelor celulelor endoteliale și P-selectinului prin adeziunea trombocitelor, activate de monocite și neutrofile. A fost confirmat că acesta este principalul substrat fiziopatologic care leagă procesul inflamator declanșat cu tromboza după un prejudiciu a peretelui arterial [8-10].

Citokinele proinflamatorii activați reprezintă stimuli chemotactici pentru migrarea leucocitelor la nivelul intimei. Așa dar, proteina-1 chemotactică monocitară (MCP-1) pare să fie responsabilă direct de migrarea monocitelor la nivelul leziunii. Suplimentar la MCP-1, factorul de stimulare al coloniilor monocitare (M-CFS) contribuie la diferențierea acestora la nivelul intimei. Celulele T, care se găsesc la nivelul leziunii intimale, de asemenea elaborează citokine inflamatorii, de exemplu, interferonul γ și limfotoxina (factorul de necroză tumorală- TNF- β), care la rândul lor, stimulează macrofagii, celulele endoteliale și celulele musculare netede vasculare. Ultimele secretă enzime speciale care degradează elastina și colagenul cu răspuns la stimulii proinflamatori, ce permit migrarea celulelor musculare netede spre intima vasului lezat [11].

Un rol principal în dezvoltarea restenozei joacă sistemul ubiquitin-proteasomal. Acest sistem reglează mediatori de proliferație, inflamație și apoptoză, care sunt mecanismele fundamentale pentru dezvoltarea restenozei. Proteasom (sistemul ubiquitin-proteasomal) activează NFkB, care regulează cantitatea de gene inflamatorii prin inhibarea proteinei I κ B. În studiile experimentale, efectuate pe animale a fost do-

vedit faptul că, blocarea sistemului proteasomal duce la regresarea semnificativă a hiperplaziei neointime [12-13].

S-a demonstrat faptul că există diferență importantă în mecanismele pato-fiziologice dezvoltării hiperplaziei neointime dintre angioplastia cu balon și cea cu stent. Astfel, în studiile pe animale, angioplastia cu balon a fost urmată doar de o infiltrare a neutrofilei. Dar, la implantarea stenturilor, recrutarea neutrofilelor a fost urmată de acumularea prelungită a macrofagelor [14].

A fost documentat faptul că, la angioplastia cu balon, infiltrația macrofagelor în zona leziunii nu a existat [15]. Aceste date sugerează faptul că tipul și gradul de prejudiciu arterial are un impact diferit în activarea procesului inflamator în endoteliul vascular.

Studii patologice

Prin analiza segmentelor arteriilor umane au fost obținute cele mai convingătoare dovezi referitor la rolul inflamației în procesul de restenoză. Recrutarea leucocitelor la nivelul segmentului de vas stentat se observă din primele 10-15 minute după stentare. În infiltrate inflamatorii a fost depistat conținutul preponderent macrofagi și un număr mic de limfocite T și rar limfocite B. Densitatea celulelor inflamatorii la nivelul neointimei s-a corelat proporțional cu volumul neointimal, iar numărul mediu al acestora a fost de 2,4 ori mai mare și procentajul neointimei ocupate de macrofagi a fost de 3 ori mai mare în cazul dezvoltării restenozei. Volumul neointimal și numărul celulelor inflamatorii este mai mare în jurul stentului care pătrund în nucleul lipidic al plăcii aterosclerotice, comparativ cu cele ce se găsesc în contact cu placa fibroasă sau vasul intact [11, 16].

Marcherii inflamatori implicați în procesul dezvoltării restenozei

a) Factorii genetici

Răspunsul inflamator care este implicat în procesul de restenoză, se reglează de polimorfismul genelor. A fost demonstrat că de IL-1 sunt reglate: mitogeneza celulelor musculare netede, răspunsul trombogenic al celulelor endoteliale, aderența leucocitară și permeabilitatea vasculară. În cazul anumitor polimorfisme genetice, producerea antagonistului ei natural (*IL-1ra*) este crescută și aceasta determină un risc mai mic pentru restenoză, în special la pacienții tineri [17].

b) Proteina C-reactivă (PCR)

Studiile recente (M.Gottsander – Wolf, 2000; A.Gasparone, 1998) au demonstrat că implantarea stentului este asociată de creșterea PCR; dar la pacienții cu restenoză nivelele acesteia mai semnificative [18-19]. Proteina C-reactivă este un pentamer, fiind formată din cinci subunități identice legate noncovalent, având o greutate moleculară de aproximativ

110-140k Da. PCR este sintetizată de către hepatocite, sinteza fiind indusă de citokine (*în special IL-6*).

Studiile recente sugerează că PCR este produsă în locul inflamației, la nivelul plăcii de aterom atât de celulele musculare netede ale macrofagelor, cât și de celulele endoteliale ale aortei, neuroni, rinichi și de macrofagele alveolare. A fost demonstrată relația invers proporțională între nivelul seric al PCR și funcția endotelială. PCR este considerat cel mai important marker al inflamației. Creșterea nivelului PCR este mai semnificativ în cazul plăcilor stabile, comparativ cu cele instabile, deși valoarea absolută a PCR a fost mai mare în ultima grupă. La pacienții cu angină stabilă și valori inițiale normale ale PCR, implantarea reușită a stentului determină o creștere rapidă a ei, cu un maximum la 48-72 de ore. PCR induce fagocitoza, chemotaxia, activarea cascadei complementului, trombocitelor circulante, micșorează sinteza și biodisponibilitatea NO – sintetazei la nivelul celulelor endoteliale, amplifică efectele proinflamatorii ale unor mediatori.

Determinarea PCR cantitativă se poate face prin mai multe metode, dar cea mai utilă este măsurarea cu teste de înaltă sensibilitate (*high sensitive CRP*). PCR reprezintă o potențială țintă terapeutică. Scăderea nivelului seric al PCR se poate realiza cu ajutorul mai multor clase de medicamente, cei mai principali fiind agenții antiplachetari și statine, ce pot preveni riscul cardiovascular. Beneficiile terapiei antiplachetare sunt mai mari la bărbații sănătoși cu nivelul PCR crescut [20]. Acest aspect poate avea repercusiuni directe asupra disfuncției endoteliale și majorarea nivelului PCR.

Studiile din ultimii ani au demonstrat scăderea nivelului PCR după administrarea statinelor. În cercetarea The Oxford Heart Study s-a demonstrat reducerea riscului cardiovascular independent de nivelul lipidelor, probabil datorită proprietăților antiproteolitice și anti-inflamatorii ale statinelor [21]. Rezultate ale studiului JUPITER au evidențiat faptul că tratamentul pe termen lung cu statine (*rosuvastatina*) la pacienți cu PCR hs> 2mg/L, dar fără alți factori de risc a dus la o reducere semnificativă a ratei apariției evenimentelor cardiovasculare. Independent de scăderea nivelului lipidelor, statinele și-au demonstrat eficacitatea în reducerea nivelului de PCR la pacienții cu nivele serice de lipide scăzute și PCR crescute. Statinele cresc sinteza oxidului nitric și promovează pasivitatea endotelială cu efect direct în reducerea adeziunii celulare; oxidul nitric inhibă proliferarea celulelor musculare netede și agregarea plachetară [22].

c) Monocitele circulante

D. Fukuda și al. au studiat numărul de monocite circulante în sângele periferic colectat imediat în-

inte de implantarea stentului și pe parcursul a 7 zile după intervenție, la 107 pacienți. Ei au dezvoltat numărul monocitelor circulante a crescut în dinamică și a atins apogeul la a 2-a zi după stentare. Numărul maximal de monocite a demonstrat o corelație semnificativă cu volumul neointimal la nivelul stentului după 6 luni de monitorizare. Restenoza a fost stabilită angiografic numărul de monocite circulante a fost semnificativ mai mare, comparativ cu pacienții fără restenoză [23].

d) Moleculele de adeziune (*receptorul Mac-1*)

Aderarea leucocitelor la arterele lezate poate fi efectuată printr-o varietate de mecanisme dependente de selectină și integrină, care implică trombocitele și proteinele matricei extracelulare. În mod special, recrutarea leucocitelor în zonele de inflamație extravasculară e mediată de receptorii din familia b2-integrin. Cel mai frecvent asociat cu restenoză dintre toți acești receptori este Mac-1 (*CD 11b/CD18/ a L b2*). Acest receptor reglează procesele de adeziune și inflamatorii: el este capabil de recrutarea celulelor din sânge, activarea plachetelor și trombogeneza, activarea sistemului citokinic și eliberarea factorilor de creștere, stimularea metaloproteinazelor, migrația miocitelor netede vasculare și preluarea fenotipului lor secretor [24].

Rapoartele clinice recente sugerează stimularea Mac-1 cu restenoză în urma angioplastiei coronariene. În studiu efectuat de I.Inoue și al. s-a analizat gradientul transcárdiac (*valoarea sângelui din sinusul coronar minus valoarea sângelui periferic*) al CD11b (*subunitatea alfa a Mac-1*) la pacienții supuși angioplastiei prin balon sau implantare de stent, a fost observată diferență semnificativă între ambele proceduri. După efectuarea stentării, gradientul CD11b a crescut la 48 de ore mai semnificativ de cât în cazul angioplastiei prin balon. A fost confirmat și corelarea gradientului CD11b la 48 de ore după procedura cu faptul incidenței restenozei [25]. În studiul efectuat pe animale de C.Rogers și al., anticorpi anti-CD11b a fost administrată la iepuri imediat înainte și la fiecare 48 de ore după angioplastia cu balon sau stentarea la nivelul arterelor iliace, s-a determinat descreșterea neointimei în cazul tratamentului cu anticorpi specifici. Acest fapt sugerează că recrutarea leucocitelor și infiltrarea lor este un component al reacției neointimei la lezarea vasului efectuată de balon sau stent [26].

e) Proteina - 1 chemotactică monocitară (*MCP - 1*)

MCP - 1 este prototipul subfamiliei CC beta - chemochin, din grupa de citochine chemoattractante produse de un număr de celule somatice, inclusiv celulele endoteliale, celulele mușchiului neted și leucocitele. MCP - 1 posedă o activitate chemotactică

asupra monocitelor și limfocitelor T, stimulează producerea de monocite a citokinelor, inclusiv inducerea anionului superoxidului și expresia moleculelor de adeziune. Nivelul majorat al MCP - 1 a fost detectat la pacienții cu infarct miocardic, insuficiență cardiacă și după angioplastie [27]. Studiile contemporane denotă presupuneri că această chemochină este un factor-cheie în declanșarea procesului inflamator, menținerea răspunsului proliferativ la lezarea vasculară. Nivelul plasmatic în MCP - 1 cresc la pacienții supuși angioplastiei și rămân majorate la restenoza dezvoltată [27].

Aceste date au fost studiate de F.Cipollone și al., cu confirmarea că după angioplastia prin balon nivelul plasmatic al MCP - 1 a crescut și a rămas majorat la pacienții care au dezvoltat ulterior restenoză [27]. Aceleași date au fost obținute în cazul stentării de J.Giebert și al. În comparație cu angioplastie prin balon, stentare determină o eliberare mai îndelungată a chemokinelor, nivele majorate ale ARNm pentru IL-8 și MCP - 1 fiind observate și la 14 zile după stentare. După angioplastia cu balon se observă la nivelul arterelor recrutarea precoce de neutrofile care a fost urmată de o acumulare prelungită de macrofage [28].

Conform C. Horvath și al., în studiile efectuate pe animale, au demonstrat că blocarea receptorilor MCP - 1 a redus hiperplazia neointimei după stentare. În contrast, blocarea combinată a neutrofilelor și monocitelor efectuate prin țintirea leucocitelor beta(2)-integrin subunitatea CD1b a redus hiperplazia neointimei după angioplastia cu balon [29]. Aceste studii sugerează că anume monocitele și nu leucocitele polimorfonucleare pot avea un rol important în dezvoltarea restenozei intrastent.

Recent R.Ohtani și al. au propus o strategie nouă, demonstrând că transfectarea genei MCP - 1 mutante a inhibat infiltrația și activitatea monocitară la nivelul arterei stentate, a redus dezvoltarea hiperplaziei neointimale, expresia locală a MCP - 1 și citokinelor inflamatorii. Acest studiu a demonstrat că inhibarea inflamației mediate de MCP - 1 este eficientă pentru reducerea restenozei în transtent experimentale [29-30].

Interleuchinele (*IL-6, FNT-α*)

În dezvoltarea procesului inflamator un rol principal ocupă mediatorii inflamației. Se dezvoltă răspunsul imun de tip Th-1 (Th-2), prin care T-limfocitele activate se diferențiază în celulele efectori Th-1 și activează interferonul γ (*IF- γ*) - citokină macrofagală. IF- γ stimulează sinteza citokinelor proinflamatorii, factorul necrozei tumorale- α (*FNT- α*) și IL-1. Sub acțiunea citokinelor proinflamatoare (*IL-6, FNT- α*) PCR sintetizează în ficat, ei promovează desfășurarea procesului inflamator, destabilizează placa aterogenă

și tromboembolia, expansiunea injuriei vasculare și progresia aterosclerozei, descumarea și apoptoza celulelor endoteliale, creșterea riscului infarctului miocardic și a accidentelor vasculare [31].

Concluzie. Rolul procesului inflamator în apariția și evoluția restenozei intrastent ca rezultat al hiperplaziei neointimale este definitiv. La implantarea stentului ca răspuns apare procesul inflamator sistemic care poate amplifica procesul inflamator local. Prin determinarea nivelului seric citokinelor și proteinelor fazei acute, poate fi apreciat riscul dezvoltării restenozei intrastent și reducerea apariției complicațiilor cardiovasculare majore.

Bibliografie

- Hansson G.K. *Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease.*, N Engl J Med., 2005;352:1685-95.
- Libby P., Aikawa M. *Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets.*, Nat Med., 2002; 8:1257-62.
- Kornowski R., Hong M.K., Tio F.O. *In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia.*, J Am Coll Cardiol., 1998; 31:224-30.
- Lange R. A., Flores E.D., Jilka L.D. *Restenosis after coronary balloon angioplasty.*, Ann Rev Med., 1991; 42:127-132.
- Popovici I. *Restenoza coronariană și semnificația unor factori cauzali.*, Curierul Medical, 2011;2:61-67.
- Jaster M., Horstkotte D., Willich T. *The amount of fibrinogen-positive platelets predicts the occurrence of in-stent restenosis.* Atherosclerosis., 2008;197:190-196.
- Schwartz R.S., Holmes J.D., Topol E.J. *The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms.*, J Am Coll Cardiol., 1992;20:1284-93.
- Wang K., Zho Z., Zhou X. *Prevention of intimal hyperplasia with recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-immunoglobulin in the porcine coronary artery balloon injury model.*, J Am Coll Cardiol., 2001;38:577-82.
- Hayashi S., Watanabe N., Nakazawa K. *Roles of P-selectin in inflammation, neointimal formation, and vascular remodeling in balloon-injured rat carotid arteries.* Circulation., 2000;102:1710-7.
- Conde I.D., Kleiman N.S. *Arterial thrombosis for the interventional cardiologist: from adhesion molecules and coagulation factors to clinical therapeutics.*, Catheter Cardiovasc Interv., 2003; 60:236-46.
- Scott N.A. *Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury.*, Advanced Drug Delivery Reviews., 2006;58:358-376.
- Breuss J.M., Cejna M., Bergmeister H. *Activation of nuclear factor- κ B significantly contributes to lumen loss in a rabbit iliac artery balloon angioplasty model.*, Circulation., 2002;105:633-8.
- Meiners S., Laule M., Rother W. *Ubiquitin-proteasome pathway as a new target for the prevention of restenosis.* Circulation., 2002;105:483-9.
- Welt F.G., Tso C., Edelman E.R. *Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury.*, Vasc Med., 2003;8:1-7.
- Rogers C., Welt F.G., Karnovsky M.J. *Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits. Coupled inhibitory effects of heparin.*, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1996; 16:1312-8.
- Farb A., Weber D.K., Kolodgie F.D., Burke A.P., Virmani R. *Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans.*, Circulation., 2002;105:2974-2980.
- Kastrati A., Koch W., Berger P.B. *Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting.*, J Am Coll Cardiol., 2000; 36:2168-73.
- Gottsauer-Wolf M., Zasmata G., Hornykewycz S. *Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation.*, Eur Heart J., 2000;21:1152-8.
- Gaspardone A., Crea F., Versaci F. *Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina.*, Am J Cardiol 1998;82:515-8.
- Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.*, N Engl J Med., 1997; 336:973-9.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet.*, 2002;360:7-22.
- Shovman O., Levy Y., Gilburd B., Shoenfeld Y. *Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of statins.*, Immunol Res., 2002; 25:271e85.
- Fukuda D., Shimada K., Tanaka A. *Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation.*, J Am Coll Cardiol., 2004;43:18-23.
- Navarro-Lopez F., Francisco A., Serra A., and al. *Late T-lymphocyte and onocyte activation in coronary restenosis. Evidence for a persistent inflammatory/immune mechanism?* Rev Espan Cardiol., 2003;56(5):465-472.
- Inoue T., Sohma R., Miyazaki T., and al. *Comparison of activation process of latelets and neutrofiles after coronary stent implantation versus ballon angioplasty for stable angina pectoris.*, Am J Cardiol., 2000;86:1057-1062.
- Rogers C., Edelman E.R., Simon D.I. *A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits.*, Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:10134-10139.
- Cipollone F., Marini M., Fazia M., and al. *Elevated circulating levels of onocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty.*, Atheroscler Tromb Vasc Biol., 2001; 21: 327-334.
- Welt F.G., Tso C., Edelman E. and al. *Leukocyte re-*

cruitment and expression of hemokines following different forms of vascular injury., *Vasc Med* 2003; 8:1-7.

29. Horvath C., Welt F.G., Nedelman M., and al. *Targeting CCR2 or CD18 inhibits experimental in-stent restenosis in primatis: inhibitory potential depends on type of injury and leukocytes targeted*., *Circ Res* 2002;90:488-494.

30. Ohtani K., Usui M., Nakano K., and al. *Antimonococyte chemoattractant rotein-1 gene therapy reduces experimental in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits and mokeys.*, *Gene Ther* 2004; 11:1273-1282.

31. Hojo Y., Ikeda U., Katsuki T. *Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis.*, *Heart* 2000; 84:83-7.

HEMOGLOBIN LEVEL AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN NAFLD

Peltec Angela – doctor în științe medicale,

Internal Medicine, Clinic of Gastroenterology and Hepatology Nb 4, University of Medicine “Nicolae Testemițanu”, Chishinev Republic of Moldova

apeltec@yahoo.com, tel mob 79435493

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common form of chronic liver disease. Identification of novel risk factors for NAFLD has practical implications for the selection of cases for histologic assessment of disease severity and progression in the presence of abnormal liver enzymes, as well as the opening of new treatment avenues. Hemoglobin concentrations were the chief predictor of both NASH and severe fibrosis in NAFLD, but in other contest could affect the cardiovascular system through oxygen supply and blood viscosity. The relation Hemoglobine - NAFLD – Cardiovascular Disease may open a new perspective in management of NAFLD and could lead to the development of novel therapeutic avenues in treatment of this chronic liver disorder.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, hemoglobin level, cardiovascular disease

Rezumat: Nivelul hemoglobinei ca factor de risc cardiovascular în boala ficatului gras nealcoolice

Boala ficatului gras nealcoolice (BFGNA) este în prezent cea mai comună formă a bolii hepatice cronice. Identificarea factorilor de risc pentru BFGNA are implicații practice pentru selectarea cazurilor pentru evaluarea histologică de severitate a bolii și progresie în prezența sindromului de citoliză, precum și deschiderea unor căi noi de tratament. Concentrația hemoglobinei a fost predictor principal atât a steatohepatitei, cât și fibrozei severe în BFGNA, dar în alt context ar putea afecta sistemul cardiovascular, prin asigurarea cu oxigen și vâscozitatea sanguină. Relația Hemoglobina - BFGNA – Patologia Cardiovasculară poate deschide o nouă perspectivă în managementul BFGNA și ar putea direcționa dezvoltarea unor căi noi terapeutice în tratamentul acestei afecțiuni hepatice cronice.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras nealcoolice, nivelul hemoglobinei, boli cardiovasculare

Резюме: Уровень гемоглобина - фактор риска для сердечно-сосудистых заболеваний при безалкогольной жировой болезни печени

Безалкогольная жировая болезнь печени (БАЖБП) в настоящее время является наиболее распространенной формой хронического заболевания печени. Выявление новых факторов риска БАЖБП имеет практическое значение для отбора пациентов для биопсии печени для оценки тяжести заболевания в присутствии цитолитического синдрома, а также открытие новых путей лечения. Гемоглобина были главным предиктором как стеатогепатита, так и тяжелого фиброза при БАЖБП, с другой стороны он может повлиять на развитие сердечно-сосудистой патологии посредством обеспечения кислородом и определяя вязкость крови. Взаимоотношения Гемоглобин - БАЖБП - Сердечно-сосудистые заболевания может открыть новые перспективы в управлении БАЖБП и может привести к развитию новых терапевтических направлений в лечении этого хронического заболевания печени.

Ключевые слова: безалкогольная жировая болезнь печени, уровень гемоглобина, сердечно-сосудистые заболевания

Introduction

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common form of chronic liver disease. The worldwide prevalence of NAFLD, based on

imaging studies, is increasing rapidly and now includes 14–31% of the general population [1]. NAFLD is characterized by diffuse accumulation of triglycerides in hepatocytes after excluding excessive alcohol intake.

ke and other causes of liver disease. NAFLD has long been regarded as a benign manifestation with scarce or no clinical significance. However, NAFLD has clinical implications because of its potential to progress to advanced cirrhosis.

Recognition of the importance of nonalcoholic fatty liver disease and its strong association with the metabolic syndrome (MS) [2] has stimulated interest in its putative role in the development and progression of cardiovascular disease [3].

Accumulating evidence suggests that cardiovascular disease dictates the outcome in patients with nonalcoholic fatty liver disease more frequently and to a greater extent than does the progression of liver disease [3].

Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease together form a typical dyad of diseases linked to dysregulated metabolism that are endemic in the industrialized countries, with a similar prevalence in other populations in rough proportion to their degree of Westernization [4]. Recent epidemiologic data showing that not all subjects with MS will invariably develop NAFLD and not all subjects with NAFLD have a diagnosis of MS [5].

Therefore, additional factors beyond MS and insulin resistance may also play a key role in the development of NAFLD. Indeed, the identification of novel risk factors for NAFLD in subjects without a diagnosis of MS has practical implications for the selection of cases for histologic assessment of disease severity and progression in the presence of abnormal liver enzymes, as well as the opening of new treatment avenues.

Hemoglobin concentrations were the chief predictor of both NASH and severe fibrosis in NAFLD patients without a diagnosis of MS. These findings are in accordance with a recent proteomic study that showed that free hemoglobin subunits correlated positively with the severity of liver lesions in NAFLD [6]. However, the detail relationship between serum hemoglobin concentrations and NAFLD has not been clearly clarified.

This review will summarize the role of CVD risk factors in the pathophysiology of NAFLD and will discuss the potential clinical value of hemoglobin beyond the risk factor of CVD in case of NAFLD.

Role of cvd risk factors in the pathophysiology of NAFLD

Many metabolic, hemodynamic, hormonal, prothrombotic and pro-inflammatory CVD risk factors, often clustering in the broader spectrum of the metabolic syndrome, play a major role in the complex pathophysiology of NAFLD.

From a pathophysiological perspective, there are

two key questions that should be addressed. First, is nonalcoholic fatty liver disease associated with cardiovascular disease as a consequence of the shared risk factors, or does nonalcoholic fatty liver disease contribute to cardiovascular disease independently of these factors? Second, is the risk of cardiovascular disease also increased in patients with simple steatosis, or is the necroinflammatory milieu of nonalcoholic steatohepatitis a necessary proatherogenic stimulus?

The close correlations among nonalcoholic fatty liver disease, abdominal obesity, and insulin resistance make it extremely difficult to distinguish the precise causal relationships underlying the increased risk of cardiovascular disease among patients with nonalcoholic fatty liver disease. Insulin resistance is a pathogenic factor in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease [17] and also plays a major role in the development of the metabolic syndrome and cardiovascular disease. NAFLD may also contribute to cardiovascular risk through abnormal lipoprotein metabolism, especially during the postprandial phase [8].

As compared with control subjects who do not have steatosis, patients with NAFLD have impaired flow-mediated vasodilatation [9] and increased carotid-artery intimal medial thickness [10] — two reliable markers of subclinical atherosclerosis — that are independent of obesity and other established risk factors. In addition, the histologic severity of nonalcoholic steatohepatitis was associated with the degree of carotid-artery intimal medial thickness, independently of classic cardiovascular risk factors, insulin resistance, and metabolic syndrome components [11].

Many large population-based studies [12-16], that used elevated serum liver enzyme (ALAT, ASAT, γ GTP) levels as surrogate markers of NAFLD have shown that this pathological condition is associated with an increased risk of cardiovascular disease independently of alcohol consumption and several established cardiovascular risk factors. Ample evidence indicates that nonalcoholic fatty liver disease, especially in its necroinflammatory form nonalcoholic steatohepatitis (NASH), can exacerbate both hepatic and systemic insulin resistance and promote the development of atherogenic dyslipidemia [7]. The atherogenic role of hepatic necroinflammation, which is a feature of NASH, is supported by the observation that cardiovascular risk is greater among patients with NASH than among those with simple steatosis [18] and by the observation that the risk of incident cardiovascular events is strongly associated with elevated serum liver enzyme levels — a marker of hepatic necroinflammation.

NAFLD, especially its necroinflammatory variant – NASH, not only is a marker of cardiovascular disease but also may be involved in its pathogenesis. This process may occur through the systemic release of proatherogenic mediators from the steatotic and inflamed liver or through the contribution of nonalcoholic fatty liver disease itself to insulin resistance and atherogenic dyslipidemia, which are important risk factors for cardiovascular disease.

Level of Hemoglobin and NAFLD

There is evidence supporting the view that hemoglobin may serve as a marker for injuries and diseases associated with glycemia, oxidative stress, hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes [19, 20]. In addition, at least four independent recent studies identified increased hemoglobin as an independent risk factor for NAFLD, NASH, and liver fibrosis [21–24]. Yilmaz Y et al. [21] in multicenter study have clearly shown that the independent predictive value of hemoglobin for NAFLD is chiefly confined in individuals without Metabolic Syndrome. The exact mechanisms whereby increased hemoglobin might lead to a higher risk of NAFLD are unknown, but the main hypothesis is that increased hemoglobin concentrations lead to increased blood viscosity, thereby raising peripheral resistance and reducing blood flow and perfusion to the liver. The possible mechanisms leading to increased hemoglobin levels in biopsy-proven NAFLD patients with more severe liver disease might be a consequence of hepatic hypoxia resulting in a stimulation of erythropoietin production. In turn, a reduced hepatic perfusion has been suggested to accelerate fibrosis [25]. Furthermore, a high level of accumulated iron itself can increase liver damage by oxidative stress and lipid peroxidation [26].

Hemoglobin, Cardiovascular Risk and NAFLD

Hemorheologic determinants, including whole blood viscosity, fibrinogen, and hematocrit, may be risk factors for ischemic or coronary heart disease. Hemoglobin concentration could affect the cardiovascular system through oxygen supply and blood viscosity. Studies, that have been conducted to assess the association between hemoglobin or hematocrit level and CVD, have shown that high hemoglobin levels are independent risk factors of CVD in the general population as well as in patients with type 2 diabetes [27]. However, it has not yet been determined whether a high hemoglobin level itself has any effect on CVD in patients with NAFLD and if active correction of minor hemoglobin variations can prevent future cardiovascular events in this case. The relation Hemoglobine - NAFLD - CVD may open a new perspective in management of NAFLD and could lead

to the development of novel therapeutic avenues in treatment of this chronic liver disorder.

Bibliography

1. Preiss D., Sattar N. *Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations*. Clin Sci (Lond) 2008;115:141–50.
2. de Alwis NMW, Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol 2008;48: Suppl 1:S104-S112.
3. Targher G., Marra F., Marchesini G. *Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?* Diabetologia 2008;51:1947-53.
4. Moore J.B. *Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome*. Proc Nutr Soc 2010;69(2):211–220
5. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A., De Minicis S., Yki-Järvinen H., Sveglia-Baroni G. *From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa?* Dig Liver Dis 2010;42(5):320–330
6. Liu W., Baker S.S., Baker R.D., Nowak N.J., Zhu L. (2011) *Upregulation of Hemoglobin Expression by Oxidative Stress in Hepatocytes and Its Implication in Nonalcoholic Steatohepatitis*. PLoS ONE 2011;6(9): e24363.
7. Targher G., Marra F., Marchesini G. *Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?* Diabetologia 2008;51:1947-53.
8. Matikainen N., Mänttari S., Westerbacka J., et al. *Postprandial lipemia associates with liver fat content*. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3052-9.
9. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S. et al. *Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology 2005;42:473-80.
10. Kim H.C., Kim D., Huh K.B. *Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome*. Atherosclerosis 2009;204:521-5.
11. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. *Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease*. Diabetes Care 2006;29:1325-30.
12. Schindhelm R.K., Dekker J.M., Nijpels G. et al. *Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10- year follow-up of the Hoorn Study*. Atherosclerosis 2007;191:391-6.
13. Goessling W., Massaro J.M., Vasan R.S., D'Agostino R.B. Sr., Ellison R.C., Fox C.S. *Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease*. Gastroenterology 2008;135:1935-44.
14. Ruhl C.E., Everhart J.E. *Elevated serum alanine aminotransferase and gammaglutamyltransferase and mortality in the United States population*. Gastroenterology 2009;136:477-85.
15. Wannamethee S.G., Lennon L., Shaper A.G. *The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular*

risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis* 2008; 201:168-75.

16. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Smith G.D., Lawlor D.A. *Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2729-35. [Erratum, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(2):e14.

17. Kotronen A., Yki-Järvinen H. *Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.

18. Rafiq N., Bai C., Fang Y. et al. *Longterm follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-8.

19. Watanabe J., Chou K.J., Liao J.C. et al. *Differential association of hemoglobin with proinflammatory high density lipoproteins in atherogenic/hyperlipidemic mice. A novel biomarker of atherosclerosis*. *J Biol Chem* 2007;282(32):23698-23707.

20. Alayash A.I., Patel R.P., Cashon R.E. *Redox reactions of hemoglobin and myoglobin: biological and toxicological implications*. *Antioxid Redox Signal* 2001; 3(2):313-327.

21. Yilmaz Y., Senates E., Ayyildiz T. et al. *Charac-*

terization of nonalcoholic fatty liver disease unrelated to the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2011;•••; 10.1111/j.1365-2362.2011.02597.

22. Trak-Smayra V., Dargere D., Noun R. et al. *Serumproteomic profiling of obese patients: correlation with liver pathology and evolution after bariatric surgery*. *Gut* 2009;58(6):825-832.

23. Xu L., Xu C.F., Yu C.H., Miao M., Li Y.M. *Haemoglobin and non-alcoholic fatty liver disease: further evidence from a population-based study*. *Gut* 2009;58(12):1706-1707.

24. Yu C., Xu C., Xu L. et al. *Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol* 2012;56(1):241-247.

25. Leung T.M., Tipoe G.L., Liong E.C., Lau T.Y., Fung M.L., Nanji A.A. *Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis*. *Int J Exp Pathol* 2008; 89(4):241-250.

26. Taher A.T., Musallam K.M., Inati A. *Iron overload: consequences, assessment, and monitoring*. *Hemoglobin* 2009; 33(Suppl 1): S46-S57.

27. Tong P.C., Kong A.P., So W.Y. et al. *Hematocrit, independent of chronic kidney disease, predicts adverse cardiovascular outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29 (11): 2439-2444.

REMODELAREA POSTINFARCTICĂ A VENTRICULULUI STÂNG: ASPECTE PATOFIZIOLOGICE ȘI DIAGNOSTICE

Grivenco Aliona – cercetător științific,

Departamentul Insuficiență Cardiacă Cronică, IMSP Institutul de Cardiologie

Email: grivencelena@mail.ru

Rezumat

Cardiopatia ischemică este cea mai frecventă cauză declanșatoare a insuficienței cardiace cronice (ICC). Remodelarea cardiacă precede apariția manifestărilor clinice ale ICC, le însoțește, agravează disfuncția diastolică și sistolică ventriculară și este un factor de risc a aritmiilor și a morții subite cardiace. Identificarea pacienților cu risc înalt de dezvoltare a dilatării progresive a ventriculului stâng și a disfuncției ventriculare are o importanță practică și prognostică mare, deoarece tratamentul activ al acestor pacienți va scădea mortalitatea prin stoparea proceselor de remodelare cardiacă.

Cuvinte-cheie: remodelarea postinfarctică, ventriculul stâng, insuficiența cardiacă.

Summary: Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and diagnostic aspects.

Ischemic heart disease is the most common cause of chronic heart failure (CHF). Clinical manifestations of CHF are preceded by cardiac remodeling, worse ventricular diastolic and systolic dysfunction and are a risk factor for arrhythmias and sudden cardiac death. Identification of patients at high risk of development of progressive left ventricular dilatation and dysfunction has a great practical and prognostic significance, because active treatment of these patients will decrease mortality by stopping cardiac remodeling process.

Key words: infarction remodeling, left ventricle, heart failure.

Резюме: Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: патофизиологические и диагностические аспекты.

Ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенной причиной хронической сердечной недостаточности. Ремоделирование сердца предшествует клиническим проявлениям хронической сердечной недостаточности, приводит к развитию диастолической и систолической дисфункции и является фактором риска

развития аритмий и внезапной сердечной смерти. Раннее выявление пациентов с высоким риском развития прогрессивной дилатации и дисфункции левого желудочка, имеет большое практическое и прогностическое значение потому что активное лечение этих пациентов снизит смертность путем приостановки процессов ремоделивания.

Ключевые слова: постинфарктное ремоделирование, левый желудочек, сердечная недостаточность.

Întroducere

Termenul remodelare a fost folosit pentru prima dată în 1982 de către J.S Hockman și B.H Buckley [1]. În 1985 J.A.Pfeffer a fost primul cercetător care a folosit acest cuvânt în sensul său actual, pentru a caracteriza majorarea cavității ventriculului stâng (VS) în modelele experimentale [2]. Ulterior, termenul remodelare a fost folosit în unele articole despre modificările morfologice după infarct miocardic acut (IMA). În 1990 J.A Pfeffer și E.Braunwald au publicat un articol despre remodelarea postinfarctică, în care autorii au adus dovezi, că acest proces aduce la disfuncția ventriculară [3]. Actual, remodelarea cardiacă este definită ca un complex de modificări genomice, moleculare, celulare și interstițiale, care se manifestă clinic prin schimbări în dimensiuni, formă și funcția inimii în cadrul ICC [4].

Modificările geometriei inimii se manifestă prin schimbarea formei eliptice normale în cea sferică patologică și deseori apar înaintea scăderii fracției de ejeție (FE) și a manifestărilor clinice de ICC [5,6,7].

Aspecte patofiziologice

La nivel celular procesul de remodelare se manifestă prin perturbarea metabolismului energetic, alterarea proprietăților contractile ale miocitelor, hipertrofia lor, pierderea progresivă a miocitelor prin necroză, apoptoză și autofagie, desensibilizare β -adrenergică, alterarea matricei extracelulare [4].

La nivel de organ modificările reparative includ dilatația, hipertrofia și formarea cicatricii prin fibroză. Subțierea disproporțională și alungirea segmentelor infarctizate a fost descrisă de către G.M Hutchins și B.H Buckley și numită prin termenul expansiunea infarctului. Ea apare de obicei în infarctele de dimensiuni mari și se asociază cu creșterea mortalității și complicațiilor mecanice. Studiile experimentale au arătat, că progresia expansiunii infarctului este direct proporțională cu frecvența contracțiilor cardiace [8].

Din punct de vedere clinic remodelarea VS în cadrul IMA, este un proces dinamic, care are început în faza acută, urmând reorganizarea structurală a peretelui, subțierea și lungirea miocitului, progresarea dilatării și ulterior hipertrofiei VS. La etapa inițială hipertrofia și dilatarea VS sunt compensatorii, însă în stadiile avansate acest proces devine dezadaptiv și necontrolat. Mecanismele care inițiază trecerea de la un proces compensator la o reacție de dezadaptare nu sunt încă bine studiate. P. Gaudron și colegii săi au

demonstrat, că dilatarea VS după IM este un predictor puternic al mortalității și dezvoltării ICC [7,9]. În modelele experimentale de infarct s-a demonstrat, că remodelarea VS se începe în primele ore după declanșarea infarctului și progresează în timp [10]. Studiile experimentale au dovedit, că extinderea zonei de infarct, dilatarea regională și subțierea peretelui VS se dezvoltă într-o zi; totodată dimensiunile infarctului sunt într-o relație lineară cu remodelarea ventriculară [3,11]. Evoluția remodelării ventriculare este influențată de mărimea infarctului, localizarea, reperfuția adecvată, activarea sistemului neuro-hormonal. În infarctul de dimensiuni mari remodelarea VS poate induce dilatarea VS și scăderea contractilității globale în primele 6 luni [12]. Într-un studiu imagistic s-a demonstrat, că riscul de dezvoltare a remodelării ventriculare crește de 2,8 ori la fiecare majorare cu 10% a dimensiunilor infarctului [13]. Procesul de remodelare este mai pronunțat în IM anterior extins comparativ cu IM de alte localizări [14].

Modificările fiziopatologice a remodelării cardiace, care decurg la nivel celular și de organ sunt prezentate în figura 1.

Remodelarea postinfarctică poate fi divizată în 2 faze: faza precoce (până la 72 ore de la debutul IM) și faza tardivă. În faza precoce apar dereglări de cinetică parietală la nivelul segmentelor miocardice ischemizate: dissincronism de contracție, hipokinezie, akinezie, diskinezie. În zonele neinfarctate poate apărea hiperkinezia compensatorie ca rezultat al activării sistemului simpatoadrenal și mecanismului Frank Starling [15]. Activarea sistemului simpatoadrenal stimulează sinteza catecolaminelor, crește producerea peptidei natriuretice, reduce volumul intravascular și sporește rezistența vasculară sistemică [16]. Creșterea concentrației catecolaminelor poate contribui la apariția necrozei miocitelor și în zonele neinfarctate.

În faza tardivă a remodelării postinfarctice se produce hipertrofia miocitelor cu creșterea lor în volum până la 70%, formarea zonelor de cicatrice. Hipertrofia este un răspuns adaptiv, care compensează majorarea stresului parietal, micșorează dilatarea progresivă a ventriculului stâng, îmbunătățește funcția de contractilitate. Nivelul majorat de catecolamine în această fază are un prognostic negativ și contribuie la stimularea sistemului renin-angiotenzin-aldosteron, ce se manifestă printr-un efect vasoconstrictor pronunțat, creșterea producției de vasopresină și aldosteronă, inhibarea ulterioară a diurezei și retenției

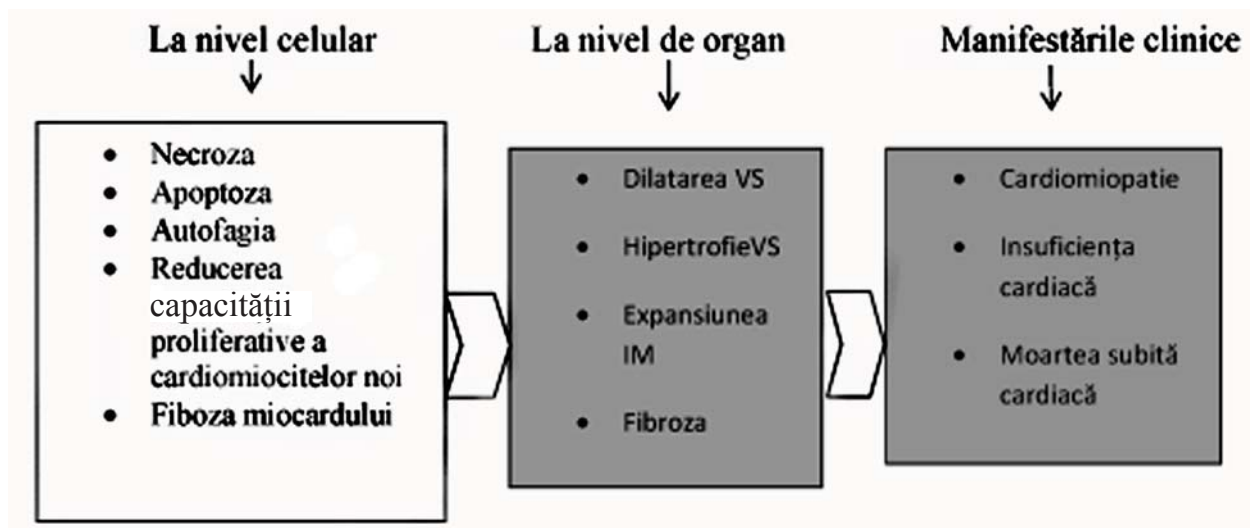


Figura 1. Remodelarea cardiacă la nivel celular și de organ

(Citat după: H. Shih, B. Lee, R. J. Lee, and A. J. Boyle. The Aging Heart and Post-Infarction Left Ventricular Remodeling J. Am. Coll. Cardiol., January 4, 2011; 57(1): 9 – 27).

de sodiu [16,17]. Ca urmare, se dezvoltă disfuncția sistolică a VS, crește volumul și presiunea telediastolică a VS, uneori apare insuficiența mitrală secundară, progresează ICC.

La etapa inițială modificările biochimice sunt compensatorii, necesare pentru menținerea debitului cardiac, dar cu timpul devin dezadaptive și contribuie la dilatarea VS și apariția manifestărilor clinice de ICC [18]. Eficacitatea proceselor compensatorii depinde de perfuzia miocardului neinfarctizat. În cazul când ea nu este adecvată, procesele compensatorii nu pot fi menținute îndelungat [19].

Rezultatele studiilor genetice, care au avut scop estimarea impactului polimorfismului genetic asupra proceselor de remodelare ale ventriculului stâng după IM sunt contradictorii [20].

Remodelarea cardiacă este un proces multifactorial, care se studiază activ în continuare. În studiile experimentale și clinice din ultimii ani se atrage atenție asupra factorilor, care pot încetini sau reduce remodelarea cardiacă și ca urmare – la îmbunătățirea funcției cardiace [4]. Printre cei mai importanți factorii, ce influențează durata și severitatea remodelării cardiace sunt: statusul circulației coronariene, afectarea microvasculară, activarea neurohormonală, calitatea miocardului (zone de akinezie, prezența miocardului viabil), diabetul zaharat, terapia antiremodelare.

Cunoașterea acestor factori și a mecanismelor patofiziologice ale remodelării a permis alegerea abordărilor terapeutice (terapie antiremodelare), care pot contribui la reversibilitatea remodelării. Acestea pot fi repartizate în următoarele grupuri: **revascularizarea miocardului** (terapia trombolitică, angioplastie coronariană percutană, by-passul aorto-coronarian); **tratamentul medicamentos** cu inhibitori

ai enzimei de conversie a angiotenzinei II (IECA II), antagoniștii receptorilor angiotenzinei II (ARA II), β -adrenoblocantele (β -b), antagoniștii aldosteronei (AA); **tratamentul nemedicamentos** (reabilitarea fizică, resincronizarea electrică cardiacă).

Diagnostic neinvaziv

În prezent, este recunoscut faptul, că starea funcțională a VS este predictorul cel mai important al supraviețuirii pe termen lung după IMA. Metodele neinvazive care se aplică pentru vizualizarea geometriei și funcției cordului sunt: ecocardiografia (bidimensională, tridimensională, Doppler), rezonanța magnetică nucleară (RMN cardiacă), scintigrafia miocardică de perfuzie (SMP), tomografia cu emisie pozitronică (TEP), tomografie computerizată cu multidetector (TCMD).

Ecocardiografia bidimensională este investigația neinvazivă de alegere, ușor disponibilă, cu raportul cost-eficiență favorabil și care permite aprecierea corectă a anatomiei cordului. O evaluare completă ecocardiografică presupune examinarea morfologiei și funcției tuturor cavitațiilor cordului, a valvelor și vaselor mari din mai multe secțiuni [21]. În baza dimensiunilor liniare ale cordului se calculează parametri suplimentari, care caracterizează particularitățile remodelării ventriculare [19].

Parametrii principali în baza cărora se estimează evoluția remodelării ventriculare stângi, conform ultimelor recomandări ale Societății Europene de Cardiologie, sunt - volumul telesistolic (VTS), volumul telediastolic (VTD), fracția de ejeție (FE), masa miocardului [22]. La etapa de remodelare adaptivă indicatorii funcției sistolice au o dinamică pozitivă (creșterea FE, micșorarea VTS, VTD), iar etapa dezaadaptivă se caracterizează prin schimbări inverse.

Tabelul 1

Dimensiunile liniare ale ventriculului stâng și parametrii calculați în baza lor

<i>Dimensiunile liniare VS</i>	<i>Parametrii calculați în baza dimensiunilor liniari VS</i>
1. Diametrul telesistolic (DTS)	1. Volumul telediastolic (VTD)
2. Diametrul telediastolic (DTD)	2. Volumul telesistolic (VTS)
3. Grosimea septului interventricular în sistolă și diastolă	3. Masa miocardului (MMVS)
4. Grosimea peretelui posterior în sistolă și diastolă	4. Indicele masei miocardului (IMMVS=MMVS/ suprafața corpului)
5. Grosimea peretelui anterior în sistolă și diastolă	5. Frația de ejecție (metoda Simpson)
6. Grosimea peretelui lateral în sistolă și diastolă	6. Indexul grosimei relative a peretelui VS ($2H/D=(SIV+PPVS)/DTDVS$)
7. Diametrul longitudinal în sistolă și diastolă	7. Indexul sfericității în sistolă și diastolă (ISsist.=DTSVS/diametrul longitudinal VS în sistolă, ISdiast.=DTDVS/diametrul longitudinal VS în diastolă)
	8. Stresul miocardial în sistolă și diastolă
	9. Indexul sistolic integral

În practica clinică FE a VS este parametrul de bază pentru determinarea gradului de remodelare ventriculară. Însă, în studiile clinice s-a demonstrat, că volumele VS și masa miocardului VS au o valoare prognostică și mai importantă [23].

În studiul VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) au fost definite 3 modele de remodelare a miocardului VS bazate pe măsurarea indicelui masei miocardului VS (IMMVS) și grosimei relative a peretelui VS: **remodelare concentrică** - IMMVS normal, indicele grosimei relative VS (2H/D) majorat ($>0,42$); **hipertrofie excentrică** - IMMVS crescut, indicele grosimei relative VS (2H/D) normal ($\leq 0,42$); **hipertrofie concentrică** - IMMVS crescut, indicele grosimei relative VS (2H/D) majorat ($>0,42$). Determinată prin metoda ecocardiografică, masa miocardului VS, precum și modificările geometrice ale VS au o valoare prognostică importantă și sunt predictorii independenți de morbiditate, mortalitate și risc crescut de infarct miocardic. Riscul de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare majore este cel mai înalt în hipertrofia concentrică a miocardului VS. Prezența hipertrofiei concentrice în lipsa creșterii masei miocardului VS de asemenea se asociază cu un risc crescut de complicații cardiovasculare ulterioare [24].

Ecocardiografia tridimensională (3D) permite o evaluare mai corectă și precisă a volumului și masei VS comparativ cu ecocardiografia bidimensională. Studiile mici efectuate în ultimii ani au arătat, că evaluarea volumului VS, FE, masei miocardului VS prin metoda tridimensională a corelat direct cu rezonanța magnetică nucleară cardiacă [25].

Standardul de aur în aprecierea volumului VS, dimensiunilor infarctului, aprecierea masei miocardului este rezonanța magnetică nucleară cardiacă [26], iar unicul dezavantaj al acestei investigații este costul ei mare. Ecocardiografia de stres (cu dobutamină sau efort fizic dozat) este folosită, pentru a detecta disfuncția ventriculară provocată de ischemie și pentru a

evalua viabilitatea miocardică în prezența hipokineziei sau akineziei marcate.

Un aspect important în prognosticul pacienților supuși revascularizării coronariene reprezintă prezența miocardului viabil și dimensiunile cavității VS. Evidențierea miocardului viabil are implicații terapeutice majore, deoarece în prezența miocardului viabil revascularizarea coronariană aduce un beneficiu maxim [27]. Depistarea miocardului viabil poate fi efectuată cu ajutorul ecocardiografiei în repaus și stres farmacologic cu dobutamină, scintigrafiei miocardice de perfuzie, tomografiei cu emisie de pozitroni, rezonanței magnetice nucleare cardiace.

Conform American Society of Echocardiography statutul funcțional al miocardului poate fi evaluat prin aprecierea gradului de anomalii ale cineticii (hipokinezie, akinezie, diskinezie) în 17 segmente ale pereților VS. Se calculează un scor de cinetică parietală, urmărindu-se zonele hiperkinetice (0 puncte), normale (1 punct), hipokinetice (2 puncte), akinetice (3 puncte), diskinetice (4 puncte) și aneurismale (5 puncte). Raportul între suma scorurilor fiecărui segment și numărul de segmente examinate definește indicele de contractilitate miocardică. Valorile scorului $> 1,7$ se corelează cu defecte de perfuzie până la 20% [27].

Rezultatele unui studiu mic, în care au fost incluși 79 de pacienți (după revascularizare prin by-pass aorto-coronarian) cu diametrul diastolic al VS ≥ 70 mm au demonstrat, că la pacienții fără miocard viabil și dimensiunile mai mari ale VS rata evenimentelor cardiovasculare a fost mai mare în comparație cu pacienții cu miocard viabil și dimensiunile mai mici ale VS (67% vs 5%). Aceste rezultate sugerează idei, că asocierea acestor doi parametri (determinarea miocardului viabil și a dimensiunilor VS) ar permite stratificarea riscului cardiovascular până la efectuarea revascularizării chirurgicale [28].

Fiecare dintre metodele aplicate pentru evaluarea

Tabelul 2

Comparațiile între diferite metode neinvazive în aprecierea parametrilor principali ai remodelării ventriculare [22]

		ECOCG	RMN cardiacă	SMP(scintigrafia miocardică de perfuzie)	TEP (tomografie cu emisie pozitronică)	TCMD (tomografie computerizată cu multidetector)
VS	VTS	++	+++	++	++	++
	VTD	++	+++	++	++	++
	FE	++	+++	++	++	++
	Masa m-lui	++	+++	-	-	++
Disfuncție diastolică VS		+++	+	-	-	-
Dissincronism		++	+	+	-	-

Nota: VTS-volumul telesistolic; VTD-volumul telediastolic.

remodelării ventriculare are avantajele și dezavantajele sale. Este important monitorizarea proceselor de remodelare ventriculară în dinamică prin utilizarea aceleiași metode [19].

Identificarea pacienților cu risc înalt pentru dezvoltarea dilatării progresive a ventriculului stâng și disfuncției ventriculare are o importanță practică și prognostică deosebită, deoarece tratamentul activ al acestor pacienți va reduce morbiditatea mortalitatea prin stoparea proceselor de remodelare cardiacă [29].

Bibliografie

- Hockman J.S., Bulkley B.H. *Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study.* *Circulation.* 1982; 65: 1446-50.
- Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Braunwald E. *Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat.* *Circ Res.* 1985; 57: 84-95.
- Pfeffer M.A., Braunwald E. *Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications.* *Circulation.* 1990; 81: 1161-72.
- Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. *Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling.* *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:569.
- Douglas P.S., Morrow R., Ioli A et.al. *Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy.* *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:311-315.
- Mitchell G.F., Lamas G.A., Vaughan D.E., Pfeffer M.A. *Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape.* *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1136-1144.
- Gaudron P., Eilles C., Kugler I., Ertl G. *Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction.* *Circulation.* 1993;87:755-763.
- Progrese în cardiologie 2011 Societatea Română de Cardiologie.* Media Med Publicis 2011.
- Gaudron P., Eilles C., Kugler I., Kai Hu et.al. *Time course of cardiac structural, functional and electrical changes in asymptomatic patients after myocardial infarction: their inter-relation and prognostic impact FREE.* *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):33-40.doi:10.1016/S0735-1097(01)01319-5.
- Eaton L.W., Bulkley B.H. *Expansion of acute myocardial infarction: its relationship to infarct morphology in a canine model.* *Circ Res.* 1981;49:80-88.
- Weisman H., Bush D.E., Mannisi J.A., Bulkley B.H. *Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model.* *Am J Cardiol.* 1985;5:1355-1362.
- Anversa P., Olivetti G., Capasso JM. *Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction.* *Am J Cardiol.* 1991;68:7D-16D.
- Gunar K. Lund., Alexandr Stork., Kai Muellerleile et. all. *Prediction of Left Ventricular Remodeling and Analysis of Infarct Resorption in Patients with Reperfused Myocardial Infarcts by Using Contrast-enhanced MR Imaging.* October 2007 *Radiology*, 245,95-102.
- Savoie C., Equine O., Tricot O., et al., for the REmodelage VEntriculaire study group. *Left ventricular remodeling after an anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice.* *Am J Cardiol.* 2006;98:1144-1149.
- Carmen Ginghină. *Mic tractat de cardiologie.* București 2010. Pag. 288-289.
- Martin G. St., John Sutton., Norman Sharpe. *Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. Pathophysiology and Therapy.* *Circulation.* 2000;101:2981-2988 doi: 10.1161/01.CIR.101.25.298.
- Vantrimpont P., Rouleau J., Ciampi A. et al. *Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study.* *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 1552-1563.
- H. Shih., B. Lee., R. J. Lee., and A. J. Boyle. *The Aging Heart and Post-Infarction Left Ventricular Remodeling.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, January 4, 2011;57(1):9-27.
- A.Нечесова., И.Ю.Коробко., Н.И. Кузнецова. *Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки.* Журнал «Медицинские новости», Архив №11, 2008.

20. Florence Pinet. *Identifying patients at risk of progressive left ventricular dysfunction*. Chronic ischemic heart disease, Number 42, 2009.

21. *Recomandările Asociației Europene de Ecocardiografie privind standardizarea efectuării, stocării digitale și raportării ecocardiografiilor*. Revista Română de Cardiologie, Vol. XXIV. Nr.4, 2009.

22. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847 doi:10.1093/eurheartj/ehs104.

23. Marvin A. Konstam., Daniel G. Kramer., Ayan R. Patel. et al. *Left Ventricular Remodeling in Heart Failure. Current Concepts in Clinical Significance and Assessment*. JACC Journals. Volume 4, Issue 1, January 2011.

24. Verma A., Meris A., Scali H. et al. *Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study*. J Am Coll Cardiol Img 1 2008 582-591.

25. Sugeng L., Mor-Avi V., Weinert L. et al. *Quantitative assessment of left ventricular size and function:*

side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. Circulation 114 2006,654-661.

26. Matthias Nahrendorf, Frank Wiemann, Karl-Heinz Hiller et al. *In Vivo Assessment of Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction in Rats by Cine-Magnetic Resonance Imaging*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2(3), 171-180 (2000).

27. I. Nanea, G. Gheorghe, A. Iliescu. *Evaluarea neinvazivă a viabilității miocardice în cardiopatia ischemică-Partea I*. Practica Medicală, Vol. 4, Nr. 4(16).2009.

28. Jeroen J. Bax., Arend F.L. Schinkel., Eric Boersma., et al. *Extensive Left Ventricular Remodeling Does Not Allow Viable Myocardium to Improve in Left Ventricular Ejection Fraction After Revascularization and Is Associated With Worse Long-Term Prognosis*. Circulation. 2004;110:II-18-II-22.

29. Халед Шумари, Лоллини В.А и соавт. *Постинфарктное ремоделирование сердца: диагностические критерии и их прогностическое значение*. Медицинские новости 2001 – №2.-С.57-60.

SINDROMUL METABOLIC LA COPII

Cojocari Svetlana – cercetător științific, doctorandă,

IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul de Cardiologie Pediatrică

Tel. 069365692, domiciliu 022568671, serviciu 022208881, 022256127

e-mail: svetlanacojocari@rambler.ru

Rezumat

Epidemia de obezitate din copilărie la nivel mondial în ultimele decenii este responsabilă pentru apariția la copil a patologiilor adultului, cum ar fi sindromul metabolic (SM), fapt ce prezintă atât interes clinic cât și abordări științifice, deoarece apărut la o vârstă fragedă va avea cu siguranță repercusiuni în viața adultă. Astfel, promptitudinea identificării precoce a componentelor acestuia și a complicațiilor sale majore – ar permite ca măsurile profilactice, care au ca scop reducerea morbidității și mortalității prin patologii cardiovasculare, să fie cât mai eficiente și cât mai țintite.

Totodată, există numeroase controverse legate de definirea sindromului metabolic, de valorile de referință, care ar avea relevanță în evoluția ulterioară, iar modificările fiziopatologice și componentele sindromului metabolic la copil sunt influențate și de creștere, pubertate, nu numai de sex și etnie ca la adult.

Acest articol sintetizează datele din literatura de specialitate privind criteriile de diagnostic a sindromului metabolic, prevalența acestuia în populația pediatrică, precum și fundamentează rolul patogenetic principal al rezistenței la insulină și al obezității abdominale în sindromul metabolic la copil.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, obezitate abdominală, insulinorezistență, adipokine.

Summary: Metabolic syndrome at children

Epidemic of obesity since childhood at the world level in the last decades is responsible for appearing of adult pathologies at children, such as metabolic syndrome, the fact that presents not only clinical interest but scientific approach because appeared at such an early age it will certainly have repercussions in adulthood. Thus, promptitude of early identification of its components and the main complications would permit preventive measures, having the aim of reducing morbidity and mortality because of cardiovascular pathologies, to be the most efficient and targeted.

Simultaneously, there exist numerous disputes about the definition of the metabolic syndrome, about the reference values that will have relevance in subsequent developments. Both pathophysiological changes and metabolic syndrome components are also influenced by growth, puberty in comparison with adults where only sex and ethnicity are taken into consideration.

This article summarizes data from the specialized literature on criteria of diagnosis of metabolic syndrome and its

prevalence among the pediatric population as well as substantiates the primary pathogenetic role in resistance to insulin and in abdominal obesity in metabolic syndrome at children.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, adipokines.

Резюме: Метаболический синдром у детей

В последние десятилетия во всем мире эпидемия ожирения у детей «ответственна» за развитие метаболического синдрома, считавшегося до настоящего времени патологией взрослого населения, представляющий собой клинический и научный интерес, так как, появление данного синдрома в молодом возрасте безусловно имеет последствия во взрослой жизни.

Таким образом, раннее выявление его компонентов и основных осложнений позволит принять ряд профилактических мер, для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии.

В то же время существуют многочисленные споры, связанные с определением критериев метаболического синдрома у детей, так как на компоненты и патофизиологические изменения в сравнении со взрослыми, влияют не только пол и этническая принадлежность но и период роста и полового созревания.

В данной статье суммируются диагностические критерии метаболического синдрома, его распространенность среди детского населения и обосновывается патогенетическая роль инсулинорезистентности и абдоминального ожирения в метаболическом синдроме у детей.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, адипокины.

Scurt istoric

Primul, care a atenţionat asupra unui ansamblu de factori de risc cardiovasculari a fost Kylin în urmă cu mai mult de 80 de ani. Ulterior, denumirea sindromului metabolic s-a modificat în timp, acestuia atribuindu-i-se diverse denumiri: sindrom x metabolic, sindrom metabolic cardiovascular, sindrom plurimetabolic, dismetabolic, cardiometabolic, „cvarter mortal”, sindromul insulinorezistenţei şi sindromul excesului de catecolamine [1].

Definiţia sindromului metabolic

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a lansat în anul 1998 prima definiţie a SM la maturi, urmată

de definiţia atribuită de către Grupul European pentru Studiul Insulinorezistenţei/Federaţia Internaţională de Diabet (EGIR/IDF, 2006), IDF şi AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute, 2009), National Cholesterol Education Panel III (NCEP ATP III), ultima definiţie adaptată şi în cele mai multe studii pediatrice.

Până în anul 2007, criteriile în studiile efectuate pe populaţia pediatrică s-au bazat în mare parte pe criteriile de definire a SM la adult, cu eventuale modificări. Iar în anul 2007 Federaţia Internaţională de Diabet (IDF) propune definiţia SM la copii [2]. Conform acestei definiţii criteriul obligatoriu este consi-

Tabelul 1

Criterii de definire a sindromului metabolic la copil (IDF, 2007)

Vârsta (ani)	Obezitate (circumferinţa abdominală)	Trigliceride	HDL-colesterol	Valorile tensiunii arteriale	Glicemia sau DZ tip 2 diagnosticat
6-10 ani	≥ percentila 90	Copiii cu antecedente heredo-colaterale de sindrom metabolic, DZ tip 2, dislipidemie, boli cardiovasculare, hipertensiune şi/sau obezitate necesită urmărire dinamică			
10-16 ani	≥ percentila 90	≥150 mg/dl ≥1,7 mmol/l	<40 mg/dl <1,03 mmol/l	TAS ≥130 mmHg, TAD ≥80 mmHg	≥100 mg/dl ≥5,6 mmol/l, dacă ≥100 mg/dl se recomandă TTGO
> 16 ani	Obezitatea centrală (definită ca circumferinţa taliei ≥ 94 cm pentru băieţii şi ≥ 80 cm pentru fetiţele europene) în asociere cu doi din următorii patru factori: <ul style="list-style-type: none"> • trigliceride majorate: ≥ 1.7mmol / l • reducerea HDL-colesterolului: <1.03mmol / l (<40 mg / dl) la băieţii şi <1.29 mmol / l (<50 mg / dl) la fetiţe, sau tratament specific pentru aceste dereglări ale lipidelor • creşterea tensiunii arteriale: TA sistolică ≥ 130 sau TA diastolică ≥ 85 mm Hg, sau tratamentul hipertensiunii arteriale diagnosticată anterior • glicemia à jeun alterată : glicemiei à jeun ≥ 5,6 mmol / l (≥ 100 mg / dl), sau diabet zaharat tip 2 diagnosticat anterior. 				

derat prezența obezității abdominale (apreciată prin circumferința taliei \geq percentila 90 pentru vârstă, sex, rasă) și două dintre următoarele: glicemie bazală \geq 100 mg/dl (5,6 mmol/l) sau diagnostic anterior de diabet zaharat tip 2; hipertrigliceridemie \geq 150 mg/dl; fracțiunea HDL – colesterol $<$ 40 mg/dl; tensiunea arterială sistolică \geq 130 mmHg sau tensiunea arterială diastolică \geq 85 mmHg (tabelul 1) [3].

Epidemiologia sindromului metabolic la copii

În funcție de definiția utilizată, variază și prevalența sindromului metabolic. Astfel, Goodman și coautorii, aplicând definiția sindromului metabolic după criteriile OMS, au identificat de 2 ori mai mulți copii cu SM decât utilizând criteriile NCEP ATP III în aceeași populație [3]. Un alt studiu, care a inclus copii cu vârsta între 8-19 ani, a determinat prevalențe diferite în funcție de cele 4 definiții folosite și în funcție de rasă, astfel, procentul sindromului metabolic variind între 13,2% și 26,4%, iar modificarea doar a unei valori de referință, scăderea valorii limită a glicemiei a jeun, de la 110 mg/dl la 100 mg/dl, restul referințelor fiind aceleași, a crescut cu 3% cota copiilor diagnosticați cu sindrom metabolic. Totuși, indiferent de definiția utilizată, prevalența sindromului metabolic, după autori, a fost semnificativ mai mare la copiii obezi (42,9%) vizavi de cei normoponderali (2,8%) [4]. O altă cercetare, care a evaluat prezența SM la 850 de copii supraponderali și obezi cu vârsta variind de la 1,9 la 18,1 ani de ambele sexe, utilizând două definiții ale sindromului metabolic: NCEP ATP III și IDF a constatat prevalența SM de 36,9% estimată după criteriile NCEP ATP III și de 55,1% ca urmare a definiției IDF, iar 28,0% dintre copii au demonstrat SM folosind ambele definiții [5]. De asemenea, Druer și coautori consideră că definiția elaborată de IDF în anul 2007 pare a fi o definiție mai severă, apărând o diferență în prevalența SM la copiii din Franța cu vârste între 10-16 ani de 5,6%, comparativ cu prevalența obținută folosind definiția NCEP ATP III adaptată la copii [6]. Diferențele etnice, de asemenea, sunt considerate un factor important în exprimarea sindromului metabolic. De exemplu, Lee și coautori într-o cercetare, care a inclus 22,952 de participanți din Australia, Japonia, Coreea și Samoa, au raportat o prevalență a SM mai mică la japonezi, fiind totodată cea mai mare la locuitorii din Samoa [7]. Pollestad – Kolsgaard și coautorii, în studiul efectuat, au obținut o frecvență a SM mai mare în rândul copiilor din Orientul Mijlociu și Asia de Sud (de origine pakistaneză, tamilă și turcă), vizavi de norvegieni [8].

Rolul obezității abdominale în sindromul metabolic la copii

Obezitatea (în special cea abdominală) se asociază cu creșterea riscului de apariție a bolilor cardio-

vasculare și este considerată un factor de risc cheie în precipitarea apariției diabetului zaharat tip 2. Adipocitele sunt mai mult decât un țesut pasiv de stocare a excesului de energie sub formă de grăsime, prezentându-se în ultimul timp ca celule endocrine cu funcții secretorii complexe, constituind sursa unor substanțe cu proprietăți vasoactive [9]. Astfel, în condițiile de hipertrofiere și hiperplazie a țesutului adipos, așa cum se constată la persoanele obeze și la cele cu sindrom metabolic, această sinteză este dezechilibrată, predominând moleculele cu efecte proinflamatorii și procoagulante, care favorizează rezistența la insulină [10]. Printre cele mai studiate adipocitokine, care au un rol important în SM se numără leptina și adiponectina. Aceste adipocitokine joacă roluri opuse în progresia disfuncției endoteliale: leptina promovează aterogeneza, în timp ce adiponectina are efect protector. La persoanele obeze există o tendință spre scăderea adiponectinei plasmatică și creșterea concentrației de leptină. Sintetizată de către țesutul adipos, adiponectina acționează prin legarea de receptori specifici, localizați peponderent în mușchi, ficat și endoteliu. Până în prezent s-au identificat mai multe subtipuri de receptori adiponectinici, dintre care, mai bine studiați sunt receptorii adiponectinici 1 și 2, numiți AdipoR1 și respectiv AdipoR2. Astfel, stimularea AdipoR1 la nivel muscular determină creșterea transportului intracelular de glucoză și intensificarea oxidării acizilor grași, în timp ce stimularea AdipoR2 la nivelul hepatocitelor diminuează gluconeogeneza hepatică [11]. La nivelul celulelor endoteliale, adiponectina acționează printr-o serie de receptori mai puțin cunoscuți, conducând la stimularea sintezei de oxid nitric (NO) și la scăderea nivelelor tisulare de NF- κ B. Totodată, diminuarea nivelelor de NF- κ B în endoteliul vascular contribuie la scăderea concentrațiilor de interleukină 6, a statusului proinflamator și la diminuarea cantității de LDL oxidat. Aceste efecte explicând rolul protector al adiponectinei [12,13].

La pacienții care prezintă SM scăderea sintezei adiponectinei de către adipocite este însoțită de o creștere a leptinei plasmatică. Astfel, descoperită în anul 1994, leptina a fost inițial recunoscută pentru efectul său de inducere a senzației de sațietate după mese. Totuși, la obezi acest mecanism este defectuos în ciuda concentrațiilor majorate ale leptinei serice [14,15]. La nivelul celulelor endoteliale, leptina induce scăderea sintezei de NO crescând expresia sintezei NO, diminuând concomitent substratul acesteia- L-arginina. Un alt efect important al leptinei este creșterea nivelului local de radicali liberi și alterarea raportului NO/peroxinitrit, favorizând astfel inflamația locală și conducând în timp la aterogeneza, promovând proliferarea mușchiului neted vascular și scăderea disten-

sibilității vasculare [14,15]. Rezultatele unui studiu efectuat pe un lot de 79 copii obezi, cu vârsta de 10-18 ani și 35 de copii sănătoși (grupul de control) a constatat la fetele obeze, care prezentau insulinorezistență o concentrație majorată a leptinei serice în comparație cu fetele obeze fără insulinorezistență ($p < 0,05$) și o concentrație mai mică de adiponectină a fost prezentă la pacienții cu insulinorezistență și sindrom metabolic ($p < 0,05$). Prin urmare, în acest studiu s-a observat o relație legată de sex între leptina plasmatică și insulinorezistență, iar hipoadiponectinemia a corelat cu tulburările metabolice, independent de indicii masei corporale [16].

Rolul insulinorezistenței în sindromul metabolic

Un factor-cheie în patogeneza sindromului metabolic constituie rezistența la insulină [17]. La copii nu există valori de referință ale insulinemiei în funcție de vârstă, sex, rasă și statusul pubertar. Totodată, s-au propus, de către unii autori, ca valori de referință: normal $< 15 \mu\text{U/ml}$, borderline $15-20 \mu\text{U/ml}$, crescut $> 20 \mu\text{U/ml}$ [18]. Există și variații ale insulinorezistenței cu vârsta. Astfel, o insulinorezistență tranzitorie este prezentă în perioada pubertății, creșterea la debutul pubertății, atinge maximul la mijlocul ei și revine la valorile prepubertale după instalarea ei. Se consideră că nivele crescute de hormoni de creștere, hormonii sexuali și factorul de creștere insulin-like determină aceste variații fiziologice ale insulinorezistenței [19]. Prin urmare, un studiu care a inclus 208 copii și adolescenți obezi (141 fete, 127 băieți) cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani a constatat o rată de rezistență la insulină în perioada de prepubertate de 37% la băieți și de 27,8% la fete, în timp ce în perioada de pubertate, această rată a constituit 61,7% la băieți și 66,7% la fete, iar indicii HOMA-IR în perioada de prepubertate a fost 2.67 la băieți și 2.22 la fete, vizavi de perioada de pubertate - 5.22 la băieți și 3,82 la fete [20].

Rezistența la insulină constituie mediatorul sindromului metabolic, deoarece glucoza nu mai poate fi metabolizată și se acumulează în mușchi, țesutul adipos, ficat, consecința o reprezintă apariția bolilor cardiovasculare, a diabetului zaharat și ficatului steatoxic. Mecanismele prin intermediul cărora rezistența la insulină și / sau hiperinsulinemia poate crește tensiunea arterială includ: efectul antinatriuretic al insulinei, creșterea activității sistemului nervos simpatic, creșterea răspunsurilor la vasoconstrictoarele endogene, modificarea transportului transmembranar al cationilor, afectarea vasodilatației endotelial-dependență și stimularea de către insulină a proliferării musculaturii netede vasculare [21]. Acest fapt, se datorează faptului că nu toate țesuturile din organism sunt la fel de rezistente la acțiunile insulinei în starea de rezis-

tență la insulină [22]. Rinichii, rămân să fie sensibili la insulină, păstrând astfel capacitatea insulinei de a spori reabsorbția renală de sodiu. Acest fapt explică sensibilitatea sporită la sare și ca rezultat retenția de sare și apă la persoanele cu rezistență la insulină și / sau hiperinsulinemie [23]. Sistemul nervos simpatic, de asemenea, rămâne a fi în mod normal sensibil la insulină, favorizând vasoconstricția și retenția de sodiu, ca răspuns la hiperinsulinismul ce rezultă din rezistența la insulină [23].

Prin urmare, efectele rezistenței crescute la insulină sunt multiple și includ pe lângă cele expuse mai sus sinteza hepatică crescută de lipoproteine cu densitate mică, rezistență la acțiunea insulinei a lipoprotein lipazei în țesuturile periferice, degradarea crescută a HDL colesterolului, creșterea activității simpatice, proliferarea celulelor musculare netede vasculare [24].

Astfel, identificarea clinică a sindromului metabolic se bazează pe evaluarea obezității abdominale, dislipidemie, hipertensiunii arteriale și a intoleranței la glucoză. Prin toți acești factori sindromul metabolic favorizează creșterea riscului cardiovascular, motiv pentru care trebuie depistat precoce, încă din perioada copilăriei.

Concluzie: de la prima descriere a SM o multitudine de cercetări au fost efectuate în vederea înțelegerii fiziopatologiei, epidemiologiei, implicațiilor prognostice. În pofida acestui fapt SM la copii rămâne un subiect de actualitate și maxim interes pentru medicii cardiologi pediatri și cercetători, fiind totodată o problemă de anvergură în ascensiune datorită prevalenței în creștere, complexității asocierilor pe care le presupune, dar și datorită bolilor ce apar ca urmare a acestei patologii.

Bibliografie

1. Alberti K.G.M., Zimmet P.Z., *Metabolic Syndrome: nomenclature, definition, and diagnosis*. In: Krentz AJ, Wong ND, editors. *Metabolic Syndrome*. New York (USA): Informa Healthcare 2007; 2.
2. Zimmet P.Z., Alberti G., Kaufman F., Tajima N., Silink M., Arslanian S., *The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus*. *Diabetes Voice*, 2007; 52: 29-31.
3. Goodman E., Daniels S.R., Morisson J.A., Huang B., Dolan L.M., *Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organisation and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents*. *J. Pediatr.*, 2004;(145):445-451.
4. Golley R.K., Magarey A.M., Steinbeck K.S., Baur L.A., Daniels L.A., *Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight prepubertal children enrolled in a weight management study*. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2006; 30:853-860.

5. Bellone S., Prodam F., Ricotti R., Petri A., Agarla V., Guidi C., Genoni & G Bona G., *Prevalence of metabolic syndrome in 850 obese children from infancy to adolescence*. Endocrine Abstracts, 2011; 26: 321.
6. Druet C., Ong K., Marchal C.L., *Metabolic syndrome in children: comparison on the International Diabetes Federation 2007 Consensus with an Adapted National Cholesterol Education Program definition in 300 overweight and obese french children*. Horm. Res. Paediatr., 2010; 73:181-186.
7. Lee C.M., Huxley R.R., Woodward M., Zimmet P., *Comparison of metabolic syndrome definitions in four populations of the Asia-Pacific region*. Metab. Syndr. Relat. Disord., 2008; 6(1): 37-46.
8. Pollestad-Kolsgaard M.L., Andersen L.F., Tonstad S., Brunborg C., Wangensteen T., Joner G., *Ethnic differences in metabolic syndrome among overweight and obese children and adolescents: the Oslo Adiposity Intervention Study*. Acta Paediatrica, 2008; 97:1557-1563.
9. Vázquez-Vela M.E., Torres N., Tovar A.R., *White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity*. Arch. Med. Res., 2008; 39(8):715-728.
10. Trayhurn P., Wang B., Wood I.S., *Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity?* Br. J. Nutr., 2008; 100(2):227-235.
11. Soodini B.R., *Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity*. Metab. Syndr. Relat. Disord., 2004; 2(2):114-123.
12. Mitu F., Dima-Cozma C., Leon M., Jaba I., *Inflammation and the metabolic syndrome*. Medicina Interna, 2009; 3:33-38.
13. Plant S., Shand B., Elder P., Scott R., *Adiponectin attenuates endothelial dysfunction induced by oxidised low-density lipoproteins*. Diab. Vasc. Dis. Res., 2008; 5(2):102-108.
14. Knudson J.D., Payne G.A., Borbouse L., Tune J.D., *Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease*. Curr. Hypertens. Rep., 2008; 10(6):434-439.
15. Korda M., Kubant R., Patton S., *Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity*. Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol., 2008; 295(4):1514-1521.
16. Chrzanowska J., Zubkiewicz-Kucharska A., Nozyczna A., *Adipocytokines concentration and metabolic parameters in obese children*. Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab., 2011; 17(3):145-51.
17. D'Adamo E., Santoro N., Caprio S., *Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed*. Pediatr. Clin. North. Am., 2011; 58(5):1241-55.
18. Williams C.L., Hayman L.L., Daniels S.R., *Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. Circulation, 2002; 106:143-160.
19. Moran A., Jabobs D.R. Jr., Steinberger J., *Association between the insulin resistance of puberty and insulin-like growth factor-1/growth hormone axis*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002; 87:4817-4820.
20. Kurtoğlu S., Hatipoğlu N., Mazicioğlu M., Kendirici M., Keskin M., Kondolot M., *Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods*. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol., 2010; 2(3):100-6.
21. Kotchen T.A., *Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management*. Am. J. Hypertens., 2010; 23:1170-8.
22. Reaven G.M., *Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: Similarities and differences*. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2011; 13:238-43.
23. Manu R., *Essential hypertension in adolescents and children: Recent advances in causative mechanisms*. Indian. J. Endocrinol. Metab., 2011; 15(Suppl4): 367-373.
24. Daniels S.R., Arnett D.K., Eckel R.H., Gidding S.S., Hayman L.L., Kumanyika S., *Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment*. Circulation., 2005; 111:1999-2012.

UNELE ASPECTE ALE STRESULUI OXIDATIV ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPII

**Bichir-Thoreac Lilia – cercetător științific, doctorandă,
IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul de Cardiologie Pediatrică
Tel.mob. 079547196; tel serv. 0-22-208-881; e-mail: lilia110976@rambler.ru**

Rezumat

Hipertensiunea arterială la copil, constituie o reală și importantă problemă de sănătate publică în realizarea căreia interacționează multiple mecanisme fiziopatologice, producând un spectru larg de efecte. De asemenea, este relevantă și edificarea rolului stresului oxidativ în dezvoltarea hipertensiunii arteriale la vârsta pediatrică, care prin mai multe mecanisme, inclusiv modificarea biodisponibilității de oxid nitric influențează tonusul vascular.

Totodată, speciile reactive de oxigen produc un șir de enzime ca: NADPH oxidază, xantină oxidază, mieloperoxidaza, participante la realizarea stresului oxidativ în hipertensiunea arterială.

Articolul analizează unele aspecte ale mecanismelor stresului oxidativ și importanța acestora în dezvoltarea hipertensiunii arteriale, în baza literaturii de specialitate.

Cuvinte-cheie: stres oxidativ, specii reactive de oxigen, copii, hipertensiune arterială.

Резюме: Некоторые аспекты окислительного стресса в развитии артериальной гипертензии у детей

Артериальная гипертензия наряду с ее осложнениями, является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В развитии данной патологии, взаимодействуют многочисленные факторы и патофизиологические механизмы, вызывающих широкий спектр эффектов на органы-мишени.

Свободно-радикальные окислители, через ряд механизмов, влияют на изменения в тоне сосудов, в том числе и на биодоступность оксида азота. Также они производят ряд ферментов, как: NADPH оксидаза, ксантин оксидаза участвующих в развитии окислительного стресса, наблюдаемой при артериальной гипертензии.

В данной статье проводится анализ влияния механизмов окислительного стресса, в развитии артериальной гипертензии.

Ключевы слова: окислительный стресс, свободно-радикальные окислители, дети, артериальная гипертензия.

Summary: Some aspects of the oxidative stress in the evolution of essential arterial hypertension at children

Arterial hypertension with its complications presents an up-to-date and important problem of public health. In this disease pathophysiological mechanisms and multiple factors interact making wide range of effects on the target organs.

Reactive oxygen species (ROS) can modify vascular function directly or can cause changes in vascular tone by different mechanisms including bioavailability changed by nitric oxide (NO), produce enzymes involved in growth of vascular oxidative stress observed at arterial hypertension that include NADPH oxidase, xanthine oxidase, mitochondrial respiratory chain.

In this article we will summarize our actual understanding of molecular mechanism in the evolution of arterial hypertension with the emphasis on oxidative stress.

Key words: oxidative stress, reactive oxygen species, children, arterial hypertension

Introducere

Hipertensiune arterială o maladie, dar și un factor de risc cardiovascular foarte răspândit, care influențează semnificativ morbiditatea și mortalitatea prin patologii cardiovasculare și, devin o problemă de sănătate tot mai frecventă și la contingentul tânăr al populației din cauza asocierii acesteia cu obezitatea, dislipidemia, stilul de viață sedentar și, obiceiurile nutriționale.

Fiziopatologia hipertensiunii implică o interacțiune complexă de factori vasculari inclusiv stresul oxidativ și disfuncție endotelială.

Este bine cunoscut faptul, că molecula care înțreține viața aerobă - oxigenul nu este doar, esențială pentru metabolismul energetic și pentru respirație, ci este, aproape în egală măsură, implicată în etiopatogenia a numeroaselor boli și stări degenerative. Dualitatea moleculei de oxigen rezultă din faptul că viața fără oxigen nu poate exista, dar în același timp, oxigenul, în concentrații majorate sau în condiții speciale, poate deveni toxic, declanșând, în anumite condiții, formarea unor specii reactive de oxigen (SRO). Numeroase studii la adulți sugerează rolul important al speciilor reactive de oxigen în cascada evenimentelor care duc la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și aterosclerozei [1,2].

Stresul oxidativ este rezultatul dezechilibrului

dintre factorii pro-oxidanți și sistemele antioxidante protectoare în favoarea primei componente. El reprezintă totalitatea deteriorărilor oxidative produse de radicalii liberi la nivelul celulei sau al întregului organism [2,4]. Modificările induse de radicalii liberi afectează biomoleculele cu durată de viață lungă, precum colagenul, elastina, mucopolizaharidele, lipidele din structura membranelor celulare, organele celulare (mitocondrii, lizozomi) și, componente ale pereților vaselor sanguine provocând un șir de procese ca: disfuncție endotelială, inflamație, hipertrofie, apoptoză, fibroza ș.a. [4,5,7].

Pentru minimalizarea efectelor negative ale SRO, organismul este prevăzut ca un sistem de apărare **antioxidant** foarte eficient. **Antioxidanții** sunt molecule stabile cu electroni în plus sau cu capacitatea de a primi electroni suplimentari. Ei constituie sistemul natural de apărare al organismului împotriva efectelor nocive ale radicalilor liberi, apărând structurile celulare și ADN-ul. Antioxidanții donează sau primesc un electron suplimentar pentru a neutraliza radicalii liberi și a pune capăt efectului de cascadă al oxidării [2,3].

Rolul sistemelor de enzime în procesul oxidativ, în maladiile cardiovasculare este important, prin urmare există un interes special în surse de enzime, care contribuie la producerea radicalilor liberi în pe-

rețele vasculare. Surse enzimatică de SRO în peretele vascular care joacă un rol funcțional în hipertensiune arterială sunt: NADPH oxidaza, xantinoxidaza și mieloperoxidaza [3,6,7,9].

Sistemul enzimatic prooxidant

Nicotinamida dinucleotid adenin-foșfat-oxidază (NADPH) - a fost dovedită a fi o importantă sursă de specii de oxigen. S-a demonstrat că NADPH oxidaza joacă un rol major ca cea mai importantă sursă a anionului de superoxid în celulele vasculare. În HTA sunt caracteristice două modificări importante: disfuncția endotelială și hipertrofia celulelor musculare netede vasculare [8,10]. O producere sporită de SRO cauzează o pierdere a biodisponibilității de NO, care contribuie la alterarea funcției endoteliale provocând vasodilatație scăzută.

Xantin oxidaza - această enzimă există în celulele plasmatică și endoteliale. Radicalii de superoxid pot fi produși numai prin oxidare de către xantină în acid uric prin intermediul xantin oxidazei. Studiile experimentale pe animalele cu hipercolesterolemie au demonstrat că, ea este capabilă să producă cantități crescute de radicali activi și conduce direct la reducerea activității de NO. S-a observat că, în vasele pacienților hipercolesterolemici, vasodilatația este îmbunătățită în prezența alopurinolului sau oxipurinolului, un inhibitor al acestei enzime [9,11].

Mieloperoxidaza - aceasta este produsă de fagocite activate și folosește H₂O₂ pentru producerea de substanțe oxidative mai puternice. Această enzimă, prin NADPH, duce la producerea de HO Cl și analogii acesteia [12]. Se consideră că mieloperoxidaza induce modificări oxidative a lipoproteinelor de densitate înaltă și joasă. Cele trei mecanisme prin care mieloperoxidaza participă la modificările oxidative sunt: NO consum, oxidarea LDL colesterolului,

și reacției cu L-arginină, pentru producerea inhibitorilor de NO sintetază. Studiile imunohistochimice au demonstrat prezența mieloperoxidazei și HO Cl în leziunile aterosclerotice. Prin urmare, aceste două substanțe participă la modificarea de LDL colesterol și aterogeneza [13,14].

Sistemul enzimatic antioxidant

Triada catalitică a **superoxid dismutazei (SOD)**, **catalazei (CAT)**, și **glutation peroxidazei (GPX)** este un sistem antioxidant pentru eliminarea anionilor de superoxid. Superoxid dismutaza convertește anionii de superoxid în H₂O₂, care în continuare este catalizată de GPX și CAT într-un produs inofensiv- H₂O. Este demonstrat faptul că, glutation peroxidaza este în corelație cu țesutul adipos. Stresul oxidativ în obezitate este asociat cu reducerea GPx serice [11].

În prezența unor concentrații crescute de oxigen există o accelerare a biosintezei superoxid dismutazei (SOD), care participă direct și indirect la îndepărtarea excesului ionilor de superoxid, prin inhibarea oxigenului și astfel împiedică peroxidarea acizilor grași liberi nesaturați. Concentrația intracelulară a enzimei a fost corelată cu rezistența la toxicitatea oxigenului, la indivizii cu niveluri mici ale SOD existând o susceptibilitate crescută față de efectele intoxicației cu oxigen [1,2,3].

În detoxifierea peroxinitriților intervine și **GPx**, chiar dacă funcția principală a enzimei este reducerea hidroperoxidilor. Reacția dintre peroxinitriți și GPx produce inactivarea enzimei pentru că, peroxinitrițul reacționează chiar cu situsurile active ale enzimei. Este demonstrat faptul că Glutation peroxidaza, este semnificativ diminuată la pacienții cu HTA și obezitate. Prin urmare, această enzimă poate fi folosită ca **un marker nou** al stresului oxidativ în hipertensiunea arterială [4,6].

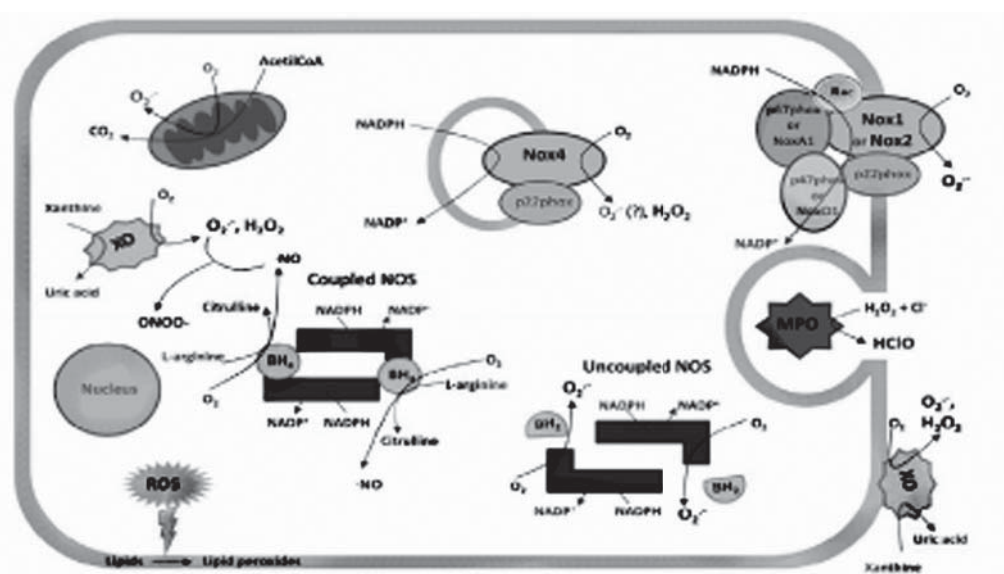


Figura 1. Sumarul mecanismelor oxidative, care contribuie la realizarea hipertensiunii arteriale [13]

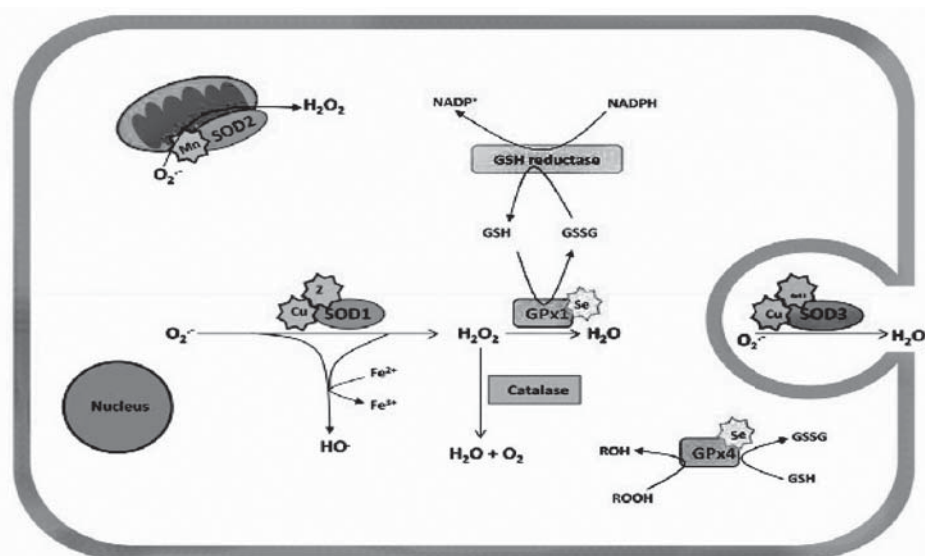


Figura 2. Sistemul enzimatic antioxidant de apărare [13]

Colesterolul este unul din componentele majore ale membranelor plasmatic, reprezentând 1/4-1/5 din totalul lipidelor membranare, având o funcție deosebită în stabilizarea și reglarea fluidității membranelor. Creșterea proporției de colesterol în membrane are repercusiuni grave asupra transportului activ transmembranar, prin inhibarea sistemelor enzimatic corespunzătoare. Translocarea colesterolului din membrană în celulă induce alterări în transportul ionilor, care poate determina tulburări soldate cu moartea celulei. Hipercolesterolemia stimulează producerea de radicali ai anionului superoxid (O_2^-) din celulele musculare netede ale vaselor, un eveniment care duce la oxidarea crescută de LDL colesterol [13,15].

Stresul oxidativ duce la oxidarea de LDL colesterol (ox-LDL), absorbția căruia de către macrofage este mai ușor, comparativ cu lipoproteinele non-oxidate.

În pofida dovezilor suficiente, care demonstrează implicarea stresului oxidativ în realizarea hipertensiunii arteriale, totodată la populația pediatrică aceste procese sunt insuficient studiate existând un număr redus de studii, care abordează această problemă.

Astfel, un studiu, care a inclus 52 de copii ungari cu vârsta medie de 14 ani, diagnosticați cu hipertensiune arterial esențială, a apreciat dezechilibrul pro/antioxidant prin determinarea biodisponibilității NO, malondialdehidei, care este un produs al peroxidării lipidice crescute și nivelului de glutatión reductază, demonstrând o valoare crescută a concentrației de malondialdehidă și o scădere semnificativă a glutatión reductazei la copii hipertensivi, comparativ cu grupul de control [16].

O altă cercetare realizată în Polonia pe un grup de 76 de copii și adolescenți hipertensivi cu vârsta medie 14,7 ani, a demonstrat o concentrație serică

scăzută a GPX și GSH reductazei la copiii din lotul de studiu, vis-a-vis cu lotul-martor [17].

Prin urmare înregistrarea în ultima decadă a unei tendințe ascendente a prevalenței hipertensiunii arteriale la copii, apare necesitatea studierii echilibrului între agenții oxidanți și factorii antioxidanți cu scopul de a înțelege mai bine mecanismul patogenic al stresului oxidativ și disfuncției endoteliale, de a utiliza aceste investigații în scopul unui diagnostic cât mai precoce a hipertensiunii arteriale, pentru a facilita intervențiile terapeutice imediate, cu minimum de afectare a calității vieții acestor copii.

Concluzie

Cercetările efectuate la adulți demonstrează convingător implicarea stresului oxidativ în realizarea hipertensiunii arteriale. În pofida dovezilor suficiente în literatura de specialitate a adultului, această problemă rămâne în contunuară puțin elucidată la copii și deschisă în continuare cercetărilor având o valoare deosebită în diagnosticul și evaluarea prognostică a copiilor cu hipertensiune arterială.

Bibliografie

1. Rhian M., Touyz and Ana M Briones. *Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension*. Hypertension Research, 2011;34, 5-14.
2. Sugamura K., Keaney, J.F., Jr. *Reactive oxygen species in cardiovascular disease*. Free Radic Biol Med., 2011; 51: 978-992.
3. Ramon R., Hernan Prat W., Passalacqua J., Araya J., Bachler P. *Relationship between Oxidative Stress and Essential Hypertension*. Hypertens Res., 2007; 30: 12.
4. Hua C., Harrison D. *Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress*. Circ Res., 2000;87:840-844.
5. Briones, A., Touyz R. *Oxidative stress and hyper-*

- tension: current concepts. *Curr Hypertens Rep.*, 2010; 12: 135-142.
6. Rodrigo R., Prat H., Passalacqua W., Araya J., Guichard C., Bachler J.P. *Relationship between oxidative stress and essential hypertension.* *Hypertension Res.*, 2007; 30: 1159-1167.
 7. Cachofeiro V., Miana M., Heras N., Martin-Fernandez B., Ballesteros S., Balfagon G., Lahera V. *Inflammation: A Link Between Hypertension and Atherosclerosis.* *Current Hypertension Reviews*, 2009; 5, 40-48.
 8. Garrido A., Griendling K. *NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling.* *Mol Cell Endocrinol.*, 2009; 302: 148-158.
 9. Ceriello A. *Possible Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hypertension.* *Diabetes Care*, 2008; 31: 181.
 10. Datla S., Griendling K. *Reactive oxygen species, NADPH oxidases, and hypertension.* *Hypertension*, 2010; 56: 325-33.
 11. Schulz E., Gori T., Münzel T. *Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension.* *Hypertens Res.*, 2011; 34(6):665-73.
 12. La Rocca G., Di Stefano A., Eleuteri E., Anzalone R., Magno, F., Corrao S., Loria T., Martorana A., Di Gangi C., Colombo M., Sansone F., Patane F., Farina F., Rinaldi M., Cappello F., Giannuzzi P., Zummo. *Oxidative stress induces myeloperoxidase expression in endocardial endothelial cells from patients with chronic heart failure.* *Basic Res Cardiol.*, 2009; 104: 307-320.
 13. Angel Catala. *Lipid Peroxidation.* Edited, Hard cover, Publisher: InTech, 2012; 536.
 14. Cvetković T., Veličković-Radovanović R., Djordjević V., Radenković S., Vlahović P., Stefanović N. *Evidences for oxidative stress in essential hypertension.* *Central European Journal of Medicine*, 2012; 5: 610-616.
 15. Păduraru I., Păduraru O., Jerca L., Patrașcanu S. *Modifications of oxidative stress parameters in relationship with modifications of lipidic profile in arterial hypertension.* *Farmacia*, 2008; 3: 261-266.
 16. Túri S., Friedman A., Bereczki C., Papp F., Kovács J., Karg E., Németh I. *Oxidative stress in juvenile essential hypertension.* *Journal of Hypertension*, 2003; 21(1):145-152.
 17. Sladowska J., Wierzbicka A., Litwin M., Antoniowicz J., Niemirska A., Wawer Z., Socha P., Skorupa E., Grenda R. *Oxidative stress and hypertensive arteriopathy in children with primary hypertension preliminary results.* 2006;63 3:107-10.

DIVERSE

ASPECTE STRUCTURALE ŞI TOPOGRAFICE ALE ARTEREI LIENALE

Belic Olga – dr. în medicină, conf. univ USMF „Nicolae Testemiţanu”

tel. 022205210

Rezumat

Prin metoda de disecţie macroscopică, s-a stabilit că artera lienală în 52,1% din cazuri era situată pe marginea superioară a pancreasului, mai sus de glandă – în 14,8% din cazuri. Posterior de marginea superioară a pancreasului vasul era situat în 9,6% din cazuri, iar pe faţa anterioară – în 4,3% din cazuri. În parenchimul glandei artera era ancorată în 13,2% din cazuri. Artera lienală era bifurcată în 91,8% din cazuri, trifurcată – în 5,8% din cazuri. Forma magistrală de ramificare a vasului era întâlnită în 1,6% din cazuri. Numai în 0,8% din cazuri artera era ramificată în cinci ramuri de ordinul I.

Cuvinte-cheie: artera lienală, modalităţi de ramificare, traiectul şi sediul ramificărilor *a. lienalis*.

Summary: Structural and topographical aspects of the lienal artery

Using the macroscopic method of dissection have been established that the lienal artery passes along the superior margin of the pancreas in 52, 1% of cases, in 14, 8% of cases it passes above the pancreas. In 9, 6% of cases the artery was located behind the posterior margin of the pancreas, and in 4, 3% of cases it was located on the anterior surface the pancreatic body. In 19, 2 % of cases the artery was located within the parenchyma of the pancreas. The lienal artery was bifurcated in 91, 8% of cases, and 5, 8% of cases it was branched into three branches. Magisterial variant of lienal artery was established in 1, 6% of cases. Only in 0, 8% of cases the artery was ramified in 5 first order branches.

Key words: lienal artery.

Резюме: Аспекты структуры и топографии селезеночной артерии

Макроскопическим методом установлено, что селезеночная артерия в 52,1% случаев была расположена по верхнему краю поджелудочной железы, выше железы – в 14,8% случаев. Позади верхнего края поджелудочной железы сосуд находился в 9,6% случаев, а на передней поверхности тела – в 4,3% случаев. В паренхиме железы артерия располагалась в 19,2% случаев. Селезеночная артерия разветвлялась на две ветви в 91,8% случаев, на три – в 5,8% случаев. Магистральная форма ветвления встречалась в 1,6% случаев. Только в 0,8% случаев артерия разветвлялась на 5 ветвей I порядка.

Ключевые слова: селезеночная артерия, топография, строение, варианты разветвления *a. lienalis*.

Introducere

Cunoaşterea aspectelor structurale şi topografice ale vaselor sangvine ale splinei prezintă interes, în special în intervenţiile operatorii atât urgente, cât şi planificate, pe organele imunocompetente, îndeosebi la etapa actuală când intervenţiile chirurgicale se practică tot mai larg cu păstrarea maximă a organelor lezate prin traumatisme izolate sau asociate ale abdomenului. Splenorafia deseori este considerată periculoasă din cauza riscului de sângerare din ţesuturile splinei suturate. Acest pericol poate fi redus prin îmbunătăţirea tehnicii chirurgicale şi prin cunoaşterea detaliată a particularităţilor morfofuncţionale şi topografiei aparatului loco-regional al splinei şi formaţiunilor anatomice adiacente lui, inclusiv a căilor colaterale de circulaţie sangvină.

Scopul studiului

Actualele cercetări au drept scop elucidarea unor particularităţi de ramificare ale arterei lienale la om, precum şi a topografiei ramurilor care îşi fac apariţia până la zonele de destinaţie ale lor.

Material şi metode

Topografia şi tipurile de ramificare ale arterei splenice la nivelul hilului lienal au fost stabilite pe blocuri de organe prin metoda de disecţie macroscopică fină propusă de V.P. Vorobiov şi perfecţionată de B.Z. Perlin.

Pentru acumularea datelor a fost creat un chestionar special. Analizei au fost supuse 94 de obiecte cu descrierea indicatorilor de proporţie, frecvenţe şi raport. Statistica descriptivă a permis prezentarea rezultatelor prin tabele şi diagrame.

Rezultate şi discuţii

Aspectele structurale şi topografice ale arterei lienale au fost studiate pe 94 piese anatomice prelevate de la cadavre ale subiecţilor adulţi. Analiza datelor obţinute s-a efectuat ţinând cont de vârsta şi sexul persoanelor de la care a fost colectat material.

În aşa mod s-a stabilit că principala sursă de vascularizaţie a splinei este artera lienală – ramură a trunchiului celiac, de la care ea porneşte printr-un

trunchi unic. Valorile parametrilor liniari ai arterei lienale variază mult în funcție de perioada de vârstă, apartenența de sex, constituția corporală și variabilitatea individuală a persoanelor de la care s-a prelevat materialul inclus în studiu. Astfel, diametrul segmentului incipient al arterei lienale oscilează între 4 și 11 mm; el se reduce pe măsura apropierii de hilul splenic. Lungimea medie a arterei lienale constituie 9 – 14 cm.

Rezultatele propriului studiu au demonstrat că în 45,7% din cazuri (43 de observații) artera lienală avea un traiect rectiliniar inclusiv la 26 (46,4 ± 6,66%) de bărbați și la 17 (44,7 ± 8,07%) femei. În 30 de cazuri (32,0%) traiectul ei era puțin sinuos. Varianta în cauză predomina neesențial la bărbați în raport cu sexul opus: 17 (30,4 ± 6,15%) cazuri versus 13 (34,2 ± 7,69%) cazuri respectiv. În alte 21 (22,3%) de cazuri specificul traiectului arterei lienale consta în aceea că ea prezenta

două – trei segmente în formă de spirală, cu o distanță între ele de 2 – 4 cm. La bărbați traiect în formă de spirală s-a înregistrat în 13 (23,2 ± 5,64%) cazuri, iar la femei – în 8 (21,1 ± 6,62%) cazuri (tabelele 1 și 2).

Aprecierea veridicității prin testul neparametric X² și în dependență de grade de libertate (gl), a fost determinat pragul de semnificație (p) pentru valorile comparate (tab. 3).

Artera lienală, la originea sa de cele mai dese ori – 72 (76,5%) de observații, formează un unghi ascuțit față de axul longitudinal al corpului pancreasului; în restul cazurilor – 22 (23,5%) – unghiul respectiv se apropie de 90°.

Sediul topografic al arterei lienale, în raport cu pancreasul, variază mult. În majoritatea cazurilor artera lienală corespunde marginii superioare a pancreasului, ea având o orientare spațială mai aproape de planul orizontal. Varianta în cauză a fost înregistrată

Tabelul 1

Frecvența variantelor formei traiectului arterei lienale la bărbați în dependență de vârstă (n=56)

	Perioadele de vârstă										Total abs. / %
	VII		VIII ₁		VIII ₂		IX		X		
	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	
Traiect rectiliniar	4	7,1 ± 3,43	8	14,3 ± 4,68	6	10,7 ± 4,13	5	8,9 ± 3,81	3	5,4 ± 3,02	26 / 46,4 ± 6,66
Traiect puțin sinuos	2	3,6 ± 2,49	1	1,8 ± 1,78	10	17,9 ± 5,12	2	3,6 ± 2,49	2	3,6 ± 2,49	17 / 30,4 ± 6,15
Traiect în formă de spirală	1	1,8 ± 1,78	1	1,8 ± 1,78	3	5,4 ± 3,02	4	7,1 ± 3,43	4	7,1 ± 3,43	13 / 23,2 ± 5,64
Total	7	12,5 ± 4,42	10	17,9 ± 5,12	19	33,9 ± 6,33	11	19,6 ± 5,30	9	16,1 ± 4,91	56 / 100,0 ± 0,0

Tabelul 2

Frecvența variantelor formei traiectului arterei lienale la femei în dependență de vârstă (n=38)

	Perioadele de vârstă										Total abs. / %
	VII		VIII ₁		VIII ₂		IX		X		
	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)	
Traiect rectiliniar	2	5,3 ± 3,63	1	2,6 ± 2,58	5	13,2 ± 5,49	3	7,9 ± 4,38	6	15,8 ± 5,92	17 / 44,7 ± 8,07
Traiect puțin sinuos	1	2,6 ± 2,58	1	2,6 ± 2,58	5	13,2 ± 5,49	2	5,3 ± 3,63	4	10,5 ± 4,97	13 / 34,2 ± 7,69
Traiect în formă de spirală	1	2,6 ± 2,58	-	-	2	5,3 ± 3,63	4	10,5 ± 4,97	1	2,6 ± 2,58	8 / 21,1 ± 6,62
Total	4	10,5 ± 4,97	2	5,3 ± 3,63	12	31,6 ± 7,54	9	23,7 ± 6,89	11	28,9 ± 7,35	38 / 100,0 ± 0,0

Tabelul 3

Comparația variantelor traiectului arterei lienale la bărbați și femei

Grupele de vârstă	Traiect rectiliniar		Traiect puțin sinuos		Traiect în formă de spirală		Total	
	B	F	B	F	B	F	B	F
VII	4	2	2	1	1	1	7	4
VIII ₁	8	1	1	1	1	-	10	2
VIII ₂	6	5	10	5	3	2	19	12
IX	5	3	2	2	4	4	11	9
X	3	6	2	4	4	1	9	11
Total	26	17	17	13	13	8	56	38
X ² gl = 5	X ² = 6,08 P > 0,05		X ² = 4,26 P > 0,05		X ² = 3,76 P > 0,05		X ² = 4,86 P > 0,05	

Notă: Repartizarea materialului investigat conform perioadelor ontogenezei are la bază periodizarea de vârstă adoptată la simpozionul Institutului de Fiziologie de vârstă al AŞP, URSS (după A. A. Маркосян (1969), С. Б. Тихвинский, С. В. Хрущёв (1991), precum și cea propusă de R. Robacki (citată după M. Ștefanet et al., 2000). Femei: VII – 16-20 ani, VIII₁ – 21-35 ani, VIII₂ – 36-55 ani, IX – 56-74 ani, X – 75-90 ani. Bărbați: VII – 17-21 ani, VIII₁ – 22-35 ani, VIII₂ – 36-60 ani, IX – 61-74 ani, X – 75 – 90 ani.

în 49 (52,1%) de cazuri, dintre care numărul cazurilor amplasării arterei paralel cu marginea superioară a corpului pancreasului a fost considerabil mai mare la bărbați - 31 (55,3 ± 6,64%) versus la femei - 18 (47,3 ± 8,1%) (tabele 4,5,6). La bărbați predomină categoria a IX-a de vârstă, unde s-au înregistrat 11 cazuri (19,6 ± 5,3%), comparativ cu același indice mai scăzut la femei – 9 (23,7 ± 6,89%) observații. În cazurile în care traiectul vasului dat este sinuos, unele segmente vasculare devin supradiacente pancreasului. În cazurile în care artera dispune de traiect rectiliniar, topografic, în mare parte ea corespunde marginii superioare a pancreasului. Când direcția

ramificărilor arterei lienale cu direcția ei până la ramificare formează unghiuri aproape drepte, unele ramificări sunt direcționate descendent și mai sus de marginea superioară a glandei. Frecvența variantei date a constituit 14,8% (14 cazuri). La bărbați mai decât la femei se întâlnește localizarea vasului mai sus de marginea superioară a glandei. Acești indicatori constituie 9 (16,1 ± 4,91%) și respectiv 5 (13,2 ± 5,49%) cazuri. Totuși, analizând acest indicator din punct de vedere al vârstei, putem nominaliza perioada a IX-a de vârstă, unde acest indicator la femei este cu mult mai mare: 7,9 ± 4,38% (3 cazuri) și 1,8 ± 1,78% (1 caz), respectiv.

Tabelul 4

Variantele sediului topografic al arterei lienale în raport cu pancreasul în dependența de vârstă și sex (n=56)

	Bărbați											
	Perioadele de vârstă											
	VII		VIII ₁		VIII ₂		IX		X		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Pe marginea superioară a glandei	2	3,6 ± 2,49	7	12,5 ± 4,42	11	19,6 ± 5,30	6	10,7 ± 4,13	5	8,9 ± 3,81	31	55,3 ± 6,64
Mai sus de marginea superioară	3	5,4 ± 3,02	1	1,8 ± 1,78	2	3,6 ± 2,49	1	1,8 ± 1,78	2	3,6 ± 2,49	9	16,1 ± 4,91
Pe fața posterioară a glandei	-		1	1,8 ± 1,78	2	3,6 ± 2,49	1	1,8 ± 1,78	1	1,8 ± 1,78	5	8,9 ± 3,81
Pe fața anterioară a parenchimului	1	1,8 ± 1,78	-		1	1,8 ± 1,78	-		-		2	3,6 ± 2,49
În grosimea parenchimului glandei	1	1,8 ± 1,78	1	1,8 ± 1,78	3	5,4 ± 3,02	3	5,4 ± 3,02	1	1,8 ± 1,78	9	16,1 ± 4,91
Total	7	12,5 ± 4,42	10	17,9 ± 5,12	19	33,9 ± 6,33	11	19,6 ± 5,30	9	16,1 ± 4,91	56	100,0 ± 0,0

Tabelul 5

Variantele sediului topografic al arterei lienale în raport cu pancreasul în dependența de vârstă și sex (n=38)

	Femei											
	Perioadele de vârstă											
	VII		VIII ₁		VIII ₂		IX		X		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Pe marginea superioară a glandei	1	2,6 ± 2,58	1	2,6 ± 2,58	9	23,7 ± 6,89	3	7,9 ± 4,38	4	10,5 ± 4,97	18	47,3 ± 8,10
Mai sus de marginea superioară	1	2,6 ± 2,58	-		-		3	7,9 ± 4,38	1	2,6 ± 2,58	5	13,2 ± 5,49
Pe fața posterioară a glandei	-		-		2	5,3 ± 3,63	-		2	5,3 ± 3,63	4	10,5 ± 4,97
Pe fața anterioară a parenchimului	1	2,6 ± 2,58	-		-		1	2,6 ± 2,58	-		2	5,3 ± 3,63
În grosimea parenchimului glandei	1	2,6 ± 2,58	1	2,6 ± 2,58	1	2,6 ± 2,58	2	5,3 ± 3,63	4	10,5 ± 4,97	9	23,7 ± 6,89
Total	4	10,5 ± 4,97	2	5,3 ± 3,63	12	31,6 ± 7,54	9	23,7 ± 6,89	11	28,9 ± 7,35	38	100,0 ± 0,0

Tabelul 6

Raporturile arterei lienale cu pancreasul în funcție de vârstă și sex

	1		2		3		4		5		6	
	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F
VII	2	1	3	1	-	-	1	1	1	1	7	4
VIII ₁	7	1	1	-	1	-	-	-	1	1	10	2
VIII ₂	11	9	2	-	2	2	1	-	3	1	19	12
IX	6	3	1	3	1	-	-	1	3	2	11	9
X	5	4	2	1	1	2	-	-	1	4	9	11
Total	31	18	9	5	5	4	2	2	9	9	56	38
X ² gl = 5	X ² = 2,66 P > 0,05		X ² = 1,94 P > 0,05		X ² = 0,86 P > 0,05		X ² = 0,34 P > 0,05		X ² = 0,46 P > 0,05		X ² = 4,86 P > 0,05	

Artera lienală era plasată din posteriorul marginii superioare a pancreasului pe 9 piese (9,6%): la bărbați 8,9 ± 3,81% (5 cazuri), la femei 10,5 ± 4,97% (4 cazuri). Pe fața anterioară a corpului pancreatic artera lienală era întâlnită în 4 (4,3%) cazuri. Frecvența depistării acestei variante a fost 2 (3,6 ± 2,49%) cazuri la bărbați și 2 (5,3 ± 3,63%) cazuri la femei, ceea ce denotă lipsa diferențelor în funcție de apartenența de sex. Merită atenție, în special din punct de vedere clinic, varianta în care artera lienală era ancorată, parțial sau în totalitate, în grosimea parenchimului pancreatic; frecvența variantei în cauză a constituit 18 (19,2%) observații din totalitatea cazurilor pe lot. Dintre care la bărbați s-au înregistrat 9 (16,1 ± 4,91%) observații și tot atâtea - 9 (23,7 ± 6,89%) la femei ceea ce denotă lipsa diferențelor pe sexe.

D.L.Liu și coaut. (1996), având 850 de obser-

vații proprii, au stabilit că în 95% din cazuri artera lienală, topografic, corespundea marginii superioare a pancreasului, în restul observațiilor (5,0%) vasul avea sediu retropancreatic. În 2 (0,23%) din cazurile analizate de autorii citați vena lienală era poziționată în fața arterei omonime.

În literatura de domeniu, în aspect aplicativ, artera lienală este descrisă în funcție de segmente; ele prezintă interes în intervenții chirurgicale pe splină, pe pancreas sau pe însăși arteră respectivă [1,3,4,5].

Segmentul proximal al arterei lienale (prepancreatic) urmează de la trunchiul celiac până la corpul pancreasului, cu sediu supradiacent marginii superioare a pancreasului unde dispune de o lungime de 2 – 3 cm. El se află în grosimea unui strat celular lax perivascular.

Al doilea segment vascular corespunde corpu-

lui pancreasului, el are o lungime de 8 – 10 cm. Sediul arterei lienale diferă: el poate fi intrapancreatic, pe fețele anterioară sau posterioară, sau pe marginea superioară a pancreasului. Separarea arterei de țesuturile înconjurătoare este dificilă, inclusiv din cauza ramusculelor scurte, responsabile de nutriția glandei, cu atât mai mult, în cazurile sediului intravisceral al vasului. Prin incisura pancreatică, artera trece în segmentul prepancreatic, care coincide cu dimensiunile cozii pancreasului.

Rezultatele actualului studiu au demonstrat că în 79,8% din cazuri (75 de observații) artera lienală era plasată pe fața anterioară a cozii pancreasului, în timp ce în 13,8% din cazuri (13 obiecte) ea era poziționată pe fața posterioară a aceleiași porțiuni pancreatice. Mai rar – 6,4% din cazuri (6 observații), *a. lienalis* se află supradiacent *cauda pancreatis*. Segmentul respectiv al arterei splenice nu totdeauna este reprezentat de un trunchi unic. Remarcăm acest fapt din considerente clinice, el se referă la modalitatea ramificării *a. lienalis*. O altă remarcă de ordin topografic: în unele cazuri primele trei segmente ale arterei lienale sunt poziționate cu 1,5 cm mai sus de marginea superioară a pancreasului.

Segmentul distal, prehilari, reprezintă porțiunea *a. lienalis* dintre coada pancreasului și hilul lienal; el a fost studiat pe 122 de obiecte. Lungimea lui variază între 1 și 5 cm. Segmentul dat se caracterizează prin prezența multiplelor ramificări arteriale întretesute cu vase venoase. Locul și modalitățile de ramificare a arterei sunt diferite și variază mult de la caz la caz. Cercetările arată că deseori artera se ramifică la nivelul cozii pancreasului. Odată cu implicarea chirurgilor în rezecția diferitelor porțiuni ale splinei în caz de traumatisme, maladii benigne și alotransplantări a hemisplinei de la un donator înrudit viu, foarte esențială a devenit înțelegerea diviziunii anatomice a lobilor și segmentelor acestui organ. Nu există o nomenclatură unică, pentru diferite vase și segmente lienale, deci se

cere, în primul rând, o descriere preliminară a acestor formațiuni. Variantele ramificării segmentului prehilari al *a. lienalis* sunt prezentate pe fig. 1.

Artera lienală, pe piesele noastre, în 91,8% din cazuri (112 obiecte) se ramifică dihotomic în ramuri de ordinul I – superioară și inferioară. Prima din ele deseori dispune de diametru mai mare, ea se îndreaptă spre polul posterosuperior al splinei, iar a doua – spre polul anteroinferior. Unghiurile de ramificare ale acestor vase sunt diferite. În 71 (63,4%) de cazuri arterele se ramificau sub un unghi ascuțit și se apropiau de splină respectiv treimii medii a hilului lienal. Mai frecvent – în 38 (53,5%) de cazuri, jumătatea superioară a splinei era vascularizată cu participarea ramurilor arterei superioare, iar cea inferioară – din contul arterei inferioare. În 25 (35,2%) de cazuri persista o variantă de vascularizație a splinei, conform căreia artera inferioară vasculariza 2/3 inferioare a parenchimului organului, iar restul splinei rămânea pe contul arterei superioare. Mai rar, 6 (8,5%) cazuri, în 2/3 superioare ale splinei se ramifica artera superioară, iar în 1/3 inferioară – artera inferioară cu ramificații mai reduse la număr. Două vase nu erau clasificate (ambele ramuri lobare erau orientate spre polul superior (2,8%).

Numai în 41 (36,6%) din cazuri arterele erau distinct direcționate spre poli splinei, ramificându-se sub un unghi obtuz. Ramificarea avea loc la o distanță de 4-5 cm până la hilul lienal, sau cu formarea unui peduncul scurt în apropierea splinei.

Artera lienală, în 8 (5,8%) cazuri, se ramifica în 3 ramuri de ordinul I care urmau către poli și porțiunea centrală a organului. Numai într-un caz (0,8%) din totalul pieselor noastre, artera lienală era ramificată în 5 artere de ordinul I. Forma magistrală, când *a. lienalis* în hil se îndrepta spre polul inferior, dând concomitent de la 5 până la 7 ramuri, a fost înregistrată în 2 (1,6%) cazuri.

În 45 (36,8%) de cazuri de la artera lienală, până

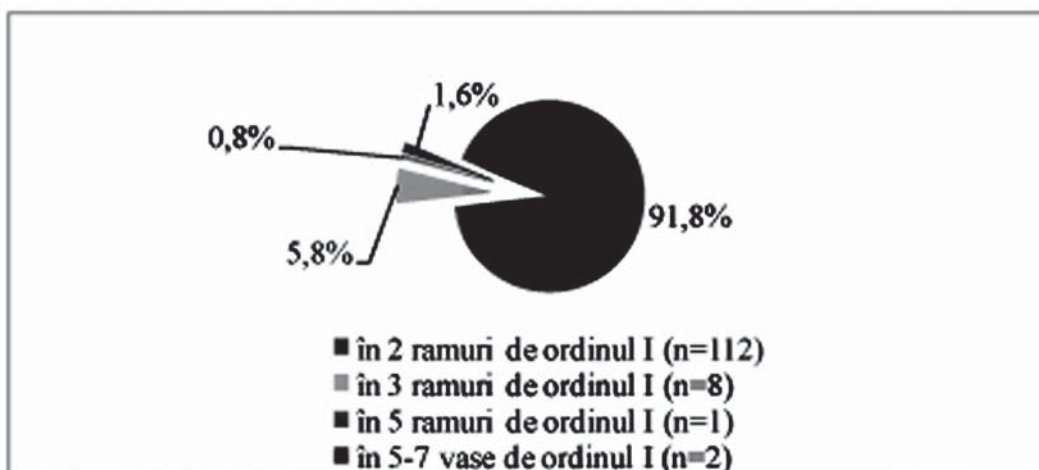


Fig. 1. Variantele de ramificare a arterei lienale în hil (%)

la ramificarea în ramuri de ordinul I se desprinde o arteră care urmează la unul din polii splinei.

Mai des era întâlnită artera polară inferioară – 22 (48,8%) de cazuri. Ea avea originea direct de la trunchiul arterei lienale în 17 (77,3%) cazuri. În alte 5 (22,7%) cazuri ea se desprindea de la ramura inferioară de ordinul I. Artera polară inferioară are arhitectură mai complicată. În 15 cazuri ea se ramifica în trunchi comun cu artera gastroepiploică stângă. În 3 din ele exista un trunchi comun cu artera gastroepiploică stângă și ramura cozii pancreasului, și numai într-un caz s-a depistat trunchi comun cu ramura splinei accesorii.

Artera polară superioară a fost depistată pe 18 (40%) piese anatomice. Mai des ea se desprinde de la trunchiul arterei lienale – 15 (83,4%) cazuri, pentru ca în alte – 3 (16,6%) cazuri să pornească de la ramura superioară de ordinul I.

Numai în 5 cazuri (11,2%) se ramifica arterele polare pentru ambii poli ai splinei, în 3 observații din cele 5 arterele polare erau dublete.

Concluzii

1. Atât structural cât și topografic, artera lienală se evidențiază printr-o gamă largă de variații. Prin

metoda disecției anatomice fine, s-a demonstrat că, la nivel macroscopic, traiectul rectiliniu al arterei lienale dispune de cea mai înaltă frecvență - 45,7% din cazuri, vasul respectiv era ușor sinuos în 32,0% din observații.

2. De cele mai dese ori artera lienală este plasată pe marginea superioară a pancreasului. Variantele date i-au revenit 52,1% din cazurile supuse analizei.

Bibliografie

1. Goss M. C. *Anatomy of the human body*. Philadelphia, 1973: 633-634.
2. Liu D. L., Xia S. et al. *Anatomy of vasculature of 850 spleen specimens and its application in partial splenectomy*. Surgery, 1996; 119: 27-33.
3. Meschan I. *An atlas of anatomy basic to radiology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1975: 982-987.
4. Michels N. A. *Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas*. Philadelphia-Montreal. 1955.
5. Sindel M., Sarikcioglu L. *The importance of the anatomy of the splenic artery and its branches in splenic artery embolization*. Folia Morphol. 2001; 60(4): 333-336.

TRATAMENTUL ADJUVANT AL PNEUMONIILOR COMUNITARE: REVISTA LITERATURII

Matcovschi Sergiu – dr. hab. în medicină, prof. univ.,

Dumitraș Tatiana* – dr. în medicină, conf. univ.,

Balan Irina – medic rezident,

Condru Valentina – medic rezident,

Departamentul Medicină Internă, Clinica medicală nr. 1, USMF "Nicolae Testemițanu",
str. Alecu Russo, 11, Chișinău

Autorul de corespondență: +37369652245. E-mail: tatiana_dumitras@yahoo.com.

Rezumat

În pofida progreselor înregistrate în tratamentul antibacterian, mortalitatea în pneumonii comunitare rămâne înaltă. În studiul prezent am analizat literatura științifică referitoare la eficacitatea tratamentului adjuvant al pneumoniilor comunitare. Actualmente tratamentul adjuvant al pneumoniilor cuprinde un șir de medicamente, dintre care glucocorticosteroizi, probiotice, statine, proteina C activată, anticoagulante, vitamina C, antiinflamatoare nonsteroidiene, antitusive, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei, factorul granulocitar stimulator al formării de colonii trezesc cele mai multe controverse. Doar administrarea hidrocortizonului și a vitaminei C a fost asociată cu mortalitate redusă. Datele existente în literatura de specialitate sugerează cercetări ulterioare în domeniul terapiei adjuvante a pneumoniilor comunitare.

Cuvinte-cheie: pneumonii comunitare, tratament adjuvant

Summary: Adjunctive treatment of community-acquired pneumonia: a literary review

Despite significant progress in antibacterial treatment, community-acquired pneumonia mortality remains high. In the present study we analyzed the scientific literature on the efficacy of adjunctive treatment of community-acquired pneumonia. Currently adjunctive treatment of pneumonia includes a number of drugs, of them glucocorticosteroids, probiotics, statins, activated protein C, anticoagulants, vitamin C, non-steroid antiinflammatory drugs, antitussives, angiotensin-converting enzyme inhibitors, granulocyte colony-stimulating factor colony formation arouse most controversy.

Only hydrocortisone and vitamin C administration was associated with reduced mortality. Existing data suggest further research in adjunctive therapy of community-acquired pneumonia.

Key words: community-acquired pneumonia, adjunctive treatment

Резюме: Вспомогательное лечение внебольничных пневмоний: обзор литературы

Несмотря на существующий прогресс в антибактериальном лечении, смертность от внебольничных пневмоний остается высокой. В данном исследовании мы проанализировали научную литературу, касающуюся эффективности вспомогательной терапии внебольничных пневмоний. В настоящее время вспомогательная терапия пневмоний включает в себя ряд препаратов, среди которых глюкокортикостероиды, пробиотики, статины, активированный протеин С, антикоагулянты, витамин С, нестероидные противовоспалительные препараты, противокашлевые средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор вызывают наибольшие разногласия. Только дополнительное введение гидрокортизона и витамина С было связано со снижением смертности. Существующие в литературе данные предполагают дальнейшие исследования в области вспомогательной терапии внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, вспомогательное лечение

Actualitatea temei. Pneumoniile comunitare sunt una din problemele-cheie ale sănătăţii publice, reprezentând o cauză majoră a mortalităţii prin boli infecţioase în întreaga lume şi ocupând locul IV în structura mortalităţii generale în ţările Uniunii Europene [1]. În Republica Moldova, anual sunt diagnosticate aproximativ 23000 cazuri, incidenţa pneumoniilor variind între 4‰ şi 8,94‰ cazuri [2].

Este cunoscut faptul că preparatele antibacteriene sunt fundamentale în tratamentul pneumoniilor comunitare (PC). Însă, în pofida progreselor înregistrate în tratamentul antibacterian, mortalitatea în pneumonii severe rămâne înaltă, atingând la pacienţii spitalizaţi în secţiile de terapie intensivă 22-54% [1]. Din aceste considerente, până în prezent a demarat o serie de cercetări referitoare la terapia adjuvantă a pneumoniilor, propusă pentru ameliorarea pronosticului la aceşti pacienţi. Actualmente tratamentul adjuvant al pneumoniilor cuprinde un şir de medicamente, dintre care glucocorticosteroizi, probiotice, statine, proteina C activată, anticoagulante, vitamina C, antiinflamatoare nonsteroidiene, antitusive, inhibitori ai enzimei de conversie, factorul granulocitar stimulator al formării de colonii trezesc cele mai multe controverse în literatura de specialitate. Luând în consideraţie actualitatea problemei menţionate, ne-am propus analiza literaturii ştiinţifice referitoare la eficacitatea tratamentului adjuvant al pneumoniilor comunitare.

Glucocorticosteroizii. Beneficiile administrării glucocorticosteroizilor (GCS) în stările septice, inclusiv în cadrul pneumoniilor severe, au reprezentat subiectul discuţiilor continue din literatura de specialitate pe parcursul ultimelor decenii. GCS inhibă expresia genelor ce codifică acţiunea mai multor citokine implicate în răspunsul inflamator asociat pneumoniei, pe lângă efectul antiinflamator li se atribuie şi cel imunosupresor [3]. În ciuda beneficiilor teoretice, studiile existente în literatura de specialitate nu sugerează utilizarea certă a GCS în tratamentul PC.

Rezultatele studiilor sunt contradictorii în ceea ce priveşte reducerea mortalităţii şi durata spitalizării pacienţilor cu PC. *Confalonieri M.* şi colegii au studiat rolul GCS în pneumonii comunitare severe. S-a demonstrat o reducere semnificativă a mortalităţii în lotul tratat cu hidrocorizon, o modulare mai bună a răspunsului inflamator sistemic prin micşorarea semnificativă a proteinei C reactive, rezoluţie mai rapidă a pneumoniei, creştere a PaO₂ şi reducerea duratei spitalizării [4]. În studiul efectuat de *Meijvis S.* şi colegii, deşi a fost demonstrată o reducere semnificativă a timpului de stabilizare clinică la administrarea dexametazonei, nu au existat diferenţe statistic veridice în ceea ce priveşte supravieţuirea pacienţilor [5]. Aceaşi concluzie rezultă şi din studiul randomizat condus de *Snijders D.* şi colegii, în care s-a administrat prednizolon 40 mg pe zi timp de 7 zile versus placebo, concomitent cu tratamentul antibacterian [6]. Similar acestora, a fost şi rezultatul studiului nostru realizat în perioada anilor 2010-2011, conform căruia, aplicarea tratamentului adiţional cu dexametazon nu a contribuit la o supravieţuire mai bună a pacienţilor cu pneumonie comunitară severă [7].

Totuşi, există o varietate de argumente ce susţin utilizarea GCS în anumite condiţii. Bronhospasmul poate juca un rol semnificativ în unele pneumonii (fie afecţiuni pulmonare obstructive existente, fie un bronhospasm indus viral), GCS având capacitatea de a diminua spasmul prin efectul antiinflamator. Etiologia PC poate juca un rol important în potenţialul beneficiu al administrării GCS. Cea mai mai elocventă dovadă revine pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jiroveci*, în care a fost demonstrat răspunsul favorabil la tratamentul cu GCS [3].

Probioticele. În cazul unor patologii infecţioase acute, are loc perturbarea microflorei intestinale cauzată de alterarea profilului hormonal, insuficienţa microcirculaţiei intestinale, imunosupresie, utilizarea antibioticelor şi aportul deficitar de nutrienţi. Con-

form Organizației Mondiale a Sănătății, probioticele sunt definite drept “bacterii vii, care fiind administrate în cantități adecvate, conferă beneficiu pentru sănătatea gazdei, neavând proprietăți virulente sau situsuri pentru antibioticorezistență” [8]. Probioticele creează un mediu nefavorabil pentru agenții patogeni prin mecanisme care includ normalizarea permeabilității intestinale, modularea secreției de imunoglobuline intestinale, controlul răspunsului inflamator intestinal și echilibrarea nivelului de citokine. Prin faptul că bacteriile lactacide interacționează cu celulele dendritice inducând eliberarea de IL-12 și inhibând secreția de IL-6 și TNF- α , se produc efectele antiinflamator și imunomodulator [9]. În cadrul cercetării lui Liu K. și colegii, s-a stabilit că utilizarea probioticelor a fost asociată cu scăderea statistic semnificativă a incidenței pneumoniilor nozocomiale la pacienții critici [10]. Totodată, nu există încă studii care ar demonstra impactul direct al probioticelor în managementul pacienților cu pneumonie comunitară.

Statinele. Deși statinele sunt pe larg utilizate în tratamentul hipercolesterolemiilor și patologiilor cardiovasculare, studii recente demonstrează că există și efecte antiinflamatoare și imunomodulatoare care pot fi aplicate în caz de infecții, în particular, în caz de pneumonii comunitare. Multe dintre efectele non-lipidice ale statinelor sunt atribuite inhibiției sintezei acidului mevalonic și reducerii ulterioare a sintezei isoprenoidului [11].

Având la bază pleiotropismul statinelor, vom prezenta câteva mecanisme care ar explica utilitatea lor în tratamentul pneumoniilor. În cadrul unui studiu experimental, la inocuarea culturilor meticilinsensibile și meticilin-rezistente ale *Staphylococcus aureus* cu simvastatina sau fluvastatina s-a observat inhibiția creșterii bacteriilor, cauzată de fermentarea fungică utilizată la producerea antibioticelor (efectul antimicrobian) [12]. Totodată, statinele accelerează apoptoza neutrofilelor prin reducerea migrării lor, a proceselor de oxidare și a expresiei receptorilor tip 1 ai angiotensinei II. Alte efecte antiinflamatoare benefice sunt scăderea secreției de chemokine și citokine, a adeziunii moleculelor, alterarea răspunsului la lipopolizaharide, creșterea clearance-ului celulelor apoptotice și supresia expresiei MCH-II din interiorul macrofagilor (efectul imunomodulator) [11]. Statinele exercită efect antioxidant prin inhibiția NADPH-oxidazei. În cazul hipoxiei celulare și a reoxigenării, activarea hem-oxigenazei de către statine reprezintă un mecanism de protecție contra stresului oxidativ celular [13].

Coagulopatia este o modificare importantă în cadrul pneumoniilor, deoarece depunerea intraalveolară a fibrinei compromite bariera alveolo-capilară.

Statinele inhibă producția de tromboxan A₂, ultimul favorizează agregarea trombocitelor în asociere cu vasoconstricția, crește nivelul activatorului plasminogenului și secreția trombomodulinei de către endoteliocite (efectul antitrombotic) [11].

Comparând efectele antiinflamator, imunomodulator, antioxidant și endotelial al statinelor cu cele ale glucocorticoizilor s-au demonstrat doar mici diferențe, cea mai importantă distincție fiind timpul de acțiune, de instalare a efectelor. Acțiunea glucocorticoizilor începe după aproximativ 24 de ore de la inițierea tratamentului, pe când la utilizarea statinelor efectul antiinflamator se observă doar după 7-14 zile [13]. În rezultatul studiului lui Mortensen E. și colegii s-a determinat reducerea mortalității la pacienții cu pneumonie comunitară cărora li s-au administrat statine și inhibitori ai enzimei de conversie în caz de patologii vasculare și diabet zaharat [14].

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei (IECA). Incidența crescută a PC la pacienții vârstnici este cauzată, în primul rând, de aspirația silențioasă a florei orofaringiene în plămâni. Utilizarea IECA este argumentată prin influența acestora asupra metabolizării substanței P și a bradikininei. Reducând metabolizarea ultimelor, IECA, indirect, stimulează reflexul tusei și majorează clearance-ul secrețiilor bronșice, prevenind, în final, aspirațiile orofaringiene [13]. Un alt efect este cel imunomodulator asupra citokinelor circulante, micșorând astfel riscul de apariție a sepsisului sau a sindromului de detresă respiratorie acută la pacienții cu pneumonie comunitare. Recent IECA li s-au atribuit și efecte pleiotrope prin acțiunea asupra endoteliului vascular [15].

Eficacitatea administrării IECA în tratamentul pneumoniilor comunitare este contradictorie. Într-un studiu efectuat în Marea Britanie, IECA nu reduc riscul spitalizării pacienților cu PC. Contrar acestuia, studiul realizat de Mortensen E. și colegii demonstrează diminuarea cu 30% a riscului mortalității în primele 30 de zile [14]. Rezultatul constatat și de alți autori, astfel că utilizarea IECA la bolnavii cu PC, este asociată cu micșorarea riscului de mortalitate pe termen scurt [16].

Chalmers J. și colegii sugerează efecte benefice la asocierea IECA cu statine [17]. Spre deosebire de statine, IECA administrați la momentul stabilirii diagnosticului de pneumonie nu au influențat mortalitatea pe termen lung. Definirea rolului real al IECA în tratamentul pneumoniei comunitare necesită studii de cohortă, studii clinice randomizate, pentru a determina atât mecanismul de acțiune, cât și timpul oportun de administrare a acestora.

Proteina C activată. Există studii experimentale care relatează că proteina C activată (drotrecogin α)

exercită acțiune protectoare asupra plămânilor prin efecte antiinflamatoare și anticoagulante [13, 15]. Cercetarea PROWESS a generat interes considerabil și a demonstrat că drotrecogin α are proprietăți anti-trombotice, antiinflamatoare și profibrinolitice, reducând astfel mortalitatea la pacienți cu sepsis sever [18]. Totuși, în subgrupul pacienților cu pneumonie comunitară, fără șoc septic, administrarea proteinei C activate nu a fost asociată cu reducerea mortalității intraspitalicești [13]. Este necesar de menționat că utilizarea proteinei C activate la pacienții cu pneumonie severă cauzată de *Staphylococcus aureus* meticilin-rezistent trebuie făcută cu prudență, deoarece necroza severă și hemoragia pot domina manifestările clinice ale pneumoniilor stafilococice [19].

Anticoagulantele. Ghidurile recente ale American College of Chest Physicians și International Union of Angiology recomandă evaluarea strictă a pacienților cu risc de tromboembolie venoasă și, drept profilaxie, administrarea anticoagulantelor la pacienții cu risc înalt [13]. Studiul efectuat de către Dean N. și colegii a evaluat impactul implementării protocolului în cazul pacienților non-septici cu pneumonie comunitară, concluzionând că administrarea concomitentă a antibioticelor și heparinelor nefracționate a redus mortalitatea la acești pacienți [20].

Vitamina C. Conform Hemilla H. și colegii, care au analizat 5 studii, vitamina C conferă protecție celulelor-gazdă împotriva stresului oxidativ, prin urmare, administrarea vitaminei C în tratamentul patologieilor infecțioase este binevenită [21]. Utilizarea profilactică a vitaminei C pentru prevenirea pneumoniei ar trebui să fie investigată în continuare, în special în cazul aportului alimentar insuficient de vitamina C. Astfel, efectele terapeutice au fost studiate la pacienți cu nivelul seric scăzut al vitaminei C. Deci, suplimentarea tratamentului pneumoniilor cu vitamina C este rezonabilă, mai ales că costurile și riscurile sunt reduse.

Antiinflamatoarele nonsteroidiene. Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) au fost studiate pe modele experimentale de pneumonie lobară, astfel, s-a observat că indometacina și acidul acetilsalicilic reduc fracția șuntului intrapulmonar [22]. În același timp, la utilizarea AINS la pacienții cu pneumonii comunitare asociate cu procese invazive, empieme și cavități pulmonare s-a notificat îmbunătățirea schimbului gazos în caz de hipoxemie severă. Totuși, administrarea AINS este limitată din cauza potențialei nefrotoxicități la pacienții cu risc crescut pentru insuficiență renală acută [15].

Antitusivele și expectorantele. Bolser D. și colegii au verificat aplicabilitatea medicației antitusive și mucolitice în cazul infecțiilor ale căilor respiratorii in-

ferioare, inclusiv în pneumoniile comunitare [23]. Însă reducând severitatea tusei, are loc suprimarea mecanismului de tuse, ceea ce ar putea împiedica clearance-ul căilor respiratorii. Expectorantele poate fi benefice, dar nu există dovezi suficiente pentru a le recomanda ca un tratament adjuvant în pneumonii [24].

Factorul granulocitar de formare a coloniilor (G-CSF). G-CSF stimulează formarea, maturizarea și determină durata de viață a granulocitelor. De asemenea, acesta reglează pozitiv expresia adeziunii moleculelor, ceea ce modulează localizarea tisulară a neutrofilelor circulante și stimulează răspunsul chemotactic, direcționează migrarea neutrofilelor la locul infecției. În plus, G-CSF stimulează activitatea fagocitară a granulocitelor, facilitând, astfel, ingestia și distrugerea bacteriilor și a fungilor. Adicional efectelor sale este și contribuția la răspunsul inflamator prin diminuarea TNF- α (factorul de necroză tumorală α) și majorarea eliberării IL-10 [25].

Totuși, multiplele efecte ale G-CSF nu motivează utilizarea lor la pacienții cu PC, deoarece nu există dovezi justificative în administrarea de rutină a acestora în tratamentul pneumoniilor [13]. Studiile efectuate în ceea ce privește mortalitatea bolnavilor cu PC, nu au demonstrat nici o diferență, între pacienții care au primit G-CSF și acei cu placebo [26]. Există posibilitatea ca unii pacienți cu PC să prezinte beneficii de la tratamentul cu G-CSF, în special acei cu neutropenie indusă de sepsis, diabet zaharat, boli renale sau nivelul seric micșorat al G-SCF [25, 26]. Deci, sunt necesare mai multe cercetări pentru a defini momentul optim de administrare, dar și posibilele probleme în cazul administrării la pacienții cu pneumonie severă.

Concluzii. În pofida numeroaselor studii referitoare la tratamentul adjuvant al pneumoniilor comunitare, eficacitatea acestuia rămâne incertă, doar administrarea hidrocortizonului și a vitaminei C fiind asociată cu mortalitate redusă. Datele existente în literatura de specialitate sugerează cercetări ulterioare în problemă terapiei adjuvante a pneumoniilor comunitare.

Bibliografie

1. Welte T., Torres A., Nathwani D., *Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe*. Thorax 2010. doi: 10.1136/thx.2009.129502
2. Anuarul statistic „Sănătatea publică în Moldova”, anii 1999-2010.
3. Sibila O., Agusti C., Torres A., *Corticosteroids in severe pneumonia*. Eur. Respir. J., 2008; 32: 259-64.
4. Confalonieri M., Urbino R., Poteno A., et al., *Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005; 171: 242-48.

5. Meijvis S., Hardeman H., Remelts H., et al., *Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *The Lancet*, 2011; 377: 2023-30.
6. Snijders D., Daniels J., De Graaf C., et al., *Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010; 181 (9): 975-82.
7. Matcovschi S., Dumitraș T., Guțu-Bahov C., et al., *Dexametazon în tratamentul pneumoniilor comunitare severe*. *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*, vol. 3, Probleme actuale în Medicină internă. Chișinău, 2012, p. 247-251.
8. Morrow L., Gokineni V., Malesker M., *Probiotic, prebiotic and synbiotic use in critically ill patients*. *Curr. Opin. Critical Care*, 2012; 18 (2): 186-91.
9. McNabb B., Isakow W., *Probiotics for the prevention of nosocomial pneumonia: current evidence and opinions*. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2008; 14(3): 168-75.
10. Liu K., Zhu Y., Tao L., et al., *Probiotics' effects on the incidence of nosocomial pneumonia in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis*. *Critical Care*, 2012; 16:R109 (<http://ccforum.com/content/16/3/R109>).
11. Chalmers J., Short P., Mandal P., et al., *Statins in community-acquired pneumonia: evidence from experimental and clinical studies*. *Respiratory Medicine*, 2010; 10: 1081-91.
12. Chopra V., Flanders S., *Does Statin Use Improve Pneumonia Outcomes?* *Chest*, 2009; 136 (5): 1381-8.
13. Siempos I., Vardakas K., Kopterides P., Falagas M., *Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008; 62: 661-8.
14. Mortensen E. M., Pugh M. J., Copeland L. A., et al., *Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalized with pneumonia*. *Eur. Respir. J.*, 2008; 31: 611-617.
15. Wunderink R., Mandeli L., *Adjunctive Therapy in Community-Acquired Pneumonia*. *Semin. Resp. Crit. Care Med.*, 2012; 33 (3): 311-8.
16. Myles P.R., Hubbard R.B., Gibson J.E., et al., *The impact of statins, ACE inhibitors and gastric acid suppressants on pneumonia mortality in a UK general practice population cohort*. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2009; 18(8): 697-703.
17. Chalmers J.D., Singanayagam A., Murray M.P., et al., *Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia*. *Am. J. Med.*, 2008; 121 (11): 1002-1007.
18. Bernard G. *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis*. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 699-709.
19. Morgan M. S., *Diagnosis and treatment of Pantone-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2007; 30: 289-96.
20. Dean N., Silver M., Bateman K., *Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia*. *Am. J. Med.*, 2001; 110: 451-7.
21. Hemilla H., Douglas R.M., *Vitamin C and acute respiratory infections*. *Int. J. Tuberc. Dis.*, 1999; 3: 756-61.
22. Light R. *Indomethacin and acetylsalicylic acid reduce intrapulmonary shunt in experimental pneumococcal pneumonia*. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1986; 134 (3): 520-5.
23. Bolser D.C. *Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*, 2006; 129 (suppl. 1): 238-49S.
24. Chang C.C., Cheng A.C., Chang A.B., *Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults*. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012; Issue 2. Art. No.: CD006088. DOI: 10.1002/14651858.CD006088.pub3
25. Noursadeghi M., Pepys M. B., Gallimore R., Cohen J., *Relationship of granulocyte colony stimulating factor with other acute phase reactants in man*. *Clin. Experiment. Immunol.*, 2005; 140: 97-100.
26. Cheng A.C., Stephens D.P., Currie B.J., *Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in adults*. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007; 18(2): CD004400.

ACTUALITĂȚI MORFOLOGICE ÎN STRUCTURA PUNȚILOR MIOCARDICE COMPLETE

**Taşnic Mihail¹ – lector, Catedra Anatomia Omului, medic-rezident Catedra Cardiologie;
Catereniuc Iliia² – doctor habilitat, profesor universitar, Catedra Anatomia Omului;
Guzun Gheorghe³ – doctor în medicină, asistent universitar, Catedra Anatomie topografică
și chirurgie operatorie;
Costru-Taşnic Elena⁴ – lector, Catedra Biologie Moleculară și Genetică umană, medic-
rezident Catedra Neurologie;
Bondarev Anatol⁵ – doctorand, asistent universitar, Catedra Medicină Legală.
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”**

Chişinău, Moldova

mihaitasnic@yahoo.co.uk tel. 069206339

Rezumat

Există segmente ale arterelor coronariene magistrale, care dintr-un oarecare motiv încă necunoscut, pe o anumită porțiune a sa sunt acoperite de bandelete musculare, așa-numitele punți miocardice. În sursele bibliografice este expus un material faptic suficient referitor la implicarea și impactul punților miocardice groase în apariția „catastrofelor” cardiace, inclusiv la persoane tinere sau la copii. În baza studiului e pusă analiza morfologică macro-, macromicro- și microscopică minuțioasă a particularităților structurale ale punților miocardice complete. În rezultatul cercetării au fost identificate o serie de particularități morfologice, care ar putea avea rol proischemic și antiischemic în cazul punților miocardice complete localizate pe traiectul arterelor coronare mari.

Cuvinte-cheie: punte miocardică completă, ischemie cardiacă, segmentul coronarian subpontin, tunel miocardic, ateroscleroză

Резюме: Морфологические актуальности миокардиальных мостиков

Некоторые участки венечных артерий, по какой-либо причине могут быть покрыты полосками миокарда, называемые мышечными мостиками. Литературные данные свидетельствуют об участии и влиянии толстых миокардиальных мостиков в патогенезе возникновения сердечных “катастроф”, в том числе в молодом возрасте и у детей. Наше исследование основывается на многостороннем морфологическом макро-, макро- и микро- и микроскопическом анализе особенностей строения миокардиальных мостиков. В результате проведенных изысканий выявлены некоторые морфологические особенности, которые, при наличии мышечных мостиков расположенных по ходу крупных коронарных артерий, могут играть про- и антиишемическую роль.

Ключевые слова: миокардиальный мост, сердечная ишемия, тоннель миокарда, атеросклероз

Abstract: Morphological updates about complete myocardial bridges

There are segments of the main coronary arteries that from some reason still unknown, on a certain portion are covered by the muscle strips so-called myocardial bridges. In the scientific sources there are a lot of case reports about the involvement and impact of the thick myocardial bridges in different heart “disasters”, including in young people or children. Present study is concerned on macroscopic- macromicro- and microscopic morphological analysis of the structural features of complete myocardial bridges. As a result of our research we identified morphological features that could play proischemic and anti-ischemic role if complete myocardial bridges are situated on large coronary arteries.

Key words: myocardial bridge complet, cardiac ischemia, coronary segment subpontin, tunnel attack, atherosclerosis

Introducere

Arterele coronariene, după un traiect subendocardial, de regulă, intră în miocard, vascularizându-l. Există segmente ale arterelor coronariene magistrale, care dintr-un oarecare motiv încă necunoscut, pe o anumită porțiune a sa sunt acoperite de bandelete musculare, așa-numitele punți miocardice [1, 10].

În astfel de situații se diferențiază segmentele vasculare *prepontin*, *subpontin* și *postpontin* sau *pre-intramural*, *intramural* și *postintramural*.

Pentru prima dată punțile miocardice au fost de-

scrise de Reyman în 1737 drept o curiozitate anatomică [7,10], însă doar în ultimele decenii au apărut lucrări privind posibilitatea implicării lor în patogeneza modificărilor ischemice ale cordului la persoane tinere sau chiar la copii, pe fundal de vase coronariene intacte.

Conform unor surse [9,18] incidența punților miocardice stabilită în rezultatul necropsiilor ajunge până la 85-86%. Autorii constată existența unor date contradictorii privind incidența anatomică, clasificarea, căile etiopatogenetice ale ischemiei cardi-

ace indusă de punțile miocardice, dependența lor de vârstă, sex, tipul coronarian de vascularizație, tipul constituțional, metodele de diagnostic și tratament al punților.

În sursele bibliografice există un material faptic bogat referitor la rolul activ al punților miocardice în apariția: angorului pectoral, disecției coronariene subpontine [17], tahicardiei ventriculare [6, 14], blocului atrioventricular paroxismal cauzat de ischemia sistemului conductil și perforării septului interventricular [4, 5], infarctul de miocard, fibrilația ventriculară spontană [3, 14], decesul subit cauzat de efort fizic major la persoane tinere cu vase coronariene curate [12, 15] sau la copii [8, 11], tromboza coronariană [2, 13, 16] etc.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe corduri formolizate sau neconservate, colectate în timpul examenului necropsic al 200 cadavre umane de ambele sexe (ale persoanelor adulte și ale copiilor de diferită vârstă) efectuat în primele 24 de ore după deces.

Pentru determinarea particularităților morfologice ale traiectului intramural al arterelor coronare mari la nivel macroscopic au fost studiate corduri umane izolate și formolizate aplicând metoda disecției anatomic fine sub ghidaj binocular.

Studiul în câmpul vizual macromicroscopic (mezoscopic) plasat în limitele așa-numitei "regiuni de frontieră optică", la hotarul de viziune a ochiului liber, a fost realizat prin colorarea selectivă a elementelor neurovasculare subepicardiale cu reactivul Schiff (modificarea metodei M.G. Șubici și A.B. Hodos) pe piese anatomice integrale (35 obiecte).

Histoarhitectonica substratului s-a studiat pe histograme colorate cu hematoxină-eozină, picrofuxină după van Gieson, cu orceină după Unna-Tențeru în modificare proprie și cu Sudan III (35 obiecte).

Rezultate și discuții

Studiul macroscopic al traiectului intramural al arterelor coronariene

Puntea miocardică completă reprezintă situația în care o porțiune din artera coronară cu localizare subepicardială, pe una sau mai multe porțiuni ale traiectului său, pătrunde în miocard, ca după un oarecare segment de traiect intramural să reapară sub epicard (Fig. 1). În dependență de corelațiile musculovasculare, în toate cele trei variante ale traiectului intramural al arterelor coronariene mari, se diferențiază porțiuni arteriale *subepicardiale* și *intramurale*.



Fig. 1. Reprezentarea schematică a PMC

În cazul punților miocardice complete (PMC) evidențiem segmentele arteriale *prepontine*, segmentele *intramurale* (*subpontine*) și *postpontine* respectiv.

Din cele 200 obiecte studiate, PMC au fost depistate în 62,5% din cazuri.

În aspect morfologic PMC au fost clasificate conform următoarelor criterii: lățimea (late/înguste); grosimea (subțiri/groase); vasul implicat (arteriale/venoase/arteriovenoase); originea fibrelor musculare (atriale/ventriculare); histoarhitectonica punții miocardice (musculare/ musculoconjunctive).

Intrarea arterei sub punte în unele cazuri poate fi lentă, urmată și de îngroșarea treptată a punții, în altele, de la bun început, marginea „porții” de intrare a vasului este îngroșată, cu aspect de „laț muscular bombat”.

Rareori au fost depistate punți miocardice care la

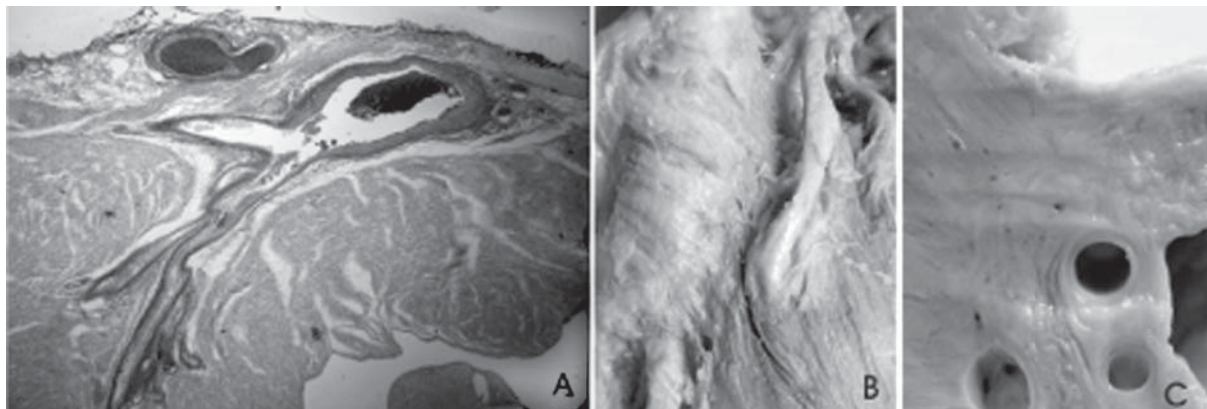


Fig. 2. A - Emergența ramurilor intraseptale de la segmentul intramural al ramurii interventriculare anterioare (RIVA). Micropreparat. Colorație: Hematoxină-eozină, $\times 140$. B - Intrarea bruscă a RIVA sub PMC la nivelul originii trunchiului pulmonar. Macropreparat. Vedere anterioară; C - obiect precedent în secțiune transversală - punte miocardică groasă; RIVA în adiacența cavității ventriculului stâng. Macropreparat

„poarta” de intrare forma îngroşări, bombări etc., cu aspect de „laţ muscular” (Fig. 2B, 3C).

În cadrul studiului realizat au fost depistate punţi miocardice subţiri, de câţiva milimetri grosime şi punţi miocardice groase până la 10 mm (Fig. 2B, 3B).

Grosimea punţii miocardice complete variază în limitele 1-10 mm, fiind în strictă dependenţă de distribuirea lor topografică de-a lungul vasului.

În unele cazuri puntea miocardică poate fi perforată de nervi şi vase sangvine de calibrul mic, emergente de la segmentul arterial subpontin. De-a lungul ramurii interventriculare anterioare punţile miocardice complete sunt străbătute de una din ramurile diagonale ale segmentului arterial subpontin al vasului (Fig. 3C).

Majoritatea punţilor pot fi atribuite la categoria celor subţiri, de câţiva milimetri; acestea după localizare, de regulă, sunt specifice ramurilor diagonale şi celor arteriale subepicardiale de calibrul mic ale ventriculului stâng şi drept.

Punţile miocardice groase, de până la 1 cm, au fost depistate în exclusivitate pe traiectul treimii medii a ramurii interventriculare anterioare (Fig. 2B,C).

Au fost urmărite cazuri rarissime de localizare a segmentului arterial subpontin în imediata apropiere de cavitatea ventriculului stâng (Fig. 2B, C), similare celor descrise în sursele bibliografice. În cazul prezenţei punţilor miocardice groase, ramura interventriculă anterioară se localiza în grosimea septului interventricular, iar de la porţiunea intramurală a vasului, emergeau ramuri intraseptale de calibrul mic, orientate în grosimea septului.

Doar în unele cazuri punţi miocardice groase s-au evidenţiat şi pe ramura interventriculă posterioară, localizate în cadrul septului interventricular (fig. 4B).

Lăţimea punţilor miocardice complete variază în limite largi. În marea lor majoritate punţile miocardice complete depistate aveau lăţimea de 10-19 mm (34%), în 25% – de 20-29 mm, în 18% – 1-9 mm şi doar în 4% din cazuri au fost identificate punţi late, de până la 70 mm, ultimele fiind localizate pe traiectul ramurii interventriculare anterioare.

Cel mai frecvent punţile miocardice complete acoperă ramura interventriculă anterioară (porţiunea distală a treimii proximale şi porţiunile superioară şi medie a treimii medii a ramurii interventriculare anterioare (52 % din cazurile cu PMC localizată pe RIVA) (Fig. 3A), succedată de ramurile diagonale ale ambelor ventricule, ramura marginală I (Fig. 4A) şi ramura interventriculă posterioară (Fig. 4B).

Doar într-un singur caz puntea miocardică completă a fost depistată pe traiectul trunchiului principal al arterei coronariene drepte (Fig. 4C) şi al ramurilor ei.

Pe parcursul ramurilor circumflexe (stângă şi dreaptă) au fost depistate doar anse musculare cu origine şi inserţie atrială sau marginală ventriculară, iar de-a lungul vaselor atriale, punţi miocardice complete nu au fost identificate.

Cele mai late (până la 70 mm) şi mai groase (până la 8-10 mm) punţi miocardice complete au fost depistate pe traiectul ramurii interventriculare anterioare .

Mai rar – respectiv, în 24% şi 20% din cazuri, PMC acoperă doar treimea medie sau cea proximală.

Doar în 4% din cazuri s-au depistat punţi miocardice complete subtotale, care acopereau ramura interventriculă anterioară pe o suprafaţă ce depăşeşte 75% din lungimea vasului (Fig.3B).

PMC care acoperă treimea superioară şi porţiunea proximală a treimii medii a ramurii interventriculare anterioare, la nivelul originii trunchiului pulmonar,

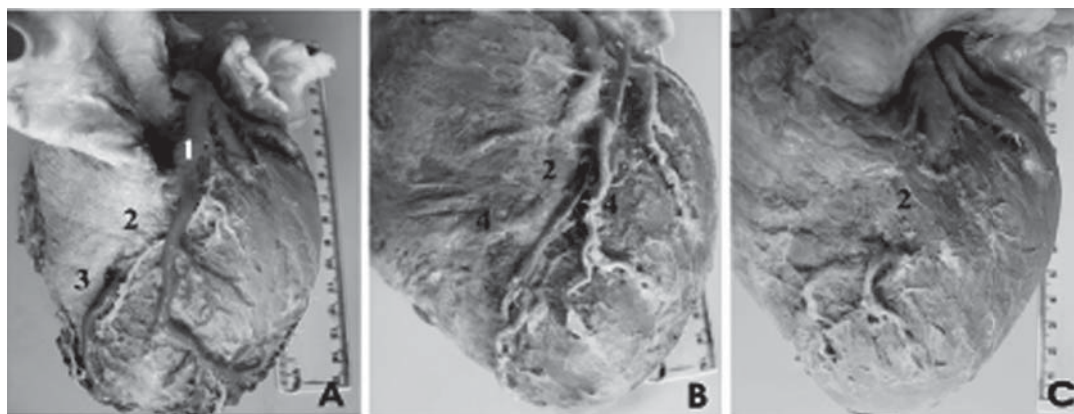


Fig. 3. Variante de punţi miocardice complete pe traiectul ramurii interventriculare anterioare. Macropreparate; A - PMC îngustă în treimea medie a vasului. B - PMC lată, subtotală, subţire. C – Intrarea bruscă a arterei sub PMC. 1 – segmentul prepontin al vasului; 2 – punte miocardică completă; 3 - segmentul postpontin al vasului; 4 –ramură diagonală

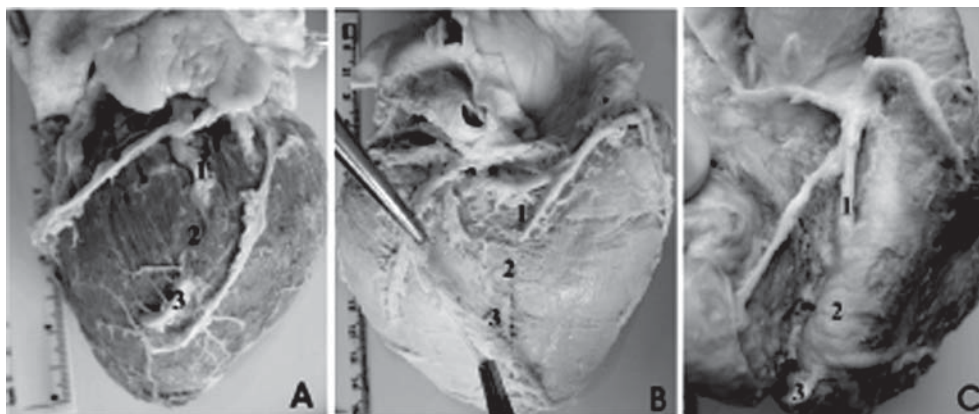


Fig. 4. Variante de punți miocardice complete pe traiectul altor artere subepicardiale ale cordului. Macro-preparate; A - PMC îngustă pe treimea medie a ramurii marginale I. B- PMC pe traiectul ramurii interventriculare posterioare. C- PMC în treimea inferioară a arterei coronariene drepte. 1 – segmentul prepontin al vasului; 2 – punte miocardică completă; 3 - segmentul postpontin al vasului

vasul, de regulă, intră brusc sub punte, formând o îngroșare din fibrele musculare cardiace, având aspect de laț muscular (Fig. 3C).

Referitor la punțile miocardice complete, care acoperă prima ramură marginală a ventriculului stâng, de obicei, lățimea bandetelor musculare ale acestora variază în limitele a 20-40 mm, fiind localizate, cel mai frecvent, în treimea medie a vasului. În cazuri unice s-au depistat punți miocardice late, localizate pe traiectul ramurii marginale I a ventriculului stâng.

Un alt exemplu de localizare frecventă a punților miocardice complete (cu incidență similară punților localizate pe traiectul ramurilor marginale a ventriculului stâng) sunt cele de pe arterele diagonale ale ventriculului stâng; acestea pot fi considerate entități de sine stătătoare sau pot fi o continuare a punții musculare, care acoperă ramura interventriculară anterioară.

De regulă, punțile miocardice complete localizate pe ramurile anterioare a ventriculului drept, acoperă treimea distală a vasului, mai rar cea medie.

Grosimea punților în cazurile menționate constituie 1-2 mm, acestea fiind frecvent asociate cu punțile miocardice incomplete, care le precedă sau le urmează.

Ramura interventriculară posterioară ocupă locul cinci după incidență acoperirii cu punți miocardice complete (Fig. 4B).

Doar într-un singur caz puntea miocardică completă a fost depistată pe traiectul arterei coronariene drepte (Fig. 4C), aceasta, prezentând o variantă de ramificare dispersată, se subdiviza în 4 ramuri, inclusiv două orientate paralel, se continuau pe fața diafragmală a cordului (ramuri circumflexe).

Din punct de vedere etiopatogenic prezintă interese asocierea mai multor punți pe același vas sau pe vase diferite.

În 34% de cazuri studiate (48 % de corduri cu

punți miocardice complete), pe un organ se localizau mai multe punți miocardice complete. Asocierea cea mai frecventă este cea dintre puntea miocardică completă pe traiectul ramurii interventriculare anterioare și punțile miocardice complete localizate pe ramura marginală I.

Asemenea cazuri au fost depistate la 21 % din cordurile studiate.

Doar în 10% din cazuri (14% din obiecte cu punți miocardice complete) au fost stabilite punți care nu se alătură segmentelor subpontine ale ramurii interventriculare anterioare. Numărul maxim de punți miocardice complete depistate *per organ* constituie 7 structuri (ramura interventriculară anterioară – 1 punte miocardică completă, ramurile diagonale ale ventriculului stâng – 3 punți miocardice complete, ramurile anterioare ale ventriculului drept – 2 PMC, ramura interventriculară anterioară – 1 PMC).

Sunt posibile asocieri ale mai multor punți miocardice complete pe același vas.

Aceste cazuri sunt mai rare și în cadrul studiului realizat, în care acestea au fost depistate mai frecvent pe traiectul arterelor diagonale – când segmentul inițial al vasului este acoperit de o punte localizată pe traiectul ramurii interventriculare anterioare, iar alta - acoperă segmentul mediu sau distal al arterei diagonale.

Numărul maxim de punți miocardice complete depistate pe un vas atinge indicele de 3.

Tabloul macromicroscopic al traiectului intramural al arterelor coronariene

Studiul traiectului perivascular al nervilor plexului cardiac, aplicând colorarea selectivă a preparatelor totale cu reactivul Schiff la vârstă fragedă, a stabilit prezența trunchiulețelor nervoase în nemijlocite apropiere de artera subpontină. Deci traiectul intramural al ramurii interventriculare anterioare “atrage” în ma-

joritatea cazurilor sub punte și structurilor nervoase de calibru mare (Fig. 5A).

Macromicroscopia preparatelor totale cu arterele coronariene și ramificațiile lor mari, denotă posibilitatea implicării rămurilor nervoase de calibru mare în grosimea punții miocardice, perivascular subpontin sau în pereții tunelului muscular ce înconjoară vasul.

În cazul punților miocardice groase a fost pusă în evidență deformarea persistentă subpontină a segmentului arterial; ca rezultat, în cadrul traiectului subpontin adânc, vasul primește permanent aspect de „dinți de ferestrău” sau ia forma unei clepsidre (Fig. 5B).

Aspectul microscopic al traiectului intramural al arterelor coronariene

În cazul punților miocardice subțiri orientarea stratului de miocard, care acoperă vasul, corespunde direcției sincițiului de miocard la nivelul stratului muscular respectiv, iar în jurul vasului se formează un manșon subțire de fibre musculare cardiac cu orientare circulară în raport cu artera (Fig. 5C).

În cadrul punților miocardice groase, preponderent în cele localizate în grosimea septului interventricular, manșonul de miocard are orientare helicoidală în raport cu segmentul arterial subpontin (Fig. 5C).

De menționat că în literatura de specialitate se specifică că, orientarea helicoidală a miocardului în jurul segmentului vascular subpontin, poate cauza compresia sistolică a arterei. În baza celor expuse deducem, că termenul de punte miocardică este relativ, deoarece conform orientării perivascularare a stratului de miocard, segmentul vasal subpontin se află, de fapt, într-un tunel muscular, grosimea căruia este direct proporțională cu grosimea punții miocardice.

Situația în cauză ne impune de a diferenția puntea miocardică completă de tunelul miocardic tipic și atipic descrise anterior. Considerăm că drept element de diferențiere poate servi imposibilitatea vasului localizat în tunelului miocardic de a ieși din el subepicardial.

Orientarea helicoidală a miocardului, în jurul vasului este capabilă nu doar să-l comprime în timpul sistolei, dar și să-l scurteze prin tracțiune anteroposterioară, ceea ce ar prezenta, în opinia noastră, o posibilă cauză a deformării lui persistente în diastolă.

Luând în considerație că aspectul coronarografic al segmentului vascular subpontin în timpul sistolei cordului obține aspect de „coadă de șoarece”, iar la hipertrofia miocardului ventricular are aspect de „pește ferestrău”, considerăm că acțiunea de compr-

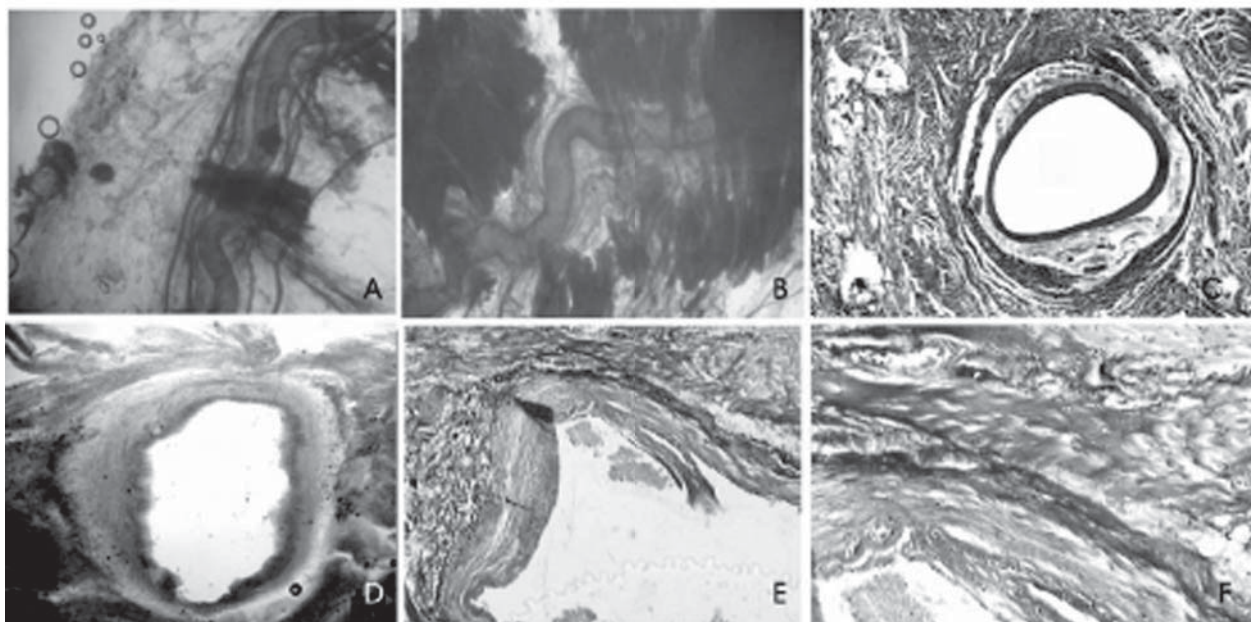


Fig. 5. A,B - Aspect macromicroscopic al punților miocardice pe traiectul ramurii interventriculare anterioare. Macromicropreparate. Colorare: reactivul Schiff, $\times 3$. Traiect subpontin al nervilor pericoronarieni (A). Îngustarea și deformarea subpontină a ramurii interventriculare anterioare (B). C- Secțiune transversală prin complexul musculovascular în treimea medie a RIVA, punte groasă – manșon de miocard cu orientare oblică în jurul vasului subpontin; Macropreparat. Colorație: Hematoxilin-eozină, $\times 2$. D – Secțiune transversală prin complexul musculovascular al ramurii interventriculare anterioare la nivelul punții miocardice complete - țesut adipos perivascular în cantități mici. Micropreparate. Colorație: Sudan III, $\times 140$. E,F - Infiltrarea peretelui perivascular subpontin cu fascicule de collagen cu orientare circulară vasului în cazul punților miocardice complete groase pe traiectul RIVA. Micropreparate. Colorație: picrofuxină după van Gieson, $\times 280, 630$

sie a miocardului orientat helicoidal e mai pronunțată în hipertrofia acestuia.

O atenție deosebită a fost atribuită studiului componenței și coraporturilor musculoconjunctive ale punților miocardice și miocardului adiacent.

Astfel, punțile miocardice subțiri reprezintă o îmbinare a diferitor relații cantitative ale miocardului cu fibrele de collagen, care în unele sectoare sunt asemănătoare cu zonele de cardioscleroză microfocală.

Concomitent cu adâncirea vasului în miocard, puntea devine mai groasă, iar cantitatea de țesut conjunctiv în ea scade, fapt ce denotă că punțile groase reprezintă țesut muscular cardiac striat cu incluziuni mici de țesut conjunctiv sub formă de fibre izolate de collagen, localizate haotic sau de-a lungul cardiomiocitelor.

Această neuniformitate musculoconjunctivă determină inegalitatea constricției sistolice a vasului, cu prezența posibilelor sectoare pontine hipo- și achinetice.

Destul de frecvent în grosimea pereților tunelurilor pontine și considerabil mai rar în punțile miocardice, s-au evidențiat nervi perivasculari de calibru mare. În cazul punților miocardice simptomatice acestea ar putea provoca nu doar compresia sistolică a vasului subpontin, ci și a nervilor respectivi.

În sursele bibliografice se menționează că spațiile perivascularare mai largi, spre deosebire de cele mai înguste, joacă rol protector în compresia sistolică a vasului.

În cazul punților miocardice groase spațiul din jurul vasului este îngust și, de regulă, prezintă un număr redus de astfel de recesuri (Fig. 5D).

Acest spațiu musculovascular aproape în întregime este completat de o rețea conjunctivă, fibrele de collagen cu orientare haotică, continuare nemijlocită a adventiceii vasului. La limita cu pereții tunelului pontin, fibrele în cauză pot lua o orientare circulară vasului, grupându-se în fascicule și infiltrând miocardul adiacent (Fig. 5E, F).

Considerăm că aceste fibre, având orientare cir-

culară în raport cu vasul, în sistolă ar putea exercita un rol anticompresiv, opunând rezistență forței de stenozare sistolică a vasului.

Pe lângă posibilă stenoză sistolică a vasului subpontin, s-a evidențiat persistența în diastolă a deformării intramurale a ramurii interventriculare anterioare, vasul primind în secțiune transversală aspect stelat, de clepsidră sau cu numeroase invaginări (Fig. 6).

Aspectul macroscopic de distribuție spațială a cazurilor menționate a fost confirmat pe preparatele de coroziune.

Astfel, în regiunea punții miocardice localizate la limita dintre treimea superioară și medie a ramurii interventriculare superioare, aplicând această tehnică, s-a depistat o deformare vasculară sub formă de clepsidră, caracterizată prin imprimarea unui șanțuleț helicoidal.

Considerăm că deformarea persistentă a vasului denotă posibilitatea apariției modificărilor reologice coronariene pre- sub- și postpontine.

Prin colorarea fibrelor elastice cu orceină în segmentul subpontin al ramurii interventriculare anterioare s-a depistat dedublarea sectorială a membranei elastice interne, posibilă în locurile de maximă compresie sistolică a vasului.

La acest nivel, la limita dintre tunica medie și adventice, s-a observat prezența unui strat gros de fibre elastice.

Considerăm că aceste particularități ale segmentului vascular subpontin pot avea efect protector anticompresiv.

Concluzii

1. Majoritatea vaselor cordului au traiect intramiocardial, însă interes fiziopatologic prezintă doar cazurile cu segmente arteriale intramurale ale vaselor de calibru mare care, în condiții normale, sunt localizate subepicardial.

2. În aprecierea aspectului patogenetic al traiecului intramural al vaselor coronariene mari este necesar de a lua în considerație topografia segmentului

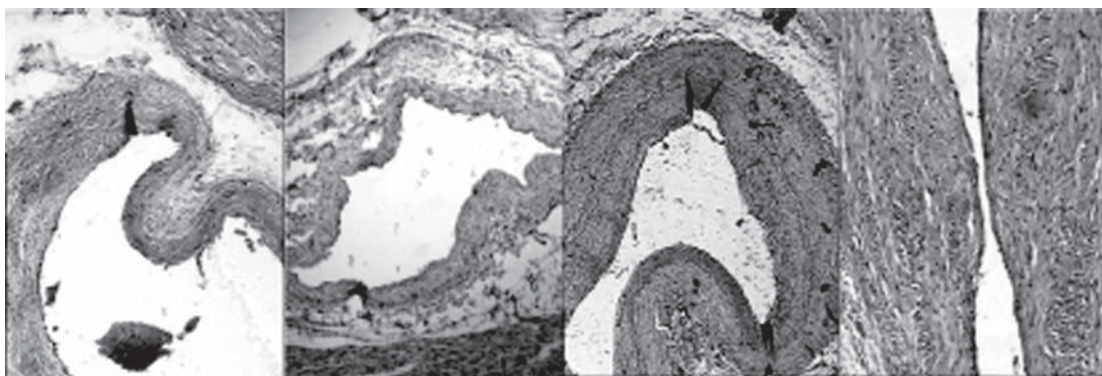


Fig. 6. Deformarea RIVA în porțiunea subpontină. Micropreparat. Colorație: Hematoxin-eozină, $\times 280$

respectiv, calibrul vasului implicat, lăţimea complexului musculovascular, adâncimea la care e localizat vasul, asocierea variantelor de traiect intramural al acestora *per vas* şi *per organ* precum şi a segmentelor lor intramiocardiale afectate de ateroscleroză.

3. Deformarea şi îngustarea persistentă a vasului şi spaţiul perivascular îngust, stabilite în aspect histologic, ar putea explica ischemia miocardului în unele cazuri de traiect intramural al arterelor coronariene mari.

4. În aspect microscopic au fost depistate posibilele structuri cu rol anticompresiv: spaţiul perivascular larg, reţeaua bogată de collagen, care căptuşeşte spaţiul perivascular, fascicule de collagen orientate circular vasului, localizate la limită cu peretele miocardial şi în miocardul adiacent, neuniformitatea structurală a bandetei musculare supravasculare (variabilitatea raportului musculoconjunctiv în dependenţă de grosimea punţii), dedublarea regională a membranei elastice interne şi îngroşarea stratului de fibre elastice din tunica externă a segmentului arterial subpontin.

Bibliografie

1. Aufer M., Alper S., Resat A. et al., *The Angiographic Aspects of Myocardial Bridges in Turkish Patients who have Undergone Coronary Angiography*. Ann. Acad. Med. Singapore., 2008; 37: 49-53.
2. Christophe B., Akram C., Olivier T. et al., *Coronary Thrombosis and Myocardial Bridging*. Circulation, 2002; 105: 130.
3. Cutler D., Wallace J., *Myocardial bridging in a young patient with sudden death*. Clin. Cardiol., 1997; 20 (6): 581-583.
4. Dulk K., Brugada P., Braat S. et al., *Myocardial bridging as a cause of paroxysmal atrioventricular block*. Am. Coil. Cardiol., 1983; 1(3): 965-959.
5. Duygu H., Zoghi M., Nalbangil S. et al., *Myocardial bridge: a bridge to atherosclerosis*. Anadolu. Kardiy. Derg., 2007; 7(1):12-16.
6. Endo M., Lee Y., Hayashi H. et al., *Angiographic evidence of myocardial squeezing accompanying tachyarrhythmia as a possible cause of myocardial infarction*. Chest, 1978; 73: 431-433.
7. Ferreira Jr. A.G., Trotter S.E., Konig Jr. B. et al., *Myocardial bridges: morphological and functional aspects*. Br. Heart J., 1991; 66: 364-367.
8. Iwama H., Kaneko T., Watanabe M. et al., *Fatal acute myocardial infarction during general anesthesia in a 7-yr-old boy associated with total intramural coronary arteries*. Anesthesiology, 1997; 87(2): 426-429.
9. Junbo G., Raimund E., Gunter G. et al., *High wall shear proximal to myocardial bridging and atherosclerosis: intracoronary ultrasound and pressure measurements*. Br. Heart, 1995; 73: 462-465.
10. Marios L., Curry B., Bowers M. et al., *The relationship of myocardial bridges to coronary artery dominance in the adult human heart*. Anat., 2006; 209: 43-50.
11. Martial G., Bourassa Butnaru A. et al., *Symptomatic Myocardial Bridges: Overview of Ischemic Mechanism and Current Diagnostic and Treatment Strategies*. Journal of the American College of Cardiology, 2003; 41(3): 351-359.
12. Morales A., Romanelli R., Tate L. et al., *Intramural Left anterior descending coronary artery: significance of the depth of the muscular tunnel*. Hum. Pathol., 1993; 24 (7): 693-701.
13. Răileanu C., Briotă L., Nedelciuc I. et al., *Punţile miocardice-cauză de angină pectorală cu artere coronariene normale*. Revista română de anatomie funcţională şi clinică, macro- şi microscopică şi de antropologie, 2008; VII (3): 477-480.
14. Robbert, J., Wouter, E., Jan, J., *Coronary atherosclerosis within a myocardial bridge, not a benign condition*. Heart, 1998; 20: 91-93.
15. Saravanan B., Sandeep K., Daniel B. et al., *Myocardial Infarction in a Young African-American Male due to Myocardial Bridging*. Cardiology, 2006; 105: 1065-1067.
16. Sciahbasi Al., Summaria F., Patrizi R. et al., *Cardiac arrest and myocardial bridging*. Ital. Heart J., 2004; 5(1): 869-871.
17. Schwarz E., Gupta R., Haager P. et al., *Myocardial bridging in absence of coronary artery disease: proposal of a new classification based on clinical-angiographic data and long-term follow-up*. Cardiology, 2009; 112(1): 13-21.
18. William Benitez P., *Puentes musculares coronarias*. Revista Colombiano de Cardiologia, 2003; 10(1): 309.

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ КАК ИНДИКАТОР ПЕРВИЧНЫХ ПОЧЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Асмолов Александр – з.д.н.т. Украины, д.мед.н., профессор, зав. кафедры фтизиопульмонологии Одесского национального медицинского университета;

Полякова Светлана – ассистент кафедры фтизиопульмонологии Одесского национального медицинского университета;

Беседа Ярослав – ассистент кафедры фтизиопульмонологии Одесского национального медицинского университета;

Баташова-Галинская Виктория – к.мед.н., ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Одесского национального медицинского университета.

E-mail: ku-7-ku@yandex.ru моб. +38067-48-68-912

Адрес для переписки: 65031 Украина г. Одесса ул. Парковая, 77 кв.149

Резюме

За последние годы увеличилось количество пациентов с генерализованными формами туберкулеза, с проявлениями токсического поражения различных органов и систем, в том числе и почек. Цель работы – определить клинко-диагностическое значение микроальбуминурии (МАУ) в развитии первичных нарушений в почках и ее связь с полиморфизмом генов детоксикации при туберкулезе легких.

Обследовано 123 больных впервые диагностированным туберкулезом легких. При поступлении в стационар у больных в 46,3% случаев отмечено повышение уровня общего белка в моче и в 82,3% случаев - повышение уровня МАУ. Это свидетельствует о достаточно высокой чувствительности метода определения МАУ, характерного для ранних нарушений выделительной функции почек. Генотипы NAT2 гомозиготы, del GSTM1, del GSTT1 и наличие аллеля NAT2*2*5 могут быть эндогенными факторами риска развития ранних почечных нарушений. Больным туберкулезом легких с повышенным уровнем МАУ, обусловленным изучаемыми вариантами генотипов для профилактики почечной недостаточности с момента поступления в стационар рекомендована коррекция противотуберкулезной терапии и применение ренопротекторов.

Ключевые слова микроальбуминурия, почка, туберкулез легких, ренопротектор

Summary: Microalbuminuria as indicator of primary kidney violations at pulmonary tuberculosis

In the last few years the amount of patients with the widespread forms of tuberculosis, with the displays of toxic defeat of different organs and systems, including kidneys, increased. Aim of work - to define the clinicodiagnostic value of microalbuminuria (MAU) in development of primary violations in kidneys and her connection with polymorphism of genes of detoxication at pulmonary tuberculosis.

123 patients by the first diagnosed pulmonary tuberculosis were inspected. At entering to department for patients in 46,3% cases the increase of level of general albumen in urine is marked and in 82,3% cases an increase of level of MAU is marked. It testifies to high enough test-sensitivity of determination of MAU, characteristic for early violations of secretory function of kidneys. Genotypes of NAT2 of homozygote, del GSTM1, del GSTT1 and presence of allele NAT2*2*5 can be endogenous risk of development of early kidney violations factors. By patients with pulmonary tuberculosis with the enhanceable level of MAU, conditioned by the studied variants of genotypes, for the prophylaxis of kidney insufficiency from the moment of entering to department the correction of antiphthisic therapy and application of kidneyprotections are recommended.

Key words: microalbuminuria kidney, pulmonary tuberculosis, kidneyprotection

Rezumat: Microalbuminuria ca un indicator al afectării primare de rinichi în tuberculoza pulmonară

Actualmente a crescut numărul de pacienți cu tuberculoză generalizată, cu atacare toxică a diferitor organe inclusiv și rinichii. Obiectivul studiului a fost evaluarea clinică a microalbuminuriei ca indicator de diagnostic în afectarea primară a rinichilor și legătura ei cu poliformismul genei de intoxicație intuberculoasă pulmonară.

Au fost examinați 123 de pacienți cu tuberculoză pulmonară depistată pentru prima dată. La internare în 46,3% de cazuri s-a constatat un nivel ridicat de proteine generale în urină, iar în 82,3% de cazuri – creșterea nivelului microalbuminuriei. Aceasta constată, că metoda de determinare a microalbuminuriei, este destul de sensibilă în stadia primară de afectare a rinichilor. Genotipurile de homozigota NAT2, del GSTM1, del GSTT1 și prezența alelelei NAT2*2*5 pot servi ca factori endogenii de risc în dezvoltarea insuficienței renale. Pacienților cu tuberculoza pulmonară și nivel ridicat de microalbuminurie li se recomandă corectarea tratamentului specific și utilizarea renoprotectorilor.

Cuvintele-cheie: microalbuminuria, rinichi, tuberculoza pulmonară, renoprotectori

Введение. Изучение эпидемической ситуации по туберкулезу в Украине за последнее десятилетие показало, что прогноз относительно снижения распространенности туберкулеза как инфекцион-

ного заболевания не оправдался [6]. За последние годы увеличилось количество пациентов с генерализованными формами туберкулеза, с проявлениями токсического поражения различных органов

и систем, в том числе и почек [3-5, 7]. В доступной нам литературе недостаточно освещены вопросы токсического поражения почек у больных туберкулезом легких. Учитывая то, что большинство противотуберкулезных препаратов экскретируется почками, нарушение их выделительной функции обуславливает длительную циркуляцию лекарственного вещества и продуктов его метаболизма в организме без дальнейшей их модификации, повышая токсическую нагрузку на организм. По данным литературы [1, 2], существует связь между первичными почечными нарушениями и различными генотипами ферментов детоксикации ксенобиотиков. Поэтому наиболее раннее выявление первичных токсических нарушений в почках при туберкулезной интоксикации остается актуальной проблемой.

Цель работы – определить клинико-диагностическое значение микроальбуминурии (МАУ) в развитии первичных нарушений в почках и ее связь с полиморфизмом генов детоксикации при туберкулезе легких.

Материалы и методы исследования. Обследовано 123 больных впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких, поступивших на стационарное лечение в Одесскую областную туберкулезную больницу, в возрасте от 23 до 56 лет. Мужчин было 104 (84,6%), женщин 19 (15,4%). Инфильтративный туберкулез легких был выявлен у 86 пациентов (69,9%), диссеминированный туберкулез – у 37 (30,1%). Микобактерии туберкулеза выделили у 94 пациентов (76,4%), полости распада были у 102 пациентов (82,9%). У больных оценивали уровни общего белка и микроальбуминов в моче. Исследовали ДНК из лейкоцитов периферической крови больных туберкулезом легких для определения полиморфизма генов GST (GSTM1, GSTT1) и NAT2 (2*4, 2*5, 2*6, 2*7) при помощи мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) согласно протоколам для одномоментного анализа полиморфизма по M. Arant

et al. (1996) и по N. K. Spurr et al. (1995). Анализ продуктов ПЦР проведен путем электрофореза в 1%-ом агарозном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в УФ-свете.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (коэффициента вероятности) и критерия Пирсона (критерий соответствия).

Результаты исследования и их обсуждение.

В начале противотуберкулезного лечения у 57 пациентов (46,3%) выявили повышение уровня общего белка в моче, в среднем этот показатель составил $0,044 \pm 0,003$ г/л (норма – до $0,033$ г/л). Количество больных с повышенными показателями МАУ преобладало над количеством больных с протеинурией и составило 102 пациента (82,3%), среднее значение этого показателя составило $32,0 \pm 0,2$ мг/л (норма – 10-20 мг/л) ($P < 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Признак	Больные ВДТБ легких, n=123	
	Абс.	%
Повышение уровня общего белка мочи	57	46,3
Повышение уровня МАУ	102	82,3

Таким образом, превалирование пациентов с высоким уровнем МАУ в сравнении с количеством больных, имеющих протеинурию, свидетельствует о наличии серьезных нарушений выделительной функции почек уже при поступлении на стационарное лечение, которые не диагностируются на основании анализа общего белка в моче.

При исследовании полиморфизма генов GST (GSTM1, GSTT1) и NAT2 (2*4, 2*5, 2*6, 2*7) и сравнении их с показателями общего белка и МАУ в моче мы получили следующие результаты. У больных ВДТБ легких с генотипами NAT2 гомозиготы, del GSTM1 и при наличии аллеля NAT2*2*5 отмечены высокие уровни общего белка мочи и

Таблица 2

Генотип больных ВДТБ легких	Повышенный уровень общего белка мочи			Повышенный уровень МАУ		
	количество больных		M±m, г/л	количество больных		M±m, мг/л
	Абс.	%		Абс.	%	
NAT2 гетерозиготы, n=9	1	11,1	$0,02 \pm 0,003^*$	2	22,2	$30,2 \pm 0,2$
NAT2 гомозиготы, n=37	16	43,2	$0,044 \pm 0,003$	32	86,5	$32,4 \pm 0,2$
del GSTM1, n=18	8	44,4	$0,050 \pm 0,003$	15	83,3	$33,6 \pm 0,2$
del GSTT1, n=26	16	61,5	$0,045 \pm 0,003$	26	100,0	$36,0 \pm 0,2$
NAT2*2*5, n=19	8	42,1	$0,044 \pm 0,003$	16	84,2	$32,8 \pm 0,2$

Примечание. * - значение показателей больных с генотипом NAT2 гетерозиготы достоверно отличаются от аналогичных показателей больных с другими генотипами, $P < 0,05$.

МАУ при поступлении в стационар, в отличие от больных с генотипами NAT2 гетерозиготы, одновременно у всех больных с наличием гена GSTT1 обнаружили высокий уровень МАУ (табл. 2).

Выводы:

1. При поступлении в стационар у больных впервые диагностированным туберкулезом легких в 46,3% случаев отмечено повышение уровня общего белка в моче и в 82,3% случаев - повышение уровня микроальбуминурии. Это свидетельствует о достаточно высокой чувствительности метода определения микроальбуминурии для выявления ранних нарушений выделительной функции почек.

2. Генотипы NAT2 гомозиготы, del GSTM1, del GSTT1 и наличие аллеля NAT2*2*5 могут быть эндогенными факторами риска развития ранних почечных нарушений.

3. Больным впервые диагностированным туберкулезом легких с повышенным уровнем микроальбуминурии, обусловленным генотипами NAT2 гомозиготы, del GSTM1, del GSTT1 и наличием аллеля NAT2*2*5 для профилактики почечной недостаточности с момента поступления в стационар

нар рекомендована коррекция противотуберкулезной терапии и применение ренопротекторов.

Литература

1. Апт А. С., Кондратьева Т. К., Туберкулез: патогенез, иммунный ответ и генетика хозяина, Молекулярная биология, 2008; Т. 42, № 5, с. 880–890.
2. Бажора Ю. И., Сметюк Е. А., Кресюн В. Й., Нарушения выделительной функции почек у больных легочным туберкулезом при различных генотипах GSTM1, GSTT1 и NAT2, Одесский медицинский журнал, 2011; №5 (127), с. 38-42
3. Беллендир С. Н., Долгова И. Б., О поражениях почек при различных формах и локализациях туберкулеза, Нефрология, 1999; № 3, с. 33–35.
4. Гесейнов Г. К., Внелегочной туберкулез, Проблемы туберкулеза, 2000; № 1, с. 45-47
5. Долгова И. Б., Ариэль Б. М., Неспецифические поражения почек у больных туберкулезом легких, Нефрология, 2002; № 2, с. 28–34.
6. Фещенко Ю. И., Туберкулезу – решительный бой, Лекарства, 2002; № 1, с. 30
7. Фещенко Ю. И., Черенко С. А., Мальцев В. И., Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза, Украинский медицинский альманах, 2008; Т. 65, № 3, с. 117–125.

СОВРЕМЕННАЯ ПОЗНАВАТЕЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ КАК РАЗВИТИЕ ИДЕЙ ДЮБУА-ДЕЖЕРИНА

Простомолотов В.Ф. – докт.мед.наук, профессор, Кафедра клинической психологии
Института инновационного и последипломного образования Одесского национального
университета им. И.И.Мечникова

Резюме

В статье описана современная познавательно-поведенческая психотерапия, являющаяся развитием идей Поля Дюбуа и Жюля Дежерина из созданной ими в конце XIX в. системы рациональной психотерапии. Показано на примере системы Дюбуа-Дежерина, что психотерапия представляет собой искусство, использующее все коммуникационные выразительные возможности отношений психотерапевт-пациент.

Ключевые слова: психотерапия, рациональная, познавательно-поведенческая, сократический диалог, контакт, исповедь.

Summary: Modern cognitive-behavioral therapy as development of ideas of Dubois-Dejerine

The article is describing modern cognitive-behavioral therapy as development ideas of Dubois-Dejerine created at the end of XIX-th century as a system of Rational psychotherapy. Is showing on example of system Dubois-Dejerine that psychotherapy is an art which used all the best communicative relationships possibilities of psychotherapist-client.

Key words: psychotherapy, rational, cognitive-behavioral, Socratic dialogue, contact.

Rezumat: Psihoterapia cognitiv-comportamentală modernă ca dezvoltare a ideii Dubois-Dejerine

În articol este descris psihoterapia cognitiv-comportamentală modernă ca dezvoltare a ideii lui Paul Dubois și Jules Dejerine creată de acești autori la sfârșitul secolului al XIX-lea în sistemul psihoterapiei raționale. Demonstat pe exemplul sistemii Dubois-Dejerine, că psihoterapia este o artă care folosește toate posibilitățile de comunicare expresivă ale relației psihoterapeut-pacient.

Cuvinte-cheie: psihoterapie, rațional, cognitiv-comportamental, dialog socratic, contact.

Введение

Имеющиеся представления о том, что познавательная-поведенческая психотерапия имеет своим главным истоком бихевиоральную и когнитивную психологию и возникла в 50-60 годы минувшего столетия, не совсем верные и нуждаются в уточнении. Еще задолго до фундаментальных трудов J.B.Watson, В.М.Бехтерева, И.П.Павлова - и тем более работ А.Ellis, А.Beck и D.Meinchenbaum - выдающийся швейцарский психотерапевт Поль Дюбуа [3] в 70-х годах XIX, в. создал свой метод, названный им «рациональная психотерапия», основная идея которой заключалась в том, чтобы «развивать и укреплять ум больного научить его правильно смотреть на вещи», а Дежерин [2], его ученик и последователь, дополнил, что «в деле функциональных проявлений “познай себя” сократического учения реализует для больного наибольшее число шансов окончательного выздоровления».

Систему рациональной ПТ Дюбуа-Дежерина постигла незаслуженная участь, выразившаяся в забвении и метода, и имен основателей этой системы психотерапии, но – парадокс - “именно от нее ведет свое начало подлинная «большая психотерапия», Консторум С.И. [5, с. 79]. В числе обстоятельств, способствующих этому забвению, не последнюю роль сыграло неудачное, неопределенное название метода, позволяющее двойное и даже, как показала практика психотерапии, множественное толкование, особенно при переводе на другие языки с французского: 1) разумная, 2) рассудочная, 3) рациональная, - при этом ни первое, ни второе, ни третье в полной мере не выражают суть системы. В связи с этим в 1968 году имел место характерный инцидент: редколлегия сборника Харьковской конференции по психотерапии [1] сочла необходимым уточнить, что «Харьковская школа психотерапию Дюбуа именуется в точном соответствии с идеями автора – психотерапией рассудочной или психотерапией переубеждением», что рациональной может быть любая, адекватная клиническому случаю психотерапия, в том числе и гипносуггестивная, и наоборот (с. 5). Заметим, что и это определение системы Дюбуа-Дежерина не отражает ее глубину, а лишь поверхностность - один из способов, используемых авторами – убеждение/переубеждение. Статья же в “Психо-

терапевтической энциклопедии” от 1999 года, [8,с. 532 – 533], посвященная рациональной психотерапии, не может удовлетворить интерес даже мало взыскательного читателя.*

Система рациональной психотерапии Дюбуа-Дежерина

В предисловии автора к русскому переводу своего основного труда, озаглавленного “Психоневрозы и их психическое лечение” (“Les psychonevroses et leur traitement moral”)** (лекции профессора клиники нервных болезней Бернского университета), С-Пб, 1912, 397 с., Поль Дюбуа кратко излагает суть созданного им метода (по мнению С.И. Консторума, 1962, системы, что, полагаю, будет точнее): “Психотерапия должна представлять собой перевоспитание, при ней следует прибегать к тем же приемам, что и при воспитании, то есть нужно развивать и укреплять ум больного, научить его правильно смотреть на вещи, умиротворяя его чувства, меняя вызвавшие их умственные представления. Для этого нет другого средства, кроме убеждения посредством диалектики, которое можно назвать сократическим методом” (с. II) (Здесь и далее подчеркнуто мной – В.П.).

Дюбуа считает, что убеждение, которым пользуется врач во время диалога с больным, проводимом в сократическом стиле, является средством, а целью психотерапии - перевоспитание личности пациента, “доставить больному господство над самим собой” (с. 21). Жюль Дежерин* дополняет своего учителя: “Необходимо, чтобы больной вполне усвоил сущность тех болезненных расстройств, которые у него наблюдаются. Необходимо, чтобы он извлек из своего арсенала те орудия, которые восстановят синтез его психики. Роль врача сводится к призыву, побуждению, направлению, но отнюдь не к внушению”. И далее: “В деле функциональных проявлений “познай себя” сократического учения реализует для больного наибольшее число шансов окончательно выздоровления” (с. 408). Но это не все.

Авторы обосновывают этапность психотерапии: необходимость установления контакта с больным, принятия от него исповеди, проведение лечебного переубеждения, психологии, психоортопедии, и все это должно быть проведено на фоне стеничной эмоции. Многочисленные

* В указанной статье не только не упоминается соавтор системы знаменитый парижский невролог профессор клиники нервной системы Жюль Дежерин, чья книга “Функциональные проявления психоневрозов и их лечения психотерапией” (В.П.: хочу подчеркнуть - не переубеждением), М., 1912, 517 с., написанная в соавторстве с Е. Гокклером, содержит богатейший материал для исследователя методов, способов, факторов психотерапии, но, по сути, ничего не написано о системе психотерапии Дюбуа-Дежерина. Указывается, что рациональная психотерапия основана на “использовании логической способности пациента делать выводы”; “изменение неправильных представлений достигается определенными методическими приемами” (Какими? И все! (?) - В.П.).

** “Психический” с французского “moral”, означает также “умственный” и “моральный”.

клинико-психотерапевтические иллюстрации в их монографиях дополняют теоретические обоснования и демонстрируют индивидуальный подход, направленность системы психотерапии Дюбуа-Дежерина на личность пациента.

Следует иметь в виду и время, когда создавалась эта система психотерапии: конец XIX - начало XX столетия, когда лишь только завершался “золотой век гипноза”, и многие, в том числе врачи, все еще находились под его магическим влиянием. На начало XX века выпало зарождение психолого-психотерапевтической пандемии психоанализа Фрейда, быстро охватившей Европу и Америку.

В числе немногих, кто приветствовал появление рациональной психотерапии, был редактор переведенной на русский язык книги лекций Дюбуа проф. В.П. Осипов. В предисловии он написал: «Автор является горячим приверженцем психотерапии в широком смысле этого слова ... и уже потому книга его заслуживает внимания...» (с. V). “Книга Дюбуа ... с интересом прочтут не только врачи невропатологи и психиатры, она принесет пользу и врачам других специальностей. Думаем, что много поучительного почерпнут из этого сочинения и педагоги. Образованный человек с немалой пользой для себя прочтет сочинение д-ра Дюбуа - он почерпнет в нем много полезных сведений, касающихся воспитания, влияния наследственности, воспитания воли, происхождения многих функциональных нервных заболеваний. Для врачей большой интерес представляет вторая часть книги, посвященная изложению лечебных методов и приемов” (с. VI). Т.о, в отличие от авторов статьи в “Психотерапевтической энциклопедии” известный российский психиатр проф. В.П. Осипов заметил, что рациональная психотерапия включает в себя много методов и приемов. При внимательном и беспристрастном прочтении книги Дюбуа, особенно IV лекции (с. 81 - 89), становится ясно, что он не только “не замечает” явления внушения и самовнушения, но прекрасно знает, что они напрямую зависят от внушаемости – способности человека поддаваться внушению: “Восприимчивость к внушению у человека неизмерима. Она вмешивается во все акты жизни, окрашивает в самые разнообразные оттенки все наши чувствования, вводит в заблуждение наше суждение и создает постоянные иллюзии, против которых нам трудно защититься, даже напрягая все силы своего ума” (с. 87). “Состояние вну-

шаемости есть нормальное состояние” (с. 180), оно есть явление переменное и зависит от ряда обстоятельств: интеллекта, эмоций, усталости, болезни, подражания, индукции и др. ”Любовь, уважение, страх, внушаемые нам нашим собеседником, бессознательно для нас подготавливают путь нашего разума, и зачастую наш рассудок попадает в западню. К тому же, в дело вмешивается наша чувствительность; чувства и тайные стремления примешиваются к холодным построениям разума, и, сами не сознавая как, мы впадаем в заблуждение. Нам случается поддаваться влиянию поверхностного красноречия и очарования беседы и уступать даже тогда, когда мы заметили, что перед нами как бы мелькает хвост сирены. Усталость, болезни, возраст, затрудняя процессы размышления и умственных обобщений, связывают нас по рукам и ногам и отдают во власть внушений, которым мы не подчинились бы в другое время. Кроме того, в тесном кругу семьи, общественного класса или целого народа некоторые душевные состояния бывают заразительными” (с. 83). “Под влиянием рассеянности мы часто впадаем в поверхностные суждения, ... механизм успешного заключения очень часто вовлекает нас в иллюзии” (с. 84). И т.д. и т.п. можно цитировать целые абзацы и даже страницы, из содержания которых видно, что Дюбуа глубоко и в тонкостях знал проблемы внушаемости и внушения в норме и патологии.

Чем же тогда можно объяснить такое отрицательное отношение автора рациональной психотерапии к гипносуггестии? Ответ заключается в том, что у больных неврозами, охваченных тревогой, неуверенностью, страхами, Дюбуа замечал повышенную внушаемость; часто приходилось слышать от больных: “Стоит только при мне заговорить о болезни, которой я боюсь, чтобы я почувствовал ее симптомы” (с. 88). Как замечает Дюбуа; “Большой недостаток методов внушения заключается в злоупотреблении ”внушаемостью” больных, причем не замечают, что эта внушаемость есть душевная слабость, с которой нужно бороться вместо того, чтобы ее развивать” (с. IV). Более того, создавая систему психотерапии, представляющую собой перевоспитание личности, основным средством которого являлось убеждение, направленное на укрепление ума пациента и проводимое в форме сократического диалога, Дюбуа подчеркивал одно из своих принципиальных положений: “Я хочу избавить больного от само-

* Парижский профессор Дежерин, будучи более известным неврологом, тем не менее в нескольких местах книги называет Дюбуа своим учителем в области психотерапии, тем самым признавая главенство швейцарского профессора в этой области.

внушения, а для этой цели я не считаю полезным культивировать его восприимчивость к внушению и его легковерие” (с. XIV).

Убеждая больных в необходимости нравственной перестройки, обучая их ”правильно смотреть на вещи”, автор рациональной психотерапии знает, что ”элемент веры участвует во всяком убеждении” (с. 186), что ”действие убеждения сложно, оно действует путем чистого разума и путем чувства” (с. XVI), что “фея самовнушения своей магической палочкой вмешивается всюду” (с. 86), поэтому он сознательно в целях усиления эффекта убеждения использует внушаемость пациентов и внушение. Проводя консультации или психотерапию в присутствии родственников (с. 256), лечащего врача (с. 250) или медсестры (с. 208), Дюбуа мастерски и с успехом применял такой сложный в техническом исполнении прием, как “внушение рикошетом”; например: “Я делаю вид, что не имею намерения настаивать, не желая нести ответственность за его смерть. Но в то же время, принимая равнодушный вид и обращаясь как бы исключительно к врачу, я начинаю толковать о том, что ежедневные клизмы не безопасны, что введение наконечника и соприкосновение слизистой оболочки с водой вызывают хроническое раздражение; а мы знаем, что рак часто появляется на слизистых оболочках, подверженных механическому или химическому раздражению! При этих словах больной насторожился; ему начинает уже чудиться рак; и он решается попытаться сегодня обойтись без клизмы. Это ему удается с первого раза, и запор исчезает окончательно!” (с. 250).

“Я показал, - пишет Дюбуа, - что доля внушения имеется и в моей манере обращаться с больными, страдающими различными функциональными расстройствами пищеварительного аппарата, сердца и дыхательных органов; первое условие выздоровления - это внушить больному мысль что оно близко и часто бывает, что я не могу помешать придти к этому убеждению путем слепой веры в меня, но это уже не моя вина, а больного, если вообще в этом кто-то виноват. Я лично стараюсь представить разумные основания для своих утверждений; я внушаю больному лишь убеждения, основанные на моих психологических и физиологических воззрениях. Я стараюсь вести его тем путем, каким дошел и сам, просветить его и объяснить ему, насколько это возможно, влияние представлений на функции организма... Мои больные никогда не приписывали мне магической силы. Наоборот, они говорят мне: вы разъяснили мне, что во мне происходит, каким путем я забо-

лел и каким образом могу вылечиться. Теперь, когда вы мне сказали, мне кажется, что все это очень просто, и даже странно, как это я сам не дошел до этого. В этом весь секрет рациональной психотерапии” (с. 263).

О нюансах исполнения столь удобоваримых, полезных и даже необходимых для пациентов бутербродов из убеждений-внушений можно прочесть в клинико-психотерапевтических иллюстрациях сборника лекций, у кого имеется интерес и хватает терпения, но вот, как резюмирует сам мэтр: “Я не могу совершенно изгнать из моего способа влияния внушения, но я не сажаю для этого больного в кресло и, поработив его окончательно, не приказываю ему спать, не привожу его в состояние каталепсии. Мне нет необходимости устраивать и подходящей обстановки, полутемной приемной с мягкими коврами, ни стараться настроить больного на нужный лад видом усыпленных субъектов ... Заботясь прежде всего о благе больных, я, пожалуй, применил бы эти приемы, если бы они были необходимы, но после известного периода сознательного их применения, я выучился обходиться без них и чрезвычайно рад этому” (с. 264).

Вот он и ключ к разгадке – чтобы влиять на пациента удвоенной силой убеждения соединенного с внушением, психотерапевту надо выучиться обходиться без атрибутов гипнотической суггестии, тем более гипнотического сна, предлагающего пассивно защитное застывание больного, а, напротив, всячески стимулировать пациента к живому, эмоционально насыщенному диалогу, во время которого врач, применяя нюансы многофакторного психотерапевтического воздействия (интонационно-выразительные средства мимики и голоса, искусство ведения дискуссии и убеждения) с учетом личности пациента и текущих обстоятельств, пробуждает в нем веру в выздоровление, добивается осознания им механизмов невротического расстройства и путей выхода из него, направляет, обучает, заряжает стенической эмоцией.

Безусловно, та рациональная психотерапия, которую проводили Дюбуа и Дежерин, ничего общего не имеет с пятиминутной ”поверхностной болтовней” врача с пациентом, вырождения которой опасался/предвидел другой гений психотерапии А. Форель [9] и которая в одно время, к сожалению, приобрела у нас в Союзе распространение. В то же время проведение системы рациональной психотерапии Дюбуа-Дежерина в стиле ее создателей требует от врача/психолога больших знаний и умений, в первую очередь, в

следующем: 1) в общих теоретических проблемах (биологических и физиологических) медицины; 2) в общих психологических и психиатрических вопросах практической медицины; 3) в вопросах диагностики и дифференциальной диагностики невротических состояний; 4) в вопросах нормы и патологии личности и ее отношений; 5) в искусстве установления и поддержания продуктивного психотерапевтического контакта с пациентом; 6) в принятии исповеди от больного; 7) в психологическом анализе причин невротического состояния; 8) в овладении искусством убеждения и внушения во время диалога с больным, что предполагает, во-первых, глубокую образованность врача/психолога, и, во-вторых – мастерское владение им интонационно-выразительными средствами мимики, жеста, голоса, риторики; 9) в области функциональных тренировок; 10) в эмоциональном стимулировании; 11) в вопросах семейной психотерапии.

Несмотря на то, что приведенной систематизации необходимых условий для успешного проведения рациональной психотерапии авторы не составили, мы тем не менее приводим ее, так как все эти способы/приемы/методы достаточно подробно описаны ими в терминологии, соответствующей времени издания книг Дюбуа и Дежерина на французском языке: 1904 и 1911 годы соответственно. Идя в ногу со временем, они в своей практической работе использовали новейшие достижения медицинской науки. Дюбуа посвящает 239-ю страницу ”капитальному труду о работе пищеварительных желез проф. Павлова”, находя в нем глубокое обоснование своим клиническим наблюдениям и психотерапевтическим воздействиям.*

При подобном рассмотрении рациональной психотерапии, которое, очевидно, проделал и С.И. Консторум [5], видно, что это система психотерапии, включающая в себя ряд методов, способов, приемов, ориентированная на личность и ставящая своей целью не только устранение симптома, но изменение взглядов, установок, привычек пациента, то есть его перевоспитание, так как без этой психотерапии в широком смысле, что и имел в виду проф. В.П. Осипов, тщетны все усилия достичь стойкого излечения.

Установлению психотерапевтического контакта с пациентом авторы рациональной психотерапии придавали наиважнейшее значение. Дюбуа подчеркивает необходимость проявления при этом душевной теплоты врача по отношению к больному (с.384): ”Врач знакомится со своими больными именно в дружеской, задушевной беседе...” (с. XIII); а Дежерин предельно точной метафорой подчеркивает значение контакта: “От первого обмена оружием между врачом и невропатом зависит весь исход сражения. Если из первых разговоров, которые вы могли иметь с пациентом, не рождается взаимная симпатия, если вы не смогли заручиться его доверием, то бесполезно идти дальше. Результат, который вы получите будет ноль или очень слабый.” «При первой встрече с психотерапевтом пациент обычно эмоционально напряжен, проявляет волнение, слезы; в этот момент достаточно доброго слова, которое доказывает ему, что вы готовы оказать ему немного искреннего участия. Он тогда дает себе волю и выскажет все, что есть» (Дежерин, с. 288). Оба автора акцентируют внимание на ”действительном терапевтическом влиянии доброты” (Дежерин, с. 405) потому, что ”врач не просто ученый, делающий своего рода вивисекцию на больном, он должен быть прежде всего человеком, умеющим поставить себя на место тех, кто страдает” (Дюбуа, с. 230).

Следуя древнему правилу: ”Qui bene diagnosticatus, bene curatur”, – и Дюбуа, и Дежерин, устанавливая контакт с больным, не спешили, добываясь более полного анамнеза и более достоверного обследования пациента. Дежерин даже предупреждает на с.385: “При необходимости производите ваше исследование в 3-4 приема, но не начинайте никакого лечения прежде, чем его кончите”.

Авторы системы рациональной психотерапии, устанавливая и поддерживая доверительный контакт с пациентом, стремились к более полному, глубокому раскрытию его переживаний и личных проблем. Для этого необходимо добиться своим отношением, своим личным влиянием безграничного доверия пациента к врачу. Как подчеркивал Дежерин: “Лишь тогда психотерапия бывает эффективной, когда тот, к кому она применяется, целиком, как на исповеди, открывает врачу свою душу” (цит. по С.И. Конс-торуму, с. 76). При этом,

* Ссылки на труды И.П. Павлова, за которые он был удостоен в 1904 году Нобелевской премии по медицине, и последующие его исследования в области условных рефлексов редко можно найти в работах западных авторов, хотя когнитивная и поведенческая психология, лежащая в основе соответствующих способов психотерапии, в своих экспериментах пользуются, по сути, методами Павлова. При переводе современных работ по психотерапии с англ., франц. и даже румын. языка мы столкнулись с своеобразным ”открытием Америки через форточку”, когда авторы пытаются на одной-двух страницах своими словами объяснить и обосновать то, что следовало бы коротко, но емко выразить научным термином: ”условный рефлекс. Такая же, к сожалению, участь замалчивания (?), незнания (?) постигла двух великих психотерапевтов: швейцарца проф. Поля Дюбуа и француза проф. Жюля Дежерина.

отмечая большой психотерапевтической эффект освобождающего действия успокоений, разъяснений и убеждений врача, подбадривающего больного в ответ на преувеличение им тревог и угрызений совести, Дежерин акцентирует: **”Но что особенно оказывает освобождающее действие, это сам факт исповеди”** (с. 401).

В дальнейшем С.И. Консторум, развивая эту мысль применительно к больным с навязчивыми состояниями, писал: ”В некоторых случаях возможность, наконец, свободно высказаться, ”исповедоваться”, рассказать врачу о своих трудностях в интимной жизни, приносит больному известное моральное облегчение, ослабляет напряженность переживаний, иногда даже смягчает или устраняет симптом (к сожалению, чаще ненадолго). Важно, чтобы это было не только ”исповедью”, при которой врач остается пассивным, но чтобы последний своим авторитетным разъяснением помог больному развенчать его самообвинения, помог больному более терпимо отнестись к себе” (с. 158).

Дюбуа, подчеркивая, что признания пациента только тогда становятся исповедью, когда исходят из его личных побуждений открыться перед врачом, а не навязаны ему последним, что фактически предписывает техника психоанализа, писал: ”Сторонники психоанализа ... думали найти средство в «исповеди», вырванной у больного при помощи анализа сновидений и грез наяву, они забывают, что исповедь облегчает только тогда, когда за ней следует выраженное словами или молчаливое «отпущение»” (с. IV).

Тут же мэтр развивает мысль о том, что (NB!) ”за предварительным анализом должна следовать психотерапия, а для этого снова придется прибегнуть к убеждению” (с. IV), понимая психоанализ, подобно Пьеру Жане, как нормальный прием познания психологических связей, обуславливающих, поддерживающих или ослабляющих невротическое состояние, а не мистификацию. По мнению Дюбуа “люди всегда пользовались психоанализом в своих отношениях” (с. XVII). Этим пользовались всегда, пользуются и сейчас все вдумчивые психотерапевты вне зависимости от применяемых ими методов, иначе трудно понять механизмы развития невроза у пациента, а затем и эффективно ему помочь. Иллюстрируя вышеуказанное на опыте лечения пациентов с функциональными расстройствами дыхания, Дюбуа писал: “Чем я становлюсь опытнее, тем стараюсь упорнее разыскать коренящуюся в психике больного причину судорожного кашля и выяснить психические препятствия, мешающие выздоровлению. Я ви-

дел много больных, у которых причина нервных припадков и, между прочим, судорожного кашля коренилось в мелких семейных неприятностях. Излечить их удавалось то удалением из дома, то убеждением в необходимости нравственной твердости; вообще разобрать причину страдания и бороться с ним можно, только изучив психику больного, его манеру чувствовать и реагировать” (с. 261).

В обеих книгах классиков красной нитью проходит мысль, что целью психотерапии является воспитание, перевоспитание пациента, а основным средством для достижения этого – убеждение, проводимое в форме сократического диалога; часто при этом диалоге используется внушение, но только в качестве своеобразного катализатора процесса переубеждения и не более того. Вот, как по этому поводу напутствовал врачей Дюбуа: ”Я должен отметить нередкий факт. Больной в силу своей восприимчивости к внушению, своей доверчивости, может испытать настоящее внушение и тогда, когда врач хотел остаться на пути убеждения... уведите вашего больного с этого краткого, но опасного пути и верните его на широкий путь ясного рассудка” (с. XVI). Кстати отмечу, что овладеть психотерапевтической техникой Дюбуа-Дежерина, по моим наблюдениям, значительно сложнее, чем, например, выучиться гипносу по типу стандартных методик.

При анализе стиля написания книг авторов рациональной психотерапии, особенно диалогов с пациентами, бросается в глаза яркость и множественность метафор, их поразительная точность, адекватность случаю. Поскольку метафоры являются важным элементом, фактором, инструментом психотерапевтического воздействия в системе Дюбуа-Дежерина, приведу кое-что из первого.

- Фея самовнушения своей магической палочкой вмешивается всюду (с. 86).

- Самовнушение, этот злобно-шаловливый дух, вмешивается беспрестанно в нашу жизнь (с. 119).

- “В аптеке нет такого средства, чтобы пессимиста превратить в оптимиста”, - разоружает Дюбуа сомнения депрессивного больного и одновременно мобилизует его своим уверенным в успехе голосом (с. 184).

- “Из всякого дерева надо уметь сделать себе стрелу”, - употребляет мэтр пословицу, чтобы убедить врача, желающего научиться методу, что каждую мелочь в статусе, в анамнезе, в мировоззрении пациента можно использовать для лечебного эффекта (с. 187).

- “Это все пятна, сделанные теми же чернилами (подразумевая под ним симптомы заболевания – В.П.); раз нам удалось стереть хоть самое маленькое, есть известный шанс, что удастся стереть все. Оставайтесь и не падайте духом”, - убедительным, уверенным голосом говорит маститый доктор пациентке, у которой лишь только наметилось, но застопорилось улучшение состояния (с. 189).

- “Займитесь каждый вечер подведением итогов дня. Положите на одну чашку весов решительно все, что вас огорчило в течение дня, не стесняйтесь. Но затем не забудьте и другую сторону, кладите и на другую чашку добросовестно все, что хорошо, и я думаю, что чаще всего последнее перетянет”, - ставит Дюбуа заведомо выигрышную задачу перед вечно сомневающимся пациентом, мобилизуя его (с. 204).

- “Вот уже девять лет, как вы, словно жук, залетевший в комнату, бьется все в то же окно и думаете вылечиться режимом, лекарствами и холодной водой. Не пришло ли время попробовать выйти из этого положения, приняв прямо противоположное направление?” – неожиданно и в упор спрашивает врач, специально подготовившись к данному разговору с ипохондричным больным, застав его врасплох и интонацией, и метафорой, содержащей готовый ответ, по Сократу, и стимулирующую пациента к этому (с. 236).

- “Сон – все равно, как голубь, если вы его не трогаете, он подлетает к вам, но если захотите поймать, он улетит”, - говорит Дюбуа больному с невротическим нарушением сна, фиксированным на проблеме уснуть, разоружая его сомнения демонстрацией механизма расстройства и направляя в другую сторону (с. 282).

- “Я назначаю вам «дрессировку» кишечника”, - уверенным голосом дает назначения врач больной с хроническими запорами (здесь и прагматичный подход врача, и ирония, и уверенность в успехе), (с. 248).

- “Вспомните о «волшебном знамени»”, - советует мудрый доктор юноше с невротической дизурией, страхами и головокружением, когда тот, вооружившись твердым напутствием врача: “Идите, погуляйте, я рассчитываю на ваше мужество, оно поможет вам пересилить эти пустяки”, - первый раз вышел из клиники погулять по городу и, зайдя в исторический музей, испытал нарастающие невротические симптомы, но тут увидел знамя с белым крестом, на ветвях которого стояла

золотая надпись: “Слава доблести, позор слабости”. При прочтении надписи все невротические ощущения у пациента сняло, как волшебством (с. 269 - 270)*.

- Больным с психогенными алгиями Дюбуа советует ознакомить с рекомендациями Сенеки, приводя их из письма Луцию (*LXXVIII*): “Берегитесь усиливать свои боли и ухудшать свое положение жалобами. Боль легко перенести, если не увеличивать ее мысли о ней; если же, наоборот, ободрять себя, говоря: это ничего или, по крайней мере, - это не беда, нужно уметь терпеть, это скоро пройдет, - то боль становится легкой постольку, поскольку человек себя в этом уверил... Человек несчастен постольку, поскольку он сам себя в этом уверил... Человек несчастен постольку, поскольку он сам в этом убежден” (с. 331).

Другим важным элементом психотерапевтического воздействия являются интонационно-выразительные средства мимики, жеста, голоса врача/психолога, его манеры вести себя и говорить: задушевно, солидно, императивно, дружески, сочувственно, осуждающе, оставаясь при этом естественным и понятным для больного. Как мною уже было отмечено не раз, пациент не менее внимательно изучает врача/психолога, чем тот его, и, уловив нечто фальшивое, будет разочарован – контакт разорван и вместе с ним психотерапевтическое воздействие. Анализируя книги корифеев, видим, что и Дюбуа, и Дежерин, буквально стенографически описывая свои диалоги с пациентами, приводят не только свои слова, с которыми они обращаются к больным, но и то, в каком тоне они были сказаны, в сопровождении какого жеста, например: “Я рассмеялся и затем сказал небрежным тоном”. “Я накинулся на больного”. “Я обратился к нему добродушно, хотя и грубовато со следующей речью...” “Осмелев, я стал говорить еще авторитетнее”. И множество подобных примеров.

Чтобы понять то, что классики, используя внешние эффекты, воздействовали не только на симптом – поверхностные проявления невроза, но на все уровни психики больного, приведу ниже принципиальную выдержку из Дюбуа, демонстрирующую необходимость видеть не только частности, но и оценивать ситуацию в целом.: “Врач должен развивать в себе тот дар наблюдательности, который позволяет ему сразу схватывать и оценивать особенности данного случая... Старая пословица говорит: “За деревьями часто не видят леса”;

* Вот и они, отмечу, функциональные тренировки, применяемые в системе рациональной психотерапии ее создателями, которые умело и широко применяли их, побуждая больных непосредственно или через родственников к двигательной и социальной активности.

и я удивляюсь, что есть столько молодых врачей, которые посвящены во все тонкости диагностики, а распознать случай сразу не в состоянии. Дело в том, что искусство распознавания не в собирании большого числа данных, а в умении сопоставлять эти данные, и на основании их правильно оценивать общее положение дела” (с. 230). Тот кризис, в котором оказалась в настоящее время западная психиатрия и психология, во многом объясняется тенденцией/модой на заполнение опросников и тестов в ущерб клинико-психологическому исследованию, то есть дружеской беседе клинициста с пациентом.

Распознав форму невроза, особенности личности и ее установки, врач/ психолог уже во время диагностической беседы и на последующих сеансах осуществляет поиск наиболее эффективного способа психотерапевтического воздействия, хотя с самого начала ему может быть ясно, что, например, этому пациенту (психастенику) подойдут неторопливые, обстоятельные беседы без каких-либо психотерапевтических “фокусов”, а этой пациентке (истеричке) – внимание, сочувствие, комплименты и тут же внешние эффекты, внезапность, внушение, третьему же (циклоиду) – живой диалог с новостями, шутками.

Речь идет о поиске наиболее чувствительного места в психологических установках пациента, наибольшей его восприимчивости психотерапевтическому воздействию. По этому поводу Дюбуа делился своим опытом: “Большой частью не легко удается найти слабое место больного (имеется в виду наиболее чувствительное, поддающееся воздействию место – В.П.) и уловить благоприятные для воздействия психологические моменты” (с. 260). Здесь мэтр приводит случай, когда это место быстро обнаружила сама пациентка, молодая девица с истерическим лающим кашлем у которой первым вопросом к доктору было: “Когда мне можно вернуться в пансион?” Мгновенно смекнув, что девушке стоит большого труда оставаться дома вдали от своих новых подруг в пансионе, расположенном в другом городе, Дюбуа тут же решает, как он пишет, “воспользоваться таким ее душевным настроением”. Его строгий ответ сухаря/зануды предназначен только для данного случая: “Ну, этого я и сам не знаю. Как ни жаль, но пока у вас существует этот судорожный кашель, вернуться вам нельзя; он мешает в классе, надоедает вашим учителям, но, кроме всего прочего, он может послужить источником нервной заразы для ваших подруг. Оставайтесь у матери, пейте понемногу Эмс, а там видно будет!” Как далее пишет Дюбуа, он сам удивился, когда кашель, длив-

шийся несколько недель, прошел к следующему утру, и через два дня девица вернулась в пансион.

Как бы предвидя возможные сомнения относительно эффективности предлагаемой им психотерапии, направленной на личность, Дюбуа писал: “Быть может, некоторые из моих собратьев посмеются над моей претензией в несколько недель изменить душевный строй человека, меня это нисколько не удивит; тридцать лет тому назад засмеялся бы с ними и я сам и сказал, что это невозможно; гони природу в дверь, она влетит в окно! Но это не так: внести перемену в душевное состояние больного и внушить ему здоровые принципы врачебной философии не так трудно, как обыкновенно думают; и если природа все-таки берет иногда свое, то вовсе уже не в такой степени, и с нею опять можно бороться” (с. 192).

Резюмируя содержание книги своего учителя, Дежерин писал: “Заслуга Дюбуа в том, что в целом ряде работ, он указал, какую огромную (если не единственную) роль в лечении психоневрозов играет то, что я назвал бы психической педагогией, именно перевоспитание ума больных, он первый положил в основание всей терапии эту руководящую мысль” (с. IX).

Признавая, что для проведения рациональной психотерапии нет другого средства кроме убеждения посредством диалектики, Дежерин подчеркивал при этом большое значение эмоционального фактора: “Лечение функциональных проявлений требует более объяснений, более рассуждений, чем лечение морального фона неврастеника. Но как в одном, так и в другом случае мы не устанем утверждать, что **нет холодной психотерапии**” (с. 414), при этом, как полагал он: “Первым делом психотерапевта должно служить воссоединение личности больного, и для этой задачи он должен обращаться почти единственно к стеническим эмоциям” (с. 399), так как “под эмотивным влиянием психика меняет направление” (с. 300). Дежерин не сомневается, что, благодаря разъяснению и убеждению, невротические проявления у больного неминуемо будут уменьшаться, “но всегда остается что-то, - замечал он, - чувство неопределенной неуверенности, впечатление тревоги относительно возврата исчезнувших расстройств. Это может вполне исчезнуть только под влиянием стенического эмотивного толчка. Это значит вместе с тем, что нельзя вылечить отдельно функциональное расстройство самой убедительной, самой решительной психотерапией, не занимаясь в то же время общим моральным состоянием больного

и не пытаюсь его изменить, **это может сделать только влияние чувства**” (с. 414).

Постоянно помня, что между рассуждением и принятием его пациентом существует чрезвычайно важный элемент психического воздействия – чувство, и только оно создает ту атмосферу доверия, без которого не может быть психотерапии вообще, и, следовательно, ни разъяснение, ни убеждение не окажут нужного лечебного эффекта, создатели системы рациональной психотерапии и во время диагностических бесед с больными, и во время сеансов психотерапии, и в письмах к пациентам и их близким, везде и всегда умело использовали эмоции, в том числе, не пренебрегая и необходимой возможностью лечебно-психотерапевтически выругать больного.

В исторические времена рациональная психотерапия проводилась патриархами психотерапии исключительно индивидуально, иногда в присутствии лечащего врача или родственников, и, можно смело утверждать, явилась прообразом современной психотерапии, ставящей своей целью не столько устранение невротического симптома у пациента силами психотерапевта, сколько при их сотрудничестве в живом, конкретном и эмоционально насыщенном диалоге, направленном на реконструкцию личности невротика.

Развитие идей Дюбуа-Дежерина в современной психотерапии

За прошедшее столетие рациональная психотерапия, “старое, но верное оружие”, немало модернизировалась и усовершенствовалась. Круг обсуждаемых на сеансе вопросов (в частности, у нас) заметно расширился, включая, помимо “вечной темы” – невротические расстройства (особенности возникновения и развития, в том числе симптомообразования), такие, как типы характера, особенности личностного реагирования, идеомоторные и идеосенсорные реакции, психосоматическая проводимость, межполушарная асимметрия, способы саморегуляции, библейские заповеди и здоровье и др. Различные модификации познавательного-поведенческой психотерапии, функциональные тренировки, в значительной мере используют те элементы и факторы психотерапевтического воздействия, которые внедрили в широкую врачебную практику и описали в своих классических трудах патриархи, Поль Дюбуа и Жюль Дежерин.

В настоящее время находит широкое применение ее в группе, когда диалог трансформируется в дискуссию. На занятиях с большим эффектом находят (у нас) применение пособия по анатомии и физиологии человека, медицинские справочники

и руководства; пособия, схемы, рисунки по психологии, проблемам отношений, методам саморегуляции и другие; желательны иметь доску или планшет, что позволяет тут же проиллюстрировать, в том числе схематично, графически, обсуждаемую проблему.

Продолжая развитие, из системы рациональной психотерапии Дюбуа-Дежерина выделилась в качестве самостоятельного метода патогенетическая психотерапия В.Н. Мясищева [6]. В трудах академика мы нигде не встретили ссылки на этот счет, но кулуарные воспоминания его уже пожилых - и уже ушедших из жизни - учеников, с которыми приходилось обсуждать эту тему, подтвердили нашу догадку. В тех давних личных беседах с ними Владимир Николаевич, бывший руководителем отделения неврозов и психотерапии НИИ им. Бехтерева, говорил, что созданная им патогенетическая психотерапия основывается на идеях рациональной психотерапии. Разумеется, его психотерапия, представляет собой оригинальный метод психогенетического анализа, под которым он понимал детальнейшую эксплорацию, ставящую цель – всесторонне осветить жизнь пациента и выяснить все обстоятельства (биологические, конституциональные, психологические, социальные), обуславливающие возникновение невротического расстройства и поддерживающие его. Проводилась патогенетическая психотерапия, как правило, индивидуально.

Дальнейшим развитием патогенетической психотерапии Мясищева является личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия Карвасарского [4], разработанная в том же, уже возглавляемом им отделении неврозов и психотерапии НИИ им. Бехтерева, основанная на многолетнем опыте десятков диссертационных и монографических работ, выполненных под его руководством, и проводимая обычно в групповой форме.

Что касается западных стран, Европы и Америки, то внимательное прочтение приводимых в библиографии трех последних монографий [10,11,12] подтверждает основную мысль данной статьи об огромном и даже определяющем значении идей Дюбуа-Дежерина в развитии современных методов, относимых к познавательному-поведенческому направлению психотерапии.

Система ПТ Дюбуа-Дежерина в модификации автора

Для успешного проведения с пациентами занятий, носящих информационно-познавательный характер (индивидуально, в группе), мы широко применяем пособия по анатомии и физиологии

человека (муляжи, атласы), медицинские справочники и руководства, пособия, схемы, рисунки по психологии, типам темперамента, методам саморегуляции, а также книги основных мировых религий, которые используем вне контекста веры или неверия в Бога, а как кладезь мудрости, из которых черпаем сотни мудрых мыслей, пословиц, поговорок, летучих слов и выражений – сгусток многовекового опыта народов Мира.

Необходима доска (планшет), на которой по ходу обсуждаемой темы можно проиллюстрировать основные мысли, механизмы, и тогда визуализация обсуждаемой идеи делает ее наглядной, а потому более интересной и понятной.

Темы занятий охватывают широкий круг вопросов по анатомии, физиологии, особенно вегетативной регуляции и эмоциям, механизму боли, расстройствам чувствительности и восприятия, функциональным расстройствам внутренних органов и их клиническим проявлениям, типам темперамента и характера, невротическим конфликтам личности, соотношению сознания и подсознания, психосоматическим соотношениям («психосоматической проводимости»), межполушарной асимметрии, идеомоторным и идеосенсорным реакциям, теории и практике внушения и самовнушения, основным положениям когнитивной и гештальт-психологии, методам саморегуляции, особенно аутогенной тренировки и дыхательным упражнениям.

На занятии, посвященном трихотомической структуре личности человека: тело, душа, дух, аргументировано, на примерах окружающей нас жизни обсуждаем, как без соблюдения нравственных законов и норм поведения в обществе Homo sapiens очень быстро дичает и вырождается душевно и даже физически и, напротив, как духовное и нравственное в человеке способствует его долголетию.

В процессе этих занятий реализуется принцип воспитания информацией, в результате чего пациенты по иному оценивают состояние своего здоровья, не категорично и безнадежно, гиперболизируя болезненные проявления и преуменьшая

свои возможности защиты, а, напротив, реалистично и оптимистично.

Темы занятий соответствуют клинической картине невротических, поведенческих и психосоматических расстройств у больных, а форма изложения врачом вопросов их этиопатогенеза и динамики - образованию, профессии, способностям и др. личностным качествам пациентов. Однако во всех случаях широко использую метафоры, яркие образные сравнения, пословицы и поговорки, выдержки из философских, религиозных, художественных книг. Подобный стиль, оживляя эмоционально, обостряет восприятие и делает более доступным излагаемый врачом материал, а во второй части занятия, проводимого в форме дискуссии, особенно предпочтителен.

Литература

1. Вопросы психотерапии в общей медицине и психоневрологии. – Сборник тезисов и авторефератов конференции. – Харьков, 1968. – 478 с.(с.5).
2. Дежерин Ж., Гокклер Е. (Dejerine J, Gockler E.) Функциональные проявления психоневрозов и их лечение психотерапией/Пер. с франц. – М.: Космос, 1912. – 517 с.
3. Дюбуа П. (Dubois P.) Психоневрозы и их психическое лечение/Пер. с франц. – СПб.: Изд. К.Л.Риккера, 1912. - 382 с.
4. Карвасарский Б.Д. Психотерапия: Монография. – М.: Медицина, 1985. – 304 с.
5. Консторум С.И. Опыт практической психотерапии. 2-е изд. – М., 1962. – 224 с.
6. Мясищев В.Н. Личность и неврозы. – Л.: Изд. ЛГУ, 1960. – 425 с.
7. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. – М.: Наука, 1973. – 508 с.
8. Психотерапевтическая энциклопедия (Под ред. Б.Д.Карвасарского). – СПб, 1999. – 743 с.
9. Форель Август (Forel A.) Гипнотизм или внушение и психотерапия/Пер. с нем. – Л.: Образование, 1928. – 304 с.
10. Beck A.T. Cognitive therapy and the emotional disorders. – New York: Int. Univ. Press, 1976.
11. Ellis A. Reason and emotion psychotherapy. – New York, 1962.
12. Meichenbaum D. Stress inoculation training. – New York: Pergamon Press, 1985.

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПСИХОТЕРАПИИ В СЛУЧАЯХ КОНВЕРСИОННЫХ И ОБСЕССИВНО-ФОБИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Простомолотов В.Ф. – докт.мед.наук, профессор, Кафедра клинической психологии
Института инновационного и последипломного образования Одесского национального
университета им. И.И.Мечникова

Резюме

В статье описаны клинические варианты конверсионных и обсессивно-фобических расстройств, основой которых, как правило, являются соответствующие типы характера, патологического или акцентуированного: истерический/демонстративный - в первом случае и психастенический/ананкастный – во втором. В соответствии с конституциональной основой (циклоидной, шизоидной, эпилептоидной), из которой, по мнению автора, развивается истерический и психастенический характер, клинические проявления могут заметно отличаться, что затрудняет диагностику, установление и поддержание психотерапевтического контакта, проведение адекватной психотерапии. Трудности на этом не заканчиваются. Принятые в теории, описанные в учебниках и монографиях т.н. классические типы и формы пограничных психических расстройств в клинической реальности оказываются редкими, значительно уступая смешанным. В настоящей работе сделана попытка «примирить» эти два взгляда, теорию и практику, что возможно только при детальном описании новых подтипов, подвариантов, используя старые классические модели.

Ключевые слова: истерия, психастения, психотерапия, интегративный.

Summary: The strategy and tactics of psychotherapy in cases of conversion disorder and obsessive-phobic disorders: a comparative study

The clinical variants of conversional and obsessive-phobic disorders are described in the article, their base, as a rule, are appropriate types of character, pathologic and accentual: hysterical/defiance – in the first case, psychasthenic/anancast – in the second. According to the statical base (cycloid, schizoid, epilep-toid), from which, in author's opinion, develops hysterical and psychasthenic characters, clinical developing can notably differ, what makes diagnostics, determination and maintenance of the psychotherapeutic contact, conduction of the adequate psychotherapy harder. Difficulties are not completed here. Acceptable in the theory, described in textbook, and treatises, classical types and forms of the borderline mental disorders in the clinical reality are uncommon, considerable stand down in favour of mixed mental disorders. In the very article was made an effort to put up this two opinion, theory and practice, that is possible just in detail description of the new subtypes, subversions, using the old classical prototypes.

Key words: hysteria, psychasthenia, psychotherapy, integrative.

Rezumat: Strategia și tactica psihoterapiei în cazurile de tulburări de conversie și obsesiv-fobice: studiu comparativ

Acest articol descrie tipurile clinice de tulburari de conversie și obsesiv-fobice, la baza cărora, de regulă, sunt tipurile corespunzătoare de caractere, patologice sau accentuate: isteric/demonstrativ - în primul caz și psihoastenic/ anancast în al doilea caz. În conformitate cu baza constituțională (cicloid, schizoid, epileptoid), din care, din opinia autorului, se dezvoltă caracterul isteric și psihoastenic, manifestările clinice pot varia în mod semnificativ, ceea ce face dificil de diagnosticat, stabilirea și menținerea contactului psihoterapeutic și efectuarea psihoterapiei adecvate. Dificultățile nu se termina aici. Acceptate în teorie, descrise în manuale și monografii tipurile clasice și formele de tulburări psihice tranzitorii, în practica clinică sunt rar întâlnite, cedând tipurilor mixte. În această lucrare a fost efectuată o încercare de a “combina” aceste două concepții, teorie și practică, care este posibilă numai în descrierea detaliată a subtipurilor noi, a subvariantelor, folosind vechile modele clasice.

Cuvinte-cheie: isterie, psihastenie, psihoterapie, integrativ.

Введение

Среди жалоб пациентов психотерапевта/клинического психолога одними из наиболее частых фигурируют симптомы, относимые к кругу истерических и психастенических проявлений, при этом они же указывают, как правило, и на соот-

ветствующий тип личности. Подобное указание, имеющееся практически во всех монографиях и учебниках, усвоилось специалистами настолько прочно, что, будучи, в принципе, верным, часто, как это ни выглядит парадоксально, затрудняет диагностику и терапию. И не только потому, что при

серьезной неврологической и даже нейрохирургической патологии – например, рассеянном склерозе, объемных образованиях и др. - на начальном этапе болезни могут выступать ее фасадом истерические и психастенические симптомы, маскируя таким образом основную болезнь на многие месяцы. Круг обсуждаемых в статье клинических проявлений сплошь и рядом манифестирует при церебрально-органической и эндогенной психической патологии, протекаемой ларвированно. К тому же следует признать, что принятые в теории, описанные в учебниках классические типы и формы пограничных психических расстройств, в первую очередь расстройства личности, в клинической реальности оказываются редкими, значительно уступая смешанным. Сравнительное сопоставление истерических и психастенических проявлений, выступающих обычно изолированно друг от друга, позволяет эти два пласта невротических и психопатических симптомов исследовать рельефно.

Что касается смешения этих симптомов, то в наиболее частых, типичных случаях приходится наблюдать его в минимальных клинических и субклинических полутонах. При этом у истерических, демонстративных личностей часто обнаруживаются вкрапление таких психастенических симптомов, как повышенной тревожности, неуверенности, сомнений, фобий, обычно ипохондрического содержания.

Принято считать, что, если истерики – это люди, жаждущие признания, а психастеники – боящиеся признания и всего того, что как-то демонстрировало бы их намерения, стремления и т.д. Что касается признания, то, известно, что значительная часть психастеников не лишена честлюбия и, следовательно, наравне со всеми людьми обнаруживают стремление быть признанными. Другое дело, что их стремление к признанию в корне отличается от истерического тем, что, будучи обстоятельными и часто совестливыми людьми, вкладывая себя в какое-либо дело, они лелеют надежду/мечту о признании своих трудов и тяжело переживают, если этого не происходит; при этом соматические болезненные проявления, – обычно вегетативные дисфункции - как правило, загоняются во внутрь. Истерические же, демонстративные личности перманентно, буквально ежеминутно, именно жаждут признания, используя для его достижения весь арсенал средств своей незрелой, поверхностной, непостоянной, лживой натуры. Не получив удовлетворение своим притязаниям, истерическая личность тут же разряжается демонстративной реакцией, которую можно

отнести к какому-либо варианту «двигательной бури» или «мнимой смерти» Кречмера [10]. Тонко подмеченный К.Ясперсом [21] стиль жизни истериков – «казаться, а не быть» - определяет их искусственность, фальшивость, лживость, ибо что значит «не быть, а казаться», как не жить, постоянно обманывая.

По моим наблюдениям, демонстративное поведение у психастеников, отнюдь, не является редкостью. Следует, однако, признать, что в типичных случаях оно выполняет защитную функцию в социуме, когда демонстрируемая беспомощность смягчает у контрагента эмоциональный напор, отвращая грубость и силу, вызывая ответно вежливость, такт, понимание; а также является выражением гиперкомпенсации, когда психастеник демонстрирует себя суперуверенным, чуть ли не нагловатым. Во многих случаях нетерпение психастеников может квалифицироваться как капризность и даже реакция по типу «двигательной бури», когда психастеник сильно раздражен; а занудная психастеническая ипохондрия может выглядеть, как демонстративное поведение. Весьма схожие тики лица неорганической природы могут наблюдаться в структуре и психастении, и истерии, представляя в ряде случаев дифференциально-диагностические трудности. Свойственные психастеникам аккуратность и чистоплотность в одежде, конечно же, обращают на себя внимание, но никогда они не бывают демонстративно вычурными.

Смешение выраженных – мажорных, гротескных, шаржированных – истерических и психастенических симптомов весьма патогномично при дефектных состояниях органического и особенно эндогенного генеза, указывая на расщепленность психических процессов, т.е. на шизофрению.

При диагностике расстройств личности надо иметь ввиду прежде всего выраженность и стабильность обостренных черт характера, пронизывающих тотально личность со времени возникновения в детском возрасте. Истериками и психастениками – это надо всегда иметь в виду при диагностике акцентуации и патологии личности - не становятся в 20-30 лет и старше.

Истерические черты и поведение видны уже в раннем детском возрасте, чему способствуют соматическая болезненность, индукция реакций и поведения истеричных окружающих, а воспитание типа «кумира семьи» или «золушки» закрепляют развитие.

Психастенические черты и поведение обычно обнаруживаются к началу школьного перио-

да [Личко, 12], чему способствует соматическая, особенно хроническая, патология и воспитующее влияние по типу гиперпротекции, индуцирующее влияние воспитателей, особенно патологически тревожных бабушек и дедушек.

Что касается распространенности истерических и психастенических личностей среди женщин и мужчин, явно патологических и только акцентированных (замечу, разграничение этих двух степеней заостренных черт характера не всегда является простой задачей и зачастую не имеющей практического значения; признание же акцентуации тождественной «латентной психопатии» Ганнушкина [4] нередко и вовсе снимает этот вопрос), то, согласно литературным данным, при истерии доминируют женщины; Б.Д.Карвасарский [6], например, определяет это как 10/1. Согласно проведенным мной исследованиям [16], это соотношение больше – 15/1. Что касается психастении, то во всех известных мне источниках [1,2,3,19,21], отмечается преобладание мужчин. Косвенным подтверждением этого факта являются приводимые в монографиях и учебных пособиях клинические наблюдения, в которых истерия описывается, как правило, у женщин, а психастения – у мужчин. По моим наблюдениям, при психастении соотношении числа женщин к мужчинам обратное тому, что наблюдается при истерии [16]. Разделяемая и клиницистами [10], и нейрофизиологами [14] точка зрения о подкорковой, эмоциональной доминации при истерии и кортикальной, мыслительной деятельности при психастении, подтверждает предпочтительность первой пограничной психической патологии у женщин и второй у мужчин.

В соответствие с исторической традицией, трудов классиков пограничной психиатрии (Кречмера, Ганнушкина, Кербилова, [11,4,7] др.), а также и особенно исходя из клинической реальности, рассматриваю три основных конституциональных типа личности и соответственно им – расстройств личности: сангвиничный-аффективный, шизотимный-шизоидный, авторитарный-эпилептоидный (что бы ни говорили, а всех пациентов на приеме психиатра/клинического психолога можно систематизировать в плане синтонности-экстраверсии, отчужденности-интраверсии, авторитарности-эксплозивности). Каждая из конституциональных аномалий личности биполярна: гипертимная – гипотимная (циклоидная как промежуточная); сенситивная – экспансивная, возбудимая - эпилептоидная.

Экзогенные факторы, в т.ч. воспитание, могут способствовать в решающей степени фор-

мированию демонстративного (истерического) или тревожно-мнительного (психастенического) типов характера той или иной степени выраженности. При этом в зависимости от того, на какую конституциональную основу (аномалию) или их смешение накладывается тот или иной вышеуказанный тип характера, будет разнообразие оттенков демонстративного (истерического) или тревожно-мнительного (психастенического) ти-пов. Клиницистам, врачам и психологам, это уже давно известно, что закреплено в терминологии подобных типов: истероидный циклоид, истероидный шизоид, истероидный эпилептоид (истероциклоид, истерошизоид, истероэпилептоид), а также аналогично – психастеноидный циклоид, шизоид, эпилептоид.

Далее, продолжая рассмотрение разнообразия вариантов особенностей личности, в т.ч. ее патологии, отмечу, что опытным специалистам, давно работающим в области пограничной психиатрии, известно, что находит подтверждение в научных исследованиях (Ковалев В.В., 1972[8]; Александровский Ю.А., 2000 [1]; др.), что органическое поражение головного мозга – не редкость. У 10-15% пациентов с жалобами на симптомы пограничных психических расстройств выявляется (клинически, параклинически, анамнестически) церебрально-органическая дефицитарность. Церебрально-органическая отягощенность, проявляясь в вегетативной и эмоциональной неустойчивости с преобладанием астенических симптомов в одних случаях, возбудимости и эксплозивности – в других, расторможенности влечений – в третьих, вялости и апатичности – в четвертых при наложении на тот или иной тип конституциональной аномалии личности и рассматриваемых в статье психопатических развитий способствует изменению и/или усложнению их статики и динамики.

Истерический (демонстративный) тип

А.Н.Молохов,1932, [13] рассматривал истерический характер только как развитие личности под влиянием среды, с чем трудно не согласиться. В зависимости от конституциональной почвы, из которой вырастает демонстративный (истерический) характер – аффективной, шизоидной, эпилептоидной или их смешения – личностный рисунок, клинические проявления и динамика аномалии будут выглядеть по-иному.

Так, например, демонстративно-аффективная личность, общительная и в известных пределах синтонная, в зависимости от знака аффекта будет, как чеховская попрыгунья, либо искриться демонстративным счастьем, успехом, гиперсексу-

альностью в гипертимной фазе, либо плаксиво-пасмурным видом вызывать к себе жалость или же быть дисфорично конфликтной в гипотимной фазе. При всем при этом букет демонстративных (истерических) проявлений, основанных на жажде внимания, стремлении казаться, но не быть, эгоцентризме и др., цветет, хотя и с разными оттенками, во всех случаях. В то же время замечено, что аффективная конституция привносит демонстративной (истерической) личности, по сравнению с двумя другими, определенную мягкость и эмоциональную неустойчивость.

Демонстративно-шизоидные личности отличаются болезненной капризностью, отстраненностью, холодностью. Часто именно эти варианты смотрятся наиболее демонстративными (истеричными), манерными, театральными. Сенситивные и экспансивные шизоидные черты придают демонстративным личностям свои характерные оттенки: сверхчувствительность, мимозоподобие, ранимость, в пышном обрамлении конверсионных расстройств в первом случае (*hysteria mimosa* старых авторов) и высокомерие, холодный эгоцентризм, демонстративную деятельность – во втором.

Демонстративно-эпилептоидные личности отличаются высокой стеничностью, экспрессивностью, властностью. Их претенциозность и застреваемость лежат в основе борьбы за власть, за «справедливость», при этом они, истинные интриганы, не брезгают ничем из арсенала демонстративных личностей (ложь, наговоры, сплетни, анонимки и т.д.). Определение «*hysteria stervosa*» старых психиатров касается, в первую очередь, этого типа расстройства личности. Грубые диссоциативные и конверсионные расстройства (фуги, сумеречное помрачение сознания, функциональные параличи, др.) здесь часты.

Впрочем, наложение черт демонстративных личностей на основные и смешанные конституциональные типы может придать самые разнообразные оттенки личности, учитывая ту или иную физическую, художественную, интеллектуальную одаренность/посредственность и др. индивидуальные особенности.

Среди проявлений динамики расстройства личности истерического типа наиболее распространенными являются реакции, имеющие тенденцию к повторению и протрагированию, а также развития (до тяжелой степени, а также паранойальное и ипохондрическое). Соответственно конституциональной основе наблюдаются фазы, длящиеся от нескольких месяцев до нескольких лет: депрессивные, сенестоипохондрические.

Психастенический тип

Основные черты психастенической личности [в патологии – ананкастное (обсессивно-компульсивное) р. л., F60.5; Тревожное (уклоняющееся) р.л., F60.6;] - крайняя нерешительность, тревожная мнительность, боязливость и склонность к сомнениям. Это люди аналитического ума, самоанализа, нравственного самокопания и самоедства. Сомнения и опасения - эти нормальные проявления любой личности - у психастеников носят форму болезненной навязчивости, в основе которой находится высокий уровень личностной тревоги, обусловленной анатомо-физиологическими особенностями высшей нервной деятельности. Воспитание в атмосфере повышенной ответственности и тревожности, а также астенизация способствует формированию этого типа аномалии. Тревожному (уклоняющемуся) варианту свойственна мягкость, боязливость, сомнения, носящие навязчивый характер. Известный российский психиатр А.С.Суханов эту аномалию личности описывал как «тревожно-мнительный характер». Ананкастному варианту свойственно пристрастие к порядку, чистоте, педантизм, перфекционизм, обсессивно-компульсивные расстройства, упрямство и энергичная деятельность.

С 1965 года по настоящее время – очевидно, под влиянием разделяемых мной конституциональных воззрений Э.Кречмера [11] - так и не пришлось встретить пациентов с тревожно-мнительным характером, что называется, в чистом виде, чтобы даже массивная психастеническая симптоматика скрывала конституциональный тип: обычно сенситивно-шизоидный, аффективно-дистимический, гиперсоциально эпилептоидный, часто в смешанных вариантах. Умеренная общительность, скромность и мягкость в обращении способны увести взгляд диагноста, особенно при первичной консультации, в сторону от вышеуказанных конституциональных типов. Последующее выявление сенситивности, дистимических эпизодов, ригидности, упорства, характерных увлечений, а также конституциональных телесных особенностей, по Кречмеру: форма головы и лица, шеи, затылка, цвет кожных покровов, оволосение, состояние мышечной системы, размер кистей рук и др. [11], а также исследование наследственности пациента (со слов его и близких, изучение принесенных им семейных фотографий, что, замечу, обогащает исследование личности и чем, кстати, сам Кречмер широко пользовался) – все это возвращает видение конституционального типа.

В зависимости от конституциональной почвы – шизоидной, эпилептоидной, аффективной или их смешения, - из которой вырастает психастенический характер, личностный рисунок, клинические проявления и динамика аномалии будут выглядеть заметно по иному, несмотря на одно общее, выраженное, определяющее – тревожную мнительность. Что, скажем, общего между литературными персонажами, чьи характеры – это обязательно надо учитывать – гротескно изображены писателями: Гоголем - Акакий Акакиевич в «Шинели», Чеховым - Беликов в «Человеке в футляре», Червяков в «Смерти чиновника» и реальными людьми, в данном случае гениальными: Ч.Дарвиным, И.П.Павловым, А.П.Чеховым? Беглая и поверхностная оценка может привести к отрицанию схожести, особенно если учитывается значение последней тройки великих людей для развития человечества. Если же проанализировать основные черты характера великой тройки, то их высокая тревожность, болезненная щепетильность, совестливость, аккуратность, ипохондричность, навязчивые сомнения, предрасположенность к мыслительной деятельности при ее доминировании над художественной – все это уже не покажется малым для идентификации с рассматриваемым характером психастенического типа.

Кречмер [11] находил у Чарльза Дарвина все внешние и внутренние конституциональные признаки аффективного типа: в телосложении - форма головы, лица, лысины, бороды – вариант пикника, в научном направлении – эмпирическая деятельность в области биологии. Что касается психологических особенностей, то биографические, особенно автобиографические, сведения со всей очевидностью демонстрируют у великого биолога явно заниженную самооценку. Себя среди своих одноклассников он видел ничем не выделяющимся, уступающим им по многим основным качествам, в первую очередь, меньшими способностями. Великий ученый, перевернувший у человечества представление о себе и о мире, постоянно был обуреваем сомнениями, в числе которых сакральное - а все ли изложено так, как должно быть – привело к тому, что, написав свой основной труд «Происхождение видов», он 20 лет (!) не решался его опубликовать. Всю жизнь он страдал от ипохондрических страхов. Чтобы принять решение о женитьбе, ему понадобилось тщательно сопоставить все «за» и «против» по колонкам на листе бумаги. В число «против» входило и то, что время на занятие научной деятельностью придется, к сожалению, ограничить, так как необходимо будет уделять его жене, а потом и детям. «За» женитьбу

указывалось и весьма заземленное – когда заболел, будет кому подать стакан воды. В заключение аналитического сопоставления на бумаге, которое было необходимо из-за недостаточности чувственности, он принял решение жениться, но в реальной жизни для этого потребовалось еще несколько лет. Самые замечательные проявления характера Дарвина прослеживаются в его практической деятельности ученого биолога, аккуратно, педантично, тщательно фиксирующего великое множество анатомо-физиологических особенностей у представителей флоры и фауны во время кругосветного плавания на паруснике «Бигль». Очевидно, что человек, не обладающий вышеуказанными обостренными чертами характера, едва ли смог бы так тщательно собрать материал, обосновывавший теорию эволюции жизни на Земле.

Ивана Петровича Павлова можно причислить к неврологам и психиатрам (П.Жане, А.С.Суханов и др.), внесшим свой значительный вклад в выделение психастении как личностного расстройства [14]. Будучи нейрофизиологом, Павлов экспериментально научно обосновал этот тип обостренного и патологического характера. Отличительной особенностью психастении является ее развитие у личностей, относимых Павловым к кортикальному, мыслительному типу высшей нервной деятельности (у истериков он находил полную противоположность – художественность, доминанцию подкорки). Лично себя Павлов характеризовал, и мотивированно, как психастеника, приводя примеры из своей личной жизни, особенности своего мышления и психологической защиты. Как-то в очень беспокойном 1919 году, когда они с женой рано легли спать, – время было голодное и холодное – старшая дочь еще не вернулась домой. Жена уснула быстро, а он долго не мог уснуть из-за навязчивых опасений и представлений. Все мерещилось, что с дочерью приключилось несчастье: «может быть, попала под трамвай (дикая вещь!), может быть, схватит ее какой-нибудь мошенник». Уставши от навязчивых опасений и представлений, понимая их болезненный характер, он стал защищаться от них весьма типичным для психастеника способом. «Вот, - думал он, - мне хочется отнести навязчивые опасения и представления к проявлениям моей интуиции возможного с дочерью несчастья, но ведь у матери эта чувственная сфера развита несравненно сильнее, а она спит. Значит, нет никаких оснований для излишних беспокойств, спи, - приказал он себе». Так доверяется своему слуху слепой, а зрению – глухой. Следует отметить, что в отличие от типич-

ных психастеников, Павлов был достаточно деятельным и энергичным. Очевидно, этому может быть объяснение и в определенной органичности его ЦНС: во-первых, он был левшой, во-вторых, в детстве перенес серьезную травму, из-за чего был вынужден позже пойти в школу и научиться писать правой рукой.

Антон Павлович Чехов многие авторы относят к личностям тревожным, щепетильным, сомневающимся, с пониженной самооценкой, стеснительным, с проблемами в личной жизни и др. качествами характера психастенической личности. Приводимый фрагмент из жизни Антона Павловича, по воспоминаниям М. Горького, ярко иллюстрирует это. Оба они, еще молодые, но уже известные писатели, как-то посетили Л.Н. Толстого. Во время их совместной прогулки Лев Николаевич вдруг в упор неожиданно спросил у Чехова: «А как у Вас складываются дела с женщинами?» «Антон Павлович, - замечает Горький, - как-то стусевался, покраснел и замялся с ответом». «А я в молодости, - продолжал Толстой – был неутомимый ё...». «Произнесенное великим классиком литературы соленое мужицкое слово, - пишет Горький, - повергло Чехова в шок, он весь залился красной краской. Я же, - продолжает Горький, - подумал, как велик Толстой, одним простым народным словом передавший всю гамму отношений и чувств». Здесь необходимо заметить, что великий классик и просветитель был среднего роста, 174 см, но обладал атлетическим телосложением и, будучи офицером, крестился двухпудовой гирей; а Чехов с Горьким, оба астеничного телосложения, были длиннее его более, чем на полголовы.

Что касается вышеприведенных литературных персонажей, то из них Акакий Акакиевич наиболее чувствительный (здесь просматривается чувствительно-шизоидная конституциональная основа), учитель греческого языка Беликов – футлярно-отгороженный (здесь – шизо-эпилептоидная), а Червяков – аффективно боязливый (аффективно-дистимическая). При этом у всех троих доминирующими проявлениями характера выступают патологически высокая тревожность и навязчивые сомнения при дефиците чувственного компонента в их жизни. Необходимо учитывать также интеллектуальный и социальный уровень психастеника, ибо эти грани личности существенно влияют на восприятие психологического портрета в целом.

К психастеникам тесно примыкают некоторые типы чувствительных шизоидов, дистимиков и даже высоконравственных эпилептоидов. Среди

демонстративных также встречаются тревожные и неуверенные в себе натуры. Однако тревожная мнительность, нерешительность и боязливость выступают во всех вышеназванных типах характера, в отличие от психастеников, не как определяющая черта, а как элемент некоторой мозаичности их характера, в связи с чем их еще называют психастеноидными шизоидами (циклоидами, эпилептоидами и т.д.).

Динамика психастенического расстройства личности характеризуется состояниями декомпенсации – компенсации. При декомпенсации усиливаются навязчивости (навязчивые сомнения, фобии, компульсии и др.), которые обычно сопровождаются вегетативными дисфункциями. С учетом конституциональной основы, аффективной/циклоидной, шизоидной или их смешения у психастеников нередко бывают депрессивные фазы.

Терапия

В лечении и профилактике психастении и истерии психическое взаимодействие профессионального психотерапевта с пациентом является ведущим. Принятое среди психиатров и психологов мнение, берущее начало во времена патриархов зарождающихся пограничной психиатрии и психотерапии (ПТ), что истерические пациенты тяготеют к гипносуггестивным методам (как бы более простым), а психастенические – к рациональным, познавательным, аналитическим (как бы более сложным), на мой взгляд, должно быть пересмотрено. За 170 лет развития научной психотерапии стало ясно, что простых пациентов не бывает. Как правило, в каждом пациенте намешано множество соматических, в т.ч. церебрально-органических, неблагоприятных и предрасположенностей с психическими факторами (наследственностью, болезненным и сложным характером, дефектами воспитания, окружения, травматичным жизненным путем и мн.мн.др.). Часто простое на вид невротическое расстройство при профессионально внимательном и глубоком исследовании оказывается сложным, сочетанием тяжелого органического поражения головного мозга с функционально-невротическим расстройством у личности со смешанной структурой характера и неблагоприятным социальным окружением. Если при обнаружении тяжелой органической патологии у пациента с функционально-невротическим фасадом, психотерапевт отправляет его назад к врачу-соматологу (неврологу, онкологу, др.), не продолжая психологически, психотерапевтически помогать больному, это будет не правильно,

не профессионально. Чаще бывает наоборот. Например, пациентка демонстрирует студенчески классическую картину истерического гиперкинеза (афонии, пареза, икоты и т.д.) в сопровождении соответствующего камуфляжа поведения, в т.ч. чередующихся рыданий со смехом. Каждому специалисту, мало-мальски знакомому с невротическими расстройствами, тут же становится ясно, что перед ним истерическая пациентка, поэтому, не долго думая, приступают к лечению. Мой опыт показывает, что те случаи, когда каждому участковому терапевту, каждой медсестре тут же становится ясно, благодаря демонстрируемой больной шаржированной истерической симптоматике, что - это истерия, всегда необходимо особенно тщательно исследовать больную. Шаржированная истерия, как правило, - это подтвердили последние десятилетия, благодаря высоко объективизирующей болезненные проявления технике, например, компьютерной томографии и др. - не бывает без церебрально-органического или наследственного психического отягощения. Однако, обнаружив органику или эндогенную психическую патологию, психотерапевт, если он психиатр, назначает лекарственную терапию или советуется с коллегой, что более эффективное назначить, продолжая и углубляя психотерапию. Психотерапевт-психолог должен направить больную к психиатру, с которым работает в контакте (лучше, если присутствует на консультации), продолжая оказывать психотерапевтическую помощь.

Что касается методов психотерапии, применяемых при лечении истерических расстройств, то они все те же, что применяются в отношении пациентов с остальными невротическими расстройствами, и укладываются в несколько направлений: 1) пациент должен понять, что и почему с ним (и с другими людьми в подобных ситуациях) происходит; 2) пациент должен научиться владеть мышечной, эмоциональной и вегетативной саморегуляцией (для этого вовсе не обязательно применять стандартный аутотренинг или гипноз); 3) пациент должен научиться жить, а не лечиться, реализовать свой потенциал человека и гражданина в контексте общечеловеческих ценностей.

Все это невозможно реализовать вне добротного, близкого, теплого психотерапевтического контакта, установлению и поддержанию которого, наверное, можно научиться, но, как показывает опыт патриархов и корифеев психотерапии, никто их этому не учил, зато искреннее желание помочь страждущему невротическому пациенту направляло их врачебное и психологическое умение в нужном направлении. При установление контакта

с истерической пациенткой необходима большая эмоциональность с обязательным учетом ее конституциональных особенностей.

Так, например, при аффективной/циклоидной основе, учитывая общительность, реализм, склонность к юмору, уместны шутки, цитирование стихов, быстрая смена темы обсуждения, обращение к здравому смыслу.

При шизоидной основе никоим образом нельзя разрывать ту дистанцию, на которой вас держит пациентка. Тон и темп беседы заметно ниже. Здесь уместно обсуждение философских проблем, вопросов психологии и парапсихологии, некоторая теоретичность обсуждения вообще.

При эпилептоидной основе вообще нужно больше слушать и соглашаться на первых порах, только затем солидно, с ссылкой на толстые книги на полках обосновывать свои объяснения вопросов этиопатогенеза и психотерапии.

Мешать установлению продуктивного контакта может испытываемое некоторыми психотерапевтами неприятие, небрежение или даже отвращение к демонстративному, фальшивому поведению истеричек. Высоко интуитивные пациентки обязательно почувствуют это, даже если профессиональным вниманием и вежливостью попытаться скрыть свое личное негативное отношение к ним.

Если контакт установлен и сложились теплые доверительные отношения с пациенткой необходимо в доступной и принимаемой пациенткой форме развенчать истерию как проявление слабости, незрелости, компрометирующей ее в обществе. В ряде случаев этому может способствовать, заручившись ее согласием, суггестивное провоцирование у пациентки истерических расстройств, что демонстрирует следующее типичное клиническое наблюдение.

Пациентка К., 28 лет, учительница младших классов, ребенку 7 лет, с мужем прапорщиком часто конфликтует из-за его пристрастия к выпивке и ревностных упреков с его стороны. Жалобы на сердечные приступы, когда внезапно начинает колотиться сердце, не хватает воздуха, всю начинает трясти, сводит судорогой руки, немеют губы. Больна полгода, лечилась под наблюдением терапевта, кардиолога, невролога. Промучившись, по словам пациентки, полгода, т.к. еженедельно приходилось вызывать СМП, наконец, решила обратиться к психотерапевту. Кардиологические и неврологические обследования отрицают органическую патологию; определена вегето-сосудистая дистония по кардиальному типу. Лекарственная терапия оказалась неэффективна.

С самого начала консультации удалось разговаривать пациентку, личность сангвиничного темперамента, обсуждая ее приступы, вызовы СМП попеременно с ее студенческой юностью, успешным участием в художественной самодеятельности. «Так, значит, вы были здоровой и успешной девушкой?» - спросил я. «Еще какой! - услышал я ответ – Я и теперь здоровая, да, вот, что-то с сердцем приключилось, хотя врачи говорят, что оно в порядке, всему виной нервы.» «Нервы или переживания?» – уточнил я. «Переживания», - с горечью в голосе согласилась пациентка и рассказала о своих ухудшившихся в последний год отношениях с мужем. Выслушав ее откровенный рассказ о семейных отношениях, поняв ее проблемы, я в упор в интригуяюще уверенном тоне спросил: «А хотите вы, чтобы приступы прекратились и больше не повторялись?» «Конечно, хочу», - был ответ. Я объяснил пациентке, что для этого придется вызвать у нее здесь и сейчас приступ и тут же его купировать. «Но это будет ваш последний приступ, последний! Ясно?! Помашите ему ручкой!» - заявил я, нагнетая эмоции. Затем энергично провел стандартные пробы на внушаемость, оказавшиеся, как и ожидалось, высокими. Затем, подведя пациентку к кушетке и попросив медсестру придержать ее, когда она начнет падать, внушением свалил ее.

Далее, приказав пациентке сильно прижать руки к туловищу, ногу к ноге, все более нагнетая эмоции, я заявил, что буду считать до 20 и, когда скажу 20, у нее возникнет приступ. В других подобных случаях больший эффект приносит тихий вкрадчивый голос, вызывающий ассоциации «страшного приступа». В приводимом наблюдении у пациентки развился современный истерический припадок в форме тотального тремора тела с демонстративной одышкой. В несколько минут приступ был купирован с помощью исключительно психических средств, при этом я несколько раз выразительно подчеркивал – «без лекарств, без лекарств», а также высказывал удовлетворение поведением пациентки – «молодец, смелая, решительная женщина; избавилась, наконец, от призрака болезни».

После того, как пациентка успокоилась и нормализовался ритм дыхания и сердца, с ней был проведен часовой интегративный сеанс ПТ, направленный на осознание ею механизмов развития ее невротического расстройства с позиций Сеченова-Павлова и современных достижений нейрофизиологии и информационных технологий. Показана связь внушаемости с психосоматической проводимостью, значение заостренных черт

характера при этом. Кратко дал свою негативную оценку ее форме невротического расстройства: «Стыдно быть истеричкой!»

Пациентка активно участвовала в сеансе/занятии. Ей было предложено продолжить ПТ: аналитическую, тренинг, но она не явилась.

Месяца через два я случайно встретил пациентку на улице. Поинтересовался, как она себя чувствует, почему не пришла в назначенное время, на что услышал бодрый ответ:

«В. Ф., если приступ можно вызвать внушением, неужели после того, что вы мне разъяснили, показали и научили, я не в состоянии справиться с ними сама?!» Пациентка прекрасно выглядела. Я навел справки у участкового терапевта – с тех пор она не обращалась в поликлинику.

Психотерапия психастении, особенно в состоянии декомпенсации, когда больного буквально изнуряют массивные обсессивно-фобические и компульсивные расстройства, – об этом знает каждый опытный специалист – представляет собой весьма нелегкий труд, требующий терпения и призвания. Нередко лечение в этих случаях надо начинать с лекарственной терапии, используя умеренные и малые дозы современных антидепрессантов и нейролептиков. Случаи соматоформных вегетативных дисфункций у психастеничных мужчин, в т.ч. ларингоспазм, дисфагия (относимые преимущественно к истерическим синдромам и наблюдаемые обычно у женщин), по моим наблюдениям выгодно отличаются эффективностью психотерапии, проведение которой имеет свои особенности [18].

Ведливые по натуре психастеничные пациенты, чтобы поверить психотерапевту, должны убедиться, во-первых, в том, что он их понимает, и, во-вторых, - что психотерапевт в его проблеме является большим специалистом. Здесь никакие понты, никакие внешние эффекты не способны положительно повлиять на пациента, скорее наоборот. Поэтому, работая с психастеником, нужно заранее запастись терпением и временем, чтобы совместно с пациентом разгрести ворох его проблем. Подобный подход способен привести к хорошему результату, если умело сочетать, подобно П.Дюбуа [5], своеобразные бутерброды из разъяснений-убеждений с внушениями (прямыми и косвенными/вооруженными). Будучи людьми мыслительного, кортикального типа, анализирующими все и вся, психастеники тем не менее хорошо усваивают внезапно брошенные, вызывающие состояние оторопи, короткие внушения. Лучше всего это получается, применяя разработанную мной психотерапию на контакте [17,18].

Обычно психастеники негативно относятся к гипнотерапии и к тому же малогипнабельны. Но если с ними проводится глубокая комплексная психотерапия, достигнут хороший контакт, то в целях усиления седативного и стимулирующего эффекта можно применить гипнотерапию. Однако вначале психастеник должен в полной мере получить информацию о гипнозе как природной защите с позиций Павлова-Данилевского, о производных гипноза: медитации и аутотренинге. Иногда пациенту надо дать почитать соответствующую литературу. Только после всего этого можно приступить к проведению гипнотерапии, загружая при этом все сенсорные системы пациента и его воображение. Такой подход, по моим наблюдениям, способствует повышению гипнабельности и общей эффективности психотерапии пациентов с психастеническими расстройствами.

Серьезно и надолго помочь погрязшему в трясине навязчивых сомнений психастенику едва ли возможно, не занимая, не переключая его внимание работой (Консторум С.И., [9]), физкультурой, путешествиями, хобби, творчеством, не оживляя его эмоций. В этом отношении представляет интерес терапия творческим самовыражением Бурно [2].

Психастеники тяготеют к здоровому образу жизни, поэтому надо всячески стимулировать их к занятиям физкультурой. Мой опыт в этом отношении указывает на то, что регулярные пешие прогулки в парках, по хорошо проветриваемым проспектам, водные процедуры типа моржевания и др., улучшая общее физическое состояние пациента, – по принципу «mens sano in corpore sano» – улучшают и стабилизируют их психическое состояние.

В заключении хочу отметить, что несмотря на, казалось бы, такие существенные различия в клинике и патогенезе психастении и истерии, обусловленные кортикальностью первой и субкортикальностью второй, у них много общего, что, очевидно, объясняется и общими конституциональными корнями, что, в свою очередь предполагает, наряду с различиями, и много общего в лечении, в т.ч. психической терапии и профилактике.

Библиография

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: уч.пос. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
2. Бурно М.Е. Терапия творческим самовыражением. – М.: Медицина, 1989. – 304 с.
3. Бурно М.Е. О характерах людей (психотерапевтический очерк). – 2-е изд., испр. и доп. М., 1998. – 80 с.
4. Ганнушкин П.Б. Избранные труды. – М.: Медицина, 1964. – 292 с.
5. Дюбуа П. (Dubois P.) Психоневрозы и их психическое лечение / Пер. с фр., 1912. – 382 с.
6. Карвасарский Б.Д. Неврозы. – М.: Медицина, 1990. – 596 с.
7. Кербинов О.В. Избранные труды. – М.: Медицина, 1971. – 312 с.
8. Ковалев В.В. Некоторые общие закономерности клиники пограничных состояний у детей и подростков // Журн. невропатол. и психиатр. – 1972. - № 10. – С. 1520-1525.
9. Консторум С.И. Опыт практической психотерапии. – 2-е изд., М., 1962. – 224 с.
10. Кречмер Э. (Kretschmer E.) Об истерии / Пер. с нем. – М.-Л.: Госиздат, 1928. – 160 с.
11. Кречмер Э. (Kretschmer E.) Строение тела и характер / Пер. с нем. – М., 1930. – 304 с.
12. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. – Л.: Медицина, 1983. – 256 с.
13. Молохов А.Н. Об истерическом развитии личности. – Сов. невропатол., психиат. и психогиг., 1932, т. 1, № 12, с. 829-832.
14. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. – М.: Наука, 1973. - 508 с.
15. Простомолотов В.Ф. Суггестивное провоцирование истерических симптомов // Сб. науч./практ. конф. «Эмоционально-стрессовая психотерапия: теория, методики, опыт», Одесса, 1985. - С.49.
16. Простомолотов В.Ф. К сравнительной характеристике неврозов и пограничных состояний у женщин и мужчин (частота, особенности клиники и динамики) // Curier Medical MS RM. – 1995. – № 4. – С. 43-47
17. Простомолотов В.Ф. Психотерапия на контакте // Н/пр. журнал «Новое в науке и практике», Одесса, 2000, № 1 (7). – С.30.
18. Простомолотов В.Ф. Психосоматические расстройства:Руководство для врачей и психологов. - Одесса, 2007. – 296 с. (с.178-182; с.81-96).
19. Шостакович Б.В. Клинические варианты расстройств личности (пси хопатические расстройства) // 1. Александровский Ю.А. ППР, с. 189-215.
20. Якубик А. (Jakubik A.) Истерия / Пер. с польск. – М.: Медицина, 1982. – 344 с.
21. Ясперс К. (Jaspers K.) Общая психопатология / Пер. с нем. – М.: Практика, 1997. - 1056 с.

ÎMBĂTRÂNIREA PIELII. 4. STRESUL OXIDATIV, PEROXIDAREA LIPIDELOR ŞI SISTEMUL ANTIOXIDANT

Tcaei Irina

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”

sectiamed@asm.md Tel.: 069995060

Rezumat

Numeroase studii au demonstrat creşterea stresului oxidativ la persoanele în vârstă. Peroxidarea lipidică reprezintă un set de reacţii complexe enzimatică şi non-enzimatică, care produc o multitudine de compuşi cu diferite funcţii chimice, greutate moleculară, proprietăţi fizico-chimice, reactivitate şi toxicitate. Generarea speciilor reactive de oxigen şi alterarea stării reacţiilor de oxidoreducere sunt aspecte comune biochimice în celulele îmbătrânite. În procesul de îmbătrânire în celule se acumulează produsele de peroxidare lipidică - creşte capacitatea pro-oxidativă şi scade capacitatea antioxidantă.

Cuvintele cheie: îmbătrânirea pielii, stresul oxidativ, peroxidarea lipidilor, sistemul antioxidant.

Резюме: Старение кожи. 4. Окислительный стресс, перекисное окисление липидов и антиоксидантная система

Многочисленные исследования показали увеличение окислительного стресса у пожилых людей. Перекисное окисление липидов представляет собой комплекс ферментативных и неферментативных реакций, который производят множество соединений с различными химическими функциями, молекулярной массой, физико-химическими свойствами, реакционной способностью и токсичностью. Активные формы кислорода и изменения окислительно-восстановительных реакций являются общими биохимическими аспектами старения клеток. В стареющих клетках накапливаются продукты перекисного окисления липидов - увеличивается окислительная и снижается антиоксидантная способность.

Ключевые слова: старение кожи, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система

Summary: Skin ageing. 4. Oxidative stress, lipid peroxidation and antioxidant system

Numerous studies have shown an increase of oxidative stress at older people. Lipid peroxidation presents a complex enzymatic and non-enzymatic reactions that produce many connections with different chemical features, molecular weight, physical-chemical properties, reactivity and toxicity.

Reactive oxygen species and changes in oxidation-reduction reactions are common biochemical aspects of ageing cells. In ageing cells are accumulated lipid peroxidation products - increases oxidative capacity and reduces antioxidant capacity.

Key words : ageing skin oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system

Termenul „stres oxidativ” este frecvent utilizat din anii 1970, dar originile sale conceptuale pot fi urmărite din anii 1950, în perioada studierii efectelor toxice ale radiaţiilor ionizante, radicalilor liberi, efectelor toxice similare ale oxigenului molecular [1] şi contribuţia potenţială a acestor procese la fenomenul de îmbătrânire [2]. Stresul oxidativ este o noţiune folosită pentru descrierea dezechilibrului între producţia SRO şi eliminarea acestora de SAO defensiv în organism [3, 4].

SRO sunt produse de metabolismul normal şi, în funcţie de concentraţie, pot fi benefice sau dăunătoare pentru celule şi ţesuturi. La niveluri scăzute fiziologice, SRO sunt „mesageri ai reacţiilor de oxidoreducere” în semnalizarea intracelulară şi reglementarea excesului SRO, indus de modificarea oxidativă a macromoleculilor celulare, inhibă funcţia proteinelor şi promovează moartea celulelor [5]. Stresul oxidativ este un fenomen asociat cu acţiunea radicalilor liberi şi metaboliţilor reactivi în organism, este o verigă de importanţă primordială în procesul de îmbătrânire, are

un rol central în iniţierea şi transmiterea semnalizării evenimentelor care duc la răspunsul celular ca urmare a RUV. RUV cresc SRO şi SRA şi reduc antioxidanţii enzimatici şi non-enzimatici cutanaţi [6, 7]. Deşi este acceptat, că niveluri reduse de SRO sunt continuu produse în vivo (substanţe secundare ale metabolismului celular normal) şi sunt implicate în procese fiziologice, se acumulează dovezi care confirmă efectele nocive ale concentraţiilor mari de SRO, generate in vitro şi in vivo după iradierea UVA şi UVB a pielii. Concomitent cu absorbţia directă a fotonilor UVB de ADN şi modificările ulterioare structurale, generarea SRO/SRA de UVA şi UVB necesită absorbţia fotonilor de moleculele fotosensibilizatoare endogene (cromofore). Excitat cromoforul reacţionează cu oxigenul, rezultând în generarea SRO, inclusiv superoxidul (O_2^-) şi oxigenul singlet (1O_2). Superoxidul şi oxigenul singlet sunt, de asemenea, produse de neutrofilele care se acumulează în pielea foto-afectată şi contribuie la stare generală pro-oxidantă. SOD converteşte su-

peroxidul în peroxid de hidrogen (H_2O_2). Peroxidul de hidrogen este capabil să traverseze cu ușurință membranele celulare și, în prezența metalului tranzițional (Fe, Cu), generează radicalul hidroxil (OH^\bullet) - radical extrem de toxic. Oxigenul singlet generează o cascadă de radicali liberi de oxigen cu oxidarea acizilor nucleici, proteinelor, lipidelor și, ca rezultat, apar modificări ale foto-îmbătrânirii pielii și cancer cutanat. Ambele, oxigenul singlet și radicalul hidroxil, pot iniția peroxidarea lipidelor membranelor celulare cu producerea carbonililor, consecințele cărora până în prezent sunt insuficient studiate [4, 5, 8, 9, 10].

Printre SRA sunt generate oxidul nitric (NO), dioxidul nitric (NO_2) și anionul de peroxinitrit ($OONO^-$) [8, 11].

Epuizarea protecției antioxidante și/sau creșterea producției SRO pot înclina balanța SRO-SAO și provoacă stres oxidativ cu dezvoltarea POL, leziunilor tisulare și deteriorarea organismului [4, 12]. SRO sunt considerate marcheri primari, iar produsele finale ale POL - mesageri secundari ai stresului oxidativ.

În funcție de tipul de oxidanți, intensitatea și timpul dezechilibrului reacțiilor de oxidoreducere, precum și de tipul de celule, stresul oxidativ participă în reglementarea proceselor importante de modulare a căilor de semnalizare și de sinteză a enzimelor antioxidante, proceselor de reparație, inflamație, apoptoză și proliferare celulară [4].

În anumite circumstanțe, radicalii liberi și metabolii lor reactivi sunt necesari pentru funcționarea corectă a unor sisteme din organism, dar, în cazul producției în cantități mari, aceștia devin dăunători pentru organism [4].

POL este cea mai studiată și biologic relevantă reacție în lanț a radicalilor liberi, care sunt un rezultat natural al metabolismului aerob. POL, concomitent cu stresul oxidativ și leziunile oxidative moleculare, este o cauză importantă de disfuncție tisulară și celulară, cu un rol semnificativ în procesul de îmbătrânire, dezvoltarea majorității stărilor patologice și afecțiunilor determinate de vârstă și de stresul oxidativ (inflamația, ateroscleroza, bolile neurodegenerative și cancerul) [3, 8, 9, 13]. Mitocondriile sunt sursa principală a radicalilor liberi de oxigen și produselor de POL, legate de vârstă [9, 14].

Radicalii liberi provoacă deteriorare oxidativă a lipidelor, proteinelor și acizilor nucleici. SRO atacă/deteriorează toate componentele celulare și, în primul rând, lipidele membranelor. Lipidele (colesterolul, acizii grași polinesaturați), componenta principală a membranelor celulare, situate în imediata apropiere de mitocondrii, sunt ținta principală de atac oxidativ cu formarea și acumularea produselor POL, în special oxisteroli, hidroperoxizi și endoperoxizi [3, 9]. SRO

și produsele POL modifică permeabilitatea și fluiditatea membranei lipidice și deteriorează semnificativ funcția membranei și integritatea celulelor [9, 14]. Alterarea membranei mitocondriilor duce la eliberarea moleculelor inductoare de apoptoză și provoacă alterări funcționale ale proteinelor implicate în sistemul de transport de electroni. Toate aceste modificări conduc la producția și eliberarea crescută a SRO, dereglarea integrității membranei celulare și moartea celulelor [5, 15].

Rezultatele primelor studii privind nivelul metabolizilor POL în timpul îmbătrânirii erau contradictorii. Acest fapt este determinat de lipsa unei metode simple, exacte și reproductibile pentru măsurarea metabolizilor POL în serul sanguin sau în țesuturi, chiar în pofida studierii acestui proces de biochimisti o perioadă de peste 60 de ani. În literatura de specialitate există o multitudine de studii care au investigat concentrația diferitor produși de POL și activitatea antioxidantă enzimatică în diferite țesuturi la om și organisme model [9, 16].

Produsele primare ale POL (oxisterolii, hidroperoxizii și endoperoxizii) sunt substanțe instabile și, prin fragmentare, produc o gamă largă de compuși intermediari - carbonili - mai stabili și extrem de reactivi: α , β -aldehide nesaturate (HNE și acroleina), dialdehide (dialdehida malonică și glioxal), cheto-aldehide (4-oxo-trans-2-nonenal și isochetale) [4, 8, 9, 12, 14, 17]. Aceste substanțe sunt responsabile pentru modificarea macromoleculelor, proces frecvent numit stres oxidativ [1, 3].

În scopul combaterii efectelor nocive ale radicalilor liberi, celulele posedă un SAO complex care include antioxidanți exogeni și enzime antioxidante endogene (SOD, GR, GST și catalaza) [4].

Protecția organismului de radicalii liberi și metabolii lor reactivi este organizată în trei niveluri:

1) Sistem de prevenire a creării radicalilor liberi (inhibitorii enzimelor catalizatoare a creării radicalilor liberi): xantin-oxidaza de producere a superoxidului, care poate fi inhibată cu alopurinol, chelatizarea agenților de capturare a ionilor metalelor de tranziție și eliminarea activității lor catalitice în timpul producției radicalilor liberi.

2) Când sistemul primar de protecție este insuficient, iar radicalii liberi și metabolii lor reactivi au fost formați, intră în acțiune antioxidanții (enzimatici și non-enzimatici), care elimină reactivitatea mare a radicalilor liberi prin transformarea acestora în metabolii non-radicali și non-toxici, prevenind, astfel, oxidarea moleculelor biologice importante.

3) În cazul insuficienței protecției organismului și la acest nivel, sistemele de regenerare recunosc moleculele deteriorate și le descompun: proteinazele

pentru proteinele oxidativ modificate, lipazele pentru lipidele oxidativ deteriorate, sistemele de regenerare a ADN-ului pentru ADN-ul modificat [4].

Pentru a preveni deteriorarea din SRO și producții POL, celulele posedă mai multe enzime antioxidante, (SOD, GP, GST și catalaza), care, cooperând cu alte molecule și substanțe non-enzimatice, limitează acești metaboliți, ameliorează SAO defensiv și previn daunele oxidative la om [1, 18, 19] și în experimente pe șobolani [20, 21].

SOD catalizează reducerea anionului superoxid în peroxid de hidrogen, care este ulterior dezactivat în apă și oxigen de catalază și GP atât la nivel intracelular, cât și la nivel extracelular [1, 3, 14, 18]. Oligoelementele (Cu, Se, Mn și Zn) sunt componente esențiale endogene de protecție antioxidantă enzimatică și parte componentă a enzimelor antioxidante situate în citosol, mitocondrii sau plasmă. Sunt identificate trei izoforme de SOD [1, 18, 19], inclusiv și în piele [22]: două cu Cu și Zn, localizate în citoplasmă (CuZn-SOD, SOD₁) sau extracelular (EC-SOD, SOD₃). O izoenzimă, cu Mn ca cofactor, este localizată în mitocondrii (Mn-SOD, SOD₂). Metalele de tranziție Cu și Fe sunt componente esențiale ale catalazei, iar Se - o componentă constitutivă a GP [1, 18, 19, 22].

HPL sunt principalele produse ale POL. Au fost depistate circa 120-150 tipuri de HPL [8]. HNE este cea mai importantă aldehydă, extrem de reactivă și deosebit de toxică, produsă de oxidarea acizilor grași polinesaturați (ω -6 lanțuri polinesaturate). Acest metabolit al POL este și cel mai intens studiat [3, 17], inclusiv și în piele [23].

HNE este rapid degradat prin trei reacții principale: reducerea cu alcool dehidrogenaze, oxidarea cu dehidrogenaza aldehydă sau conjugarea cu glutatation, catalizată de GST. Cea mai mare parte a HNE este metabolizată prin intermediul conjugării cu glutatation [3].

Deși rezultatele sunt contradictorii [9, 24], în general s-a constatat o creștere a produselor de POL concomitent cu vârsta și în multe afecțiuni legate de vârstă (de exemplu, boala Alzheimer), în sindromul metabolic și obezitate [9, 25, 26]. Modificările markerilor de stres oxidativ în sânge uman și organisme model includ creșterea valorilor plasmatice ale dialdehydidei malonice, HNE și glutatationului disulfid, reducerea glutatationului redus eritrocitar și a activității enzimelor antioxidante sangvine (SOD, GP, GST și catalaza) [8, 9, 25, 27].

Capacitatea antioxidantă totală a plasmei sangvine umane crește cu vârsta în unele studii și scade în alte studii [25]. Modificările legate de vârstă în activitatea SOD sunt, de asemenea, controversate [18, 29]: a fost constatată activitate eritrocitară mai mare ca răspuns

adaptiv la stres oxidativ legat de vârstă [18], mai mică [29, 30] sau lipsa modificărilor [26, 28]. Reducerea activității SOD cu vârsta este determinată, probabil, de cererea redusă pentru enzimă la rata metabolică scăzută și consumul de oxigen mai mic [30].

Glutatationul este cel mai abundent tiol intracelular, prezent în celulele umane în concentrații de 1-10 mM. Glutatationul redus este o formă biologic activă, oxidat la glutatation disulfid și distribuit intra- și extracelular [3, 8, 25]. În mod direct sau indirect, glutatationul are un rol-cheie în multe funcții fiziologice, inclusiv protecție antioxidantă, depozitarea și transportul cisteinei, sinteza și degradarea proteinelor, transportul aminoacizilor, reglementarea enzimelor, sinteza deoxiribonucleotidelor (precursorii ADN-ului), detoxificarea xenobioticelor și substanțelor electrofile, reglementarea metabolismului prostaglandinelor, menținerea homeostaziei reacțiilor de oxidoreducere și reglementarea proliferării și funcției imunitare celulare. Glutatationul este un important antioxidant, care elimină SRO direct sau enzimatic cu ajutorul GP și GST [8, 31].

GST sunt o familie de enzime multifuncționale (citosolice, mitocondriale și microzomale), care catalizează conjugarea tripeptidelor (glutatation intracelular redus) cu metaboliți secundari în timpul stresului oxidativ: xenobioticele electrofile (bromobenzene, acetaminofen), α,β -aldehydide nesaturate endogene și HPL (inclusiv, HNE), pentru formarea compușilor netoxici [14, 31].

Glutatationul, utilizând enzime (GP și GST) și Se pentru activitatea catalitică, se conjugă și îndepartează HPL, în primul rând, HNE. Această conjugare are loc în cele mai multe celule și țesuturi, dar ficatul este cel mai eficient. Reacția poate să apară spontan, dar este de câteva sute de ori mai rapidă atunci când este catalizată de GST [8, 14, 31, 32, 33].

GP, situată intracelular în citosol și matricea mitocondrială a celulei, catalizează reducerea peroxidului de hidrogen în alcoolii coresponzatori și detoxifică SRO. Activitatea GP în funcție de vârstă este, de asemenea, contradictorie - fără efect, activitate crescută sau redusă [18, 30].

Activitatea GR în unele studii scade cu vârsta [29], iar în altele crește la persoanele cu cele mai bune capacități funcționale. Majorarea activității GR cu vârsta este determinată, probabil, de supraviețuirea selectivă mai bună a acestor persoane. Însă, rolul GR în prevenirea bolilor și ca predictor a longevității merită să fie explorat în continuare [30].

Discrepanțele observate în diferite studii privind activitatea enzimelor antioxidante se pot datora mai multor factori: a) diferențele de gen pot fi legate cu diferite obiceiurile dietetice între bărbați și femei, b)

dimensiunea relativ mică a eșantionului poate fi un aspect critic în determinarea semnificației statistice a diferențelor observate, c) nici un studiu nu a utilizat eșantioane aleatorii ale populației, nu a studiat rolul fundalului genetic, obiceiurilor alimentare și consumului de micronutrienți [18].

Studiul implicării reacției de POL în acumularea fibrelor elastice modificate în elastoza actinică, a constat o asociere a HNE și acroleinei cu elastoza pielii umane: acroleina/elastina și HNE/elastina au fost colocalizate în elastoza actinică. Cu toate acestea, interacțiunea HNE și acroleinei cu proteinele matriceale extracelulare, cum ar fi elastina și colagenul, rămâne neclară. Elastina, una din proteinele matricei extracelulare, se acumulează în zonele pozitive pentru HNE ale pielii umane foto-afectate [34]. Epiderma pielii conține un SAO defensiv enzimatic complex, care limitează prejudiciile celulare induse de SRO. Acest sistem include enzimele antioxidante care acționează direct la detoxifierea SRO (de exemplu, SOD), două mecanisme pentru fixarea și eliminarea SRO (enzima catalaza și glutatationul) și întrerupătoarele reacțiilor radicale în lanț (antioxidanții cu greutate moleculară mică) [35]. Produsele hemoxigenazei, inclusiv monoxidul de carbon, bilirubina și biliverdina, elimină SRO, inhibând astfel POL [36].

SRO pot fi generate în piele nu numai prin metabolismul oxidativ sau inflamație, dar, de asemenea, din surse exogene, cum ar fi RUV, ozonul și poluarea aerului. Dintre acestea, RUV este factorul cel mai important pentru generarea SRO în piele [22].

O singură expunere la iradiere cu o doză mică sau moderată de UVB, combinată cu UVA, scade inițial activitatea GP, SOD₂ și catalazei în cultura de fibroblaști umani dermici normali. Însă, în termen de cinci zile de la iradiere, activitatea enzimelor revine la nivelul de până la iradiere (catalaza), sunt direct induse ușor (SOD₁, GP) sau substanțial (SOD₂) peste nivelul bazal. O doză de RUV mai mare modulează detectabil nivelul mARN al SOD₁, SOD₂ și catalazei, deși cu o întârziere de aproximativ 48 de ore după iradierea UVB [37].

Aceste rezultate indică că efectele unei singure doze fiziologice de iradiere solară simulată persistă, cel puțin, câteva zile și sugerează că celulele pielii se pregătesc pentru o expunere ulterioară la iradiații dăunătoare prin suprareglarea SAO defensiv, în special, SOD₂ mitocondriale [37].

Există mai multe rapoarte cu privire la rolurile SOD, Cu/Zn-SOD și Mn-SOD în celulele pielii - keratinocite și fibroblaștii dermici. CE-SOD este din belșug situată în epidermă și în dermă, dar expresia genelor mARN CE-SOD este semnificativ (de circa 7 ori) mai abundentă în dermă, decât în epidermă. După iradiere UV, expresia genelor mARN a celor trei SOD

sunt induse diferit în funcție de tipul și doza de iradiere UV. Nivelul expresiei mARN CE-SOD crește relativ mai târziu, decât cel al Cu/Zn-SOD și Mn-SOD. Nivelul mARN CE-SOD este semnificativ mai mare la 6 și 48 ore după iradierea UVA. Iradierea UVB crește nivelul de expresie mARN CE-SOD cu maximum la 48 de ore. Acest fapt sugerează că CE-SOD participă în majoritatea SAO din piele și are un rol defensiv, diferit de Cu/Zn-SOD și Mn-SOD, împotriva prejudiciilor pielii UV-induse. Nivelul mARN Mn-SOD crește mai devreme, comparativ cu Cu/Zn-SOD și CE-SOD după iradierea cu UVA, iar nivelul mARN Cu/Zn-SOD crește mai devreme, comparativ cu Mn-SOD și CE-SOD după iradierea cu UVB. Adică, CE-SOD nu este reglementată într-o fază timpurie a mecanismului de apărare după iradierea UV, dar ar putea fi reglementată prin eliberarea citochinelor și nu a SRO UV-induse [22].

Catalaza are un caracter de diferențiere epidermică și este exprimată, în principal, în citoplasma celulelor din stratul granulos. Expunerea unică și multiplă a pielii la UVB reduce semnificativ activitatea catalazei [38, 39]. O expunere unică a pielii umane la doze mari de iradiere UVB (4 doze de eritem minimal) cresc activitatea catalazei, scad activitatea GP și nivelul total de glutatation în pielea umană [40].

Cu toate acestea, Mn-SOD, Cu/Zn-SOD și catalaza au fost observate atât în epiderma protejată, cât și în epiderma expusă la soare. Aceste diferențe pot fi atribuite timpului de expunere (acut sau cronic) la RUV [23].

Așadar, numeroase studii au demonstrat creșterea stresului oxidativ la persoanele în vârstă, contribuția acestui proces la îmbătrânire accelerată și incidența sporită a bolilor oxidative (inflamația, ateroscleroza, bolile neurodegenerative și cancerul). POL reprezintă un set de reacții complexe enzimatic și non-enzimatic, care produc o multitudine de compuși cu diferite funcții chimice, greutate moleculară, proprietăți fizico-chimice, reactivitate și toxicitate. Generarea SRO și alterarea stării reacțiilor de oxidoreducere sunt aspecte comune biochimice în celulele îmbătrânite. În procesul de îmbătrânire la om și alte organisme se acumulează produsele POL - crește capacitatea prooxidativă și scade capacitatea antioxidantă (SOD, GP, GR și activitatea antioxidantă totală).

Lipofuscina, cunoscută și sub numele de „pigment de vârstă”, este un produs final al oxidării care nu are o influență semnificativă asupra activității celulare, reprezintă un material non-biodegradabil, compus din proteine oxidativ modificate și reziduuri de degradare a lipidelor care se acumulează și se oxidează în lizozomi. Depozitele de lipofuscina cresc treptat, ocupând o porțiune lizozomală tot mai extinsă a [41].

Lizozomii, încărcăți cu lipofuscina, primesc constant enzime noi hidrolitice din complexul Golgi, dar aceste enzime sunt inutile și risipite în zadar, deoarece degradarea pigmentului este imposibilă. Astfel, cele mai multe enzime lizozomale în celulele îmbătrânite sunt produse inutil, iar celulele au o capacitate limitată de a produce enzime lizozomale și acționează ca rezervoare pentru enzimele nou-sintetizate, care nu sunt funcționale [41]. Capacitatea diminuată de degradare a resturilor auto-fagocitate, la rândul lor, promovează scăderea producției de energie, generarea SRO și accelerarea formării lipofuscinei din acest material. SRO pun în pericol stabilitatea membranei lizozomale și induc scurgeri în citosol a enzimelor lizozomale litice. Eliberarea moderată a enzimelor lizozomale induce apoptoza celulelor [41].

Leziunile și disfuncțiile mitocondriale și lizozomale au un rol central în procesul de îmbătrânire a celulelor, precum și în procesul de îmbătrânire a întregului organism. Mitocondriile sunt principala sursă de formare a SRO și obiectul principal pentru atacul radicalilor liberi. Mitocondriile îmbătrânite și defectate sunt adesea extinse, nu pot fi eficient auto-fagocitate și se acumulează în celulele îmbătrânite. Componentele macromoleculare ale mitocondriilor auto-fagocitate și alte structuri celulare sunt modificate prin oxidare în lizozomi și formează materialul non-biodegradabil lipofuscina. Modificările de vârstă mitocondriale și lizozomale se pot amplifica reciproc, în cele din urmă determinând disfuncție profundă și moartea celulelor [41].

Așadar, activitatea enzimelor lizozomale scade cu vârsta, fapt care corespunde cu reducerea intensității degradării proteinelor cu îmbătrânirea. Expunerea cronică a celulelor la stresul oxidativ provoacă acumularea materialului non-biodegradabil în lizozomi cu diminuarea activității lizozomale.

Bibliografie

- Hybertson B., Gao B., Bose S. et al. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol. Aspects Med.* 2011, vol. 32, no. 4-6, p. 234-246.
- Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009. *Biogerontology.* 2009, vol. 10, no. 6, p. 773-781.
- Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol.* 2012, vol. 2012, no. 137289.
- Durackova Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiol. Res.* 2010, vol. 59, no. 4, p. 459-469.
- Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2010, vol. 48, no. 6, p. 749-762.
- Baier J., Maisch T., Maier M. et al. Direct detection of singlet oxygen generated by UVA irradiation in human cells and skin. *J. Invest. Dermatol.* 2007, vol. 127, no. 6, p. 1498-1506.
- Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *J. Dermatol. Sci.* 2001, vol. 27, suppl. 1, p.S1-S4.
- Gueraud F., Atalay M., Bresgen N. et al. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free Radic. Res.* 2010, vol. 44, no. 10, p. 1098-1124.
- Negre-Salvayre A., Auge N., Ayala V. et al. Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radic. Res.* 2010, vol. 44, no. 10, p. 1125-1171.
- Terman A., Kurz T., Navratil M. et al. Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxid. Redox. Signal.* 2010, vol. 12, no. 4, p. 503-535.
- Svobodova A., Vostalova J. Solar radiation induced skin damage: review of protective and preventive options. *Int. J. Radiat. Biol.* 2010, vol. 86, no. 12, p. 999-1030.
- Halliwell B., Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993, vol. 57(suppl. 5), p. 715S-724S.
- Baraibar M., Liu L., Ahmed E. et al. Protein oxidative damage at the crossroads of cellular senescence, aging, and age-related diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012, vol. 2012, no. 919832.
- Anderson E.J., Katunga L.A., Willis M.S. Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012, vol. 39, no. 2, p. 179-193.
- Avery S.V. Molecular targets of oxidative stress. *Biochem. J.* 2011, vol. 434, no. 2, p. 201-210.
- Rho K.A., Kim M.K. Effects of different grape formulations on antioxidative capacity, lipid peroxidation and oxidative DNA damage in aged rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2006, vol. 52, no. 1, p. 33-46.
- Sayre L., Lin D., Yuan Q. et al. Protein adducts generated from products of lipid oxidation: focus on HNE and one. *Drug. Metab. Rev.* 2006, vol. 38, no. 4, p. 651-675.
- Mariani E., Cornacchiola V., Polidori M. et al. Antioxidant enzyme activities in healthy old subjects: influence of age, gender and zinc status: results from the Zincage Project. *Biogerontology.* 2006, vol. 7, no. 5-6, p. 391-398.
- Augustyniak A., Skrzydlewska E. Antioxidative abilities during aging. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* 2004, vol. 58, p. 194-201.
- Wu J.L., Wu Q.P., Yang X.F. et al. L-malate reverses oxidative stress and antioxidative defenses in liver and heart of aged rats. *Physiol. Res.* 2008, vol. 57, no. 2, p. 261-268.
- Bai X., Ma Y., Ding R. et al. miR-335 and miR-34a Promote renal senescence by suppressing mitochondrial antioxidative enzymes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, vol. 22, no. 7, p. 1252-1261.
- Choung B.Y., Byun S.J., Suh J.G. et al. Extracellular superoxide dismutase tissue distribution and the patterns of superoxide dismutase mRNA expression following ultraviolet irradiation on mouse skin. *Exp. Dermatol.* 2004, vol. 13, no. 11, p. 691-699.
- Akasaka E., Takekoshi S., Horikoshi Y. et al. Pro-

tein oxidative damage and heme oxygenase in sunlight-exposed human skin: roles of MAPK responses to oxidative stress. *J. Exp. Clin. Med.* 2010, vol. 35, no. 4, p. 152-164.

24. Suzuki M., Willcox D., Rosenbaum M. et al. Oxidative stress and longevity in okinawa: an investigation of blood lipid peroxidation and tocopherol in okinawan centenarians. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2010, vol. 2010, no. 380460.

25. Gil L., Siems W., Mazurek B. et al. Age-associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes. *Free Radic. Res.* 2006, vol. 40, no. 5, p. 495-505.

26. Mendoza-Nunez V., Ruiz-Ramos M., Sanchez-Rodriguez M. et al. Aging-related oxidative stress in healthy humans. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2007, vol. 213, no. 3, p. 261-268.

27. Ozbay B., Dulger H. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise, and smoking. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2002, vol. 197, no. 2, p. 119-124.

28. Andriollo-Sanchez M., Hininger-Favier I., Meunier N. et al. Age-related oxidative stress and antioxidant parameters in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005, vol. 59, suppl. 2, p. S58-S62.

29. Andersen H., Nielsen J., Nielsen F. et al. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clin. Chem.* 1997, vol. 43, no. 4, p. 562-568.

30. Andersen H., Jeune B., Nybo H. et al. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians. *Age Ageing.* 1998, vol. 27, no. 5, p. 643-648.

31. Forman H., Zhang H., Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol. Aspects Med.* 2009, vol. 30, no. 1-2, p. 1-12.

32. Balogh L.M., Roberts A.G., Shireman L.M. et al. The stereochemical course of 4-hydroxy-2-nonenal meta-

bolism by glutathione S-transferases. *J. Biol. Chem.* 2008, vol. 283, no. 24, p. 16702-16710.

33. Balogh L., Le Trong I., Kripps K. et al. Substrate specificity combined with stereopromiscuity in glutathione transferase A4-4-dependent metabolism of 4-hydroxynonenal. *Biochemistry.* 2010, vol. 49, no. 7, p. 1541-1548.

34. Tanaka N., Tajima S., Ishibashi A. et al. Immunohistochemical detection of lipid peroxidation products, protein-bound acrolein and 4-hydroxynonenal protein adducts, in actinic elastosis of photodamaged skin. *Arch. Dermatol. Res.* 2001, vol. 293, no. 7, p. 363-367.

35. Darr D., Fridovich I. Free radicals in cutaneous biology. *J. Invest. Dermatol.* 1994, vol. 102, no. 5, p. 671-675.

36. Abraham N., Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase. *Pharmacol. Rev.* 2008, vol. 60, no. 1, p. 79-127.

37. Leccia M., Yaar M., Allen N. et al. Solar simulated irradiation modulates gene expression and activity of antioxidant enzymes in cultured human dermal fibroblasts. *Exp. Dermatol.* 2001, vol. 10, no. 4, p. 272-279.

38. Muramatsu S., Suga Y., Mizuno Y. et al. Differentiation-specific localization of catalase and hydrogen peroxide, and their alterations in rat skin exposed to ultraviolet B rays. *J. Dermatol. Sci.* 2005, vol. 37, no. 3, p. 151-158.

39. Vayalil P.K., Elmets C.A., Katiyar S.K. Treatment of green tea polyphenols in hydrophilic cream prevents UVB-induced oxidation of lipids and proteins, depletion of antioxidant enzymes and phosphorylation of MAPK proteins in SKH-1 hairless mouse skin. *Carcinogenesis.* 2003, vol. 24, no. 5, p. 927-936.

40. Katiyar S., Afaq F., Perez A. et al. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate treatment of human skin inhibits ultraviolet radiation-induced oxidative stress. *Carcinogenesis.* 2001, vol. 22, no. 2, p. 287-294.

41. Brunk U., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *Eur. J. Biochem.* 2002, vol. 269, no. 8, p. 1996-2002.

ÎMBĂTRÂNIREA PIELII. 3. PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL

Tcaci Irina

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

sectiamed@asm.md Tel.: 069995060

Rezumat

Strategiile de prevenire și tratament a pielii îmbătrânite sunt: 1) prevenirea primară (foto-protecția) reduce factorii de risc până la apariția bolii, 2) prevenirea secundară (administrarea acidului retinoic, antioxidanților, estrogenilor, factorilor de creștere, citochinelor etc.) atenuează condițiile și 3) prevenirea terțiară (descumare chimică, microdermabrazii, resurfactare cu laser, administrarea toxinei botulinice, augmentarea țesuturilor moi etc.) tratează boala existentă simptomatic de foto-afectare moderat-severă, ameliorând efectele sau reținând progresarea bolii.

Cuvintele-cheie: mbătrânirea pielii, profilaxia primară, secundară, terțiară, tratamentul

Резюме: Старение кожи. 3. Профилактика и лечение

Стратегии профилактики и лечения старения кожи являются: 1) первичная профилактика (фото-защита) для уменьшения факторов риска до появления заболевания; 2) вторичная профилактика (лечение ретиновой

кислотой, антиоксидантами, эстрогеном, факторами роста, цитокинами) для уменьшения условий и 3) третичная профилактика (химический пилинг, микродермабразия, лазерная косметология, применение ботулинического токсина и филлеров мягких тканей) для лечения умеренных и тяжелых фото-повреждений, что улучшает или предотвращает прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: старение кожи, первичная, вторичная, третичная, профилактика, лечение.

Summary: The ageing of the skin. 3. Prevention and Treatment

Strategies for prevention and treatment of ageing skin are: 1) primary prevention (photo-protection) to reduce the risk of the disease, and 2) secondary prevention (treatment with retinoic acid, antioxidants, estrogen, growth factors, cytokines) to reduce the conditions and 3) tertiary prevention (chemical peels, microdermabrasy, laser cosmetology usage of botulinum toxin and soft tissue fillers) for the treatment of moderate and severe photo-damage, which improves or prevent disease progression.

Key words: ageing skin, primary, secondary, tertiary prevention, treatment

Strategiile de prevenire și tratament a pielii îmbătrânite sunt divizate în trei grupuri generale: 1) prevenirea primară (foto-protecția) reduce factorii de risc până la apariția bolii, 2) prevenirea secundară (administrarea acidului retinoic, antioxidanților, estrogenilor, factorilor de creștere, citochinelor) atenuază condițiile și 3) prevenirea terțiară (descumare chimică, microdermabrazie, resurfactare cu laser, administrarea toxinei botulinice, augmentarea țesuturilor moi) tratează boala existentă simptomatică de foto-afectare moderat-severă, ameliorând efectele sau reținând progresarea bolii [1].

Deși există mai multe tratamente disponibile pentru pielea îmbătrânită, foto-protecția (prevenirea îmbătrânirii extrinseci) rămâne cea mai bună abordare. Foto-protecția se referă la măsurile pentru protejarea pielii de razele ultraviolete (RUV) și este realizată prin aplicarea produselor de protecție solară, utilizarea îmbrăcămintei de protecție și evitarea soarelui [2, 3].

Sistemele endogene cutanate de protecție împotriva efectelor nocive ale RUV solare includ *sinteza de pigment a pielii (melanogeneza), îngroșarea pielii și rețeaua complexă enzimatică și non-enzimatică antioxidantă* [1, 2, 4].

Unul dintre primele evenimente ca răspuns la RUV este intensificarea culorii pielii prin două mecanisme distincte, influențate de factori genetici: întunecarea imediată a pigmentului (oxidarea melaninei pre-existente) și bronzarea tardivă (sinteza melaninei noi) [2]. Foto-protecția este determinată de posibilitatea melaninei de a absorbi direct fotonii RUV, disipa energia dăunătoare sub formă de căldură și absorbi speciile reactive ale oxigenului (SRO), generate de interacțiunea fotonilor RUV cu lipidele și alte molecule cu provocarea daunelor oxidative [5].

Iradieră solară repetată a pielii contribuie la îngroșarea epidermică. Creșterea proliferării și diferențierii celulare mărește grosimea epidermei, mai exact a stratului cornos, care rezultă în formarea unei bariere compacte de proteine - un scut protector, capabil să reflecte și să absoarbă fotonii luminii solare [2].

Antioxidanții sunt molecule care reduc în piele SRO, generate de efectele RUV. Sistemul de apărare antioxidant al pielii este compus din două grupuri mari (enzimele antioxidante și antioxidanții non-enzimatici sau antioxidanții cu greutate moleculară mică), care neutralizează SRO înainte de producerea modificărilor oxidative în țesuturi [1, 2, 6]. Enzimele antioxidante includ superoxid dismutaza, catalaza, glutatión peroxidaza și unele enzime de suport (glucoza 6-fosfat dehidrogenaza și glutatión reductaza) [1, 2, 4]. Antioxidanții cu greutate moleculară mică (α -tocoferol sau vitamina E, ubiquinol-10 sau Coenzima Q₁₀, acidul ascorbic sau vitamina C, glutatión, acidul uric, acidul lipoic etc.) previn efectele oxidative prin interacțiune directă (donarea unui electron radicalilor de oxigen) și indirectă (chelatarea metalelor de tranziție și reținerea participării acestora în reacții mediate de metal) [1, 2, 4, 6].

Doar o substanță - acidul retinoic - a fost studiat extensiv și documentat ca eficace în tratamentul foto-îmbătrânirii. Acidul retinoic reprezintă o familie din mai mulți compuși, inclusiv vitamina A (all-trans-retinol) și derivații naturali și sintetici, cunoscuți sub numele de retinoizi. Retinoizii locali disponibili, derivați ai vitaminei A, sunt tretinoina (Retin-A®), adapalene (Diferen®) și tazarotene (Tazorac®), Retinolul® și Retinolul A® [3, 7, 8].

Numeroase studii controlate au demonstrat evident că aplicarea topică o dată pe zi a tretinoinei de 0,05% (acid all-trans retinoic) și isotretinoinei (13-cis-retinoic acid) sunt eficiente în tratamentul manifestărilor clinice ale pielii foto-afectate (riduri fine și grosiere, rugozitate, pistrui și pigmentare) [8, 9, 10]. Un studiu de amploare, dublu-orb, controlat cu placebo, prin administrarea timp de 6 luni a cremei emoliente de tretinoin de 0,05% (Renova, Retinova), a redus ridurile fine și rugozitatea pielii, a produs modificări benefice histologice. Continuarea tratamentului pentru încă 6 luni a produs ameliorări suplimentare clinice, dar modificările histologice observate în epidermă (cu excepția conținutului de melanină) au

regresat, comparativ cu valoarea inițială. S-a determinat și **persistența semnelor de normalizare tisulară**, inclusiv depunere de colagen nou în derma papilară și dovezi ultrastructurale de reconstrucție dermică cu ameliorarea JDE și corecția degenerării cheratinocitelor [10].

Fisher și colaboratorii au demonstrat că tratamentul pielii umane cu acid retinoic (tretinoin) de 0,1%, până la expunerea la RUV, inhibă cu 70-80% inducerea metaloproteinazelor matriceale (MMP) în țesutul conjunctiv și straturile exterioare ale pielii (epidermă și dermă) iradiate. Acidul retinoic, prin inhibarea inducției proteinei c-Jun, suprimă activarea activatorului proteinei-1 UV-indusă, care reglementează MMP ce degradează matricea în pielea umană [11].

Așadar, acidul retinoic și analogii săi oferă ameliorări ale pielii îmbătrânite intrinsec și extrinsec, determinate de regresia manifestărilor histologice și biologice. Ameliorarea aspectului pielii foto-îmbătrânite este asociată cu inhibarea inducției MMP din pielea umană (colagenaza, gelatinaza 92-kDa și stromelizina) și cu sinteza procolagenului I și III la niveluri apropiate de cele din pielea neexpusă la soare. Aceste două mecanisme reduc degradarea colagenului și restabilesc, prin reînnoirea sintezei, unele fibre de colagen.

Există un interes mare în utilizarea antioxidanților, atât ingerabilă, cât și locală, pentru a combate îmbătrânirea pielii. Studiile demonstrează că antioxidanții pot exercita un efect anti-îmbătrânire prin prevenirea și chiar inversarea daunelor solare [12]. Aplicarea locală a antioxidanților poate compensa deficiențele în capacitatea de apărare antioxidantă la suprafața pielii, contribuind la protecția optimă a pielii împotriva acumulării efectelor oxidative [2, 3], iar efectul administrării combinate a antioxidanților este sinergic [13].

Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat a evaluat efectul unei combinații de antioxidanți, administrați per os, la femei cu foto-daune ușoare-moderate timp de peste 20 de săptămâni. Ingredientele active includeau vitamina A, vitamina C, vitamina E, seleniu, extract de rodie, quercetin, extract de ceai verde, coenzima Q₁₀, amestec de tocoferoli, epigalocatechin-3-galat, luteină, licopen și zeaxan-subțire. Ingestia acestei combinații de antioxidanți a contribuit la creșterea sinergică a protecției cutanate [13].

Rezultatele studiilor de estimare a efectelor cutanate ale substituției hormonale sunt inconsistente. Cu toate acestea, mai multe studii au determinat eficiența tratamentului de substituție hormonală sau de aplicare topică a hormonilor (estrogeni, progestageni), care ameliorează semnificativ efectele de deficit hormonal și parametri implicați în procesul de îmbătrânire a

pielii (hidratare, elasticitate, vascularizație și grosime a pielii), previne și ameliorează ridurile [1, 3, 14].

Resurfactarea *ablativă cu laser* este considerată „standardul de aur” pentru ameliorarea caracteristicilor clinice ale îmbătrânirii pielii și, în general, se referă la tratamentul cu laser CO₂, atât în monoterapie, cât și în combinație cu alte tipuri de tratamente sau cu alte tipuri de lasere în aceeași sesiune de tratament [9].

Metoda regenerează atât epiderma, cât și derma, îmbunătățește aspectul și sănătatea pielii îmbătrânite [15], ameliorează fin unele riduri grosiere, dispigmentarea, cearcănele și, în general, textura pielii. Procedura evaporează epiderma și porțiuni din derma papilară cu apariția neocolagenezei [16] și creșterea semnificativă a producției de procolagen I și III [17]. Modificările biochimice după resurfactarea cu laser CO₂ reprezintă o vindecare a plăgilor bine organizată și foarte reproductibilă ca răspuns la modificările marcate în structura pielii [17].

Tratamentele tradiționale: descumare chimică, dermabraziune, microdermabraziune, resurfactare cu laser ablativ CO₂ sau laser Er:YAG - se bazează pe îndepărtarea epidermei, lezarea dermei, producția ulterioară de colagen și remodelarea matricei extracelulare dermice. Deși sunt eficiente și rămân „standardul de aur” pentru întinerirea pielii foto-afectate, aceste metode de tratament sunt asociate cu efecte secundare semnificative, distrug epiderma și provoacă o rană dermică, sunt asociate cu o perioadă de recuperare îndelungată, cu efecte secundare nedorite și cu risc sporit de complicații grave (cicatrici, infecții și dispigmentare) [18, 19].

Pentru o lungă perioadă de timp, tratamentul foto-îmbătrânirii pielii și inversarea semnelor de îmbătrânire a fost axat pe tehnici de resurfactare laser ablativă, care au rezultate impresionante. În ultimii ani, interesul în tratamentele ablativă a dispărut și întinerirea *non-ablativă* a pielii a devenit o alternativă atrăgătoare. Multe tehnologii non-ablativă și non-invasive cu laser sunt bazate pe 1) laser infraroșu, ținta căruia este derma, care induce neocolageneza și reduce, astfel, ridurile, 2) lumină pulsată intensă (terapie foto-dinamică), ținta căreia este pigmentul și vasele sangvine, care ameliorează discromia, eritemul și teleangiectazia, și sistemele de radiofrecvențe - energia radiației electromagnetice, ținta principală este laxitatea (relaxarea) tisulară [18, 19].

Aceste metode au fost utilizate pentru tratamentul ridurilor faciale cu diferite rezultatele clinice, diferit grad de ameliorare a tuturor aspectelor de foto-îmbătrânire și de satisfacție a pacienților [18]. Procedurile sunt destinate limitării selective a leziunilor termice nespecifice controlate ale dermei papilare și dermei

reticulare superioare, care conduc la activarea fibroblaștilor și sinteza collagenului nou și a materialelor matricei extracelulare. Epiderma, protejată prin răcire locală înainte, în timpul și/sau după iradierea cu laser, nu este afectată [20].

Mai multe studii, inclusiv studii controlate prospective, care au utilizat evaluări fotografice și măsurători obiective (dispozitive PRIMOS și analiza histologică), au arătat rezultate favorabile. Efectul dorit dermic este realizat prin efect moderat epidermic, schimbări semnificative histologice și topografice cantitative, morbiditate minimă, minimizarea riscurilor chirurgicale, risc scăzut de complicații, eliminarea perioadei de recuperare postoperatorii și rezultate convingătoare privind satisfacția pacientului [20]. Totuși, aceste proceduri au o capacitate minimă de remodelare a matricei extracelulare dermice, iar răspunsurile variază foarte mult în rândul pacienților [21].

Așadar, resurfactarea cutanată cu laser a evoluat rapid în ultimele 2 decenii: de la lasere ablativă, inclusiv CO₂ și Er:YAG, la sistemele non-ablativă cu laser, lumină pulsată intensă, sisteme cu radiofrecvențe și, cel mai recent, resurfactarea cu laser fracționat [18].

Toxina botulinică A purificată (Botox®) este o neurotoxină folosită pentru a paraliza diverse grupuri musculare ale feței în scopul ameliorării cosmetice a ridurilor. Injectarea preparatului Botox® este ușoară, una dintre cele mai populare proceduri estetice, cel mai frecvent și sigur remediu utilizat pentru tratamentul ridurilor glabulare, frontale și perioculare cu complicații locale rare și reversibile [3, 7].

Fillerii țesuturilor moi (to fill - a umple) sunt un grup de substanțe vâsco-elastice care produc expansiunea de volum în dermă, atenuând ridurile și faldurile cauzate de îmbătrânire și ameliorând conturul facial. Majoritatea fillerilor (în funcție de compoziție) au și un efect de întinerire a pielii prin stimularea sintezei de collagen datorită ingredientelor care le conțin [22].

De-a lungul ultimelor două decenii, augmentarea țesuturilor moi cu fillerii injectabili a devenit segmentul de medicină estetică cu cea mai rapidă creștere și o abordare clinică standard pentru corecțiile îmbătrânirii pielii. Actualmente, pe piața mondială există peste 150 de fillerii injectabili, dar sunt aprobate doar circa 12. Substanțele utilizate cu succes în întinerirea cutanată, augmentarea și biostimularea non-chirurgicală a țesuturilor moi sunt acidul hialuronic, hidroxilapatitul de calciu (Radiesse®), poli-L-acidul lactic (Sculptra™), polimetilmetacrilatul (Artefill™), siliconul (Silikon 1000™), țesutul adipos autolog (din abdomen sau coapsă), collagenul bovin (Zyderm, Zyplast), cultură de collagen uman (Cosmoderm, Cosmoplast) etc. [23, 24, 25].

Fillerii dermici pot fi clasificați în funcție de următoarele caracteristici [26]:

- sursă - biologic autolog sau sintetice;
- durata beneficiilor cosmetice - scurtă (mai puțin de 3 luni, de exemplu, collagenul bovin), medie (3-12 luni, de exemplu, fillerii acidului hialuronic), lungă (12-24 luni, de exemplu, unii fillerii ai acidului hialuronic - Juvederm®, hidroxilapatitul de calciu - Radiesse®) sau foarte lungă (mai mult de 24 luni, de exemplu, siliconul - Silikon 1000™, polimetilmetacrilatul - ArteFill®, ArteSense®);
- reversibilitate - rapid reversibile, lent biodegradabile dar nu reversibile sau non-biodegradabile [26].

Materialele degradabile sunt divizate în xenogrefe (produse derivate din alte specii - acid hialuronic de origine bacteriană sau aviară, collagenul bovin), alo-grefe (de la aceeași specie - fibroblaști dermici umani, cultură de collagen uman), auto-grefe (de la aceeași persoană - collagen, țesut adipos) și produse sintetice (acid polilactic) [27, 28].

Primul filler, utilizat și aprobat în 1981 (collagenul bovin - Zyderm, Zyplast), eficient corectă defectele faciale și a devenit „standardul de aur” pentru augmentarea țesuturilor moi și corectarea cicatricilor o perioadă lungă de timp. Acest produs prezintă un risc de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate și necesită un test dublu înainte de aplicare. Circa 5% dintre pacienți sunt sensibili și 1-3% din pacienții testați vor dezvolta o sensibilitate. Pe de altă parte, longevitatea collagenului este insuficientă, fiind resorbit de organism în câteva luni. În funcție de zona tratată, circa 75% din corecție se pierde în primele 6 luni de la tratamentul inițial, iar circa 22% dintre subiecții tratați cu collagen mențin, cel puțin, 30% de corecție 1 an de la tratamentul inițial [23, 24, 25].

Beneficiile majore de biocompatibilitate, stabilitate in vivo, siguranță, eficiență (ameliorarea ridurilor și restabilirea volumului), toleranță, evenimente adverse rare și versatilitate bună au condus la creșterea popularității și utilizarea extensivă a fillerilor acidului hialuronic. În prezent circa 70-85% din procedurile cu fillerii dermici sunt efectuate cu derivați ai acidului hialuronic. Totodată, fiecare filler are caracteristicile sale specifice, care informează despre utilizarea cea mai eficientă. În plus, este posibilă și eficientă reducerea depozitelor nedorite, inestetice de acid hialuronic (supra-corecție) sau accelerarea soluționării unei reacții adverse cu hialuronidază injectabilă [23, 24, 25].

Ultimii ani, gelul stabilizat non-animalier de acid hialuronic are o popularitate imensă în rândul pacienților și medicilor, și este în prezent cel mai larg filler utilizat în SUA și Canada. Produsele disponibile sunt:

Restylane™ (Medicis Estetica, Inc Scottsdale, AZ) - concentrația 20 mg/ml, Juvederm Plus™ (Allergan, Inc Irvine, CA) - concentrația 24 mg/ml, Juvederm Ultra Plus™ (Allergan, Inc Irvine, CA) - concentrația 24 mg/ml, PERLANE™ (Medicis Estetica, Inc Scottsdale, AZ) - concentrația 20 mg/ml, Elevess™ (Anika Therapeutics, Inc Bedford, MA), Prevelle™ (Mentor-Worldwide, LLC, Santa Barbara, CA) - concentrația 5,5 mg/ml și Emervel (Gal-Derma SA, Lausanne, Elveția) [29].

Prima evaluare a preparatului a fost efectuată în 1998, determinându-se o eficacitate bună (peste 60% la 12 luni), o durată considerabil mai lungă de acțiune și lipsa necesității de testare cutanată, comparativ cu colagenul bovin [30]. Incidența reacțiilor de hipersensibilitate în primele 6 luni de la tratament, estimată în anii 1997-2005, a fost de 0,06-1,0% [31], comparativ cu 3,0% în primele 3 luni la colagenul bovin [32]. O avansare recentă este adăugarea în filler a 0,3% de lidocaină (Restylane-L, Juvederm XC) [33].

Cele mai multe dintre studiile prospective, care au evaluat eficiența, durabilitatea și siguranța acidului hialuronic non-animal stabilizat, s-au bazat pe o perioadă de observație de până la 12 luni. Rapoartele mai recente au demonstrat eficiența și persistența preparatului o perioadă mai îndelungată [34, 35, 36]. Un studiu multicentric, randomizat, evaluator-orb, efectuat pe 75 de pacienți în trei centre, cu o durată de studiu de 30 de luni, a constatat persistența preparatului până la 18 luni după tratamentul inițial a faldurilor naso-labiale și tratamentului repetat la 4,5-9 luni [34]. Eficiența și persistența preparatului se menține până la 36 de luni după două tratamente repetate la 4,5-9 și la 18 luni [35]. Volumul mediu de filler folosit la fiecare tratament repetat a fost semnificativ mai mic, comparativ cu cel utilizat la tratamentul inițial sau repetat: 1,1 ml la tratamentul inițial, 0,7 ml la tratamentul repetat la 4,5-9 luni și 0,4 ml la tratamentul repetat la 18 luni [35].

Complicațiile comune tuturor tipurilor de filleri pot fi clasificate în funcție de diferite criterii [37]:

1. Timp de debut: reacții precoce sau tardive.
2. Relevanță estetică: efecte adverse minore, care dispar, de obicei, într-o săptămână fără sechele, sau efecte adverse majore.
3. Cauzalitatea reacțiilor adverse: reacții la locul de injectare, efecte negative care rezultă din tehnica incorectă de injectare, alergii și reacții de hipersensibilitate, evenimente vascular-mediate.

Reacțiile adverse sunt 1) precoce - apar la câteva zile post-tratament, se pot rezolva spontan și sunt, de obicei, ușor de tratat: reacții infecțioase la locul de injectare (eritem, edem, durere/sensibilitate, echimoze, prurit), infecții (eritem, edem, durere/sensibilitate,

acnee, noduli), hipersensibilitate (eritem, edem, durere/sensibilitate, noduli non-fluctuanți), decolorare (roșeață, albeață, hiperpigmentație), necroza țesutului local cauzată de ocluzia vasculară; 2) tardive - apar la săptămâni sau ani post-tratament și sunt dificil de tratat: infecții (eritem, edem, durere/sensibilitate, noduli, reacții sistemice la infecție), inflamație granulomatoasă, migrarea implantului, hipersensibilitate (abces aseptice), discolorare persistentă, cicatrici persistente [37].

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost edemul (70,8%), eritemul (66,7%) și formarea nodulilor (62,5%) la pacienții tratați cu acid hialuronic, nodulii (66,7%), pruritul (25,5%) și pigmentarea (17,6%) la pacienții tratați cu acid polilactic, nodulii (66,7%), eritemul (33,3%) și edemul (19,9%) la pacienții tratați cu polimetilmetacrilat și colagen bovin, nodulii (86,8%), eritemul (52,8%) și pigmentarea (37,7%) la pacienții tratați cu hidroxietilmetacrilat și acid hialuronic, pigmentarea (38,9%), nodulii (38,9%) și durerea (38,9%) la pacienții tratați cu poli-acrilamidă [38].

Mezoterapia sau intradermoterapia reprezintă o varietate de tehnici minim invazive pentru tratament local medical și cosmetic, în care medicamentele (acidul hialuronic, vitaminele, mineralele, aminoacizii, hormonii, enzimele, substanțele nutritive) sunt injectate direct în epidermă sau intradermic, în scopul tratamentului medical (neurologic, musculo-scheletic) și cosmetic [39].

Termenul „*biorevitalizare*” - „metodă de injecții intradermice cu acid hialuronic nativ (nemodificat) pentru recuperarea mediului fiziologic și normalizarea proceselor metabolice dermice” - a fost propus de profesorul italian A. Di Pietro în 2001. Efectele biorevitalizării nu sunt limitate doar la dermă, dar indirect se extind și la epidermă. Termenul „*biorevitalizare*” a fost atât de reușit, încât a fost rapid preluat de medici, care au extins domeniul de aplicare a definiției inițiale „la orice metodă care normalizează starea pielii prin restabilirea homeostaziei acesteia pe cale fiziologică”. Revitalizarea este o parte a mezoterapiei [40].

Preparatele pentru biorevitalizare au următoarele trei caracteristici principale: acid hialuronic nativ, fără compuși străini, greutatea moleculară a acidului hialuronic - circa 1 milion Da, concentrația - de la 1 la 1,8%, cel puțin 15 mg/ml (concentrația optimă 18-20 mg/ml) [40].

Tratamentele de biorevitalizare estompează ridurile din zona feței, decolteului, gâtului, reface tonusul, elasticitatea și densitatea pielii, hidratează profund pielea, stimulează regenerarea celulară și refacerea țesuturilor [40].

Fillerii au o altă sarcină - augmentarea de volum,

preparatul trebuie să rămână mult timp în locul de injectare și să fie biologic inert. Pentru a preveni degradarea rapidă, acidul hialuronic este stabilizat prin modificări chimice (prin reticulare sau prin combinație cu alte materiale). Acidul hialuronic modificat își pierde, în mare măsură, proprietățile sale biologice ca regulator și stimulator a proceselor biochimice și fiziologice în dermă. Astfel, fillerii cu acid hialuronic modificat este un corector minunat și sigur, menține proprietățile hidrofile ale acidului hialuronic și creează o hidrozervă în piele, însă nu contribuie la restructurarea matricei intercelulare dermice. Acidul hialuronic cross-linkat este catabolizat mai încet, comparativ cu acidul hialuronic nativ, mai mult persistă în țesut și creează un depou activ în locul injectat [40].

Preparatele pentru mezoterapie conțin acid hialuronic cu greutate moleculară mică (mai puțin de 1 milion Da) și concentrație mult mai mică, sunt aplicate de sine-stătător sau în combinație cu vitamine și aminoacizi [40].

În concluzie, modificările cosmetice ale îmbătrânirii pielii nu sunt o amenințare directă a bunăstării fizice a pacientului, dar impactul lor psihologic, în special, auto-percepția, stima de sine și calitatea vieții, poate fi semnificativ și chiar profund.

Concomitent cu creșterea numărului de populație de vârstă a treia, persoanele nemulțumite de modificările de îmbătrânire ale pielii atrag tot mai mult și mai mult atenția medicilor. Metodele de atenuare a pielii îmbătrânite se realizează prin aplicarea terapiei locale, injectabile, orale și/sau chirurgicale [3].

Tehnicile chirurgicale, care vizează creșterea tensiunii cutanate, indiferent de gradul de invazie, servesc numai pentru corecția reducerii tensiunii cutanate și a țesuturilor inferioare, asociate cu vârsta, și pot face reducerea volumului mai aparentă [41].

Există numeroase tratamente care pot fi folosite pentru a restaura un anumit grad de volum pierdut (silicon, collagen bovin sau uman, țesut adipos autolog, derivatele acidului hialuronic, polimetilmetacrilat, acid lactic, poliacrilamidă, polialchilimide, alcool polivinilic, metil și alte produse non-biodegradabile). Au fost elaborate dispozitive care pot fi introduse chirurgical și care sunt injectate, iar capacitatea acestora de a restabili volumul pierdut variază foarte mult. Implantele pot restabili volumul în orice parte a feței, dar necesită intervenție chirurgicală, inserare și amplasare exactă. Preparatele injectabile - fillerii, utilizați pe scară largă, pot oferi corecție instantanee, dar de scurtă durată, a liniilor și deficiențelor mici de volum. Un număr de dispozitive injectabile pot restabili zone mai mari ale volumului facial [41].

Fillerii dermici au suferit o evoluție în ultimele

trei decenii - de la utilizarea collagenului bovin la injectarea acidului hialuronic reticulat (cross-linkat) cu greutate moleculară mare, aplicarea abordărilor noi - inclusiv, utilizarea polimerilor sintetici în scopul corecției clinice mai îndelungate și ameliorării sigure [31].

Actualmente, fillerii dermici cu acid hialuronic sunt populari și utilizați pe scară largă, deoarece oferă un echilibru excelent de biocompatibilitate, eficacitate, siguranță, aplicabilitate, durată a beneficiilor cosmetice, incidență scăzută a reacțiilor adverse, versatilitate și au avantajul unic de reversibilitate. Cel mai puternic motiv pentru utilizarea fillerilor dermici cu acid hialuronic este faptul că acidul hialuronic este o substanță extrem de biocompatibilă, chimic identică în toate organismele vii, care elimină necesitatea testării preliminare [26]. Totodată, procesul de elaborare a noilor filleri dermici și de perfecționare a fillerilor dermici existenți, în scopul ameliorării persistenței clinice, modalităților de aplicare, rezultatului estetic și reducerii reacțiilor adverse, este permanent.

Actualmente, termenul „biorevitalizare” - revigoarea pielii pe cale biologică - este aplicat la orice metodă care normalizează starea pielii prin restabilirea homeostaziei acesteia pe cale fiziologică. Preparatele pentru biorevitalizare au următoarele trei caracteristici principale: acid hialuronic nativ sau modificat (stabil) fără compuși străini, greutatea moleculară a acidului hialuronic - circa 1 milion Da, concentrația - de la 1 la 1,8%, cel puțin 15 mg/ml (concentrația optimă 18-20 mg/ml). Tratamentele de biorevitalizare estompează ridurile faciale, ale decolteului și gâtului, reface tonusul, elasticitatea și densitatea pielii, hidratează profund pielea, stimulează regenerarea celulară și regenerarea țesuturilor [40].

O abordare combinată a tratamentului este considerată ideală pentru mulți pacienți, deoarece aceasta vizează diferite regiuni faciale, modificări statice și dinamice asociate cu îmbătrânirea [42].

Bibliografie

1. Kohl E., Steinbauer J., Landthaler M. et al. Skin ageing. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011, vol. 25, no. 8, p. 873-884.
2. Svobodova A., Vostalova J. Solar radiation induced skin damage: review of protective and preventive options. *Int. J. Radiat. Biol.* 2010, vol. 86, no. 12, p. 999-1030.
3. Ramos-e-Silva M., da Silva Carneiro S. Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin. *J. Cosmet. Dermatol.* 2007, vol. 6, no. 1, p. 40-50.
4. Puizina-Ivic N. Skin aging. *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* 2008, vol. 17, no. 2, p. 47-54.
5. Gilchrist B.A., Eller M.S. DNA photodamage stimulates melanogenesis and other photoprotective responses. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 1999, vol. 4, no. 1, p. 35-40.

6. Shindo Y., Witt E., Han D. et al. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J. Invest. Dermatol.* 1994, vol. 102, no. 1, p. 122-124.
7. Helfrich Y.R., Sachs D.L., Voorhees J.J. Overview of skin aging and photoaging. *Dermatol. Nurs.* 2008, vol. 20, no. 3, p. 177-183.
8. Sorg O., Kuenzli S., Kaya G. et al. Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. *J. Cosmet. Dermatol.* 2005, vol. 4, no. 4, p. 237-244.
9. Samuel M., Brooke R., Hollis S. et al. Interventions for photodamaged skin (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, no. 3, 53 p.
10. Gilchrist B.A. Treatment of photodamage with topical tretinoin: an overview. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997, vol. 36, no. 3, pt. 2, p. S27-36.
11. Fisher G.J., Voorhees J.J. Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: ultraviolet irradiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce Ap-1-regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1998, vol. 3, no. 1, p. 61-68.
12. McDaniel D.H., Neudecker B.A., DiNardo J.C. et al. Clinical efficacy assessment in photodamaged skin of 0.5% and 1.0% idebenone. *J. Cosmet. Dermatol.* 2005, vol. 4, no. 3, p. 167-173.
13. Lima X., Alora-Palli M., Beck S. et al. A double-blinded, randomized, controlled trial to quantitate photoprotective effects of an antioxidant combination product. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2012, vol. 5, no. 4, p. 29-32.
14. Phillips T., Symons J., Menon S. Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008, vol. 59, no. 3, p. 397-404.e3.
15. Orringer J., Johnson T., Kang S. et al. Effect of carbon dioxide laser resurfacing on epidermal p53 immunostaining in photodamaged skin. *Arch. Dermatol.* 2004, vol. 140, no. 9, p. 1073-1077.
16. Railan D., Kilmer S. Ablative treatment of photoaging. *Dermatol. Ther.* 2005, vol. 18, no. 3, p. 227-241.
17. Orringer J., Kang S., Johnson T. et al. Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged human skin. *Arch. Dermatol.* 2004, vol. 140, no. 11, p. 1326-1332.
18. Alexiades-Armenakas M.R., Dover J.S., Arndt K.A. The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008, vol. 58, no. 5, p. 719-737.
19. AlNomair N., Nazarian R., Marmur E. Complications in lasers, lights, and radiofrequency devices. *Facial Plast. Surg.* 2012, vol. 28, no. 3, p. 340-346.
20. Nelson J., Majaron B., Kelly K. What is nonablative photorejuvenation of human skin? *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2002, vol. 21, no. 4, p. 238-250.
21. Orringer J., Voorhees J., Hamilton T. et al. Dermal matrix remodeling after nonablative laser therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, vol. 53, no. 5, p. 775-782.
22. Ogden S., Griffiths T. A review of minimally invasive cosmetic procedures. *Br. J. Dermatol.* 2008, vol. 159, no. 5, p. 1036-1050.
23. Bray D., Hopkins C., Roberts D. A review of dermal fillers in facial plastic surgery. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010, vol. 18, no. 4, p. 295-302.
24. Requena L., Requena C., Christensen L. et al. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011, vol. 64, no. 1, p. 1-34.
25. Greco T.M., Antunes M.B., Yellin S.A. Injectable fillers for volume replacement in the aging face. *Facial Plast. Surg.* 2012, vol. 28, no. 1, p. 8-20.
26. Smith K.C. Reversible vs. nonreversible fillers in facial aesthetics: concerns and considerations. *Dermatol. Online J.* 2008, vol. 14, no. 8, no. 3.
27. Dastoor S.F., Misch C.E., Wang H.L. Dermal fillers for facial soft tissue augmentation. *J. Oral. Implantol.* 2007, vol. 33, no. 4, p. 191-204.
28. Dadzie O., Mahalingam M., Parada M. et al. Adverse cutaneous reactions to soft tissue fillers - a review of the histological features. *J. Cutan. Pathol.* 2008, vol. 35, no. 6, p. 536-548.
29. Gold M.H. Soft tissue augmentation in dermatology - 2009 update. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2010, vol. 3, no. 1, p. 2-10.
30. Narins R., Coleman W., Donofrio L. et al. Nonanimal Sourced Hyaluronic Acid-Based Dermal Filler Using a Cohesive Polydensified Matrix Technology is Superior to Bovine Collagen in the Correction of Moderate to Severe Nasolabial Folds: Results from a 6-Month, Randomized, Blinded, Controlled, Multicenter Study. *Dermatol. Surg.* 2010, vol. 36, suppl. 1, p. 730-740.
31. Andre P., Lowe N., Parc A. et al. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2005, vol. 7, no. 3-4, p. 171-176.
32. Lowe N., Maxwell C., Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol. Surg.* 2005, vol. 31, no. 11, pt. 2, p. 1616-1625.
33. Weiss R., Bank D., Brandt F. Randomized, Double-Blind, Split-Face Study of Small-Gel-Particle Hyaluronic Acid with and without Lidocaine During Correction of Nasolabial Folds. *Dermatol. Surg.* 2010, vol. 36, suppl. 1, p. 750-759.
34. Narins R.S., Dayan S.H., Brandt F.S. et al. Persistence and improvement of nasolabial fold correction with nonanimal-stabilized hyaluronic acid 100,000 gel particles/mL filler on two retreatment schedules: results up to 18 months on two retreatmentschedules. *Dermatol. Surg.* 2008, vol. 34, suppl. 1, p. S2-S8.
35. Narins R.S., Brandt F.S., Dayan S.H. et al. Persistence of nasolabial fold correction with a hyaluronic acid dermal filler with retreatment: results of an 18-month extension study. *Dermatol. Surg.* 2011, vol. 37, no. 5, p. 644-650.
36. Smith S., Jones D., Thomas J. et al. Duration of wrinkle correction following repeat treatment with Juvéderm hyaluronic acid fillers. *Arch. Dermatol. Res.* 2010, vol. 302, no. 10, p. 757-762.

37. Lafaille P., Benedetto A. Fillers: contraindications, side effects and precautions. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2010, vol. 3, no. 1, p. 16-19.

38. Zielke H., Wolber L., Wiest L. et al. Risk profiles of different injectable fillers: results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study). *Dermatol. Surg.* 2008, vol. 34, no. 3, p. 326-335.

39. Mammucari M., Gatti A., Maggiori S. et al. Mesotherapy, definition, rationale and clinical role: a consensus report from the Italian Society of Mesotherapy.

Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011, vol. 15, no. 6, p. 682-694.

40. Эрнандес Е. Новая косметология Том II. М.: ООО „Фирма Клавель”, 2007, 418 с.

41. Donofrio L., Weinkle S. The third dimension in facial rejuvenation: a review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2006, vol. 5, no. 4, p. 277-283.

42. Tierney E.P., Hanke C.W. Recent advances in combination treatments for photoaging: review of the literature. *Dermatol. Surg.* 2010, vol. 36, no. 6, p. 829-840.

IMPACTUL FACTORILOR DE RISC INCRIMINAȚI ÎN DEZVOLTAREA CANCERULUI GLANDEI MAMARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Prepeșița Diana – cercetător științific

email: cornelprepelita1@rambler.ru Mob: 069365606

Rezumat

Impactul factorilor de risc în apariția cancerului glandei mamare a fost demonstrat și statistic calculat în cadrul acestui studiu. Influența factorilor de risc în dezvoltarea cancerului glandei mamare este relatată în studiul, realizat pe un lot de paciente din Republica Moldova descrisă și în literatura de specialitate.

Cuvinte-cheie: cancerul glandei mamare, incidența, prevalența, morbiditatea

Резюме: Влияние факторов риска в развитии рака молочной железы в Республике Молдова

Влияние факторов риска в развитии рака молочной железы было продемонстрировано и статистически рассчитано в данном исследовании. Действие факторов риска в развитии рака молочной железы, представленное в исследовании, было проведено на группе пациенток из Республики Молдова, и описаны в профильной литературе.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, преобладание

Summary: Impact of risk factors in breast cancer in Republic of Moldova

Impact of risk factors in breast cancer was demonstrated and statistically calculated in this study. Influence of risk factors in the development of breast cancer reflected in the study was effectuated on a group of patients from Republic of Moldova and described in the scientific papers.

Key words: breast cancer, incidence, morbidity, frequency

Cancerul glandei mamare este cea mai frecventă tumoră malignă la femei în țara noastră cu o incidență de aproximativ 48‰. Tendința incidenței este de continuă creștere, cu modificarea mortalității spre o ascensiune lentă în ultimii ani. Acest fenomen se petrece în mai multe țări, reflectat și în literatura de specialitate [1,2,3].

Ca specific pentru Republica Moldova menționăm predominanța stadiilor avansate III-IV pe parcursul ultimilor 5 ani (60.7%), cu un procentaj scăzut al formelor noninvazive și al stadiilor timpurii [4,5].

CGM este vindecabil în proporții importante în stadiile inițiale și poate fi ameliorat frecvent și pe o lungă durată în stadiile avansate. Un rol esențial în aceasta îl joacă influența factorilor de risc.

Cei mai frecvenți factori de risc care favorizează apariția CGM sunt:

- vârsta

- antecedente familiale
- antecedente personale fiziologice
- antecedente personale patologice.

Intr-un studiu recent efectuat pe un lot de paciente selectat aleatoriu, pentru femeile din Republica Moldova, s-au determinat și analizat următoarele date referitoare la factorii de risc în apariția CGM.

Vârsta a reprezentat unul dintre factorii de risc importanți. Datele studiului au remarcat incidența sporită a cancerului glandei mamare la femei în perioada de postmenopauză. Astfel, cel mai mare număr de cazuri la momentul diagnosticului, este pus în evidență în grupa de vârstă 50-59 de ani (33,89%). O frecvență de asemenea crescută a CGM a fost obținută în grupa de vârstă 40-49 de ani, care a fost urmată la rândul său de pacientele cu extremele de vârstă 60-69 de ani. Lotul de paciente diagnosticate cu CGM, având vârsta mai mare de 70 de ani, a constituit aproximativ 10%.

La studierea debutului ciclului menstrual a fost evidențiat un vârf de incidență a cancerului mamar la 47% paciente ce au avut menarha la vârsta de 14-16 ani. La fel s-a constatat incidența sporită a cancerului mamar la pacientele cu menarha precoce. S-au analizat 42% cazuri, ce prezentau menarha mai devreme de 14 ani, ceea ce confirmă faptul că menarha precoce este un potențial factor de risc.

Din analiza prezenței procesului tumoral în funcție de perioada biologică se observă cu aproximație un volum egal al pacientelor din faza reproductivă activă (30% cazuri) și a celor din perioada de menopauză peste 10 ani (31% cazuri). De aici rezultă că menarha precoce și menopauza tardivă (după 55 de ani) reflectă de fapt o perioadă de încărcare estrogenică, care predispozează la apariția de forme hormono-dependente de cancer mamar.

S-a constatat faptul că unul din factorii de risc importanți în apariția și dezvoltarea CGM este numărul de nașteri. Studiul efectuat confirmă tendința reflectată în literatura de specialitate ce relatează faptul că nașterile multiple, precum și o perioadă de alăptare mai îndelungată reduc riscul de dezvoltare a CGM. Un alt aspect cu implicații majore în funcționarea sistemului reproductiv, studiat în cercetare a fost numărul de avorturi. S-a constatat că doar 16.32% cazuri nu au prezentat nici un avort pe parcursul vieții la momentul includerii în lotul de studiu.

Un parametru foarte important, prevăzut în studiu, a fost implicarea factorului ereditar. Rezultatele la această întrebare au fost colectate pe baza studierii anamnezei eredo-colaterale. Astfel, din totalul lotului de paciente, la 24.1% cazuri s-a determinat prezența, cel puțin, a unui factor ereditar. La capitolul influența factorului ereditar prin studiul anamnezei eredo-colaterale a fost pusă în evidență necesitatea consultării diagnostice frontale a populației feminine și a creșterii vigilenței oncologice a populației în ceea ce privește CGM, deoarece $\frac{3}{4}$ din femei dezvoltă această maladie, având fonul ereditar neafectat. Factorii de risc descriși mai jos sunt definiți ca factori endogeni, aceștia fiind următorii: patologia glandei tiroide, patologia organelor reproductive, diabetul zaharat, obezitatea, patologia sistemului hepato-biliar.

Prin multitudinea proceselor biologice pe care le dirijează, glanda tiroidă în acest studiu a prezentat interes nu doar prin prisma anamnezei eredo-colaterale, dar și a celei personale.

S-a remarcat prezența patologiei glandei tiroide la 16.33% cazuri. Cea mai frecventă a revenit adenomului tiroidian - 62.5%, urmată de tiroidită autoimună - 32.5% și cancer al glandei tiroide - 5%. În urma studiului - patologia organelor reproductive valoarea acesteia a fost de 57.96%. Acest fapt se explică prin

contribuția patologiei organelor reproductive în dezvoltarea dereglărilor homeostazei hormonale cum ar fi: hiperestrogenemia în concordanță cu hipersomatotropinemia, factori ce predispozează la dezvoltarea cancerului glandei mamare.

Tabelul 1

Distribuția conform prezenței patologiei organelor reproductive

Patologia	%
Anexită cronică	30.98
Ovar polichistic	4.22
Fibromiom uterin	40.14
Polipi uterini	7.74
Chist ovarian	9.15
Fibromiom uterin și chist ovarian	5.63
Cancer	2.11
TOTAL	100

Din rezultatele obținute concluzionăm că o asocierie foarte înaltă cu cancerul mamar o prezintă miomul uterin, leziunile inflamatorii nespecifice ale sistemului genital feminin, afecțiunile dishormonale ovariene (ovar polichistic) și afecțiunile benigne - chist ovarian.

Patologia sistemului hepato-biliar, îndeosebi hepatopatiile cronice, în marea majoritate a cazurilor contribuie la dezvoltarea dereglărilor hormonale. Patologia hepatică cronică favorizează scăderea de sinteză a proteinelor și cauzează hiperestrogenemia de cumulare, factor predispozant în apariția cancerului glandei mamare. La studierea patologiei sistemului hepato-biliar am obținut rezultate alarmante, care demonstrează încă o dată că aceste afecțiuni reprezintă o problemă cu caracter endemic pentru RM. Sa observat o majoritate simplă a prezenței patologiei sistemului hepato-biliar la 51.4% cazuri. La o repartizare exactă: colecistitele - 64.28%, hepatitele cronice - 29.36% și ciroza - 6.34%.

A fost determinată prezența unui grad de obezitate în rândul pacientelor, care au alcătuit lotul de studiu, deoarece obezitatea în menopauză prezintă un factor de risc important în dezvoltarea cancerului mamar. La 26.5% cazuri, circa $\frac{1}{4}$ s-a determinat obezitate de divers grad.

Aceasta se explică prin creșterea greutateii corporale la pacientele din grupa de vârstă 50 - 59 ani, ce au format majoritatea lotului de studiu. Creșterea în volum a țesutului adipos la vârsta menționată favorizează capacitatea acestuia de sinteză sporită a hormonilor estrogeni din precursorii steroidieni.

Afectarea sistemului endocrin, ca factor predispozant endogen în apariția CGM, ne-a interesat prin prezența diabetului zaharat. Astfel, din totalitatea paci-

entelor din studiu la 14.28 % cazuri s-a determinat această patologie.

Sumar s-a înregistrat o majoritate a patologiei sistemului reproductiv, ceea ce necesită o consultanță continuă și apropiată a medicilor ginecologi și mamologi. De asemenea, patologiile sistemului hepato-biliar și a glandei tiroide prezente necesită colaborarea medicilor mamologi cu medicii specialiști de profil. Deci, factorii de risc frecvenți, ce influențează dezvoltarea CGM sunt:

- vârsta, menarha precoce, menopauza tardivă, numărul de nașteri, multiple avorturi, patologia sistemului reproductiv, glandei tiroide, sistemului hepato-biliar, obezitatea și diabetul zaharat.

Bibliografie

1. Alexander F.E., Anderson R.J., Brown H.K., Forrest A.P.M., Hepburn W., Kirkpatrick A.E., McDonald C.,

Muir B.B., Prescott R.J., Shepherd S.M., Smith A., Warner J. *The Edinburgh randomized trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up.* // Br J Cancer 1994; 70:542-8.

2. Andersson I., Aspegren K., Janzon L., Landberg T., Lindholm K., Linell F., et al. *Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial* // BMJ 1988;297:943-8.

3. Baines C.J., Miller A.B., Bassett A.A., *Physical examination: its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study* // Cancer 1989;63:1816-22.

4. Cernat V.F., Harbuz V., Ciuvașev V., *Morbiditatea oncologică în municipiul Chișinău* // Congres II Național de oncologie. Chișinău 2005 p. – 13 – 14.

5. V. Cernat, B. Golovin, D. Sofroni. Gh.Țâbârnă., *Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova.* // Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale), nr. 3, 2005 p.

REFERINȚĂ

asupra monografiei “Hipertensiunea arterială esențială la copii” autorul monografiei: Nelea Mătrăgună, Șeful Laboratorului de Cardiologie Pediatică a IMSP Institutul de Cardiologie, dr.în med., conferențiar cercetător

E-mail: alexandrucardio@yahoo.com

Deși au fost înregistrate progrese palpabile în prevenția, detectarea și controlul terapeutic al hipertensiunii arteriale, aceasta rămâne în continuare una dintre cele mai importante probleme ce confruntă serviciile sănătății publice din toată lumea, datorită ratelor exuberante de morbiditate și de decese mediate de aceasta în populația de ansamblu, inclusiv la contingentul ei tânăr. Monografia, pe care urmează să o apreciez, vine să completeze un gol resimțit de specialiștii practicieni în domeniu și va fi de real folos studenților și rezidenților în pediatrie. Ediția va ghida oportun, cred eu, activitatea practică atât a medicului cardiolog, pediatru, cât și activitatea cotidiană a medicului de familie.

Monografia este alcătuită în conformitate cu recomandările internaționale actuale privind hipertensiunea arterială la copii și include următoarele compartimente de bază: introducere, clasificare, epidemiologie, preambulul făcând referințe tranșante asupra mecanismelor fiziologice de reglare a tensiunii arteriale, precum și cele patofiziologice.

Capitolul „*Diagnosticul hipertensiunii arteriale la copii*” cuprinde metodele, tehnicile și condițiile de măsurare a tensiunii arteriale, indicațiile de utilizare a monitorizării ambulatorii automate a tensiunii

arteriale, investigațiile paraclinice obligatorii și suplimentare, metodele de apreciere a hipertrofiei ventriculare stângi la copil. Partea avantajoasă a acestui capitol este faptul că, materialul este expus în tabele și algoritme de diagnostic. Este de asemenea, bine expus capitolul cu referire la tratamentul hipertensiunii arteriale, unde este elucidat tratamentul nonfarmacologic cu sfaturile și măsurile generale, de asemenea, sunt aduse dovezi pentru managementul terapeutic al hipertensiunii arteriale la copii, timpul inițierii tratamentului antihipertensiv, sunt totodată, descrise grupele principale de medicamente permise la copii, aducându-se argumente din studii clinice randomizate de siguranță și eficacitate de administrare a medicamentelor în funcție de vârstă, patologiile asociate, luându-se în considerație și reacțiile adverse posibile. Sunt expuse în acest capitol și condițiile clinice specifice pentru clasele de medicamente antihipertensive (medicamente recomandate sau contraindicate), medicamentele esențiale pentru situații de urgență hipertensivă (criza urgentă sau emirgentă), precum și date recomandări în vederea tratamentului factorilor de risc asociați.

De asemenea, în monografie se acordă importanță deosebită sindromului metabolic la copii, având

ca subcapitole: definiția sindromului metabolic la adulți, propunerile și criteriile de definire a acestuia la copii, în baza criteriilor aplicate de diverși autori, prevalența sindromului metabolic la copii, patofiziologia și descrierea succintă a componentelor sindromului metabolic.

De consemnat calitatea și oportunitatea materialului ilustrativ, care prevede nu doar scheme și figuri, prin care este facilitată însușirea materialului, dar și un șir de anexe (harta percentilelor înălțimii în funcție de sex și vârstă, harta percentilelor tensiunii arteriale în funcție de sex, vârstă și înălțime, harta percentilelor indicelui masei corporale în funcție de sex și vârstă), protocolul de determinare a indicatorilor antropometrici: protocolul de măsurare a greutatei și înălțimii. Toate acestea constituie niște instrumente de mare

utilitate pentru medicii practicieni în domeniu. Multe din acestea sunt relatate în premieră în literatura medicală editată la noi în țară.

Indicele bibliografic include surse recente din literatura de specialitate, ghidurile și recomandările cele mai actuale, precum și rezultatele studiilor randomizate realizate la copiii cu hipertensiune arterială.

Constat că monografia „Hipertensiunea arterială esențială la copii” este alcătuită în conformitate cu cerințele în vigoare și reflectă managementul contemporan al acestei afecțiuni.

**Șeful Laboratorului Hipertensiuni Arteriale
IMSP Institutul de Cardiologie,
dr. hab. med., profesor cercetător
Alexandru Carauș**

NOTĂ DE REFERINȚĂ

asupra monografiei „ Hipertensiunea arterială esențială la copii” autorul monografiei: Nelea Mătrăgună, doctor în medicină, conferențiar, Șef Laborator Cardiologie Pediatrică

Hipertensiunea arterială (HTA) manifestată la vârsta de copil a fost și va rămâne pentru un timp incert ca întindere o adevărată provocare pentru pediatri din teren, deoarece în pofida progreselor semnificative în studierea hipertensiunii arteriale esențiale, aceasta rămâne una dintre cele mai importante probleme în medicina modernă.

Înarmarea specialiștilor din țara noastră cu informații cât mai complete asupra acestui fenomen și elaborarea unor programe cât mai eficiente de management diagnostic, curativ și preventiv al HTA la copil a devenit o necesitate indiscutabilă, mai ales că morbiditatea prin hipertensiune arterială esențială în populația tânără a crescut, de altfel ca și prevalența de complicații definite de aceasta.

Consemnând aceste realități, autorii ediției asupra căreia urmează să ne expunem au conceput și configurat reușit o monografie care a tentat evidențierea și punctarea clară a particularităților de evoluție, a caracterelor fiziopatologice, diagnostice, precum și a reperelor de tratament operat la copiii cu hipertensiune arterială esențială.

Monografia se conformă tuturor rigorilor față de asemenea ediții, respectându-se principiile moderne de prezentare a surselor informaționale de ultimă oră ce se referă la epidemiologia și clasificarea HTA, la mecanismele fiziopatologice contemporane cu impact în realizarea hipertensiunii arteriale, la diagnosticul și

tratamentul în formulele recomandate de experți de nivel mondial.

Nu ne vom referi la preambulul ediției, care este completat tradițional, ci vom aprecia pe rând compartimentele de fond.

Capitolul “*Fiziopatogenia hipertensiunii arteriale*” include toate verigile patogenetice recunoscute la ora actuală a fi implicate în realizarea hipertensiunii arteriale, având alăturat suportul teoretico-științific contemporan al acestor viziuni. La acest compartiment sunt incluse o serie de scheme complexe ale mecanismelor fiziopatologice implicate, ceea ce facilitează comprehensiunea materialului studiat.

Capitolul “*Diagnosticul hipertensiunii arteriale*” conține o expunere desfășurată a metodologiilor și tehnicilor actuale de diagnostic al tensiunii arteriale cu evaluarea condițiilor de măsurare a tensiunii arteriale, cu indicațiile de utilizare a investigațiilor clinice și paraclinice de etapă (obligatorii, suplimentare, recomandate) la copii.

Este concis și clar expus capitolul despre tratamentul hipertensiunii arteriale, cu prezentarea grupelor de preparate antihipertensive indicate la vârsta de copil și dozele acestora. De valoare este și compartimentul care analizează reacțiile adverse posibile la administrarea antihipertensivelor și principiile de prevenire a acestora.

Sub un capitol aparte a fost detașat și analizat

profund sindromul metabolic la copii, cu descifrarea clară a criteriilor de definire ale acestuia și expunerea componentelor sindromului metabolic la grupul pediatric.

Materialul monografiei pe tot parcursul ei este bazat pe o bibliografie contemporană și extrem de informativă.

În concluzie afirm cu certitudine, că monografia „Hipertensiunea arterială esențială la copii” reprezintă

o lucrare semnificativă atât ca valoare științifică, cât și analitică și, poate servi, ca un manual integrat, axat perfect pe domeniu ce va completa fericit biblioteca specialiștilor în pediatrie și nu numai.

Dr. hab. med., conf. univ.,

Ina Paliu

Şef Secție Cardiologie Pediatrică

IMSP ICŞDOSM și C

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнению, предложении, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:

a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.

7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.

b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.

c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.

d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.

e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.

7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2-1 from total numbers of printed pages.

8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).

9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.

10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Țibîrnă**, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Sergiu Popa**, director

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciochină**, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ion Iliciuc**, profesor universitar, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Ion Moldovanu**, profesor universitar, director

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, doctor în medicină, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

13. Centrul Național de Management în Sănătate.

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Reprezentant – **Oleg Barbă**, director

14. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Ciobanu**, profesor universitar, director

15. Centrul Health Forever International.

Adresa juridică: MD 2024, Chișinău, str. A. Doga, 24.

Reprezentant – **Mihai Ciocanu**, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 28.11.2012
Format 60x84/8
Coli de tipar 39,5
Tiraj 150 ex.
Comanda 89

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8