

**Editorial Board**

Editor-in-Chief

**Boris Topor**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Editors

**Ion Ababii**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Andrei Usatii**, MD, PhD, Associate Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Emeritus Editor

**Gheorghe Ghidirim**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Emeritus Editor-in-Chief

**Stanislav Groppa**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Managing Editor

**Anatol Calistru**, MD, PhD, Associate Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Editorial Advisory Board****Ion Bahnarel**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Alin Bour**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Olga Cernetchi**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Gheorghe Ciobanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valentin Friptu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Susan Galandiuk**, MD, Professor, Louisville, KY, USA**Mihai Gavriluc**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Victor Ghicavai**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Nicolae Gladun**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Aurel Grosu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Eva Gudumac**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Gabriel M. Gurman**, MD, Emeritus Professor, Beer Sheva, Israel**Eugen Gutu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Raymund E. Horch**, MD, Professor, Erlangen, Germany**Vladimir Hotineanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Hisashi Iwata**, MD, PhD, Emeritus Professor, Nagoya, Japan**Sawa Kostin**, MD, PhD, Professor, Bad Nauheim, Germany**Vitalie Lisnic**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Lupan**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Sergiu Matcovschi**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Moldovanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Petru Moroz**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Anatol Nacu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Anatoliy V. Nikolaev**, MD, PhD, Professor, Moscow, Russia**Hiram C. Polk, Jr.**, MD, Emeritus Professor, Louisville, KY, USA**Irinel Popescu**, MD, PhD, Professor, Bucharest, Romania**Mihai Popovici**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Viorel Prisacari**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**William B. Rhoten**, PhD, Professor, Macon, Georgia, USA**Gheorghe Rojnovceanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Sergiu Rudic**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Sergio Serrano**, PhD, Professor, Milan, Italy**Larisa Spinei**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Eugen Tarcoveanu**, MD, PhD, Professor, Iasi, Romania**Gheorghe Tabarna**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valeriy M. Zaporozhan**, MD, PhD, Professor, Odessa, Ukraine**Emeritus Members of the Editorial Advisory Board****Ion Corcimaru**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Constantin Etco**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Filip Gornea**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valentin Gudumac**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Marin**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Nicolae Opopol**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ieremie Zota**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Editorial Staff****Valentina Bureatinscaia**

Editorial assistant

**Ludmila Covalschi**

Romanian copy editor

**Vitalie Mazuru**

English and Russian copy editor

**Ludmila Martinenko**

English copy corrector

**Curierul medical**  
SCIENTIFIC MEDICAL JOURNALMinistry of Health of the Republic of Moldova  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and PharmacyMinisterul Sănătății  
al Republicii Moldova.  
Universitatea de Stat de Medicină și  
Farmacie „Nicolae Testemițanu”Министерство здравоохранения  
Республики Молдова.  
Государственный университет медицины и  
фармации им. Н. А. Тестемитану

Issued bimonthly

Vol. 57, No 4  
August, 2014**Welcome to the scientific and medical journal  
Curierul Medical!**

From its debut in 1958 the journal has striven to support the interests of Moldovan medicine concerning the new concepts of its development. The Editorial Board warmly welcomes both the readers of and the authors for the journal, all those who are enthusiastic in searching the new and more effective ways of solving numerous medicine problems. We hope that those who want to make their contribution into the science of medicine will find our journal helpful and encouraging.

The journal is accredited by the National Council for Accreditation and Attestation. The journal publishes official papers, scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondence. The journal welcomes articles in English, Romanian and Russian. The journal editorial policy provides the prompt publication of papers within 12 weeks after receiving them.

**Bine ați venit la revista științifică medicală  
Curierul Medical!**

De la prima apariție în 1958, revista susține și dezvoltă noile idei în domeniul medicinei, în Republica Moldova. Colegiul de redacție agreează cu multă considerație atât cititorii cât și autorii articolelor, pe toți acei care cu mult entuziasm caută noi și mult mai efective metode de soluționare a multiplelor probleme ale medicinei. Sperăm, că toți acei care doresc să-și aducă aportul la dezvoltarea științelor medicale, vor găsi revista noastră utilă și atractivă.

Revista este acreditată de către Consiliul Național de Acreditare și Atestare. Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii. Revista publică articole în limba engleză, română și rusă. Politica de editare a revistei prevede examinarea operativă și publicarea articolelor timp de 12 săptămâni după înaintare.

**Добро пожаловать в научно-медицинский журнал  
Curierul Medical!**

С первого дня своего выпуска в 1958 году журнал стремится поддерживать и развивать новые идеи в области медицины в Молдове. Редакционная коллегия всегда рада как читателям, так и авторам статей, всем тем, кто с энтузиазмом ищет новые, более эффективные способы решения многочисленных задач медицины. Мы надеемся, что все те, кто хотят внести свой вклад в медицинскую науку, найдут наш журнал полезным и вдохновляющим.

Журнал аккредитован Высшей Аттестационной Комиссией Республики Молдова. В журнале печатаются официальные материалы, научные статьи, наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии и корреспонденция. В журнале публикуются статьи на английском, румынском и русском языках. Издательская политика журнала предусматривает оперативное рассмотрение и публикацию статей в среднем в течение 12 недель после поступления.

**Address of the Editorial Office**

192, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, MD-2004

the Republic of Moldova

Phone: (+37322) 244751, (+37322) 205209

Fax: (+38322) 295384

www.curierulmedical.org

editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org

Index for subscription – 32130



Printing House "Tipografia Sirius"  
2, A. Lapusneanu str., Chisinau, MD-2004  
the Republic of Moldova  
www.sirius.md

**RESEARCH STUDIES**

|   |    |
|---|----|
| <b>I. Mihu, O. Tighineanu, D. Clichici</b> .....  | 3  |
| Evaluation of the effectiveness of Ferzym administration in digestive diseases  |    |
| <b>E. M. Tkachenko, E. F. Grintsov, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko</b> .....   | 7  |
| Study of the acute toxicity of the combination of doxycycline with glucosamine hydrochloride  |    |
| <b>Z. V. Salii</b> .....  | 10 |
| Evaluation of life quality in patients with severe cranial trauma in distant period   |    |
| <b>C. Lozan-Tirsu</b> .....   | 14 |
| Antimicrobial effect coordinative compounds of copper with 4-(dimethylphenyl)-thiosemicarbazones of 2-phormylpyridine                   |    |
| <b>O. Repin, L. Maniuc, V. Corcea, E. Cheptanaru, O. Maliga, E. Virilan, I. Cucu, D. Frunze</b> .....                                   | 17 |
| Surgical approaches for single ventricle palliation   |    |
| <b>E. Lesnic, V. Uzdris, S. Ciobanu</b> .....   | 24 |
| Predictors of treatment default among patients with pulmonary tuberculosis  |    |
| <b>S. Andronic</b> .....  | 31 |
| The efficacy of parabalbar administration of the Retinalamin peptide bioregulator to the patients with age-related macular degeneration |    |
| <b>T. Costru, V. Burlacu</b> .....  | 37 |
| Some predisposing factors for the development of posteruptive dental dystrophies in health workers                                      |    |
| <b>A. Hurmuzache</b> .....  | 40 |
| Surgical treatment of the patients with pathology of the main biliary duct in duodenal malrotation associated with duodenostasis        |    |
| <b>A. Bivol, L. Spinei, V. Bivol</b> .....  | 44 |
| Some epidemiologic approaches of disability on the international level  |    |
| <b>C. Martiniuc, S. Pisarenco, A. Cretu, V. Scaletchi, A. Moscovciuc, Iu. Simionica, O. Caraiani, D. Condrățchi</b> .....               | 48 |
| The efficacy of angiotensin – I receptor blocker Valsartan in patients with cronic obstructive lung disease                             |    |

**REVIEW ARTICLES**

|  |    |
|--|----|
| <b>Z. Jakab, A. D. Tsouros</b> .....   | 54 |
| Health 2020 – achieving health and development in today's Europe                                       |    |
| <b>L. David</b> .....  | 60 |
| Prediabetes and coronary heart disease   |    |
| <b>N. Sapojnic, A. Moiseeva, A. Bitca, A. Caraus</b> .....   | 67 |
| Renal sympathetic denervation in treatment of patients with resistant arterial hypertension            |    |
| <b>O. Cusnir, V. Moscalu, Gh. Manolache, A. Timbalari</b> .....  | 69 |
| Risks and pregnancy management in the patients with heart valves prostheses                            |    |
| <b>E. Cheptanaru</b> .....   | 72 |
| Pulmonary artery banding as a choice in surgical treatment of the congenital heart diseases            |    |
| <b>I. Cabac-Pogorevici, V. Revenco</b> .....   | 75 |
| The renal artery resistive index as an integral marker of target organ damage in hypertensive patients |    |
| <b>R. M. Bilba</b> .....   | 79 |
| Refractive therapy: history and perspectives   |    |
| <b>I. A. Vrabii</b> .....  | 85 |
| Correction of myopia using Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (LASIK)                               |    |
| <b>L. Bacalim</b> .....  | 91 |
| The role of laparoscopic oophorectomy in hormonal treatment of patients with breast cancer             |    |
| <b>R. Cemirtan, E. Bernaz, R. Tabac</b> .....  | 95 |
| Abdominal aortic aneurysm, treatment options and results   |    |

**CLINICAL CASES**

|  |     |
|--|-----|
| <b>V. Cozac, O. Pascal, R. Trofim</b> .....  | 101 |
| Multiple sclerosis with psychotic impairment |     |

**ANNIVERSARIES**

|   |     |
|---|-----|
| <b>Victor Ghicavii la 70 de ani</b> ..... | 105 |
| <b>Valeriu Istrati la 60 de ani</b> ..... | 106 |

**IN MEMORIAM**

|   |     |
|---|-----|
| <b>Yuriy Akhtemiychuk (1958-2014)</b> ..... | 107 |
|---|-----|

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| <b>GUIDE FOR AUTHORS</b> ..... | 108 |
|--------------------------------|-----|

## RESEARCH STUDIES

# Evaluation of the effectiveness of Ferzymb administration in digestive diseases

\*I. Mihu<sup>1</sup>, O. Tighineanu<sup>2</sup>, D. Clichici<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

<sup>2</sup>Institute of Mother and Child, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: mihu\_ion@yahoo.com. Manuscript received April 07, 2014; accepted July 25, 2014

### Abstract

**Background:** Assessing effectiveness of the next generation probiotic Ferzymb in conjunction with other probiotics for correction of the microbiocenotic status in different digestive disorders.

**Material and methods:** 120 children aged between 6 months and 17 years, with the mean age of  $9.3 \pm 0.61$  years, were included in the study, being admitted to Gastroenterology Department of Institute of Mother and Child. The research methods included: thorough anamnesis of the disease and comprehensive clinical examination. The clinical testing procedure included a clinical monitoring during the 10-day inpatient treatment and 1 month after the outpatient treatment.

**Results:** A more favorable clinical and progressive improvement curve was observed in children who received Ferzymb. Both the stool consistency and frequency improved faster. It has been recorded a gradual and continuous remission of the abdominal pain and decrease of the discomfort up to the 10<sup>th</sup> day of treatment. The final segment of the "treatment with probiotics" curve confirms the assumption that treatment effectiveness is maintained for about 10 days, so that it can cover the acute period of disturbances.

**Conclusions:** Ferzymb is practically the only solution in the intestinal microbiocenosis control in children with intestinal malabsorption and Coeliac disease, as the capsule does not contain dismutate gluten. Efficacy of Ferzymb indicated to children with digestive disorders is a priority over the biological non-sorbit preparations and monocompetent ones because Ferzymb regulates the microbiocenotic status of the small intestine and colon.

**Key words:** Ferzymb, intestinal microflora, digestive disorders.

### Introduction

Intestinal microflora plays an indispensable role in restoring the vitamin and fermentation balance, in building unspecific resistance, as well as in other important functions such as trophic and energetic functions, functions of stimulating intestinal peristalsis, of detoxification, endotoxin and exotoxin evacuation, mutagen elimination etc. [1, 2, 3]. A wide variety of biological preparations can be used for restoring the balance of the intestinal flora, but their recommendation should be based upon a well-balanced decision and the clinical benefit for the patient, especially in case of children [1, 3, 5, 6]. Probiotics, remedies that contain live bacteria ready to colonise the intestinal tract, represent the most significant group of biological preparations [2, 4, 7, 8, 13].

In 2001, the World Health Organization defined probiotics as "live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit to the host." Despite their beneficial effect in the host, these preparations require special storage conditions, otherwise they can turn unstable and, eventually, ineffective [10, 13]. Moreover, in order to be able to colonise the intestinal tract, several conditions should be met (for example, intestinal pH etc.), which frequently lack in children with digestive disorders [2, 12, 13]. The majority of biological remedies available today are monocomponent preparations, i.e. they contain only one microorganism – a situation which cannot restore the state of microbiocenosis neither of the large intestine nor of the small one [9, 10, 11].

Having considered the advantages of the probiotic preparations for the correction of the microbiocenosis state in various digestive disorders, we have selected Ferzymb.

Ferzymb is a polycomponent supplement that contains strains of *Bifidobacterium* microorganism subsp. *Lactis* BLC1, *Lactobacillus acidophilus* LA3, *Bacillus coagulans* BC513 and a number of vitamins indispensable for the human body (vitamin B1, B2, niacine, panthothenic acid, vitamin B6, folic acid, vitamin B12), thus having the mechanism of redressing the microbiocenosis state of the small intestine and colon. Ferzymb is available in enteric-coated capsules, which are freed intact in the intestine where they dissolve in pH 6.8. Ferzymb is an oral preparation from a new group of probiotics which, besides live bacteria, also contains in its capsule the culture environment of the microorganisms, which increases the bacteria survival rate and optimum colonisation of the intestinal tract.

In comparison with other probiotic preparations, Ferzymb capsule is gluten free, which represents an advantage for children who suffer from intestinal malabsorption, especially children with Coeliac disease.

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of Ferzymb administration in the treatment of digestive diseases in children with gluten and lactose intolerance, coeliac disease, intestinal malabsorption and pathogenic microflora growth, bacterial contamination of the colon, irritable bowel syndrome, as well as antibiotic-associated diarrhoea.

**Material and methods**

The study was a prospective case-control one. Object of study: 120 children aged between 6 months and 17 years, from the Gastroenterology unit, Public Medical-Sanitary Institution: Institute for Mother and Child Health Care. The average age of the children included in the study constituted  $9.3 \pm 0.61$  years, among them 23.4% (28 patients) children under the age of 2, 50% (60 patients) – children aged between 2 and 12 years, and 26.7% (32 patients) – children older than 12 years (fig. 1).

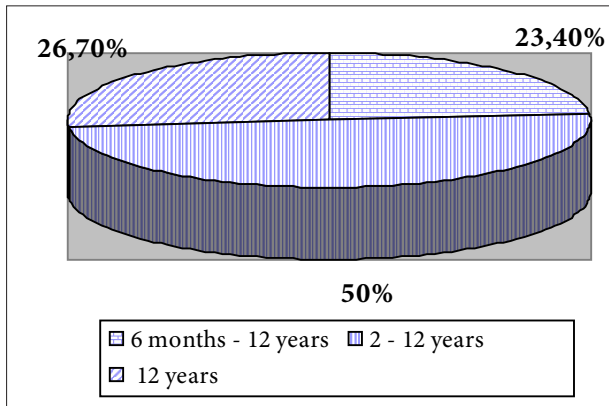


Fig. 1. Distribution of children by age group.

The patients were selected based on the assessment of their complaints, anamnesis data of their life and health condition, as well as parents' (guardians') informed consent to the aim and the methodology of preparation administration.

Children with allergic reactions as well as children whose parents did not give their consent were excluded from the study.

The methods of research included: detailed anamnestic method in studying morbidity and thorough clinical examination. The clinical trial included a 10-day inpatient monitoring as well as one month outpatient monitoring, namely the monitoring of patient's general condition, evaluation of the abdominal pains, frequency and consistency of the stool, meteorism.

The Instrumental and Laboratory Examinations included blood count test, urine test; stool ova and parasite examination; examination of the intestinal microbiocenosis; biochemical tests (total and indirect bilirubin levels, ALT, AST, urea, creatine, amylase, glycemic index, calcemia, phosphatemia, sideremy), ultrasound examination, radiological examination, endoscopy and histology.

Children with intestinal malabsorption from the control group did not receive probiotics, because these preparations contain (dismulate) gluten.

The clinical test of the preparation was conducted by comparison with the curative care programs recommended for children with the same diagnosis.

Considering that gastric acidity is relatively low in children under the age of 2, the patients from this group received un-

encapsulated Ferzym. Thus, children aged between 6 months and 5 years received 0.5 capsules twice a day, children aged between 6 and 14 years received 1 capsule twice a day, while children older than 14 years received 1-3 capsules twice a day.

All the children included in the study (from both groups) followed a gluten and lactose free diet. They have also received all the necessary medication recommended for digestive disorders.

The statistical analysis applied the  $\chi^2$  criterion, the Fisher criterion, Student t-criterion and the correlation coefficient for parametric and nonparametric indices. The statistical veracity was performed for each result and the p-value beyond 0.05 level was considered as significant one.

**Results**

The clinical monitoring of the general health condition of the children included in the study helped determine comparatively the stool frequency and consistency, the type and period of reduction of the meteorism and abdominal pains, microbiocenosis deviations.

One of the aims of the study was to observe the regression of the stool frequency in children who received Ferzym, compared to the indices of the children who received a non-sorbed monocompetent probiotic (fig. 2). It is necessary to mention that the absolute number shows the improvement of the stool but not its reduction or the reduction of its frequency and, respectively, it shows the presence of daily stools in constipated children or the reduction of the stool frequency in children with diarrhoea, during the 10-day treatment.

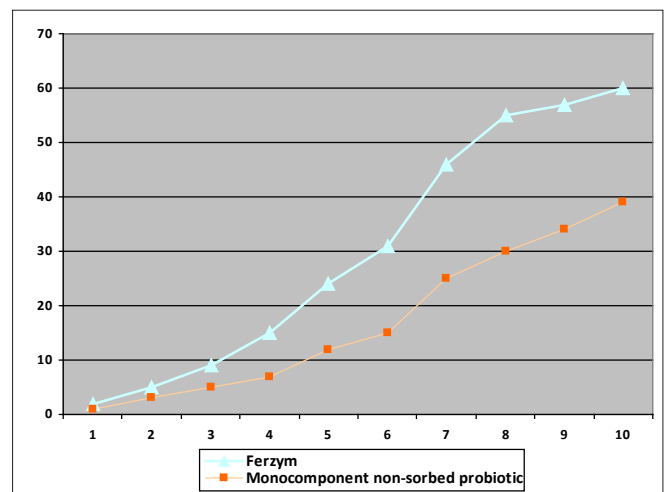


Fig. 2. Comparative evolution of stool frequency after Ferzym administration, compared to stool frequency in children who received a non-sorbed monocompetent probiotic.

The findings show that children who received Ferzym showed a better improvement of the stool frequency. Moreover, the curve is a progressive one, showing increased improvement in the stool of children who received Ferzym ( $p = 0.0487$ ) in comparison with children who received probiotics from other groups. The same progressive direction is seen in the curve showing the stool consistency in children following the curative care supplemented by Ferzym (fig. 3), in com-

parison with the reference value ( $p = 0.05$ ). All the children who received Ferzym showed considerable improvements.

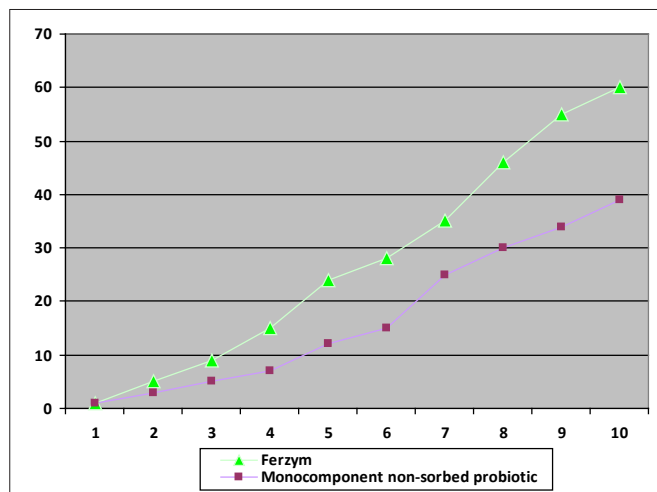


Fig. 3. Comparative evolution of stool consistency after Ferzym administration, compared to stool consistency in children who received a non-sorbed monocomponent probiotic.

The improvement curves representing meteorism show a definite effectiveness of Ferzym administration in the treatment of digestive disorders (fig. 4), in comparison with the administration of non-sorbit monocomponent probiotics. In conclusion, the deviation between the improvement value in the group of children with malabsorption and Coeliac disease, who received Ferzym, and those who followed the gluten-free diet, was due exclusively to Ferzym administration. Thus, if comparing the outcomes of all children under study, where the rate of children with intestinal malabsorption, Coeliac disease and lactose intolerance constituted approximately 63% (29 children), then the improvement deviation between the control groups constituted approximately 26% (12 children), showing better results in children who received Ferzym.

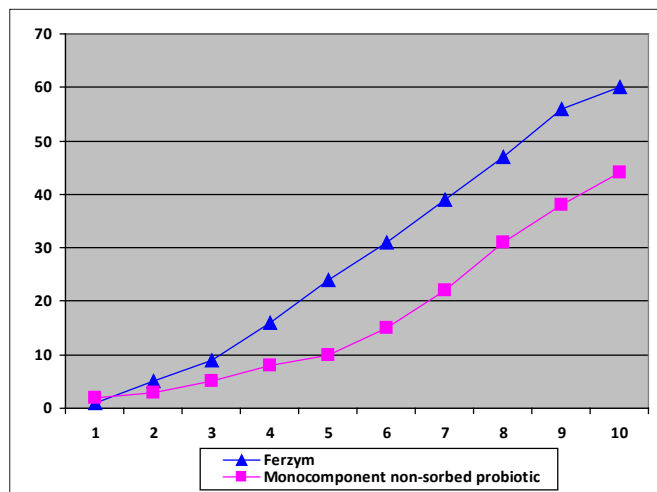


Fig. 4. Comparative evolution of abdominal meteorism after Ferzym administration.

The general condition improvement and abdominal pains reduction were progressively recorded until the 10<sup>th</sup> day of the

treatment (fig. 5). The last segment of the curve “treatment with probiotics” confirms the supposition that the effectiveness of the treatment is maintained for 10 days, thus it can cover the acute period of the disorder.

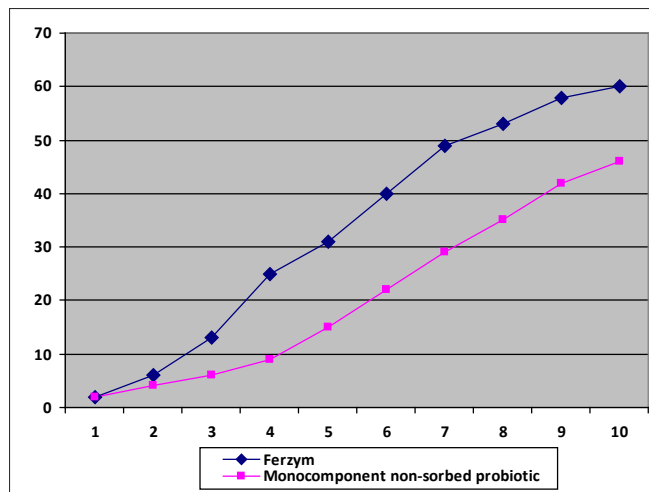


Fig. 5. Comparative evolution of discomfort or abdominal pain after Ferzym administration.

Including Ferzym in the treatment of children with digestive disorders, especially children with intestinal malabsorption, Coeliac disease, certainly improves the general health condition of the patients. Ferzym is practically the only solution to restore the intestinal microbiocenosis in children suffering from intestinal malabsorption and Coeliac disease, due to the fact that its capsule does not contain gluten. The improvements recorded in children with intestinal malabsorption from the control group were attributed to the strict following of the gluten-free regimen. The values of the Ferzym curve show the real contribution of the probiotics administration in the improvement of the clinical condition in the above mentioned diseases, especially in the case of intestinal malabsorption and lactose intolerance.

Accordingly, we can draw the conclusion that from all the clinical symptoms the most responsive proved to be the abdominal meteorism, a condition that considerably improves the quality of children’s life, especially of children suffering from intestinal malabsorption, Coeliac disease, and lactose intolerance. This condition is followed by the reduction of abdominal pains, the significance of which is evident in children suffering from any disease. After Ferzym administration clear improvements were recorded in other symptoms and signs as well: in the stool consistency and frequency, symptoms which actually represent the criteria for evaluation of the clinical condition in the diseases under study.

We consider that reduction of the abdominal pains in children with irritable bowel syndrome was recorded not because of the analgesic or spasmolytic effect of the preparation, but mainly because of the meteorism reduction. This is because children with irritable bowel syndrome have an increased intestinal sensitivity, which means that excitations, which are considered physiological (such as intestinal meteorism, in this case), represent a negative factor for them. The improvement

of the clinical condition of children with this diagnosis, including abdominalgia, is a timely and important finding, because a single remedy can cure a series of essential clinical signs.

After having processed the indices of the microbiocenosis state in children before and after the treatment, the findings showed that of 32 children with 3<sup>rd</sup> degree disorder before the treatment, only 9 still had it after the treatment with Ferzym (fig. 6), which accounts for a 70% reduction ( $p < 0.08$ ;  $\chi^2 = 3.0$ ). This is an encouraging result which leads us to the conclusion that the administration of gluten-free capsules can be recommended to children with Coeliac disease, intestinal malabsorption, ulcerative colitis and other digestive diseases.

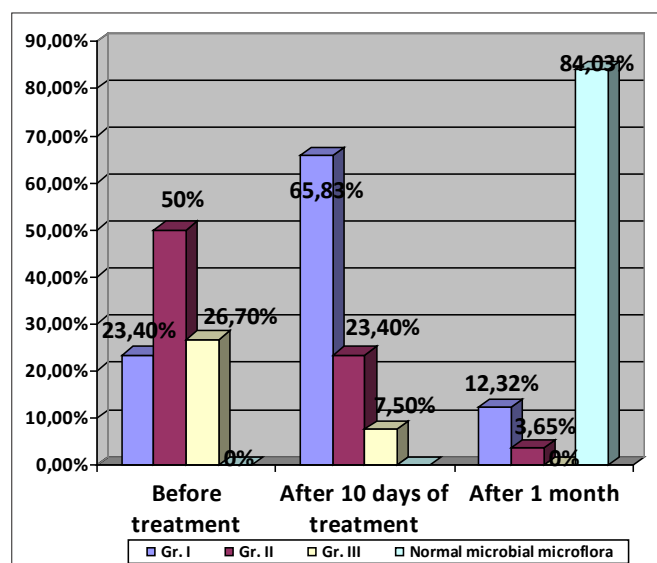


Fig. 6. Level of modification of the intestinal microbiocenosis state in children before and after the treatment with Ferzym.

It is worth mentioning that during the 10-day inpatient treatment, the daily monitoring of the clinical condition of children under study did not record any cases of immediate or late-phase allergic reactions.

Concomitant administration of Ferzym with Amoxicillin, Ampicillin, Clarithromycin, Metronidazole, Cefazolin, Ceftriaxon does not modify the effectiveness of the probiotic. The improvement of the condition in cases of increased growth of the pathogenic bacteria in intestinal microflora and colon colonisation by bacteria is evident, especially in comparison with children whose treatment was not supplemented with probiotics. Moreover, we have also observed that the shorter the interval between the antibiotic therapy and the initiation of the treatment with Ferzym, the more evident its effectiveness. The treatment with Ferzym should be extended for at least 3 weeks, in case there was a longer period of time after the interruption of the antibiotic therapy, irrespective of the reasons of the time lag.

## Conclusions

1. The effectiveness of Ferzym administration in children with digestive diseases proved to be higher compared to non-sorbed biological preparations or monocompetent ones, because Ferzym restores the microbiocenosis of the small intestine and colon.

2. The administration of Ferzym in children with intestinal malabsorption, including children with Coeliac disease, has recorded a favourable evolution of the health condition, due to the fact that its capsule does not contain gluten.

3. Including Ferzym at an early stage of the treatment has a direct relation with its effectiveness. Thus, a long time lag after the interruption of the antibiotic therapy and Ferzym administration leads to the extension of the treatment for at least 3 weeks.

4. Ferzym proved to be efficient in the treatment of functional disorders of the intestine, accompanied by constipation and diarrhoea, due to the fact that it eliminates one of the pathogenic causes of these disorders – microbiocenosis disbalance.

5. The administration of un-encapsulated form of Ferzym in children under the age of 2 does not reduce the effectiveness of the remedy and does not generate adverse effects.

## References

- Borody TJ, Warren EF, Leis S, et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:42-47.
- Brown AC. Probiotics and Medical Nutrition Therapy. *Nutr Clin Care.* 2004;7(2):56-68.
- Chermesh I, Eliakim R, World J. Probiotics and the gastrointestinal tract; where are we in 2005? *Gastroenterol.* 2005;12(6):853-857.
- D'Souza AL. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea:meta-analysis. *BMJ.* 2002;324:1361.
- Gill HS, Cross ML, Rutherford KJ, et al. Dietary probiotic supplementation to enhance cellular immunity in the elderly. *Br J Biomed Sci.* 2001;58:94-6.
- Gill HS, Guarner S. Probiotics and human health. *Postgrad Med J.* 2004;80:516-526.
- Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, et al. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol.* 2001;21:264-71.
- Grajek W, Olejnik A, Sip A. Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods. *Acta Biochimica Polonica.* 2005;52:665-671.
- Jahreis G, Vogelsang H, Kiessling G, et al. Influence of probiotic sausage (*Lactobacillus paracasei*) on blood lipids and immunological parameters of healthy volunteers. *Food Res Int.* 2002;35:133-8.
- Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL3, on gut transit and symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:895-904.
- Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2003;37:343-350.
- Marteau PR. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Cl Nutr.* 2001;71(suppl 2):430S-436S.
- Michail S, Abernathy F. *Lactobacillus plantarum* reduces the *in vitro* secretory response of intestinal epithelial cells to enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:350-5.

## Study of the acute toxicity of the combination of doxycycline with glucosamine hydrochloride

E. M. Tkachenko, \*E. F. Grintsov, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

\*Corresponding author: e.grintsov@mail.ru. Manuscript received May 12, 2014; accepted July 25, 2014

### Abstract

**Background:** a comparative analysis of safety and determination of the mean lethal dose ( $LD_{50}$ ) of doxycycline hydrochloride and glucosamine combined preparation "Doxycycline with glucosamine" in two ratios 1:1 and 1:2 in order to select the most appropriate one for further study.

**Material and methods:** The acute toxicity of doxycycline hydrochloride, glucosamine hydrochloride and combinations on their base were investigated in the experiment in different ratios (1:1) and (1:2) by the method of V. B. Prozorovskiy. There were used 36 white rats. They were divided into 6 groups of 6 animals each. Animals of test groups received doxycycline doses ranging from 500 mg/kg to 5000 mg/kg. The drug was administered intraperitoneally in appropriate doses, dissolving it in the necessary amount of physiological saline solution. For the calculation of the median  $LD_{50}$  the percentage of mortality in each group was determined after 14 days.

**Results:** The study found that  $LD_{50}$  of doxycycline at single oral administration in rats is  $1893.03 \pm 286.2$  mg/kg. Glucosamine hydrochloride showed  $LD_{50} > 15000$  mg/kg. The combination of doxycycline with glucosamine (1:1) demonstrated  $LD_{50} = 5197.8 \pm 434.3$  mg/kg. The combination of doxycycline with glucosamine (1:2) had  $LD_{50} > 10000$  mg/kg.

**Conclusions:** Glucosamine reduces the toxic effect of doxycycline in combination from the low toxic class to the class of practically non-toxic substances. It expands the range of its therapeutic effect and increases safety. It allows considering the combination of 1:2 as the promising object for further studies of its specific activity.

**Key words:** doxycycline hydrochloride, glucosamine hydrochloride, combination, acute toxicity.

## Изучение острой токсичности комбинации доксициклина с гидрохлоридом глюкозамина

### Введение

Инфекционно-зависимая патология остается одной из наиболее значимых проблем медицины. В ревматологии актуальность данного вопроса обусловлена, как минимум, двумя факторами. В настоящее время хорошо известна и доказана роль различных инфекционных агентов в развитии ревматических заболеваний, при которых микроорганизмы играют триггерную роль, запуская иммунопатологические механизмы воспаления. Не менее значимой является борьба с сопутствующей инфекцией, которая осложняет течение ревматических заболеваний.

Заболевания органов опорно-двигательной системы занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости населения большинства европейских стран, в том числе Украины. Значительную долю составляют такие заболевания как ревматоидный артрит (РА) и остеоартроз (ОА). С учетом распространенности заболеваемости, перспективной является разработка новых методов и подходов к лечению этих болезней. Также, надо иметь в виду и то что, несмотря на разработанные программы терапии РА и ОА, результаты лечения на сегодняшний день остаются неудовлетворительными. Медикаментозное воздействие нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ненаркотическими анальгетиками, имея только симптоматическое действие, часто приводит к развитию побочных эффектов и осложнений [1, 2]. Таким образом, необходим поиск лекарственных средств из других фармакологических групп.

Одними из таких направлений являются антибак-

терияльные препараты, которые кроме своего основного эффекта имеют другие, внеантибиотические свойства. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что ряд антимикробных средств, в том числе тетрациклины имеют такое фармакологическое действие [3, 4].

Однако выраженное гепатотоксическое действие ограничивает сферу их применения. Представляется целесообразным комбинирование тетрациклинов с веществами, которые могут снижать их токсическое действие. Наше внимание привлек глюкозамин (ГА). Его разнонаправленное положительное влияние на свойства клеточных мембран, биохимизм клеточных и межклеточных взаимодействий, высокая степень тропности к соединительной ткани делает обоснованным и целесообразным дальнейшее изучение разработки новых лекарственных препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами для коррекции патологических состояний соединительной ткани, в том числе для лечения РА и ОА [5, 6, 7]. Создание на их основе нового высокоэффективного лекарственного средства для лечения больных ревматического профиля является весьма актуальной задачей.

Одной из важных токсикологических характеристик фармакологического действия лекарственных препаратов является показатель  $LD_{50}$  – (среднесмертельная доза), который определяется при изучении острой токсичности и используется для расчетов терапевтического индекса –  $TI (LD_{50}/ED_{50})$ . Последний определяет широту фармакологического действия и безопасность использования препарата.

**Материал и методы**

Исследование острой токсичности пероральной формы доксициклина гидрохлорида, глюкозамина гидрохлорида и комбинации «Доксициклин с глюкозамином» в двух соотношениях 1:1 и 1:2 проводили по методу В. Б. Прозоровского на 36 белых крысах обоего пола, которые были разделены на 6 групп по 6 животных в каждой. Животные исследуемых групп получали доксициклина гидрохлорид в диапазоне доз от 500 мг/кг до 5000 мг/кг. Препарат вводили внутривенно в соответствующих дозах, растворяя его в необходимом количестве физиологического раствора [8]. Для расчета и определения средней летальной дозы (LD<sub>50</sub>) через 14 дней определяли процент летальности в каждой группе с помощью таблиц, а также расчетов в соответствии с методом пробит-анализа кривых летальности по В. Б. Прозоровскому [9].

**Результаты**

Наблюдение за животными проводилось в течение двух недель после введения лекарственного средства. Уже на вторые сутки после введения препарата в группах, где использовали доксициклин в дозах 2000-5000 мг/кг, наблюдались первые летальные случаи. В конце первой недели определенный уровень летальности наблюдался уже во всех группах, кроме животных, получавших препарат в дозе 500 мг/кг. И далее средние показатели летальности достигли своего максимума на 8-9 сутки эксперимента (табл. 1).

Среднюю летальную дозу доксициклина рассчитывали на основании зависимости активности препарата от ис-

пользованной дозы методом пробит-анализа. С помощью табличных данных, проценты летальности в каждой группе были переведены в пробиты (y), и далее были определены весовые коэффициенты пробитов (B) и места доз (x) с проведением дальнейших необходимых расчетов (табл. 2) [9].

Для дальнейших расчетов, в результате которых были определены показатели LD<sub>16</sub>, LD<sub>50</sub> и LD<sub>84</sub> использовали уравнение, которое отображает зависимость между дозами и пробитами:

$$y = A_0 + A_1x$$

Коэффициенты A<sub>0</sub> и A<sub>1</sub> рассчитывали по следующим формулам:

$$A_0 = \frac{(\sum B) - (\sum xB)A_1}{\sum B}$$

$$\frac{\sum xB}{\sum B} \times [\sum yB - (\sum xB)A_1] + (\sum x^2B)A_1 = \sum xyB$$

В результате решения данных уравнений, получаем значения A<sub>0</sub> и A<sub>1</sub>, что позволяет нам построить график пробит-анализа зависимости „летальность-доза” (рис. 1).

Далее находим (y), что составляет для LD<sub>16</sub> - 4, LD<sub>50</sub> - 5 и LD<sub>84</sub> - 6. Полученные значения позволяют рассчитать по уравнению y = A<sub>0</sub> + A<sub>1</sub>x значения мест доз (x), для LD<sub>16</sub>, LD<sub>50</sub> та LD<sub>84</sub>.

Стандартную погрешность s значения LD<sub>50</sub> определяем по формуле:

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2\sqrt{n}}$$

Где n – число наблюдений;

Таблица 1

**Показатели летальности крыс при изучении острой токсичности доксициклина гидрохлорида (n = 36)**

| № груп-пы | Доза доксици-клина, мг/кг | Количество животных | Количество погибших животных |         |         |          |          | Средняя ле-тальность, % |
|-----------|---------------------------|---------------------|------------------------------|---------|---------|----------|----------|-------------------------|
|           |                           |                     | 1 сутки                      | 4 сутки | 7 сутки | 10 сутки | 14 сутки |                         |
| 1         | 500                       | 6                   | 0                            | 0       | 0       | 0        | 0        | 0                       |
| 2         | 1000                      | 6                   | 0                            | 0       | 1       | 2        | 3        | 50                      |
| 3         | 2000                      | 6                   | 0                            | 2       | 3       | 3        | 3        | 50                      |
| 4         | 3000                      | 6                   | 0                            | 1       | 2       | 3        | 4        | 66,7                    |
| 5         | 4000                      | 6                   | 0                            | 3       | 4       | 5        | 5        | 83,3                    |
| 6         | 5000                      | 6                   | 0                            | 4       | 5       | 5        | 6        | 100                     |

Таблица 2

**Значение доз и уровня летальности для определения LD<sub>50</sub> доксициклина гидрохлорида у крыс при пероральном введении по методу В. Б. Прозоровского**

| Доза, мг/кг | Леталь-ность, % | Место доз, x | Пробит, y | Весовой коэффициент, B | xB   | x <sup>2</sup> B | yB     | xyB    |
|-------------|-----------------|--------------|-----------|------------------------|------|------------------|--------|--------|
| 500         | 0               | 1            | 3,27      | 1,6                    | 1,6  | 1,6              | 5,23   | 5,23   |
| 1000        | 50,0            | 2            | 5,00      | 5,0                    | 10,0 | 20,0             | 25,00  | 50,00  |
| 2000        | 50,0            | 4            | 5,00      | 5,0                    | 20,0 | 80,0             | 25,00  | 100,00 |
| 3000        | 66,7            | 6            | 5,44      | 4,6                    | 27,6 | 165,6            | 25,02  | 150,14 |
| 4000        | 83,3            | 8            | 5,95      | 3,5                    | 28,0 | 224,0            | 20,83  | 166,60 |
| 5000        | 100             | 10           | 7,72      | 1,2                    | 12,0 | 120,0            | 9,26   | 92,64  |
| Сумма       |                 |              |           | 20,9                   | 99,2 | 611,2            | 110,35 | 564,62 |



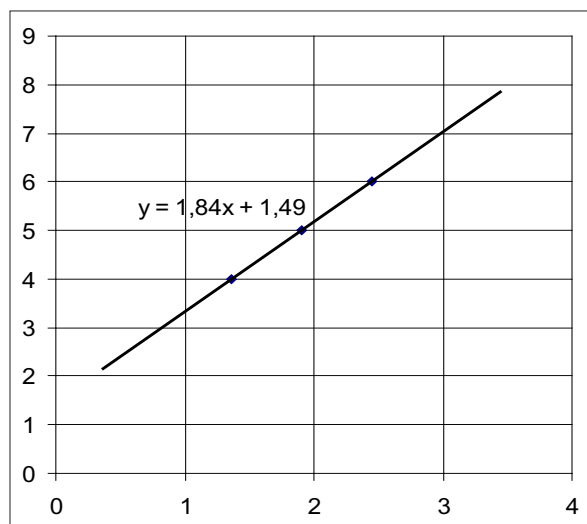


Рис. 1. График пробит-анализа зависимости „летальность-доза“.

$LD_{84}$  – доза доксициклина гидрохлорида, при которой наблюдается летальность 84%;

$LD_{16}$  – доза доксициклина гидрохлорида, при которой наблюдается летальность 16%.

Результаты расчетов приведены в таблице 3.

Результаты нашего исследования и проведенных расчетов позволяют сделать вывод, что  $LD_{50}$  доксициклина гидрохлорида при однократном пероральном введении у крыс составляет  $1893,03 \pm 286,20$  мг/кг.

Ранее было установлено, что глюкозамина гидрохлорид относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ( $LD_{50} > 15000$  мг/кг) [10].

Далее было интересно проследить, как будет проявляться острая токсичность доксициклина в комбинации с глюкозамином в соотношениях 1:1 и 1:2. Исследования по определению  $LD_{50}$  указанных объектов проводили по схеме, аналогичной определению  $LD_{50}$  субстанции доксициклина. Результаты исследования и проведенных расчетов позволяют сделать вывод, что  $LD_{50}$  доксициклина с глюкозамином в соотношении 1:1 при однократном пероральном введении у крыс составляет  $5197,8 \pm 434,3$  мг/кг. А отсутствие летальности крыс позволяет считать, что значение  $LD_{50}$  для комбинации «Доксициклин с глюкозамином» в соотношении 1:2 превышает максимальную дозу, которую использовали в эксперименте, то есть у крыс при внутрижелудочном введении  $LD_{50} > 10000$  мг/кг.

Таблица 3

Результаты расчетов для определения  $LD_{50}$  доксициклина гидрохлорида на крысах при пероральном введении по методу В. Б. Прозоровского

| $A_1$ | $A_0$ | Уравнение зависимости „пробит-доза“ | Место дозы $LD_{50}$ | Место дозы $LD_{16}$ | Место дозы $LD_{84}$ | $LD_{50}$ | s     |
|-------|-------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------|-------|
| 0,291 | 3,89  | $y = 1,84x + 1,49$                  | 3,786                | 0,352                | 7,220                | 1893      | 286,2 |

### Выводы

1.  $LD_{50}$  доксициклина гидрохлорида при однократном пероральном введении у крыс составляет  $1893,03 \pm 286,20$  мг/кг.

2. Глюкозамина гидрохлорид относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ( $LD_{50} > 15000$  мг/кг).

3.  $LD_{50}$  доксициклина с глюкозамином в соотношении 1:1 при однократном пероральном введении у крыс составляет  $5197,8 \pm 434,3$  мг/кг.

4.  $LD_{50}$  доксициклина с глюкозамином в соотношении 1:2 при однократном пероральном введении у крыс  $> 10000$  мг/кг.

5. Глюкозамин способствует снижению токсического действия доксициклина в комбинации из класса малотоксичных в класс практически нетоксичных веществ, расширению спектра его терапевтического действия и повышению уровня безопасности

### References

- Nasonov EL. Revmatoidnyy artrit kak obshchemeditsinskaya problema [Rheumatoid arthritis as a medical problem]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004;5:5-7.
- Chichasova NV. Problema boli pri osteoartroze [The problem of

pain in osteoarthritis]. *Lechaschiy vrach [Medical practitioner]*. 2007; 2:22-26.

- Belov BG. Doksitsiklin v revmatologii: problemy i perspektivy [Doxycycline in rheumatology: problems and prospects]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2001;23:42-44.
- Golub LM, Lee HM, Lehrer G, et al. *Journal Periodontal Res*. 1983;18:516-526.
- Tulyakov VO, Zupanets KO, Shebeko SK. Farmakologichni vlastyosti glyukozaminu: membranostabilizuyuchi, protyzapalni, antyoksidantni ta imunotropni [Pharmacological properties of glucosamine: membrane, anti-inflammatory, antioxidant and immunotropic]. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya [Pharmacology and drug toxicology]*. 2009;3(10):3-9.
- Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Review Clinical Pharmacology*. 2009;2(4):359-371.
- Dodge GR, Jimenez SA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(6):424-432.
- Stefanov AV. Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv [Preclinical studies of drugs]. *Doklinicheskie rekomendatsii [Guidelines]*. 2002;528.
- Prozorovskiy VB. Prakticheskoe posobie po uskorennomu opredeleniyu srednikh effektivnykh i kontsentratsii biologicheski aktivnykh veschestv [A practical tool for rapid determination of the average effective dose and concentration of biologically active substances]. *Institut ekologicheskoy toksikologii [Institute of Environmental Toxicology]*. 1994;46.
- Sidorov KK. O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteralnykh sposobah vvedeniya [About the classification of the toxicity of poisons in parenteral routes of administration]. *Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veschestv [Toxicology of new industrial chemicals]*. 1973;13:47-57.

## Evaluation of life quality in patients with severe cranial trauma in distant period

Z. V. Salii

Department of the Neurology, Psychiatry, Narkology and Medical Psychology  
Ya. Horbachevsky State Medical University of Ternopol, Ukraine

Corresponding author: margarita@mail.ru. Manuscript received May 30, 2014; accepted June 25, 2014

### Abstract

**Background:** The prognosis and severity of cranial trauma consequences are usually determined by primary cerebral damage and affect mental, physical human activity and quality of life. The indicator of quality of life should be considered when planning and evaluating the effectiveness of rehabilitation. The aim of the study was to assess the quality of life in patients with severe cranial trauma in distant period after the accident.

**Material and methods:** in order to plan rationally rehabilitative measures, in 77 patients with severe cranial trauma in distant period, the main categories of life quality based on analysis of SF-36 questioner electronic data were investigated. Cognitive functions by means of MoCA-test and level of anxiety and depression (HADS) were studied as well. According to the duration of posttraumatic period all patients were divided into 4 groups.

**Results:** Reliable difference was established between the values of scale SF-36 columns and normal standards. The role functioning connected with physical activity decreased with increasing of posttraumatic period. The lowest indexes of life quality and general health state were found in patients who had trauma 10 years ago. Some indexes of SF-36 scale were dependent on the level of anxiety, depression (scale of HADS) and the state of cognitive functions (scale MoCA).

**Conclusions:** In distant period of severe cranial trauma all indexes of life quality according to the scale SF-36 were decreased due to its psychiatric component.

**Key words:** severe cranial trauma, life quality, SF-36.

## Оценка качества жизни больных в отдаленном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

### Введение

Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) продолжает оставаться в центре внимания исследователей всех стран, что обусловлено все возрастающей ее частотой в структуре общего травматизма (30-40%), а также нередко неблагоприятным исходом [1, 2]. У пострадавших, которые выжили, полное функциональное восстановление наблюдают очень редко [3]. В структуре посттравматической первичной инвалидности взрослого населения доля ЧМТ составляет 44%, или 3,6 случая на 10 000 населения ежегодно. По данным литературы [4] 64% больных, перенесших ЧМТ, освидетельствованы инвалидами I и II групп, зачастую бессрочно, что, безусловно, ложится тяжелым бременем не только на плечи семьи, но и общества.

Прогноз и степень выраженности последствий ЧМТ определяются исходной тяжестью церебрального повреждения и затрагивают психическую и физическую сферы деятельности человека [3], влияя на качество его жизни.

Программа медицинской реабилитации пациентов с последствиями ЧМТ, должна носить индивидуальный характер, учитывая клинические и патоморфологические особенности патологического состояния. Не менее важную роль в современном мире играет показатель качества жизни, который должен учитываться при планировании, а также оценке эффективности реабилитационных мероприятий.

Цель исследования – оценка качества жизни больных в отдаленном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

### Материал и методы

Произведено тестирование 77 больных в отдаленном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы с целью оценки качества жизни. Средний возраст больных –  $(40,26 \pm 1,19)$  лет, мужчин было 83,1%. Критериями включения в исследование были: отдаленный период тяжелой ЧМТ (как закрытой, так и открытой), возраст больных – до 60 лет, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии. В дебюте заболевания открытую ЧМТ диагностировали у 35 % пациентов, закрытую у 65%. За результатами нейровизуализации в остром периоде ушиб головного мозга тяжелой степени обнаружили у 49 больных (63,6 %), его сочетание с суб- и эпидуральной гематомой у 15 (19,5 %) и 13 (16,9 %), соответственно. Период после травмы составил  $(6,56 \pm 0,59)$  года, в зависимости от длительности посттравматического периода больных разделили на 4 группы: I группа (от 6 месяцев до 1 года) – 13 больных, II группа (от 1 до 5 лет) – 22 больных, III группа (от 6-до 10 лет) – 25 и IV группа (больше 10 лет) – 17 пациентов. Всем больным проводили общеклиническое и неврологическое обследование. Качество жизни оценивали по результатам электронной обработки опросника SF-36, который пациенты заполняли собственноручно [5]. Опросник содержит 36 вопросов, разделенных на 8 шкал: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее здоровье (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психическое здоровье (MH). Первые четыре шка-

лы свидетельствуют о состоянии физического здоровья, следующие четыре – психического. Полученные результаты сравнивали с нормой, представленной стандартизированными показателями популяции [5].

Для оценки когнитивных функций использовали результаты тестирования больных с помощью Монреальской шкалы когнитивного дефицита (MoCA-тест) [6], а уровня тревоги и депрессии – шкалу HADS [7].

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием пакета Statistica v. 6.1.

**Результаты и обсуждение**

Результаты оценки качества жизни больных по шкале SF-36, в отдаленном периоде тяжелой ЧМТ, представлены на рис. 1.

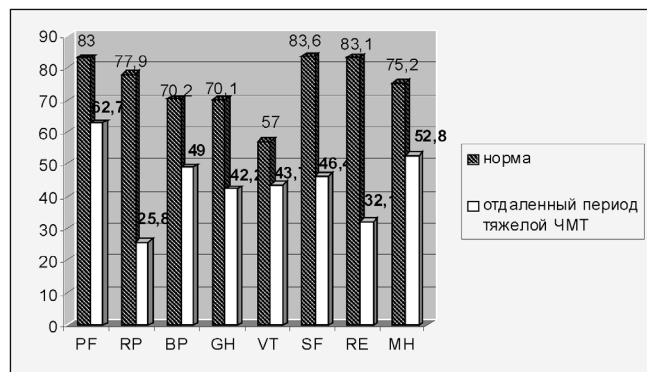


Рис. 1. Результаты оценки качества жизни (SF-36) больных в отдаленном периоде тяжелой ЧМТ.

По сравнению со стандартизированными показателями популяции, больные продемонстрировали достоверное снижение по всем значениям шкалы SF-36. Самые низкие результаты были в рубриках RP (на 67% ниже нормы) и RE (на 62% – соответственно). Показатель социального функционирования снизился на 44%, психического здоровья – на 30%, общего здоровья – на 24%. Следует отметить, что сравнивая физическую и психи-

ческую составляющие шкалы SF-36, худшие показатели зафиксированы в последней. Это подтверждает огромное значение психического компонента в развитии травматической болезни головного мозга.

По шкале HADS уровень тревоги составил (9,61 ± 0,35) балла, уровень депрессии – (7,90 ± 0,37) балла, что соответствует субклиническим проявлениям. Установлена корреляционная связь между значением тревоги и отдельными показателями SF-36: MH (r = -0,58), GH (r = -0,5), BP (r = -0,34), VT (r = -0,33), RE (r = -0,3).

Влияние депрессии на отдельные показатели SF-36 отражено в следующих соотношениях GH (r = -0,49), VT (r = -0,49), MH (r = -0,48), PF (r = -0,37). Слабее была корреляционная связь между длительностью посттравматического периода и общим здоровьем (r = -0,34) а также жизненной активностью (r = -0,3). Влияние возраста больных, уровня образования, значений MoCA-теста на рубрики качества жизни в общей группе не зафиксировано.

С целью исследования особенностей оценки качества жизни больными, в разные периоды после перенесенной тяжелой ЧМТ, проанализировали данные в каждой из приведенных ниже групп (табл. 1).

Средний возраст больных I группы – (40,23 ± 3,00) лет, уровень образования: 23% – высшее, 54% – среднее специальное, 23% – среднее. Уровень когнитивных функций по шкале MoCA оценен в (19,69 ± 1,14) балла, по шкале HADS уровень тревоги равен (9,07 ± 0,79) балла, депрессии – (7,38 ± 0,77) балла.

Средний возраст пациентов II группы – (35,64 ± 2,35) лет, уровень образования: 14% – высшее, 63% – среднее специальное и 23% – среднее. MoCA- тест составил (21,91 ± 0,86) балла, уровень тревоги – (9,14 ± 0,75) балла, депрессии – (7,54 ± 0,80) балла.

В группе с катамнезом травмы от 6 до 10 лет средний возраст составил (42,84 ± 2,01) года, 32% пациента имели высшее, 44% – среднее специальное и 24% – среднее

Таблица 1

Показатели качества жизни по шкале SF-36 у больных с разным катамнезом тяжелой ЧМТ, (M ± m)

| Рубрика SF-36 | Группа больных с разным катамнезом травмы |                            |                              |                                  | V группа, стандартизированные показатели популяции | Примечание  |
|---------------|---|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|--|---|
|               | I группа 6 месяцев – 1 год, n = 13        | II группа, 1-5 лет, n = 22 | III группа, 6-10 лет, n = 25 | IV группа, больше 10 лет, n = 17 |  |   |
| PF            | 51,15 ± 8,94                              | 69,45 ± 5,00               | 68,72 ± 4,24                 | 53,53 ± 4,10                     | 83,00 ± 0,52                                       | p <sub>1-2</sub> < 0,05<br>p <sub>3-1,4</sub> > 0,05<br>p <sub>2-4</sub> < 0,05<br>p <sub>1,3,4-5</sub> < 0,01<br>p <sub>2-5</sub> < 0,05 |
| RP            | 36,54 ± 10,82                             | 28,41 ± 6,22               | 25,60 ± 6,83                 | 14,41 ± 5,90                     | 77,90 ± 0,77                                       | p <sub>1-2,3</sub> > 0,05<br>p <sub>4-2,3</sub> > 0,05<br>p <sub>1-4</sub> < 0,05<br>p <sub>1,2,3,4-5</sub> < 0,01                        |
| BP            | 51,08 ± 7,60                              | 54,50 ± 4,35               | 52,16 ± 4,06                 | 36,17 ± 5,44                     | 70,20 ± 0,51                                       | p <sub>2-4</sub> < 0,01<br>p <sub>3-4</sub> < 0,05<br>p <sub>1-4</sub> > 0,05<br>p <sub>1,2,3,4-5</sub> < 0,01                            |

|           |               |              |              |              |              |  |
|-----------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|
| <b>GH</b> | 52,07 ± 4,61  | 43,54 ± 3,90 | 43,96 ± 3,78 | 30,70 ± 3,85 | 70,10 ± 0,46 | $p_{1-2,3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$<br>$p_{4-1,2,3} < 0,05$<br>$p_{1,2,3,4-5} < 0,01$ |
| <b>VT</b> | 45,77 ± 4,49  | 49,54 ± 4,08 | 41,80 ± 3,40 | 36,17 ± 4,92 | 57,00 ± 0,46 | $p_{1-2,4} > 0,05$<br>$p_{3-2,4} > 0,05$<br>$p_{2-4} < 0,05$<br>$p_{1,2,3,4-5} < 0,01$   |
| <b>SF</b> | 41,69 ± 1,60  | 50,82 ± 2,78 | 44,24 ± 3,75 | 46,00 ± 2,62 | 83,60 ± 0,50 | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3,4} > 0,05$<br>$p_{2-3,4} > 0,05$<br>$p_{1,2,3,4-5} < 0,01$   |
| <b>RE</b> | 45,92 ± 12,68 | 29,04 ± 7,05 | 35,52 ± 7,20 | 21,12 ± 8,54 | 83,10 ± 0,69 | $p_{1-2,4} > 0,05$<br>$p_{2-3,4} > 0,05$<br>$p_{3-4} > 0,05$<br>$p_{1,2,3,4-5} < 0,01$   |
| <b>MH</b> | 55,69 ± 4,37  | 55,95 ± 4,35 | 51,72 ± 3,12 | 47,36 ± 4,28 | 75,20 ± 0,38 | $p_{2-3,4} > 0,05$<br>$p_{1,2,3,4-5} < 0,01$   |

Таблица 2

Корреляционные связи в группах больных с разным катамнезом ЧМТ

| Катамнез ЧМТ                             | Рубрика SF-36   |        |        |        |        |        |        |        |
|--|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|  | PF              | RP     | BP     | GH     | VT     | SF     | RE     | MH     |
|  | Уровень тревоги |        |        |        |        |        |        |        |
| До 1 года                                | -0,060          | 0,160  | -0,024 | -0,586 | -0,345 | 0,591  | -0,192 | -0,667 |
| 1-5 лет                                  | -0,476          | -0,351 | -0,251 | -0,535 | -0,360 | -0,364 | -0,373 | -0,538 |
| 6-10 лет                                 | -0,384          | -0,566 | -0,706 | -0,504 | -0,485 | 0,133  | -0,394 | -0,681 |
| Больше 10 лет                            | -0,134          | 0,050  | -0,459 | -0,598 | -0,192 | 0,230  | -0,374 | -0,594 |
| Уровень депрессии                        |                 |        |        |        |        |        |        |        |
| До 1 года                                | -0,186          | 0,147  | -0,410 | -0,710 | -0,376 | 0,527  | -0,083 | -0,840 |
| 1-5 лет                                  | -0,533          | -0,148 | -0,191 | -0,473 | -0,533 | -0,053 | -0,133 | -0,336 |
| 6-10 лет                                 | -0,633          | -0,275 | -0,351 | -0,499 | -0,440 | 0,172  | -0,499 | -0,524 |
| Больше 10 лет                            | -0,302          | -0,181 | -0,291 | -0,583 | -0,581 | 0,151  | -0,403 | -0,526 |
| Значение MoCA-теста                      |                 |        |        |        |        |        |        |        |
| До 1 года                                | 0,194           | -0,313 | 0,438  | 0,636  | 0,047  | -0,623 | -0,148 | 0,517  |
| 1-5 лет                                  | -0,043          | -0,592 | -0,353 | -0,280 | -0,206 | 0,215  | -0,597 | -0,569 |
| 6-10 лет                                 | 0,169           | 0,336  | 0,433  | 0,348  | 0,345  | -0,006 | 0,124  | 0,230  |
| Больше 10 лет                            | 0,142           | 0,243  | -0,175 | 0,070  | 0,178  | -0,521 | 0,301  | -0,096 |
| Длительность посттравматического периода |                 |        |        |        |        |        |        |        |
| 1-5 лет                                  | -0,545          | -0,388 | -0,280 | -0,447 | -0,657 | 0,155  | -0,339 | -0,531 |
| 6-10 лет                                 | -0,081          | -0,222 | -0,139 | -0,229 | -0,243 | -0,180 | -0,299 | -0,215 |
| Больше 10 лет                            | 0,003           | 0,019  | 0,214  | 0,132  | -0,309 | -0,453 | 0,039  | -0,151 |

образование. Уровень когнитивных функций по шкале MoCA составил (20,96 ± 0,88) балла, тревоги и депрессии (по шкале HADS) – (10,44 ± 0,55) и (8,48 ± 0,49) балла соответственно.

В IV группе средний возраст больных – (43,00 ± 2,03) года, распределение по уровню образования – 24% – высшее, 41% среднее специальное и 35% – среднее. Состояние когнитивных функций оценили в (22,59 ± 1,23) бал-

ла, тревоги – (9,76 ± 0,84) балла, депрессии – (8,18 ± 0,90) балла.

Установлена достоверная разница между значениями всех исследуемых групп и нормой. Низкий уровень физического функционирования продемонстрировали пациенты I и IV групп. Ролевое функционирование, связанное с физической активностью снижалось по мере увеличения посттравматического периода, хотя досто-

верной разницы была только между значениями I и IV групп. Достоверно выше, чем в IV группе, был показатель интенсивности боли во II группе. Наиболее низкие значения жизненной активности и общего здоровья отметили у пациентов, перенесших травму более 10 лет назад. Достоверно ниже, чем во II группе, было значение социального функционирования у пациентов с катамнезом травмы от 6 месяцев до 1 года, низкие значения зафиксированы в III и IV группах, однако разница не была достоверной. По уровню психического здоровья и ролевого функционирования, связанного с эмоциональным фактором, группы достоверно не отличались.

С целью изучения влияния приведенных выше факторов (уровень тревоги, депрессии, результат МоСА-теста, длительность посттравматического периода) на отдельные рубрики шкалы SF-36, определили корреляционные связи в группах больных с разным катамнезом тяжелой ЧМТ (табл. 2).

Анализ данных, представленных в таблице 2, позволил сделать определенные выводы. Уровень тревоги оказывал негативное влияние на показатели общего и психического здоровья во всех группах, физического функционирования – только во второй и третьей группах, жизненной активности в первой и четвертой группах, ролевого функционирования и болевых ощущений – в третьей группе. Таким образом, наиболее подверженными влиянию уровня тревоги были рубрики общего и психического здоровья, а также группа больных с катамнезом травмы от 6 до 10 лет. Наименьшим было влияние данного фактора на показатель социального функционирования, а также в группе больных, перенесших тяжелую ЧМТ в период от 1 до 5 лет.

Влияние уровня депрессии на показатели шкалы SF-36 было более существенным:

- во всех группах зафиксирована обратная корреляционная связь с показателями общего здоровья, психического здоровья (максимально выраженная в первой группе) и жизненной активности;
- физического функционирования во второй и третьей группе;
- ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием в третьей и четвертой группах.

Наиболее подверженными влиянию депрессии были показатели в группе с катамнезом травмы от 6 до 10 лет, наименее – от 1 до 5 лет.

Значительно слабее на результаты оценки качества жизни влиял уровень когнитивных функций (по шка-

ле МоСА). Чем выше были значения МоСА-теста, тем хуже оценивали пациенты социальное функционирование (первая и четвертая группы), психическое здоровье и физическое функционирование (вторая группа). И наоборот, чем выше был результат МоСА-теста, тем лучше оценивали жизненную активность, общее здоровье и физическую активность пациенты с катамнезом травмы от 6 до 10 лет.

Фактор длительности посттравматического периода наибольшее влияние оказывал на результаты SF-36 в группе с катамнезом травмы от 1 до 5 лет: с течением времени пациенты ниже оценивали общее и психическое здоровье, жизненную активность, физическое функционирование. У пациентов IV группы (более 10 лет) временной фактор оказывал негативное влияние на социальное функционирование.

### Выводы

1. В отдаленном периоде тяжелой ЧМТ установлено снижение всех показателей качества жизни по шкале SF-36, особенно за счет психической ее составляющей.

2. Ролевое функционирование, связанное с физической активностью снижалось по мере увеличения посттравматического периода. Наиболее низкие значения жизненной активности и общего здоровья отметили у пациентов, перенесших травму более 10 лет назад.

3. Установлено зависимость между уровнем тревоги, депрессии, а также состоянием когнитивных функций по шкале МоСА и отдельными показателями шкалы SF-36.

### References

1. Prakticheskaya neyrokhirurgiya: Rukovodstvo dlya vrachey [Neurosurgery practical guide for physicians] / Pod redaktsiyey B.V. Gaydara. St. Petersburg: Gippokrat [Hippocrates], 2002:288.
2. Steudel W.I. Epidemiology and prevention traumatic brain injury in Germany: new trends. Book of abstracts of ICRAN-2010. St. Petersburg, 2010;24-25.
3. Pedachenko EG, Shlapak IP, Guk AP, et al. Cherepno-mozgovaya travma: sovremennye printsipy neotlozhnoy pomoshchi [Traumatic brain injury: the modern principles of emergency]. SAO "VIPOL", 2009;276.
4. Markov OV. Khirurgichna taktyka pry travmatychnykh ushkodzenyakh kistok cherepa [Surgical tactics in traumatic lesions of cranial bones]: avtoref. dys. ... kand. med. nauk. K.: NMAPO, 2007;20.
5. Novik AA, Ionova TI. Issledovaniya kachestva zhizni v klinicheskoy meditsine [Quality of life in clinical medicine]. Vestnik NMKHTS [Messenger NMKHTS]. 2006;91(1):99.
6. www.mocatest.org
7. Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitatsii: rukovodstvo dlya vrachey i nauchnykh rabotnikov [Scale tests and questionnaires in medical rehabilitation: a guide for physicians and scientists] / pod red. A. N. Belovoy, O. N. Schepetovoy. M.: Antidor, 2002;71-12.

# Antimicrobial effect coordinative compounds of copper with 4-(dimethylphenyl)-thiosemicarbazones of 2-phormylpyridine

C. Lozan-Tirsu

Department of Microbiology, Virology and Immunology  
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova  
Corresponding author: karo\_lina\_ro@yahoo.com. Manuscript received March 19, 2014; accepted June 25, 2014

## Abstract

**Background:** This study is referring to a new group of coordinative compounds of copper with 4-(dimethylphenyl)-thiosemicarbazones 2-phormylpyridine, which posses a high antibacterial activity against gram-positive and gram-negative microorganisms and which present new directions in the elaborations of antibacterial preparations.

**Material and methods:** The antimicrobial activity has been studied *in vitro* in liquid nutritive media [peptone broth, 2%, pH 7.0] by means of using the method of successive dilutions. The substances were dissolved in DMSO in concentration of 10 ml, the subsequent dilutions were prepared in peptone broth. The reference strains *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Salmonella abony*, and *Shigella sonnei* were used as reference cultures. Determination of minimal inhibitory concentration and minimal bactericidal concentration was performed by using the standard method described in the literature.

**Results:** The results of the study demonstrate the antimicrobial activity of the compounds, coordinative compounds I-VI that exhibit antimicrobial activity against gram-positive microorganisms 320-520 times higher than furacilina (prototype) and 16-8 times higher than their analogous structures.

**Conclusions:** Coordinative compounds of copper 4-(dimethylphenyl)-2-phormylpyridine thiosemicarbazones newly synthesized posses high bactericidal and bacteriostatic activity against a wide spectrum of microorganisms such as gram-positive and gram-negative bacteria. The experimentally obtained data demonstrate that coordinative compounds I-VI manifest antimicrobial activity against gram-positive microorganism of 320-520 times higher than furacilin (prototype) and 16-8 times higher than their structural analogue. The bacteriostatic and bactericidal activity of I-IV compounds against *Escherichia coli* and *Salmonella abony* is equivalent with the furacilin one, but against *Shigella sonnei* exceeds the prototypes activity by 320-8 times. The identified properties of nominated compounds present interest because of expanding arsenal of antimicrobial remedies and can be used for combating the strains of microorganisms which are resistant to traditional drugs.

**Key words:** gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, coordinative compounds, antibacterial activity.

## Efectul antimicrobian al compușilor coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei

### Introducere

În ultimii ani, există foarte multe avertismente, la nivel mondial, ce țin de problema antibioticorezistenței. Folosirea exagerată a antibioticelor și utilizarea lor greșită, mărește alarmant numărul de cazuri al infecțiilor rezistente la antibiotice, specialiștii fiind îngrijorați din cauza bacteriilor ce nu pot fi distruse de gama largă de antibiotice existente. Microorganismele rezistente la antibioticele cu spectru larg de acțiune au crescut alarmant în ultimul timp. Mai mult, aproape toate țările europene au raportat cazuri de rezistență la antibiotice a bacteriilor. Rezistența din ce în ce mai mare la antibiotice pune în pericol eficacitatea acestor medicamente în prezent și în viitor. Creșterea rezistenței microbiene se datorează atât consumului crescut de antibiotice, cât și răspândirii crescute a microbilor rezistenți în comunitate. Împiedicarea creșterii rezistenței microbiene la antibiotice, în vederea asigurării unui act medical eficace și a păstrării sănătății publice, reprezintă un motiv serios în vederea continuării eforturilor de a reduce consumul nejustificat de antibiotice, dar și de utilizare corectă a acestora. În scopul controlului situației, Organizația Mondială a Sănătății a elaborat o strategie globală și indicații pentru a ajuta țările să implementeze sisteme sigure de monitorizare a rezistenței la antibiotice și să întreprindă acțiuni de intervenție, cum ar fi obligația, ca antibioticele să fie procurate numai prescrise de medic [1, 2]. Rezistența multiplă la antibiotice și la agenții de sinteză chimică este o provocare majoră a clinicii

infecțioase, ceea ce impune obținerea unor noi antibiotice sau crearea prin semisinteză a unor noi derivați chimici eficienți. Prin urmare, studiile destinate elaborării preparatelor noi antimicrobiene rămân a fi prioritare în continuare. Astfel, scopul lucrării a fost de a studia proprietățile antimicrobiene ale compușilor coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei.

### Material și metode

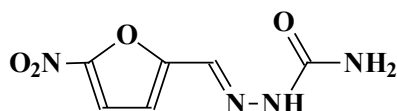
Baza de studiu – Catedra Microbiologie Virusologie și Imunologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, laboratorul microbiologic al Centrului de Epidemiologie a Bolilor Extrem Contagioase și Securitate Biologică a Centrului Național de Sănătate Publică.

În calitate de obiect de studiu *in vitro* au fost incluse tulpinile de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* “S-form” și *Salmonella abony* ГИСК 03/03y. Compușii coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei au fost sintetizați la catedra Chimie anorganică, Universitatea de Stat din Moldova. Determinarea activității antimicrobiene a compușilor a fost efectuată în mediu nutritiv lichid prin metoda diluțiilor succesive. Substanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă. Cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) și concentrației

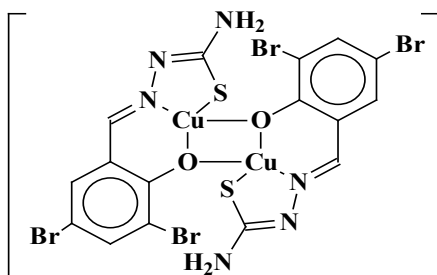
minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard [3, 4].

### Rezultate și discuții

În ultimii ani, studierea activității biologice a compușilor coordinativi ai cuprului a sporit considerabil. În acest sens au fost sintetizați și studiați un șir de compuși coordinativi ai cuprului care prezintă interes științific și practic. Studiul dat se referă la chimie și medicină, și anume la un șir de complecși de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție. [8, 9, 10]. În practica medicală pentru tratarea și profilaxia proceselor inflamatorii și purulente se utilizează furacilina - semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice (prototipul), care are următoarea formulă:

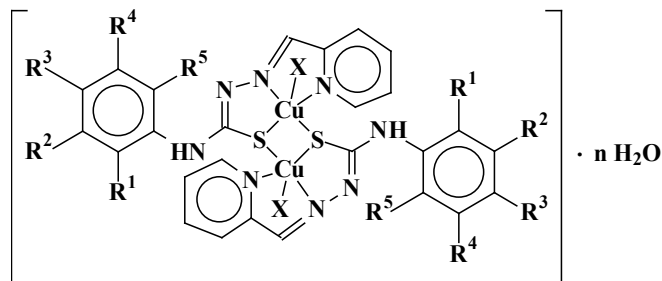


Acest compus inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram pozitive și gram negative în limitele concentrațiilor 2,34-9,37 mg/ml, însă nu poate fi utilizat în cazurile, când este necesară o activitate antimicrobiană mai înaltă a preparatului față de bacteriile susnumite [8]. Compușii coordinativi revendicați se aseamănă după structură cu di(m-O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) (analogul structural) cu formula:



Dezavantajele complexului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea numai a microorganismelor gram pozitive în limitele concentrațiilor 0,072-600 mg/ml, însă nu-și găsește aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram negative. Esența studiului constă în obținerea compușilor coordinativi

ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)tiosemicarbazon 2-formilpiridinei cu formula:



I – VI

I:  $R^1 = R^5 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ;  $X = \text{Cl}$ ;  $n = 4$ .

II:  $R^1 = R^5 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ;  $X = \text{NO}_3$ ;  $n = 4$ .

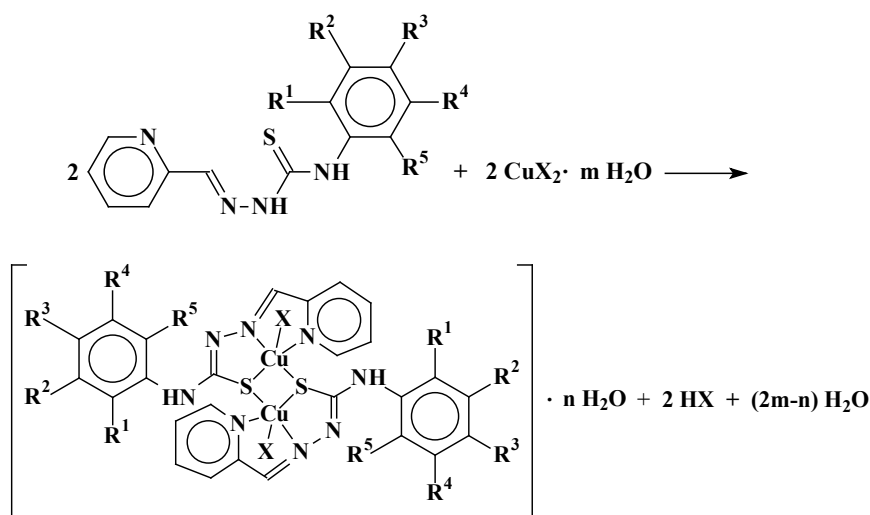
III:  $R^1 = R^4 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ;  $X = \text{Cl}$ ;  $n = 2$ .

IV:  $R^1 = R^4 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ;  $X = \text{NO}_3$ ;  $n = 4$ .

V:  $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ ;  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ;  $X = \text{NO}_3$ ;  $n = 4$ .

VI:  $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ;  $X = \text{NO}_3$ ;  $n = 4$ .

În acest studiu, pentru prima dată în calitate de inhibitori de creștere și multiplicare a microorganismelor gram pozitive și gram negative, se propun compușii coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone 2-folmilpiridinei, care conțin o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute. Analiza comparativă a compușilor revendicați cu prototipul demonstrează că ei se deosebesc prin aceea, că în analogul structural este mărit numărul de coordinare al atomului central prin introducerea în sfera internă a complexului unui rest de acid (clor sau nitro), fragmentul 3,5-dibromosalicilidentenic este înlocuit cu 2-formilpiridinic și atomul de hidrogen al grupului  $\text{NH}_2$ -marginale este înlocuit cu grupul dimetilfenilic. Datorită acestor particularități, în structura complexelor declarați se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute. Compușii I-VI se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50-55°C) a hidraților clorurii (I și III) sau nitratului (II și IV-VI) de cupru(2+) cu 4-(2,6-dimetilfenil)-(I și II), 4-(2,5-dimetilfenil)-(III și IV), 4-(3,4-dimetilfenil)-(V) sau 4-(2,4-dimetilfenil)-(VI)-tiosemicarbazona 2-formilpiridinei luate în raport molar 1:1. Reacția decurge în 50-60 min, conform următoarei scheme:



I-VI

I:  $R^1 = R^5 = CH_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ;  $X = Cl$ ;  $m = 2$ ;  $n = 4$ .II:  $R^1 = R^5 = CH_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ;  $X = NO_2$ ;  $m = 3$ ;  $n = 4$ .III:  $R^1 = R^4 = CH_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^5 = H$ ;  $X = Cl$ ;  $m = 2$ ;  $n = 2$ .IV:  $R^1 = R^4 = CH_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^5 = H$ ;  $X = NO_2$ ;  $m = 3$ ;  $n = 4$ .V:  $R^2 = R^3 = CH_3$ ;  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ;  $X = NO_2$ ;  $m = 3$ ;  $n = 4$ .VI:  $R^1 = R^3 = CH_3$ ;  $R^2 = R^4 = R^5 = H$ ;  $X = NO_2$ ;  $m = 3$ ;  $n = 4$ .

Mecanismul reacției date constă în deprotonizarea grupurilor tiolice ale tiosemicarbazonei sus numite în prezența azotului piridinic al liganzilor și coordonarea anionilor formați la ionul de cupru(2+) ca liganzi N,N,S-tridentati monodeprotonizați. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de sulf al moleculei vecine. La rândul său, în molecula vecină, al patrulea loc coordinativ este ocupat de atomul de sulf al primului fragment de complex. Al cincilea loc în sfera coordinativă a ambilor atomi centrali de cupru îl ocupă ionii de clor (I și III) sau nitrat (II și IV-VI). Procedeu de obținere a compușilor I-VI revendicați este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul constituie 64-72% față de cel teoretic calculat. Complecșii sintetizați au culoarea verde întunecată, sunt stabili în contact cu aerul, puțin solubili în apă și alcoolii alifatici, sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubili în eter. Cercetarea vizuală la microscop a compușilor coordinativi sintetizați demonstrează că ei posedă omogenitate fazică. Din cauza dimensiunilor mici și absenței monocristalelor acestor complecși, pentru determinarea individualității componentei și structurii lor, au fost utilizate metoda de analiză a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia și termogravimetria. În urma cercetărilor, s-a demonstrat că acești compuși coordinativi manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme gram pozitive și gram negative. Rezultatele

studiului activității antimicrobiene al compușilor I-VI sunt prezentate în tabelul 1, din care se vede că 4-(dimetilfenil)tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei inițiale nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele sus numite, iar compușii declarați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,0009-2,34 mg/ml față de bacteriile gram pozitive și 0,009-75,0 mg/ml față de microorganismele gram negative. Pentru comparație, în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice furacilinei (prototipului) și di(m-O)-bis(3,5-dibromosaliciliden-tiosemicarbazidocupru) – analogului structural al compușilor declarați, care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatura de specialitate. Datele experimentale obținute demonstrează, că compușii coordinativi I-VI manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele gram pozitive de 320-520 ori mai înaltă decât furacilina (prototipul) și de 16-8 ori mai înaltă decât analogul lor structural. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a compușilor I-VI față de *Escherichia coli* și *Salmonella abony* se află la nivelul furacilinei, iar față de *Shigella sonnei* depășește activitatea prototipului de 320-328 ori.

### Concluzii

1. Compușii coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei nou sintetizați manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme atât gram pozitive, cât și gram negative.

2. Datele experimentale obținute demonstrează că compușii coordinativi I-VI manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele gram pozitive de 320-520 ori mai înaltă decât furacilina (prototipul) și de 16-8 ori mai înaltă decât analogul lor structural.

Tabelul 1

Concentrația minimă de inhibiție (cmi) și concentrația minimă bactericidă (cmb) a compușilor coordinativi revendicați față de microorganismele gram pozitive și gram negative (mg/ml)

| Compusul          | Microorganisme gram pozitive              |       |                                  |       | Microorganisme gram negative         |       |                                 |       |                                    |       |
|-------------------|---|-------|----------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|---------------------------------|-------|------------------------------------|-------|
|                   | <i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923 |       | <i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035 |       | <i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922 |       | <i>Shigella sonnei</i> "S-form" |       | <i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03 |       |
|                   | DMI                                       | CBM   | DMI                              | CBM   | DMI                                  | CBM   | DMI                             | CBM   | DMI                                | CBM   |
| HL <sup>1-4</sup> | > 300                                     | > 300 | > 300                            | > 300 | > 300                                | > 300 | > 300                           | > 300 | > 300                              | > 300 |
| I                 | 0,009                                     | 0,018 | 0,009                            | 0,018 | 9,37                                 | 37,5  | 0,07                            | 0,07  | 9,37                               | 9,37  |
| II                | 0,58                                      | 2,34  | 0,58                             | 1,17  | 37,5                                 | 75    | 0,58                            | 0,58  | 37,5                               | 75    |
| III               | 0,018                                     | 0,018 | 0,009                            | 0,03  | 9,37                                 | 18,75 | 0,018                           | 0,018 | 9,37                               | 9,37  |
| IV                | 0,018                                     | 0,018 | 0,03                             | 0,03  | 37,5                                 | 75    | 0,07                            | 0,029 | 37,5                               | 75    |
| V                 | 0,009                                     | 0,03  | 0,009                            | 0,018 | 37,5                                 | 75    | 0,009                           | 0,009 | 9,35                               | 18,75 |
| VI                | 0,009                                     | 0,009 | 0,018                            | 0,018 | 9,37                                 | 37,5  | 0,009                           | 0,009 | 9,37                               | 9,37  |
| Furacilina        | 2,34                                      | 9,37  | 4,68                             | 4,68  | 2,34                                 | 9,37  | 2,34                            | 4,68  | 4,68                               | 4,68  |
| AS                | 0,145                                     | 0,145 | b                                | b     | 18,7                                 | 37,5  | b                               | b     | b                                  | b     |

Notă: <sup>a)</sup>HL<sup>1</sup> – 4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL<sup>2</sup> – 4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL<sup>3</sup> – 4-(3,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL<sup>4</sup> – 4-(2,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei; AS – analogul structural.



3. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a compușilor I-VI față de *Escherichia coli* și *Salmonella abony* este echivalentă cu cea a furacilinei, iar față de *Shigella sonnei* depășește activitatea prototipului de 320-328 ori.

4. Proprietățile depistate ale compușilor nominalizați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene, care pot fi utilizate în cazul rezistenței microorganismelor față de medicamentele tradiționale.

#### References

1. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010. Surveillance report. Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC, 2010. www.ecdc.europa.eu.
2. Bronzwaer S, Lonnroth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill.* 2004;9:30-34.
3. Buiuc D. Microbiologie clinică [Clinic microbiology]. București, 1998;435-448.
4. Buiuc D, Neguț M. Tratat de microbiologie clinică [The treatise of clinic microbiology]. București, 1999.
5. Chumakov IuM, Tsapkov VI, Jeanneau E, et al. Crystal structures of copper(II) chloride, copper(II) bromide and copper(II) nitrat complexes with piridin-2-carbaldehide thiosemicarbazone. *Cryst. Report.* 2008;53(5):786-792.
6. Galetchi P, Buiuc D, Plugaru Ș. Ghid practic de microbiologie medicală [Practical guide to medical microbiology]. Chișinău: Știința, 1997;86-101.
7. Jehl F, Chomorat M, Weber M, et al. De la antibiogramă la prescripție [From the prescription antibiotic]. București, 2010.
8. Mashkovskii MD. Lekarstvennye sredstva [Drugs]. Moskva: Novaya volna, 2008;1206.
9. Nakomoto K. Infrakrasnye spektry i spektry koordinatsionnora-seennye neorganicheskikh i koordinatsionnykh soedineniy [Infrared spectra and spectra of anorganic coordination dispersed compounds]. Moskva, 1991;257.
10. Chumakov Iu, Tsapkov VI, Gulya AP. Koordinatsionnaya khimia [Koordination chemistry]. 2006;32(10):77.

## Surgical approaches for single ventricle palliation

\*O. Repin, L. Maniuc, V. Corcea, E. Cheptanaru, O. Maliga, E. Virilan, I. Cucu, D. Frunze

Department of Cardiac Surgery, Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: olegrepin@yahoo.com. Manuscript received December 10, 2013; accepted July 02, 2014

#### Abstract

**Background:** "Single" ventricle is one of the most difficult problems in contemporary pediatric cardiac surgery and cardiology. Usually that kind of patients need multistage operations.

**Material and methods:** In the department of Congenital Heart Defects 53 patients at the age from 9 days till 30 years old with different complex congenital cardiac malformations were selected for univentricular repair. Left ventricular (LV) morphology was present in 33 (62.3%), right ventricular (RV) morphology – in 17 (32.1%), and mixed morphology – in 3 (5.7%).

**Results:** Totally 80 stage operations were done (18 - bidirectional Glenn and 6 – completion of Fontan) with 2 perioperative deaths (2.5%) in patients with complete atrioventricular canal with unbalanced ventricles. In all cases Fontan operation was performed in extracardiac conduit modification. The evolution of the surgical management of univentricular heart is discussed along with the indications, selection criteria, and operative approaches for staged palliation. Herein, we discuss the short-term and long-term results and complications of Fontan operation.

**Conclusion:** Staged Fontan operation can be performed with low mortality rate and acceptable quality of life for the patients with univentricular physiology. Short-term and long-term results depend on underlying cardiac and pulmonary anatomy.

**Key words:** congenital heart defects, single ventricle, Fontan operation.

## Tratamentul chirurgical al pacienților cu ventricul unic funcțional

#### Introducere

Cordul „univentricular” este un termen folosit în descrierea anomaliilor cardiace complexe, care se caracterizează prin prezența unui singur ventricul cu funcție de pompă. O astfel de morfologie cardiacă menține atât circulația sistemică, cât și cea pulmonară care, în comparație cu circulația normală consecutivă, funcționând paralel. În scopuri practice, acestui grup îi putem atribui toate anomaliile cardiace, în care este imposibil de efectuat corecția biventriculară. Din viciile cardiace congenitale „ventriculul unic” (VU) ocupă 7,7% sau de la 4 până la 8 cazuri la 10 000 de nou-născuți [1].

#### Clasificarea

Cea mai reușită clasificare a VU a fost elaborată de către R. Van Praagh și coaut. (1964), care a fost stabilită în baza struc-

turii anatomice a ventriculului și poziției vaselor magistrale. Din punctul de vedere al autorilor, arhitectonica internă a VU poate avea structura:

- ◆ Ventricul stâng.
- ◆ Ventricul drept.
- ◆ Ventricul drept și stâng.
- ◆ Tract de ieșire al ventriculului drept.
- ◆ Structură nedeterminată.
- ◆ Asplenie în izomerismul atriului drept.
- ◆ Polisplenie în izomerismul atriului stâng.

În orice variantă anatomică, poziționarea vaselor magistrale poate fi:

- ◆ anatomic corectă (tip I);
- ◆ poziționarea aortei din dreapta referită la artera pulmonară (tip II);

◇ poziționarea aortei din stânga (tip III);  
transpoziția vaselor magistrale (tip IV) (fig. 1).

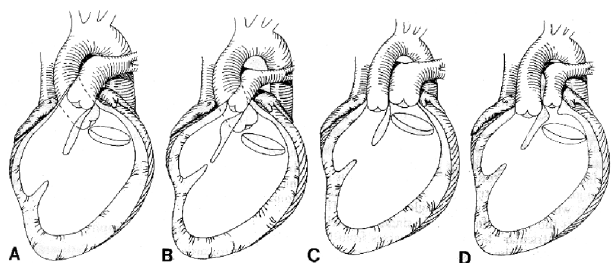


Fig. 1. Variante ale relațiilor spațiale ale vaselor magistrale.

### Hemodinamica

La pacienții cu VU, circulația sistemică și pulmonară sunt paralele. Dereglarea hemodinamicii în acest viciu cardiac este exprimată prin prezența unei camere, în care se amestecă sângele venos și cel arterial. Aorta (Ao) și artera pulmonară (AP), cu emergență din ventriculul drept (VD) sau din tractul de ieșire, au aceeași presiune sistemică.

Evaluarea dinamicii evoluției viciului cardiac la moment nu este posibilă, dar se știe că pacienții cu hipoplazie a ventriculului stâng (VS) în 100% cazuri decedază în primele trei luni de viață [2, 3, 4]. Pacienții cu atrezie Ao sau AP decedază atunci, când se închide canalul arterial permeabil (CAP). Mult timp; la astfel de pacienți li se aplicau numai intervenții paliative. O îmbunătățire semnificativă a stării pacienților s-a produs după efectuarea operației Fontan: delimitarea circulației sistemice de cea pulmonară într-o singură etapă [5, 6] (tab. 1).

Tabelul 1

### Factori de risc pentru operația Fontan

| Factori de risc                | Relativi            | Absoluți            |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| Vârsta                         | Mai mic de 2 ani    | Mai mic de 1 an     |
| Rezistență pulmonară sistemică | Mai mult de 2 U/m   | Mai mult de 4 U/m   |
| Presiune med. în AP            | Mai mult de 15 mmHg | Mai mult de 25 mmHg |
| Presiune telesistolă în VS     | Mai mult de 10      | Mai mult de 15      |
| Fracție de ejecție             | Mai puțin de 45%    | Mai puțin de 30%    |
| Regurgitarea valvei A-V        | Moderată            | Severă              |

### Material și metode

În perioada 2002-2012, în secția Chirurgia Malformațiilor Cardiace Congenitale (MCC), au fost selectați pentru corecția univentriculară 53 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 9 zile și 30 de ani (tab. 2).

Drept indicații pentru efectuarea intervențiilor etapizate au servit următoarele patologii: (tab. 3).

Tabelul 2

### Repartizarea după vârstă și sex

| Vârsta       | Bărbați | Femei | Total |
|--------------|---------|-------|-------|
| Până la 1 an | 15      | 18    | 33    |
| 1-5 ani      | 7       | 4     | 11    |
| 6-20         | 5       | 3     | 8     |
| > 20         | -       | 1     | 1     |
| Total        | 22      | 22    | 53    |

Tabelul 3

### Patologii de bază

| Patologia  | Nº |
|--|----|
| Atrezie valvei tricuspide  | 17 |
| Atrezie valvei mitrale   | 5  |
| Cale dublă de intrare  | 14 |
| Atrezie AP cu septul interventricular intact                           | 2  |
| Calea dublă de ieșire din VD cu "straddling valve", "noncommitted" DSV | 2  |
| Anomalia Ebstein (tip D)   | 2  |
| Canal atrioventricular complet cu ventriculi nebalansați               | 9  |
| Transpoziția vaselor magistrale cu stenoza AP și DSV tip A-V Canal     | 1  |
| Transpoziția corijată a vaselor magistrale cu stenoza AP și DSV        | 1  |
| Total  | 53 |

Anomalii concomitente :

- Isomerismul atrului drept cu asplenie - 1
- Isomerismul atrului stâng cu polisplenie - 2
- Sindrom Down - 2

Tabelul 4

### Tipurile anatomice de VU

| Anatomia ventriculului dominant                |            |
|--|------------|
| Dezvoltarea preponderent a ventriculului stâng | 33 (62,3%) |
| Dezvoltarea preponderent a ventriculului drept | 17 (32,1%) |
| Ambii ventriculi dezvoltați                    | 3 (5,7%)   |
| Comunicare ventriculo-arterială                |            |
| Concordanță ventriculo-arterială               | 31 (58,5%) |
| Discordanță ventriculo-arterială               | 15 (28,3%) |
| Calea dublă de ieșire din VD                   | 6 (11,3%)  |
| Calea dublă de ieșire din VS                   | 1 (1,9%)   |

În acest grup de bolnavi au fost stabilite următoarele anomalii cardiace concomitente (tab. 5).

Pacienții au fost investigați clinic și paraclinic (ecografia cordului, ECG, la necesitate angiocardiografia, cateterism cardiac, ultrasonografia organelor abdominale).

Indicații pentru operații paliative:

- accese cianotice;
- particularități anatomice;

Tabelul 5

## Anomalii concomitente

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| Insuficiența valvei tricuspide        | 3  |
| Insuficiența valvei mitrale           | 1  |
| Defect septal interventricular        | 50 |
| Bloc A-V, gradul III                  | 1  |
| Stenoza sau atrezia arterei pulmonare | 15 |

- particularități patofiziologice;
- hipertensiune pulmonară avansată;
- vârstă mică;
- hipotrofie.

Din cauza condițiilor anatomice nefavorabile, corecția biventriculară a fost imposibilă în trei cazuri cu ventriculi dezvoltati:

- cale dublă de ieșire din ventriculul drept cu DSV «*non-committed*»;
- transpoziția vaselor magistrale cu stenoza AP și DSV tip «*A-V Canal*»;
- transpoziția corijată a vaselor magistrale cu stenoza AP (tab. 4).

Hipoxia era prezentă la 50% dintre pacienții cu stenoză sau atrezie a arterei pulmonare, iar 91% aveau doar hipertensiune pulmonară.

**Anastomoza cavopulmonară** a fost efectuată la 17 pacienți cu VU funcțional, cu presiunea în circuitul mic mai joasă de 18 mm Hg și rezistența pulmonară totală – mai puțin de 4 unități/m<sup>2</sup>. La 12 pacienți, anastomoza cavopulmonară li s-a efectuat prin sternotomie mediană cu circulație extracorporeală cu hipotermie superficială și la 5 pacienți fără CEC li s-a aplicat șunt temporar VCS – AD (fig. 2).

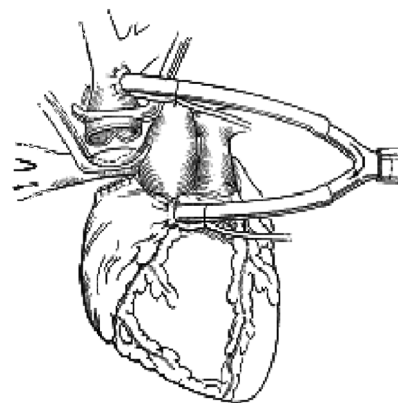


Fig. 2. Anastomoză cavopulmonară superioară bidirecțională fără CEC.

Inițial, la toți pacienții este aplicată anastomoza cavopulmonară bidirecțională cu menținerea fluxului sanguin antegrad în AP sau prin anastomoză intersistemică (tab. 6). După încheierea perfuziei, în funcție de presiunea medie în VCS (măsurată pe masa de operație) și saturația de sânge cu O<sub>2</sub> este luată decizia de a ligatura anastomoza sistemico-pulmonară, precum și lichidarea altor modificări suplimentare ale fluxului sanguin pulmonar. Indicații pentru ligaturarea anastomozei subclavo-pulmonare este considerată presiunea în VCS de 16 mm Hg și mai mare. Din cauza hipertensiunii pulmonare restante s-a recurs la modificarea ulterioară a fluxului sanguin pulmonar la 3 pacienți: într-un caz a fost efectuată îngustarea arterei pulmonare, și în 2 cazuri – *re-banding*-ul AP. Tuturor pacienților postoperator li s-a indicat dopamină, timp de 24-192 de ore.

**Operația Fontan** (finalizarea operației Fontan – șuntare totală a părților drepte ale inimii) constă în derivarea sânge-

Tabelul 6

## Indicii clinici și hemodinamici la candidații pentru anastomoză cavopulmonară

| 1,5                                  | Anastomoză cavopulmonară |                        |
|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|
|                                      | Îngustarea AP            | Stenoză sau atrezie AP |
| Vârstă                               | 4-10 (6,2)               | 5-30 (13,6)            |
| Timpul după operația paliativă (ani) | 2-10,0 (2,7 ± 0,4)       | 1,5-8,3 (4,3 ± 0,6)    |
| Saturație, %                         | 63-91 (77,3 ± 1,9)       | 55-82 (74,3 ± 1,5)     |
| Hemoglobină g/l                      | 140-171 (158,6 ± 4,3)    | 143-218 (164,6 ± 5,3)  |
| Presiunea medie în AP (mm/Hg)        | 5-19 (12,8 ± 0,7)        | 5-17 (10,1 ± 0,6)      |
| Raportul Presiunea AP/ P sistemică   | 0,5-3,7 (2,1 ± 0,3)      | 0,4-2,8 (1,4 ± 0,2)    |
| Rezistență pulmonară                 | 0,7-3,2 (2,3 ± 0,3)      | 0,8-4,1 (2,4 ± 0,2)    |
| Fracție de ejeecție ventriculară %   | 51-70 (63,5 ± 1,9)       | 52-68 (60,6 ± 1,7)     |

lui venos sistemic, care vine din AD în AP, astfel by-passând VD. După *banding*-ul AP, a fost efectuată la 6 pacienți cu VU funcțional. Nici într-un caz, operația Fontan nu le-a fost efectuată pacienților cu flux pulmonar însărcit (stenoza sau atrezia AP). Toate operațiile s-au efectuat în condiție de CEC paralelă cu hipotermie superficială. În 2 cazuri, a fost nece-

sară clamparea Ao din cauza necesității corecției patologiilor intracardiace (tab. 7). Într-un caz, s-a efectuat fenestrarea între conduit și atriu prin intermediul unei proteze Gore-Tex. După finalizarea corecției și CEC, se efectuează măsurări în VCS și VCI pentru a exclude gradientul dintre ele.

Tabelul 7

**Parametrii circulației extracorporeale**

|                                  |                    |
|----------------------------------|--------------------|
| Circulație extracorporeală (min) | 64,0 ± 8,9         |
| Clamparea Ao (min)               | 9-60               |
| Temperatura rectală (Co)         | 32-36 (34,2 ± 0,5) |

**Rezultate**

În total au fost efectuate 80 de operații. Tipurile de intervenții sunt prezentate în tabelul 8. Inițial, la prima etapă, 49 pacienți au suportat diverse intervenții paliative: în hipertensiune pulmonară – îngustarea AP; în caz de stenoză sau atrezie de AP – aplicarea anastomozei intersistemice. La 14 pacienți s-a aplicat anastomoza modificată Blalock-Taussig din stânga, la 3 pacienți – șunt central. La 4 pacienți cu DSA restrictiv și hipertensiune pulmonară venoasă li s-a efectuat excizia septului interatrial: 3 în condiții CEC, în alt caz – prin clamparea venelor fără perfuzie. La toți 23 de pacienți, care au suportat operația Glenn și Fontan, s-a determinat transudare pleurală, ceea ce a necesitat drenarea cavității pleurale drepte, timp de 3-5 zile; 6 pacienți au necesitat puncții multiple timp de 30 de zile postoperator. Într-un caz, s-a determinat transudare pleurală peste 2 luni de la operație. În 3 cazuri s-a determinat chilotorax, la 2 luni după intervenție, iar într-un caz - chilotorax spontan după o lună postoperator (fig 3).

Saturația sângelui după aplicarea anastomozei cavopulmonare a constituit 78-94% (în medie 87,6%).

Tabelul 8

**Intervențiile chirurgicale efectuate**

| Tipurile operațiilor   | Nº |
|--|----|
| Anastomoze sistemic-pulmonare la malformații cu flux pulmonar scăzut | 17 |
| Îngustarea AP la malformații cu flux pulmonar mărit                  | 28 |
| Excizia septului interatrial (operația Blalock-Hanlon)               | 4  |
| Anastomoză cavopulmonară bidirecțională Glenn                        | 17 |

|  |    |
|--|----|
| Etapa finală a procedurii Fontan                                       | 6  |
| Corecția drenajului venos pulmonar total aberant                       | 1  |
| Plastia valvei atrioventriculare comune                                | 2  |
| Lărgirea foramen bulboventricular (excizia septului inter-ventricular) | 1  |
| Excizia membranei între VD și AP la atrezia AP cu SIV intact           | 1  |
| Ligaturarea canalului arterial permeabil                               | 28 |
| Rebanding al arterei pulmonare   | 3  |

Toți pacienții după *by-pass*-area părții drepte (total sau parțial), s-au aflat sub observație cu excepția unui pacient. Dintre 17 bolnavi cu anastomoza Glenn, la 6 li s-a efectuat cateterizarea cardiacă pentru etapa următoare (operația Fontan). În acest grup, unui pacient i s-a efectuat anastomoză cavopulmonară totală (tab. 9).

Tabelul 9

**Rezultate precoce după anastomoza cavopulmonară**

| Complicații, (%)                    | 5 (11,4%)          |
|-------------------------------------|--------------------|
| Insuficiență cardio-respiratorie    | 1 (2,3%)           |
| Sindromul venei cave superioare     | 3 (6,8%)           |
| Transudat pleural > 2 săptămâni     | 4 (9,1%)           |
| Blocadă atrioventriculară totală    | 1 (2,3%)           |
| Ventilație pulmonară asistată (ore) | 3-192 (16,7 ± 8,9) |
| Tratament în staționar (zile)       | 8-35 (13,2 ± 2,7)  |

La 5 pacienți cu anastomoză Glenn, saturația cu O<sub>2</sub> s-a obținut la mai mult de 90% și toleranța la efort fizic, mai mult de 50 wat. Toți acești bolnavi prezentau stenoză AP cu urgență normală a vaselor magistrale. Desaturația după datele pulsoximetriei (mai jos de 75%) la 3 pacienți, la care se observă toleranță scăzută la efort fizic. Probabil ei sunt candidați pentru operația Fontan.

La toți pacienții cu operația Fontan, starea generală este satisfăcătoare. La 4 dintre ei, toleranța la efort fizic era de 75 wat, cu excepția unuia, când 3 ani în urmă li s-a efectuat

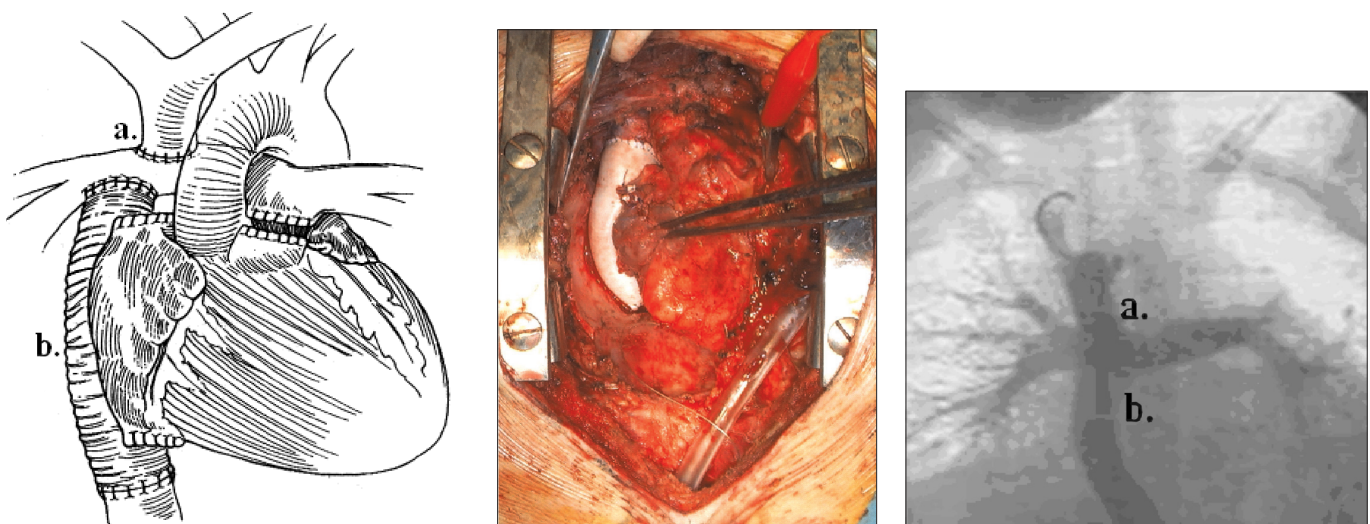


Fig. 3. a) Operația Fontan – Modificarea conduitului extracardial – Marcelletti (anastomoză cavopulmonară totală); b) Angiografie postoperatorie; a. – VCS; b. – conduit extracardial.

operația Fontan cu modificarea conduitului extracardiac și plastia valvei atrioventriculare. În evaluarea pacientului s-a observat creșterea insuficienței valvei atrioventriculare, în rezultatul căreia i s-a propus protezarea.

Obstrucția subaortală a fost observată într-un singur caz, unde peste un an după operația Fontan s-a efectuat rezecția septului interventricular cu extinderea ferestrei bulboventriculare. În dinamică, s-a observat scăderea fracției de ejeție a ventriculului unic, însă s-a păstrat toleranța la efort fizic.

În perioada postoperatorie, au decedat 2 pacienți (2,5%) cu ventriculi nebalansați în canalul atrioventricular complet, cu drenaj pulmonar aberant total. Într-un caz, operația a fost efectuată în regim urgent din cauza complicațiilor apărute în timpul cateterismului cardiac. Având în vedere că investigația nu a fost finalizată și anomaliile concomitente – drenajul venos pulmonar total aberant și vena cavă superioară stângă au fost depistate intraoperator, a fost necesară modificarea tacticii chirurgicale. A fost practicată tehnica de dublu Glenn (anastomoza venei cave drepte și celei stângi cu artera pulmonară dreaptă și, respectiv, stângă) și corecția drenajului venos pulmonar total aberant. Pacienta a decedat în ziua a 8-a postoperator, din cauza insuficienței poliorganice. Alt pacient cu ventricul drept dominant, stenoza subaortică și DSV restrictiv – după *banding* AP.

### Discuții

Tratamentul chirurgical și medicamentos al VU funcțional s-a modificat cu mult din 1971, când Fontan și Baudet [5] au efectuat anastomoza atrio-pulmonară pentru tratamentul atreziei valvei tricuspide. Aplicarea tunelării laterale, descrise de Castaneda și De Leval [7], a îmbunătățit cu mult supraviețuirea după operație cu scăderea numărului pacienților cu aritmii, cauzată de dilatarea atrială postoperatorie. Dacă letalitatea după anastomoza atrio-pulmonară constituia de la 15% până la 25%, atunci actualmente, letalitatea constituie 2-5% în cazul intervenției pentru tunelarea laterală, sau *by-pass*-ul cu conduit extracardiac [4, 8, 9]. Aceasta, la rândul său, a permis lărgirea indicațiilor pentru operație. La douăzeci de ani după implementarea operației, Fontan și colegii săi au publicat date despre „starea Fontan”, asociată cu agravarea stării precoce funcționale și căderea nivelului de supraviețuire, în comparație cu populația generală [10]. Chiar dacă toate indicațiile principale sunt respectate (A. Choussat), rata de supraviețuire a fost de 86%, 81% și 73% la 5, 10 și, respectiv, 15 ani [11]. O proporție considerabilă de complicații pe termen lung ar putea fi legată de abordările chirurgicale în timpul operațiilor precoce. În general, trebuie remarcat faptul că ideea inițială Fontan nu a fost *by-pass*-ul cardiac drept, dar conversia prin antrenament al atriului drept în camera de pompă. După experiența acumulată, această idee a fost abandonată. DeLeval și colab. au demonstrat că orice cameră suplimentară, care stă în calea AP, duce la pierdere de flux de energie [7]. În prezent, există două modificări majore: tunel intraatrial (DeLeval M., 1988) și modificarea conduitului extracardiac (Marcelletti C., 1990) [12]. Pentru versiunile moderne Fontan, rata de supraviețuire este de 93% și 91% după 5 și, respectiv, 10 ani

[11, 13]. Implementarea acestor tehnici a permis o abordare mai liberală în ceea ce privește criteriile A. Choussat, precum și utilizarea acestora în diverse anomalii complexe.

Cauzele deceselor în perioada postoperatorie tardivă:

- hipertensiune venoasă sistemică;
- operații repetate;
- aritmii;
- enteropatii cu pierderea proteinelor;
- insuficiența valvei A-V comune;
- obstrucția tardivă subaortică;
- insuficiența ventriculului sistemic.

**Creșterea presiunii venoase** cronice sistemice este de natură să joace un rol important în morbiditatea tardivă. Creșterea rezistenței sistemice la pacienții cu hemodinamica VU este importantă și în opinia mai multor autori. Din acest motiv, în cazul în care oportunitățile chirurgicale de a îmbunătăți rezultatele operațiilor sunt aproape epuizate, tratamentul medicamentos la acești pacienți rămâne a fi unul optimal.

**Aritmiile** reprezintă o problemă importantă în perioada tardivă postchirurgicală, dar cu implementarea tehnicii de tunelare intraatrială sau conduit extracardiac, frecvența lor a scăzut semnificativ. Introducerea conduitului extracardiac este soluția pentru această problemă, dar la rândul său, ridică problema selectării unui conduit de dimensiuni adecvate pentru copii mici, fiindcă pe fondul creșterii pacientului, conduitele devin mici și pot cauza obstrucția fluxului sistemic. La rândul său, conduitul prea mare duce la o încetinire a fluxului de sânge și crește riscul de complicații tromboembolice [9, 14].

**Dezvoltarea malformațiilor arteriovenoase pulmonare (MAP)** a fost observată la pacienții, cărora li s-a efectuat anastomoza Glenn (modificarea Kawashima) și operația Fontan. Nu există o etiologie clară, însă apariția acestora, provoacă cianoză progresivă și intoleranță la efort, atribuindu-se excluderii fluxului hepatoenteric din circulația pulmonară. Opțiunile terapeutice pentru pacienții care suferă de MAP sunt limitate deoarece aceste malformații sunt multiple și difuze. Rapoartele recente sugerează, totuși, că regresia malformațiilor arteriovenoase este posibilă în urma redirecționării fluxului venos hepatic spre circulația pulmonară.

**Cianoza progresivă** după o procedură Fontan necesită căutarea amănunțită a venelor sistemice cu traiect anormal prin evaluarea angiografică a venelor sistemice supra- și infradiafragmatice. Aceste traiecte venoase colaterale se pot drena într-o venă pulmonară sau în atriul stâng, de asemenea, cianoza poate fi determinată de existența unei vene cave superioare stângi (nediagnosticată preoperator), care se drenează în sinusul coronarian. Numeroase alte canale venoase se pot dezvolta la niveluri vasculare diferite prin dilatarea canalelor venoase deja existente. Deaceia, toți pacienții cu cianoză progresivă necesită o diagnosticare amănunțită.

**Accidentele tromboembolice** constituie una dintre complicațiile relativ frecvente, cu incidență estimată la 16% pentru tromboza venoasă și 19% pentru accidentele vasculare cerebrale conform datelor lui Alexi-Meskishvili și colab. [11]. Factorii de risc implică tipul de corecție, coexistența aritmiilor

cardiace, prezența disfuncțiilor ventriculare. De asemenea, disfuncții ale ficatului și enteropatia cu pierdere de proteine provoacă schimbări în sinteza factorilor pro- și anticoagulanți, având ca rezultat un dezechilibru imprevizibil în sistemele de coagulare și fibrinolitice. O problemă încă controversată rămâne cea a strategiei profilactice a tromboembolismului la acești pacienți. Nu există un consens în ceea ce privește modul și durata anticoagularii profilactice postoperatorii (nu au fost făcute studii controlate care compară diversele strategii terapeutice). Totuși, numeroase centre recomandă acidul acetilsalicilic pentru pacienții fără complicații cu conexiuni cavopulmonare complete, în timp ce anticoagulantele indirecte sunt rezervate pentru pacienții cu factori de risc cum ar fi aritmia, enteropatia cu pierdere de proteine, disfuncțiile ventriculare.

În grupul nostru de pacienți, se administra postoperator heparină, ca apoi să fie trecuți la acidul acetilsalicilic sau Warfarin, cu controlul regulat al funcției hepatice. Conform datelor mai multor autori, alegerea tacticii chirurgicale cu tunelare laterală sau conduit extracardiac, au diferite avantaje. Datele din literatura de specialitate constată că rata dereglărilor de ritm și disfuncția nodului sinusal apar mai frecvent la tunelarea laterală, decât în cazul conduitului extracardiac. S-a confirmat faptul că nu sunt prezente suturi pe atriu, nu este necesară incizia joncțiunii VCS cu atrium drept, urmată de absența dilatării atriumului în termeni de lungă durată [15, 16, 17].

Un alt avantaj al conduitului extracardiac este timpul mai scurt de CEC și lipsa necesității clampării aortale care, după cum s-a descris mai sus, acesta fiind un factor de risc pentru complicații pe termen lung.

Avantajele tunelării laterale sunt axate pe necesitatea de mai puțin material protetic, fiind constatat un risc mai mic de tromboză, și riscul de a greși selectarea diametrului anastomozei de suprapunere.

În plus, aceasta dă posibilitatea creșterii tunelului precum și a venei cave. Trebuie de remarcat faptul, că în conformitate cu Bove EL et al. [18], axându-ne pe datele de modelare computerizată, tunelarea laterală minimizează pierderea de energie și optimizează distribuția fluxului sanguin în plămâni. În orice caz, la moment nu există date absolute, precise despre beneficiul unei sau altei metode. Alegerea ei se bazează, în mare parte, pe preferințele chirurgului și tradițiile clinicii.

**Enteropatia cu pierdere de proteine (PLE)** poate avea diferite manifestări clinice, de la mortalitate crescută, până la hipoproteinemie ușoară.

Apare la interval de câteva săptămâni până la câțiva ani, după intervenția Fontan, cu incidențe de până la 15% și mortalitate după 5 ani până la 50% [19, 20]. Simptomele clinice tipice sunt efuziunea pleurală, ascita, edeme sau diaree cronică asociată cu valori scăzute ale proteinelor serice și gamaglobulinei, valori scăzute ale limfocitelor și un nivel crescut de antitripsină în scaun. PLE poate duce la imunodeficiențe și predispoziții la infecții. Patogeneza PLE nu este cunoscută pe deplin. Feldt și colab. [20] au dedus unii factori de risc cum ar fi: creșterea rezistenței vasculare mezenterice, presiunea

venoasă sistemică crescută cu limfangiectazie, activarea sistemului renină-angiotensină din cauza sindromului debitului cardiac scăzut, timpul circulației extracorporeale, timpul aflării pacientului în spital mai mult de 15 zile. Ultimul factor este relativ și probabil are legătură cu exudatul pleural și ascitic. La pacienții noștri, nu s-au observat astfel de complicații fiindcă numărul pacienților operați este mic, inclusiv statutul postoperator în staționar a fost de scurtă durată.

Deși operația Fontan a îmbunătățit foarte mult supraviețuirea și calitatea vieții pacienților cu ventricul unic funcțional, cercetările arată că pe termen lung, este prezent riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă. Acest lucru se datorează hemodinamicii „operației Fontan”, atunci când funcția de pompă a ventriculului drept este „epuizată”. Factorii care ar duce la decompensare și decesul pacientului după procedeu Fontan ar fi stenoza sau deformarea arterei pulmonare, creșterea presiunii în artera pulmonară sau rezistenței pulmonare, insuficiența ventriculară, insuficiența valvei atrioventriculare, circulația extracorporeală de lungă durată, clamparea aortală, aritmiile postoperatorii.

Este cunoscut faptul că cele mai bune rezultate pe termen lung au fost obținute la pacienții cu atrezia valvei tricuspide și ventriculul stâng cu cale dublă de intrare. Acest lucru se datorează faptului că în acest grup de pacienți, ventriculul unic avea morfologia ventriculului stâng. Din păcate, la o parte dintre pacienți constatăm morfologia ventriculului drept sau ventriculului nedeterminat.

Este foarte importantă alegerea corectă a tacticii tratamentului chirurgical. Dacă este necesară anastomoza intersistemică, trebuie să se țină cont de faptul că provoacă supraîncărcare cu volum al ventriculului sistemic și poate duce la disfuncție pe termen lung, în special în caz de insuficiență a valvei atrioventriculare sau prezența canalului atrioventricular total. În grupul nostru există doar un singur pacient cu insuficiența de valvă A-V comună, căruia i-a fost efectuată plastică de valvă A-V comună, în timpul operației Fontan. La evaluarea tardivă, în pofida rezultatului satisfăcător postoperator peste 2 ani, se observă creșterea insuficienței valvei comune cu dilatarea cavităților și reducerea toleranței la efort fizic. Acest caz corespunde datelor literaturii de specialitate despre ineficacitatea operațiilor plastice la această categorie de pacienți: operații repetate 26% la valve A-V cu plastică și 29,7% fără plastică [31], ( $p = 0,64$ ), în lipsa operațiilor repetate și complicațiilor tromboembolice, peste 10 ani, a constituit 56% și 70% [21, 22].

Prezența regurgitării valvei atrioventriculare poate să apară în consecință datorită supraîncărcării ventriculului cu volum în cazul în care pacientul are șunt sistemic-pulmonar. Există rapoarte de toleranță bună a regurgitării atrioventriculare după operația Fontan. Cu toate acestea, tactica implică încercări agresive pentru a corecta sau a reduce regurgitarea valvei atrioventriculare [15, 16, 23, 24].

Analiza literaturii de specialitate sugerează câteva concluzii în ceea ce privește alegerea tipului de operație în corecția ventriculului unic, de diferite tipuri. În primul rând, pentru canalul atrioventricular (CAV) „nebalansat” este benefică

corecția biventriculară sau așa-numitele „one and a half ventricle”, utilizând un șunt bidirecțional Glenn pentru a reduce cantitatea de sânge care trece prin VD relativ mic și prin valva tricuspida (cu alte cuvinte, să-l descarce).

Beneficiile ipotetice de corectare „one and a half ventricle”, pentru forma asimetrică AVC sunt: 1) evitarea presiunilor sistemice; 2) circulația antegradă orientată spre AP, care să permită dezvoltarea potențială a AP și 3) reducerea riscului de complicații pe termen lung în fiziologia circulației Fontan, care include intoleranța la exercitarea efortului fizic, fibrilație atrială și enteropatie proteică [25, 26, 27].

### Concluzii

În pofida tuturor neajunsurilor, în metoda de corecție univentriculară, complicațiile nu sunt legate de operația în sine, ci de severitatea modificărilor morfologice cardiace, care au avut loc în perioada prenatală. Progrese suplimentare în tratament vor fi, fără îndoială, legate nu numai de îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale, dar și de terapia medicamentoasă, precum și de selectarea pacienților. Pentru unii pacienți, acest lucru va fi intervenția finală, care le va permite să trăiască destul de mult într-o stare satisfăcătoare, în timp ce pentru alții poate fi o „punte” spre transplantul de inimă.

### References

- Rahimtoola SH, Ongley PA, Swan HJ. The hemodynamics of Common (or Single) Ventricle. *Circulation*. 1966;34:14-23.
- Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:85-98.
- Gersony WM. Fontan operation after 3 decades: what we have learned. *Circulation*. 2008;117:13-15.
- deLeval MR, Deanfield JE. Four decades of Fontan palliation. *Nature*. 2010;7:520-526.
- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26:240-248.
- Mavroudis C, Backer C. *Pediatric Cardiac Surgery*. Third Edition. Mosby, 2003.
- de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, et al. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations: Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:682-695.
- Clare P, O'Donnell, Landzberg Michael J. The “failing” Fontan circulation. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2002;16:105-114.
- Ohuchi H, Kagisaki K, Aya Miyazaki, et al. Impact of the Evolution of the Fontan Operation on Early and Late Mortality: A Single-Center Experience of 405 Patients Over 3 Decades. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1457-67.
- Stamm C, Friehs I, Mayer JE, et al. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:28-41.
- Alexi-Meskishvili V, Ovrouski S, Ewert P, et al. Mid-term follow-up after extracardiac Fontan operation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;52:218-24.
- Marcelletti C, Corno A, Giannico S, et al. Inferior vena cavopulmonary artery extracardiac conduit: a new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100:228-32.
- O'Leary PW. Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2002;16:31-8.
- Kawashima Y, Kitamura S, Matsuda H, et al. Total cavopulmonary shunt operation in complex cardiac anomalies: a new operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87:74-81.
- Kumar SP, Rubinstein CS, Simsic JM, et al. Lateral tunnel versus extracardiac conduit Fontan procedure: a concurrent comparison. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1389-1397.
- Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*. 2008;117:85-92.
- Azaki A, McCrindle BW, van Arsdell G, et al. Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:1219-28.
- Bove EL, deLeval MR, Migliavacca F. Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1040-7.
- Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study Group. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:1063-73.
- Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, et al. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:672-80.
- Wong Daniel J, Ajay J. Iyengar, Gavin R. Wheaton, et al. Long-Term Outcomes After Atrioventricular Valve Operations in Patients Undergoing Single-Ventricle Palliation. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:606-613.
- Sallehuddin A, Bulbul Z, Otero F, et al. Repair of atrioventricular valve regurgitation in the modified Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(1):54-9.
- Mahle WT, Cohen MS, Spray TL, et al. Atrioventricular valve regurgitation in patients with single ventricle: impact of the bidirectional cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:831-835.
- Scheurer MA, Hill EG, Vasuki N, et al. Survival after bidirectional cavopulmonary anastomosis: analysis of preoperative risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:82-89.
- Laks H, Pearl JM, Haas GS, et al. Partial Fontan: advantages of an adjustable interatrial communication. *Ann Thorac Surg*. 1991;52:1084-94.
- Kim SJ, Kim WH, Lim HG, et al. Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:108-116.
- d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation*. 2007;116(Suppl):I157-I164.

## Predictors of treatment default among patients with pulmonary tuberculosis

\*E. Lesnic, V. Uzdris, S. Ciobanu

Department of Pneumophthysiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chiril Draganiuc Institute of Phthysiopneumology, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: evelinalesnic@yahoo.com. Manuscript received April 03, 2014; accepted July 04, 2014

### Abstract

**Background:** The Republic of Moldova reports the biggest incidence of tuberculosis (114.3/100.000), the lowest succes treatment rate (52.3%) among European region countries and the biggest default rate among new pulmonary TB cases (10.9%).

**Material and methods:** We studied social, economical, educational, epidemiological and biological features of a total amount of 160 pulmonary tuberculosis new cases, distributed in the study groups, formed of 109 cases, which defaulted the new case antituberculosis treatment and the control group of 51 cured patients under DOTS strategy, having been implemented in the Republic of Moldova since 2001. Statistic evaluation was performed using T Student criteria and Odds Ratio, calculated through the two by two table.

**Results:** According to the predictable value, high risc factors are: solitary matrimonial persons, chronic/abusive alcohol consumption. Low risk factors are: male sex, active smoking, drug injection using, tuberculosis contact, detentional releasing; Neutral value have unempoyement and low educational status. Migration was established as a protective factor. None of medium risk factors was established.

**Conclusions:** Default in the treatment of the patients belonging to economically active and young age groups, socially disadvantaged, with harmful habits (alcoholism, drug injection using, active smoking) and low living conditions. Homeless and detention releasing imperil the continuity of antituberculosis treatment, predisposing to default the antituberculosis treatment. Social, educational support and withdrawl technics for harmful habits must be implemented to high risk groups for defaulting to minimise the risk of non-adherence.

**Key words:** tuberculosis, treatment, default, risk factors.

## Factorii predictivi ai abandonului tratamentului tuberculozei pulmonare

### Actualitatea temei

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul sănătății publice al țării noastre. Conform ultimului raport al Organizației Mondiale a Sănătății pentru anul 2011, au fost estimate 12 milioane de cazuri de tuberculoză, corespunzător unei prevalențe de 178/100.000 populație și au fost înregistrate 1,1 milioane de decese de tuberculoză, 455 000 fiind HIV pozitive [36, 44]. Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în Moldova, înregistrează cele mai ridicate valori din Europa, fiind plasată pe locul 2 printre țările cu cea mai înaltă povară epidemiologică și pe primul loc cu cea mai joasă rată a succesului terapeutic [44]. Potrivit estimărilor OMS, Republica Moldova se confruntă cu cea mai alarmantă situație în tuberculoză de după cel de-al doilea război mondial, cauzele incriminate fiind: creșterea ponderii populației ce trăiește sub nivelul minim de existență, supraaglomerația, diminuarea rezistenței generale a populației datorită subnutriției și stresului social, radiația și poluarea mediului înconjurător, migrația intensă, răspândirea infecției HIV [1]. Majorarea continuă și rapidă a incidenței TB a început în anii 1990, odată cu debutul crizei socio-economice și reducerii drastice a examenelor radiologice profilactice, aplicate întregii populații. În 1998, numărul de bolnavi de TB, a ajuns la 10190 cazuri, sau cu 3560 mai mult decât în anul 1990. Finanțarea neadecvată a sistemului de sănătate a determinat epuizarea medicamentelor antituberculoase și reducerea numărului examenelor radiologice realizate cu scop profilactic. Acest fenomen a influențat negativ eficacitatea terapeutică, a crescut numărul bolnavilor cu eșec terapeutic, cu abandon al tratamentului ceea ce a crescut direct indicatorii mortalității [3]. În 2001, a

fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei, care a început printr-un proiect pilot în mun. Chișinău și a fost extins pe întreaga țară în 2005. La baza strategiei DOTS stă tratamentul de scurtă durată realizat sub observație directă. Totuși, la mai mult de 70% dintre bolnavi, tratamentul în faza ambulatorie nu este supravegheat, ceea ce predispune la neregularitate, la întreruperea și abandonul medicației. Indicatorii direct corelați cu rata redusă a succesului terapeutic sunt ratele înalte ale abandonului: 2001 – 5,5%, 2002 – 15,6%, 2003 – 10,5%, 2004 – 10,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 11,7%, 2007 – 10,3%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2%, 2011 – 3,4%, 2011 – 7,7%. Cauzele ratei crescute ale abandonului tratamentului includ mai mulți factori, clasificați în [11, 12]:

1. Factori sociali și epidemiologici.
2. Factori clinici și terapeutici.
3. Factori farmaceutici și farmacologici.
4. Factori administrativi.

### Factorii sociali

Factorii sociali cu risc crescut pentru abandon sunt: statutul social, economic, educațional redus, apartenența la grupuri sociale/etnice/religioase extreme, consumul cronic/abuziv de alcool, utilizarea drogurilor, stigmatizarea bolnavilor, grupurile social-epidemiologice periclitate: migranții și refugiații, deținuții și persoanele eliberate din detenție, persoanele fără loc de trai, bolnavii de focare epidemiologice de infecție tuberculoasă.

Tuberculoza este o boală a sărăciei, iar populația social-vulnerabilă este grupul cu risc major de îmbolnăvire și grupul cu risc maxim pentru abandonul tratamentului [33]. Fatiregung a stabilit că în Nigeria, factorii sociali cu risc major pentru



întreruperea tratamentului sunt: sexul masculin, vârsta tânără, domiciliul rural, nivel socio-economic redus și condițiile precare de viață [26]. Albuquerque M. a stabilit că în Brazilia, un factor social determinant al rezultatului negativ al tratamentului, este capul familiei cu statut educațional jos [19]. Mai multe studii internaționale au constatat că abandonul tratamentului este cel mai frecvent la persoanele fără loc de trai, consumatoare de alcool, droguri și persoanele eliberate din închisori [38, 40]. Consumul abuziv de alcool (> 40ml/zi bărbați, > 20ml/zi femei), sau prezența tulburărilor asociate consumului de alcool, determină un risc sporit pentru abandon, atât prin degradarea personalității, scăderea autocriticii, dar și datorită sindromului de abinență, care apare la stoparea bruscă a consumului, odată cu inițierea tratamentului antituberculos [32]. Reacțiile adverse cu frecvență mai înaltă la acești bolnavi, determină sistarea temporară a administrării preparatelor, care-i va permite sistarea autonomă. Prevalența abandonului tratamentului TB la bolnavii cu abuz de alcool variază de la 10 la 30% [32]. Riscul crescut pentru abandon este conferit de particularitatea social-dezadaptată a bolnavului alcoolic: șomajul, absența locului stabil de trai, frecventarea localurilor cu incidență mare a surselor de infecție, deficit nutrițional, boli asociate alcoolismului (depresie psihică, boli ale tractului gastro-intestinal, neoplazii) [15]. O particularitate distinctă pentru bolnavii cu abandon este conferit și de rata mai înaltă a infecției cu sușe drogrezistente datorită frecventării grupurilor cu risc epidemiologic. Fleming a constatat că 62% dintre bolnavii de TB ruși erau consumatori de alcool, 60% prezentau depresie, aceștia abandonând tratamentul chiar în fază intensivă și 17% evoluând cu abandon, iar TB-MDR s-a constatat de 8 ori mai frecvent decât la bolnavii neconsumatori [28]. Menținerea unei prevalențe înalte a utilizatorilor de droguri intravenoase (estimativ 20 000 în Republica Moldova) și rata înaltă a abandonului conferă gravitate epidemiei de tuberculoză, în pofida tuturor intervențiilor de reducere a riscurilor, de educare, informare și menținere a aderenței la tratamentul antituberculos [16]. Migrația, ca factor causal al abandonului, este explicată prin lipsa suplینirii cu medicamente a bolnavului migrant în momentul întoarcerii lui în țară, unde și prestează munca. Кочеткова Л, a constatat, că în perioada 2006-2011 au fost depistați 14 000 de bolnavi de TB în Moscova, 20% au rămas pe teritoriul Rusiei și au urmat tratamentul, 17% au fost repatriați, iar restul rămân în continuare să muncească, ca migranți ilegali, în rândul cărora administrarea și monitorizarea tratamentului, măsurilor de control și profilaxie a TB nu sunt posibile. Bolnavii de tuberculoză, repatriați în țara de origine pentru tratamentul antituberculos, revin în Rusia, în faza de continuare a tratamentului, la aceștia riscul abandonului terapeutic fiind foarte mare, datorită non-aderenței terapeutice și absenței suplینirii cu medicamente [32]. Însă nu doar migrația, dar și simplul transfer dintr-o regiune geografică în alta, în interiorul aceleiași țări, determină sistarea tratamentului până la 30% dintre bolnavii de TB, datorită întreruperii tratamentului anti-tuberculos și pierderii din supravegherea medicului referent [37].

Persoanele eliberate din instituțiile penitenciare reprezintă un grup socio-epidemiologic numeros, cu risc major pentru

abandon datorită întreruperii tratamentului tuberculozei după eliberare, de asemenea, se constată o colaborare insuficientă cu departamentele de sănătate locale în vederea continuării tratamentului după eliberare, activități planice de integrare socială necalitative și bariere ce țin de pacient (absența locului de trai, neangajarea în câmpul muncii, utilizarea de alcool și droguri, HIV-infecția) [38]. În pofida faptului că tratamentul TB se efectuează sub stricta supraveghere a personalului medical al instituției penitenciare (închisoarea este locul ideal pentru tratamentul TB), rata abandonului ajunge la 16,5-20%. Reyes N. explică întreruperea tratamentului prin efectul „prizonier-pacient” – dorința de a fi în continuare bolnav, datorită condițiilor de întreținere mai bune în închisoarea-spital decât în închisoarea de ispășire a pedepsei. Cauze legate de atingerea altor scopuri au fost incriminate, cum ar fi: rezervarea unor medicamente, ca rifampicina cu scopul realizării lor deținuților, plata datoriilor sau transmiterea lor familiilor [38].

#### Non-complianța terapeutică

Complianța terapeutică este definită ca o modalitate prin care pacientul urmează instrucțiunile tratamentului prescris [1]. Haynes a definit complianța „măsură prin care comportamentul unei persoane se supune recomandărilor medicului sau furnizorului de servicii medicale” [29]. Literatura de specialitate indică înlocuirea treptată a termenului „complianța”, care denotă supunere oarbă și acceptare cu „aderența terapeutică”, centrată pe pacient, respectându-i sistemul de valori și credințe. Popa-Velea O. a constatat că principala cauză a non-complianței constă în relația deficitară dintre medic și pacient datorită lipsei comunicării cu pacientul, a încrederii reciproce, a suportului din partea medicului și nerespectarea confidențialității [13].

Non-complianța terapeutică este o problemă majoră în tratamentul tuberculozei deoarece tratamentul este de durată (cel puțin 180 de zile), sunt administrate multiple preparate (cel puțin 4), se semnalează efecte adverse frecvente (2-20% dintre bolnavi), se constată un nivel scăzut al instruirii bolnavului, are loc stabilizarea procesului specific în timpul tratamentului [14]. Reviul literaturii de specialitate a stabilit factorii determinanți ai non-aderenței la tratamentul anti-TB: 1. Factori socio-economici: statut socio-economic scăzut, analfabetism, nivel scăzut de instruire școlară, șomaj, condiții instabile de trai, cultură și idei preconcepute despre boală, costuri ridicate ale transportului și medicamentelor; 2. Factori ce țin de sistemul medical: servicii medicale slab dezvoltate, lipsă de instruire a furnizorilor medicali despre aderență și menținerea ei, absența suportului social și comunitar; 3. Factori de țin de terapie: tratament de lungă durată, multiple preparate, efecte adverse, interacțiune cu alte medicamente utilizate în patologii cronice, ameliorarea rapidă a stării generale în timpul tratamentului; 4. Factori ce țin de boală: extensia procesului specific, severitatea, complicațiile; 5. Factori ce țin de pacient: cunoștințe reduse despre boală și tratament, stigma pacientului, motivație slabă pentru vindecare și neîncredere în eficiența tratamentului [10, 14, 15, 20, 21]. Recunoașterea acestor factori permite identificarea pacientului non-aderent și instituirea măsurilor de îmbunătățire și menținere a aderenței la tratament [13]. Trialurile clinice,

efectuate în țările cu incidență joasă și resurse financiare mari, au demonstrat că pentru reducerea ratei abandonului, tratamentul tuberculozei trebuie integrat în programele centrate pe pacient, care acordă suport moral, social și financiar, ajustat profilului pacientului [24]. Strategiile de promovare a aderenței la tratamentul antituberculos, trebuie să țintească factorii și barierele care împiedică aderența: comportamentul conflictual, neînțelegerile lingvistice, stilul de viață, absența locului de trai, dependența de alcool și droguri, bolile mentale [21]. Luând în calcul necesitățile pacientului, tratamentul antituberculos trebuie administrat la domiciliu, la serviciu, la colțul străzii, în bar sau în orice loc convenabil bolnavului. Observarea directă a ingestiei medicamentelor reprezintă o tehnică de supraveghere a aderenței terapeutice, aplicată în special pacienților din instituțiile de corecție (închisori, aziluri, adăposturi), fiind o condiție obligatorie a tratamentului tuberculozei în condițiile strategiei DOTS.

Oprea N., în studiul „Factorii psihici care determină refuzul sau întreruperea tratamentului tuberculozei” a determinat că TB este o boală psihosomatică, iar tipul psihologic al pacienților non-complianți este alexitemic (cu capacitate scăzută de verbalizare și de diferențiere a sentimentelor), excesiv de anxioși, cu prag înalt al excitabilității, depresivi și cu tulburări de personalitate. Se atenționează asupra rolului medicului în dezvoltarea reacției de tip armonic față de boală și tratament, diminuarea reacției ipohondrice (creșterea gravității bolii) și a reacției obsesiv fobică (frică de efecte adverse) față de tratamentul antituberculos. Autorul a recomandat efectuarea training-urilor și sesiunilor de intervenții psihoterapeutice, pentru îmbunătățirea stării psihice, aderenței terapeutice, scăderii nivelului anxietății și creșterea sentimentului de încredere în succesul tratamentului [1]. Informarea bolnavului, în cursul mai multor ședințe psihoterapeutice despre TB și necesitatea administrării regulate a tratamentului, crește complianța terapeutică. Antrenarea psihologilor în această activitate îi fac pe pacienți mai responsabili, realiști și insistenți în vindecarea TB. Psihoterapia aplicată acestor pacienți scade nivelul anxietății, îi adaptează condițiilor externe și interne ale mediului prin stimularea abilităților de comunicare și reglementare emoțională [13]. Pentru creșterea suportului din partea familiei, se recomandă distribuirea materialelor educative și organizarea cursurilor de instruire a pacienților și rudelor bolnavului. Aceste obiective sunt realizate prin intermediul TB-cluburilor, ca măsură de implicare a sectorului non-guvernamental în controlul tuberculozei.

Multiple surse de specialitate au stabilit că o cauză importantă a abandonului este stigmatizarea bolnavului de TB [21]. Stigma este diferită în funcție de vârstă, sex și etnie. Bolnavii de tuberculoză, posedă un grad mai înalt al stigmei, dacă au nivel redus de școlarizare, sunt co-infecțați HIV sau au provenit din focare, unde s-au înregistrat persoane decedate prin progresia tuberculozei [19, 21]. Cauzele stigmatizării sunt: frica de a fi izolat de societate, rejețat de familie și eșecul matrimonial. Stigmatizarea este cauza majoră a non-aderenței la tratamentul antituberculos, în comunitățile etnice și culturale marginalizate, a migranților și păturilor social-vulnerabile

extreme (utilizatorii de droguri, persoanele fără loc de trai stabil, persoanele HIV infectate etc.) [8, 15].

#### Factori administrativi

Factorii administrativi includ toate nivelurile de management al cazului de tuberculoză. Asigurarea nesatisfăcătoare cu medicamente antituberculoase, pe plan național, determină întreruperea tratamentului, iar asocierea redusă a medicamentelor la majoritatea bolnavilor, conferă riscul dezvoltării și amplificării pe scară națională a drogrezistenței, fenomen descris în perioada 1998-2003, în Republica Moldova. Incompetența activităților de planificare și distribuire a medicamentelor, reținerea și întârzierea distribuirii, determină întreruperea tratamentului, la bolnavii domiciliați în localități îndepărtate, rurale sau care aparțin diferitor comunități etnice și religioase marginalizate [2].

#### Factori biologici ce țin de macroorganism

Factorii biologici ce țin de macroorganism: vârsta cu risc ftiziogen maxim, sexul masculin, anumite stări fiziologice, bolile asociate procesului specific. Literatura de specialitate raportează că vârsta tânără (18-45 de ani) conferă un risc mare pentru abandonul tratamentului tuberculozei datorită factorilor socio-economici agravanți, depistați la 90% dintre acești bolnavi: neîncadrarea în câmpul muncii, migrația masivă, populația tânără numeroasă din penitenciare. Anumite stări fiziologice, asociate vârstei reproductive la femei, precum sarcina, lactația sunt factori de risc pentru abandon. Gravidele întrerup tratamentul din considerente că este toxic pentru făt, nou-născut și din cauza stigmatizării femeii bolnave de TB. În graviditate, tratamentul este standardizat, supunându-se strategiei DOTS. Streptomycină se va înlocui cu etambutol, pentru prevenirea ototoxicității nervului vestibulo-cochlear fetal și a surdității congenitale [14]. Nou-născutului i se va administra vitamina K după naștere pentru prevenția hemoragiei postnatale. Gravida și lăuza trebuie consiliată să urmeze regulat tratamentul pentru prevenția TB congenitale la făt și transmiterii aerogene la copil. Lăuza va fi consiliată să alăpteze, iar copilul va urma chimioprofilaxie timp de 6 luni, fără a fi vaccinat BCG la naștere [14].

Factorii de risc biologici ai abandonului îi constituie comorbiditățile. Sindromul imuno-deficienței dobândite prin infecția HIV a modificat evoluția naturală a tuberculozei, cauzând moartea fiecărui al treilea bolnav HIV, infectat în Republica Moldova. Studiile naționale atestă eficacitatea redusă a tratamentului TB (succes terapeutic 22,4%) în co-infecția HIV, cu o rată înaltă a decesului (62,2%) și insuccesului terapeutic (eșec și abandon) 7,6% [16]. Cauzele determinante ale insuccesului terapeutic au fost: deteriorarea profundă a tuturor funcțiilor organismului, diaree cronică cu *Cryptosporidium*, malabsorbție intestinală, cașexie. Se recomandă ca bolnavii de TB, HIV-pozitivi să urmeze același tratament antituberculos standardizat ca și bolnavii HIV-negativi și să se opteze pentru preparate neinjectabile. Însă dacă pacientul are diaree cronică, cu dereglarea absorbției intestinale și se suspectează ineficiența tratamentului peroral, preparatele antituberculoase vor fi administrate parenteral [14]. Tratamentul TB este prioritar față de tratamentul antiretroviral, care va fi inițiat după

atingerea toleranței la cel antituberculos, peste 8 săptămâni [14]. Administrarea precoce și simultană a tratamentului TB și antiretroviral poate să reducă aderența pacientului la tratament, crescând riscul apariției efectelor adverse prin interacțiunea medicamentoasă și a sindromului inflamator de reconstituire imună.

Alte condiții care provoacă sistarea iatrogenă sau autonomă a tratamentului sunt: sindromul imunodeficienței dobândite din: patologii neoplazice, mai frecvent ale sistemului limf-ganglionar (limfomul Hodgkin și non-Hodgkin), imunodeficiență secundară tratamentului cronic cu imunosupresante, patologii ale aparatului digestiv, patologii infecțioase cronice hepatice evolute cu insuficiență hepatică, diabet zaharat decompensat (tip I/II), boli renale cronice cu insuficiență renală, patologii ale sistemului nervos central și patologii psihice decompensate. Aceste patologii scad toleranța clinică la tratament, concentrația și biovalabilitatea medicamentelor, cresc rata efectelor adverse, determină întreruperi de tratament și individualizarea acestuia, predispon non-aderenței și conferă un risc crescut abandonului terapeutic [9, 16, 18]. Sintetizând informația mai sus expusă, conchidem că Republica Moldova face parte din cele 18 țări ale regiunii Europene, cu cea mai înaltă incidență a tuberculozei, raportând cea mai înaltă rată a abandonului tratamentului tuberculozei, situată mult peste media europeană (5%). Cauzele sociale, migrația, populația numeroasă din penitenciare, grupurile etnice minoritare, predomină în țările slab dezvoltate și în curs de dezvoltare. Din aceste cauze, factorii epidemiologici, clinici și terapeutici sunt interdependenți. Multitudinea și diversitatea cauzelor, care contribuie la abandonul tratamentului tuberculozei pulmonare, sunt reflectate în diferite studii locale și internaționale. Însă evaluarea obiectivă și ierarhizarea factorilor de risc în dependență de puterea lor de influență asupra rezultatului terapeutic, nu a fost efectuată.

**Scopul** cercetării efectuate constă în studiul factorilor predictivi ai abandonului tratamentului tuberculozei pulmonare.

**Obiectivele cercetării** formulate au fost: 1. Determinarea particularităților sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară, care au abandonat tratamentul antituberculos; 2. Stabilirea gradului de influență a factorilor predictivi asupra riscului abandonului tratamentului antituberculos și ierarhizarea lor.

**Design-ul studiului:** lucrarea efectuată constituie un studiu selectiv, descriptiv și retrospectiv, care a preluat modelul liniar, structurat pe etape: scop – eșantionare – cercetare a

cazurilor – colectare a datelor – interpretare. Pentru realizarea scopului, s-au utilizat metodele de cercetare: istorică, epidemiologică, metoda observării directe, metoda analizei documentației, metoda statistică, matematică și comparativă. A fost întreprinsă o evaluare documentară a unui **eșantion de studiu**, format din 109 cazuri noi de tuberculoză pulmonară, înregistrate în municipiul Chișinău, în perioada ultimilor 3 ani, care au abandonat tratamentul antituberculos. Pentru a descrie, analiza, compara și elabora concluzii acest eșantion a fost comparat cu un **eșantion de control**, format din 51 de cazuri noi de tuberculoză tratată. S-au operat cu următoarele definiții de caz, conformate recomandărilor OMS, transpuse în Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la adult”: „Caz nou” este pacientul, care anterior nu a luat tratament antituberculos sau care a administrat tratament antituberculos mai puțin de o lună. „Abandon” este considerat pacientul care a întrerupt tratamentul pentru mai mult de 2 luni, indiferent de cauză. „Vindecăt” este considerat pacientul, pozitiv microscopic la începutul tratamentului, dar care a avut froțiul negativ la finele tratamentului. Pentru stabilirea gradului de influență a factorului de risc, a fost calculat coeficientul raportului probabilităților, Odds Ratio (OR), conform tabelului de contingență 2 x 2. Factorul a fost apreciat ca neutru, dacă  $OR < 1,1$ ; factorul cu risc mic a fost inclus în intervalul valoric al  $OR = 1,1-1,6$ ; risc mediu a fost conferit de intervalul valoric al  $OR = 1,6-2,5$ ; riscul mare a fost atribuit dacă  $OR > 2,6$ .

### Rezultate și discuții

Eșantionul de studiu a fost reprezentat de 74 (67,9%) bărbați și 35 (32,1%) femei, raportul bărbați/femei fiind de 2,11/1. Eșantionul de control a fost format din 33 (64,7%) bărbați și 18 (35,3%) femei, raportul bărbați/femei fiind de 1,83/1. Analiza comparativă a demonstrat că ambele rezultate terapeutice au predominat nesemnificativ la bărbați, 74 (67,9% vs 33 (64,7%), datorită prevalenței înalte a afecțiunii la bărbați (tab. 1). Valoarea predictivă a genului masculin în calitate de factor de risc a fost apreciată cu risc mic  $OR = 1,25$ , cu  $\hat{I} 95\%$  (0,61-2,60).

Distribuind pacienții în grupuri de vârstă, am constatat că abandonul tratamentului tuberculozei a predominat semnificativ statistic la grupul de vârstă de peste 44 de ani, respectiv, 75 (68,8%) vs 27 (52,9%), ( $p < 0,01$ ), (tab. 1).

Pacienții eșantionați au fost evaluați conform nivelului de instruire și repartizați în grupuri: studii primare, medii incomplete, generale complete (studii medii generale, spe-

Tabelul 1

Distribuția cazurilor conform indicatorilor de tip gender și vârstă

| Indicatori   | Eșantion de studiu |             | Eșantion de control |            | P      |
|--------------|--------------------|-------------|---------------------|------------|--------|
|              | Nr = 109           | M ± Es (%)  | Nr = 51             | M ± Es (%) |        |
| Bărbați      | 74                 | 67,9 ± 4,47 | 37                  | 72,5 ± 6,2 | > 0,05 |
| Femei        | 35                 | 32,1 ± 4,47 | 14                  | 67,1 ± 6,2 | > 0,05 |
| 18-44 de ani | 34                 | 31,2 ± 4,4  | 24                  | 42,1 ± 6,9 | < 0,05 |
| > 44 de ani  | 75                 | 68,8 ± 4,4  | 27                  | 52,9 ± 6,9 | < 0,05 |

Tabelul 2

## Distribuția conform nivelului de instruire a pacienților

| Categorie școlarizare | Eșantion de studiu |            | Eșantion de control |            | P      |
|-----------------------|--------------------|------------|---------------------|------------|--------|
|                       | Nr = 109           | M ± Es (%) | Nr = 109            | M ± Es (%) |        |
| Primare               | 1                  | 0,9 ± 0,9  | 7                   | 13,7 ± 4,8 | < 0,01 |
| Medii incomplete      | 31                 | 28,4 ± 4,3 | 9                   | 17,6 ± 5,3 | > 0,05 |
| Medii                 | 33                 | 30,2 ± 4,4 | 26                  | 50,9 ± 7,1 | < 0,05 |
| Medii speciale        | 27                 | 24,7 ± 4,1 | 3                   | 5,8 ± 3,2  | < 0,05 |
| Superioare            | 17                 | 15,5 ± 3,4 | 6                   | 11,7 ± 4,5 | > 0,05 |

ciale, profesionale) și superioare. Repartiția este oglindită în tabelul 2.

Analizând în ansamblu datele tabelului 2, constatăm că bolnavii, care au abandonat tratamentul, au avut un nivel înalt de pregătire școlară, predominând studiile medii speciale și superioare, iar bolnavii vindecați au avut mai frecvent studii primare și medii generale. Această confirmare infirmă mitul precum că nivelul redus de școlarizare predispozează abandonului tratamentului. Sintetizând categoriile de școlarizare în două grupuri am constatat, că nivelul redus de școlarizare (studii primare și medii incomplete) a fost apreciat ca factor cu influență neutră asupra exodului nesatisfăcător, apreciat OR = 1,10.

Evaluând statutul social-economic al bolnavilor, am constatat că cei care au abandonat tratamentul au fost mai frecvent angajați în câmpul muncii 24 (22,0%) vs 4 (7,8%), ( $p < 0,05$ ), ceea ce confirmă că tratamentul de lungă durată (> 180 zile) periclitează stabilitatea financiară a bolnavului, constrângându-l să-l întrerupă și să-și reia activitatea (tab. 3).

Analizând datele mai sus expuse, s-a constatat că persoanele neangajate în câmpul muncii, au predominat în eșantionul bolnavilor vindecați 59 (54,1%) vs 38 (74,5%) ( $p < 0,01$ ), ceea ce demonstrează că asigurarea suportului financiar pe parcursul tratamentului va menține aderența terapeutică și

va preveni abandonul acestuia. Predominarea persoanelor cu grad de invaliditate în eșantionul de studiu 17 (15,5%) vs 2 (3,9%), este explicată prin ponderea mai înaltă a bolnavilor cu patologii asociate invalidante, care scad toleranța clinică la tratament și cresc frecvența interacțiunii medicamentoase cu tratamentul de fond, astfel expunându-se riscului de abandon. Statistic am apreciat că statutul economic dezavantajat (neangajat, pensionar, invalid, student) a avut acțiune indiferentă asupra abandonului RP = 0,99, ÎI 95% (0,64-3,31).

Distribuția pacienților conform statutului matrimonial a evaluat grupuri civile: căsătorit, celibatar, divorțat, văduv. Analiza comparativă între eșantioane a constatat că statutul civil de celibatar a predominat statistic semnificativ în eșantionul de studiu 44 (40,3%) vs 11 (21,5%), ( $p < 0,05$ ), urmat de statutul de divorțat 10 (18,3%) vs 2 (3,9%), ( $p < 0,001$ ) și de văduv 4 (3,6%) vs 0, ( $p < 0,05$ ), iar persoanele căsătorite au predominat în eșantionul de control 38 (74,5%) vs 41 (37,6%), ( $p < 0,001$ ). Deci, statutul de persoană solitară a fost evaluat cu un risc mare pentru abandon apreciat cu OR = 2,88, ÎI 95% (1,50-5,52) (tab. 4).

În fine, putem conchide că suportul familiei și comunității de rude, este important în viața bolnavului pentru depășirea barierelor ce țin de tratament și stigmatizare, astfel reducând riscul abandonului.

Tabelul 3

## Evaluarea conform antrenării în câmpul muncii

| Indicator | Eșantion de studiu |            | Eșantion de control |            | P      |
|-----------|--------------------|------------|---------------------|------------|--------|
|           | Nr = 109           | M ± Es (%) | Nr = 109            | M ± Es (%) |        |
| Angajat   | 24                 | 22,0 ± 3,9 | 4                   | 7,8 ± 3,7  | < 0,05 |
| Neangajat | 59                 | 54,1 ± 4,7 | 38                  | 74,5 ± 6,1 | < 0,01 |
| Pensionar | 3                  | 2,7 ± 1,5  | 4                   | 7,8 ± 3,7  | > 0,05 |
| Invalid   | 17                 | 15,5 ± 3,4 | 2                   | 3,9 ± 2,7  | < 0,01 |
| Student   | 6                  | 5,5 ± 2,1  | 3                   | 5,8 ± 3,2  | > 0,05 |

Tabelul 4

## Distribuția cazurilor conform statutului matrimonial

| Indicator | Eșantion de studiu |            | Eșantion de control |            | P       |
|-----------|--------------------|------------|---------------------|------------|---------|
|           | Nr = 109           | M ± Es (%) | Nr = 109            | M ± Es (%) |         |
| Căsătorit | 41                 | 37,6 ± 4,6 | 38                  | 74,5 ± 6,0 | < 0,001 |
| Celibatar | 44                 | 40,3 ± 4,6 | 11                  | 21,5 ± 5,7 | < 0,05  |
| Divorțat  | 20                 | 18,3 ± 3,7 | 2                   | 3,9 ± 2,7  | < 0,001 |
| Văduv     | 4                  | 3,6 ± 1,8  | 0                   | 0          | < 0,05  |

Analizând revista literaturii de specialitate, am demonstrat că deprinderile nocive, care periclitează rezultatul terapeutic sunt: fumatul, consumul de alcool și utilizarea stupefiantelor. Fumatul activ, nesevrat pe durata tratamentului a predominat nesemnificativ în eșantionul de studiu, 88 (80,7%) vs 28 (75,6). Însă consumul cronic de alcool și utilizarea intravenoasă a drogurilor predominat concludent în eșantionul de studiu 55 (50,4%) vs 6 (16,2%), ( $p < 0,01$ ), respectiv 5 (4,5%) vs 0, ( $p < 0,05$ ). Apreciind statistic cauzele enumerate, am stabilit că fumatul constituie un factor de risc mic apreciat prin  $RP = 1,28$ , cu  $II\ 95\% (1,66-3,44)$ , asemănător fiind apreciată și narcomania  $RP = 1,49$ ,  $II\ 95\% (1,33-3,66)$ . Consumul de alcool a fost apreciat ca un factor de risc major cu  $RP = 7,64$ , cu  $II\ 95\% (3,01-19,38)$  (tab. 5).

Apreciind condițiile de viață ale bolnavilor de tuberculoză, am urmărit următoarele criterii de clasificare a condițiilor satisfăcătoare de trai: prezența spațiului domiciliar stabil, accesul la grupul sanitar comun, prezența obligatorie a electrocasnicilor și a încălzirii centralizate. Respectiv, lipsa criteriilor menționate a caracterizat condițiile de trai nesatisfăcătoare. Deci, nivelul nesatisfăcător de viață a predominat la două treimi din eșantionul, care a abandonat tratamentul 73 (66,9%) vs 18 (35,2%), ( $p < 0,001$ ), fiind apreciat cu un risc mediu  $RP = 2,33$ , cu  $II\ 95\% (1,84 - 7,48)$ . Putem conchide că măsurile de sevraj al fumatului, al consumului de alcool, tratamentul de substituție opioid și alocațiile sociale pentru ameliorarea calității vieții sunt măsurile, care ar reduce riscul abandonului tratamentului antituberculos.

Efectuând studiul epidemiologic am constatat, că doar bolnavii care au fost în detenție pe parcursul vieții au predominat în eșantionul bolnavilor, care au abandonat tratamentul 18 (16,5%) vs 0, ( $p < 0,001$ ). Această constatare demonstrează

lipsa măsurilor de continuitate medico-socială, realizate post-eliberare și perindarea comportamentului neglijent față de sănătate. Persoanele migrante au predominat în eșantionul bolnavilor vindecați 14 (12,8%) vs 11 (29,7%), fapt care demonstrează necesitatea fortificării continuității tratamentului bolnavilor care migrează. Lipsa diferenței statistice între eșantioane cu privire la ponderea bolnavilor cu contact tuberculos, demonstrează activitatea nesatisfăcătoare în focar. Iar prezența persoanelor fără loc de trai doar în eșantionul de studiu, confirmă faptul că tratamentul antituberculos trebuie administrat oriunde îi convine bolnavului: la colț de stradă, în bar sau în adăpost. Factorii epidemiologici și particularitățile agravante sunt relatate în tabelul 6.

Analizând informativitatea predictivă am apreciat, că contactul tuberculos a expus la risc mic pentru eșec, cu  $OR = 1,31$  cu  $II\ 95\% (0,59-2,90)$ , migrația a contribuit ca factor protectiv contra abandonului  $RP = 0,75$  cu  $II\ 95\% (0,34-1,67)$  și eliberarea din instituția de corecție a fost apreciată ca factor de risc mediu cu  $RP 1,56$ , având  $II\ 95\% (1,38-1,76)$ .

Sintetizând particularitățile ce țin de statutul social, economic și educațional al contingentului bolnavilor, care au abandonat tratamentul antituberculos, am determinat că acesta este constituit mai frecvent din bărbați, cu nivel redus de școlarizare, având un statut socio-economic dezavantajat, cu deprinderi nocive și cu un nivel de trai nesatisfăcător. Aceste constatări subliniază necesitatea fortificării măsurilor de suport social grupurilor de bolnavi dezavantajați economic, cu scop de reducere a riscului abandonului.

Particularitățile epidemiologice agravante cum ar fi eliberarea din detenție și absența locului de trai au fost caracteristice doar bolnavilor, care au abandonat tratamentul, însă migrația a protejat bolnavii de abandon, motivându-le

Tabelul 5

## Deprinderile nocive și condițiile de viață

| Indicatori          | Eșantion de studiu |            | Eșantion de control |            | P       |
|---------------------|--------------------|------------|---------------------|------------|---------|
|                     | Nr = 109           | M ± Es (%) | Nr = 109            | M ± Es (%) |         |
| Fumat               | 88                 | 80,7 ± 3,7 | 28                  | 75,6 ± 7,0 |         |
| Consum alcool       | 55                 | 50,4 ± 4,7 | 6                   | 16,2 ± 6,6 | < 0,01  |
| UDI                 | 5                  | 4,5 ± 2,0  | 0                   | 0          | < 0,05  |
| CV nesatisfăcătoare | 73                 | 66,9 ± 4,5 | 18                  | 35,2 ± 6,6 | < 0,001 |
| CV satisfăcătoare   | 36                 | 33,1 ± 4,5 | 33                  | 64,3 ± 6,6 | < 0,001 |

Notă: UDI – utilizarea drogurilor intravenoase; CV nesatisfăcătoare – condiții de viață nesatisfăcătoare, CV satisfăcătoare – condiții de viață satisfăcătoare.

Tabelul 6

## Factorii epidemiologici și particularitățile agravante

| Indicatori    | Eșantion de studiu |            | Eșantion de control |            | P       |
|---------------|--------------------|------------|---------------------|------------|---------|
|               | Nr = 109           | M ± Es (%) | Nr = 109            | M ± Es (%) |         |
| Cu contact TB | 29                 | 26,6 ± 4,2 | 11                  | 29,7 ± 7,5 | > 0,05  |
| Migrant       | 14                 | 12,8 ± 3,2 | 11                  | 29,7 ± 7,5 | < 0,05  |
| Fost deținut  | 18                 | 16,5 ± 3,5 | 0                   | 0          | < 0,001 |
| FLT           | 2                  | 1,8 ± 1,2  | 0                   | 0          | > 0,05  |

Notă: cu contact TB – contact cu bolnav de tuberculoză; FLT – fără loc de trai.

vindecarea pentru reintegrarea în câmpul muncii. În pofida faptului, că în focarele de tuberculoză se menține comportamentul neglijent față de tratament, apartenența bolnavilor la focare epidemiologice nu s-a confirmat ca factor de risc.

Ierarhizarea tuturor factorilor de risc investigați frapează prin polaritatea sa, care contravine miturilor vehiculate în privința bolnavilor care întrerup și abandonează tratamentul antituberculos. Factori cu risc mic: gen masculin, fumat nesevrat, narcomanie, contact tuberculos, eliberarea din detenție; Factori cu risc mare: statut de persoană solitară și consum de alcool abuziv sau cronic. Factori neutri: statut economic de persoană neantrenată în câmpul muncii și nivel redus de școlarizare; Factor protectiv: migrația.

Nu au fost determinați factori cu risc mediu.

### Concluzii

1. Abandonează tratamentul antituberculos mai frecvent bolnavii aparținând grupurilor economic active, însă social și economic defavorizate, cu deprinderi nocive și cu nivel de trai nesatisfăcător.

2. Absența locului de trai stabil și eliberarea din detenție, periclitează continuitatea tratamentului antituberculos, presupunând abandonul.

3. Suportul social, măsurile educative și tehnicile de sevraj ale deprinderilor nocive cu impact social sunt tehnicile de reducere a riscului abandonului tratamentului tuberculozei.

4. Factorii cu risc mare au reprezentat solitudinea matrimonială, fapt explicat prin absența suportului familiei în depășirea barierelor ce țin de tratament și stigmă. Consumul de alcool reprezintă factorul cu cel mai mare impact asupra non-aderenței terapeutice.

### References

1. Bivol S, Scutelnicu O, Soltan V. Study report: Factorii de risc asociați cu abandonul și eșecul tratamentului tuberculozei în R. Moldova [Risk factors associated with default and failure of antituberculosis treatment in R. Moldova]. Chisinau, 2009;37.
2. Capcelea L. Tuberculoza și factorii determinanți ai succesului terapeutic [Tuberculosis and factors determinants of succes rate]. *Curierul Medical*. 2012;54(2):85-87.
3. Ciobanu A. Raport de studiu: evaluarea factorilor de risc asociați aderenței la tratamentul tuberculozei al pacienților cu tuberculoză multidrog-rezistentă înrolați în DOTS Plus [Risk factors assessment associated with treatment adherence in patients with multidrug resistance tuberculosis enrolled in DOTS Plus]. Chișinău, 2010;78.
4. Ciobanu S, Kavtaradze M. Study report: Analiza comună a Programului National de Control al Tuberculozei [Associated analysis of National Control Programme in R. Moldova]. Chișinău, 2010.
5. Crudu V. Raport de studiu național "Rezistența la medicamentele antituberculoase în Republica Moldova" [National study report "Antituberculosis drug resistance surveillance in Republica of Moldova"]. Chișinău, 2011;34.
6. Dolu S, Sircu S, Gulea O, ș. a. Eficacitatea tratamentului antituberculos standard la pacienții cu tuberculoză pulmonară în penitenciar [Efficiency of standard antituberculosis treatment in patients with pulmonary tuberculosis in penitentiary sector]. *Bul. Acad. Science Moldova*. 2007;3(12):73-78.
7. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr1409 din 30 decembrie 2005 „Cu privire la aprobarea Programului Național de Prevenire și Control al Tuberculozei pentru anii 2006-2010”. Monitorul Oficial. 27.01.2006;16-19, p. II, art. 87.

8. Matcovschi S, Ustian A, Nikolenko I. Tuberculoza și sărăcia [Tuberculosis and poverty]. *Bul. Acad. Science Moldova*. 2006;2(6):37-40.
9. Matcovschi S. Starea de nutritivă a populației și tuberculoza [Nutrition state of the population and tuberculosis]. *Arta medica*. 2006;2(17):49-51.
10. Nalivaico N. Managementul internațional al tuberculozei pulmonare în condițiile epidemiologice actuale [International management of pulmonary tuberculosis in actual epidemiological conditions]. *Bul. Acad. Science Moldova*. 2011;4(32):206-211.
11. Oprea N. Report: Evaluarea factorilor psihici determinanți ai întreruperilor tratamentului tuberculozei pulmonare [Psychic risk factors assessment, determinants of anti-tuberculosis treatment interruption]. Chișinău. 2010;126.
12. Pisarenco S, Gerbiș T. Particularitățile tuberculozei pulmonare cu diferiți factori de risc [Features of pulmonary tuberculosis with different risk factors]. *Bul. Acad. Science Moldova*. 2006;2(6):40-43.
13. Popa-Velea O. Complanța terapeutică și strategiile de creștere [Therapeutic compliance and increasing strategies]. Bucuresti, 2000;34.
14. Protocol Clinic National. Tuberculoza la adult [Tuberculosis in adults]. Chisinau, 2012;94.
15. Tolmaci V, Malanciuc Iu. Unele deficiențe manageriale în controlul tuberculozei în R. Moldova [Some management deficiencies in tuberculosis control in Republica of Moldova]. *Public health*. 2011;4:31-36.
16. Ustian A, Zbanț A, Cetulean M, et al. Eficacitatea DOTS la cazurile noi cu tuberculoză pulmonară în mun. Chișinău. [Efficiency of DOTS in new cases with pulmonary tuberculosis in mun. Chisinau]. *Scientific Annales*. 2010;11(3):285-288.
17. Acosta C. Tuberculosis stigmatization is associated with disease concealment and poor treatment adherence. In Abstract book: 41<sup>st</sup> World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;S248.
18. American Thoracic Society. Diagnostic Standard and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am. J. Resp. Crit. Care Medicine*. 2006;161:1376-1395.
19. Albuquerque M. Factors associated with treatment failure, dropout and death in tuberculosis, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23(7):1573-1582.
20. Braga Weleres J. Is DOT crucial to increase treatment efficacy in TB? In Abstract book: 41<sup>st</sup> World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;330.
21. Courtwright A, Turner A. Tuberculosis and stigmatization: pathways and interventions. *Public Health J*. 2010;4:34-42.
22. Dodor E, Neal K, Kelly S. An exploration of the causes of tuberculosis stigma in an urban district in Ghana. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2008;12(9):1048-1054.
23. Dooley K. Risk factors for TB treatment failure, default, relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*. 2011;11:140-142.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Stockholm: ECDC, 2012.
25. Espinal MA. Time to abandon the standard retreatment regimen with first-line drugs for failures of standard treatment. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2003;7:607-608.
26. Fatiregun A. Treatment outcomes among TB patients in Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2009;8:1000-1004.
27. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am. Journal Perinatal*. 1998;15(5):303-306.
28. Fleming MF. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in Russian TB patients. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2006;10(1):565-70.
29. Haynes R, Montague P, Oliver T. Interventions for helping people to follow prescriptions for medications. Oxford: Cochrane, 2009;56.
30. International Standards for Tuberculosis Care. The Hague. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. 2009;260.
31. Kipp AM, Pungrassami P, Nilmanat K. Socio-demographic and AIDS-related factors associated with tuberculosis stigma in southern Thailand. *BMC Public Health*. 2011;30(11):675-677.
32. Kochetkova EYa, Seltsovsky PP, Gorbunov AV. Particularities of the epidemiologic situation of Tuberculosis in Moscow. In Abstract Book: 5-th Congress of the Int. Union Againsts TB and Lung Diseases. Dubrovnik, 2010;S267.
33. Kurbatova E, Yazenny B. Risk factors for poor treatment outcomes in Russian TB patients. In: Abstract book: 41<sup>st</sup> World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;S331.

34. Laifer G. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. *Am. J. Med.* 2007;120:350-356.
35. Langendam MW, van der Werf MJ, Huitric E, et al. Prevalence of inappropriate tuberculosis treatment regimens: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2011;26-28.
36. Manissero D. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area. *Euro Surveillance.* 2010;18:195-199.
37. Mishra P. Adherence is associated with the quality of professional-patient interaction in DOTS. *Patient Educ. Couns.* 2006;63:29-37.
38. Reyes H. Pitfalls of TB management in prisons. *Int. J. of Prisoner Health.* 2007;3:43-67.
39. Smailova G, Sagintaeva G. Cauzele prelungirii fazei intensive a tratamentului la cazurile noi detectate cu tuberculoză pulmonară [The causes of prolongation of the intensive phase in regimens with chemotherapy for newly detected patients with pulmonary tuberculosis]. *Bull. Acad. Science Moldova.* 2011;4(32):43-44.
40. Tarasyuk O, Verbinets A. Caracteristicile psihosociale ale pacienților cu tuberculoză pulmonară [Psychosocial characteristics of patients with pulmonary detected tuberculosis]. *Bull. Acad. Science Moldova.* 2011;4(32):79-81.
41. Tessema B. Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar Hospital, Ethiopia. *BMC Public Health.* 2009;9:371-373.
42. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type I disease. *J. Inf. Diseases.* 2003;188(8):1146-1155.
43. Van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, et al. Multidrug-resistance after inappropriate tuberculosis treatment. *ERJ.* 2012;39(6):1911-1119.
44. World Health Organization. Global tuberculosis control. Epidemiology, strategy, finances. WHO Report, Geneva, 2011;113.

## The efficacy of parabolbar administration of the Retinalamin peptide bioregulator in the patients with age-related macular degeneration

S. Andronic

Department of Ophthalmology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: andronic.ey@gmail.com. Manuscript received April 25, 2014; accepted July 04, 2014

### Abstract

**Background:** One of the basic problems of contemporary medicine in the diagnosis and treatment remains the age-related macular degeneration (AMD). This is a pathology that affects the macular area of the retina, progresses and manifests itself by chronic degenerative processes of the retina. AMD is the leading cause of central vision loss linked to a sight less than 0.05 – to the population over 65.

**Material and methods:** The study includes 68 patients (136 eyes) with AMD in the period 2010-2013. The patients were divided into two lots: the basic group (38 patients, 76 eyes) that received parabolbar treatment with peptidic bioregulator Retinalamin and the control group (30 patients, 60 eyes) that followed traditional treatment with angioprotector preparations. Patients were subjected to AV, CVC and TCO examination before and after the treatment.

**Results:** the visual functions improved to the basic group of patients beginning with the fifth day of treatment and continued to grow until the tenth day, maintaining constant for a month from the treatment too. Visual acuity increased in 97.22% cases and scotoma surface decreased by 50,9% in comparison with the control group.

**Conclusions:** Retinalamin facilitates the restoration of retinal photosensitivity for the patients with AMD subjected to the treatment, exerting a specific stimulatory action on retinal photoreceptors, improves functional interactions between pigment epithelium and external segments of photoreceptors that leads to the increase in visual acuity and central scotoma decrease.

**Key words:** age-related macular degeneration, optical coherence tomography, retinalamin.

## Eficacitatea administrării parabolbare a bioreglatorului peptidic Retinalamin la pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă

### Introducere

Una din problemele de bază în medicina contemporană, rămâne a fi diagnosticul și tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV). Ea avansează rapid și afectează vederea ambilor ochi. Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) este o patologie ce afectează zona maculară, progresează și se manifestă prin procese degenerative cronice în epiteliul pigmentar, membrana Bruch și stratul choriocapilar adiacent retinei [1, 3]; este principala cauză a pierderii vederii centrale – cecitate legată de vedere mai mică de 0,05 – la populația de peste 65 de ani, în țările dezvoltate (SUA, Australia, Franța, Germania) cât și cele în

curs de dezvoltare (țările Asiatice). Conform datelor OMS, în țările dezvoltate frecvența DMLV constituie mai mult de 20% în rândurile populației de peste 60 ani și se prognozează că în 2050 va constitui peste 33%. La populația cu vârstă cuprinsă între 65-74 ani se depistează modificări maculare legate de vârstă în 10% și la cei cu vârstă mai mare de 74 ani constituie 25% (Bressler, 2003). În SUA, dintre circa 8 milioane de persoane cu modificări maculare, la 1,75 mln. s-a depistat stadiul tardiv al bolii, care se manifestă printr-o diminuare considerabilă a funcțiilor vizuale (Bressler, 2003; Friedman, 2004) [3]. Actualmente, administrarea unui tratament corespunzător stadiului și formei patologiei, care ar fi

corect și efectiv este destul de problematic. Timp de mai mult de un secol, savanții au cercetat și studiat multiple metode, preparate și scheme de tratament aplicate în degenerescența maculară legată de vârstă. Pe parcursul mai multor decenii, utilizarea preparatelor angioprotectoare direcționate spre activizarea fluxului sangvin s-au dovedit ineficiente [7]. Pentru a obține efectul dorit în urma tratamentului, este necesar de a urmări câteva principii de bază ale tratamentului în DMLV: principiul timpurii, patogenetic, diferențial, durata (uneori întreaga viață), complexitatea [9]. E important ca tratamentul să fie direcționat spre: profilaxie, încetinirea formării druzelor, depuneri de lipofuscină, majorarea densității epitelului pigmentar a retinei ce duce la încetinirea și/sau stoparea dezvoltării modificărilor degenerative în maculă [11, 12]. În studiile veritabile randomizate AREDS I-II, LUNA, CARMA, în care au fost incluși mai mult de 4500 pacienți cu DMLV, cărora li s-au administrat preparate ce conțin Vitamina E și C, Zn, Se, Cu, beta-caroten, anticianoidice Lutein și Zeaxantin, s-a dovedit că pot încetini progresarea bolii numai în stadiul incipient, forma atrofică [4, 5, 7, 8]. În ultimii ani, tot mai frecvent se urmărește scopul de utilizare a preparatelor contemporane cu acțiune asupra verigii patogenetice a bolii cum ar fi bioreglatorii peptidici [2, 6]. Reglarea peptidică a diferitor funcții la nivel celular este una din condițiile de bază în asigurarea homeostazei [12]. Bioreglatorii peptidici sunt niște oligopeptide, formate din 2-13 aminoacizi, cu o masă moleculară foarte mică. Au capacitatea de a pătrunde prin porii nucleari direct în nucleoplasmă, unde se atașează de primerii genelor față de care au specificitate, influențând astfel transcripția genică [13]. Grupul respectiv de preparate medicale a fost elaborat la Academia Medico-Militară din Sankt-Petersburg în 1985. Acestea reprezintă liofilizate ultrafine colectate din organele mamiferelor superioare, de obicei bovine [14]. Aceste preparate au cunoscut o aplicare foarte largă în dereglările degenerative ale retinei [15]. Cel mai utilizat bioreglator peptidic în dereglările retiniene cu caracter degenerativ este Retinalamin – oligopeptid izolat din retina bovinelor. Rezultatele benefice ale preparatului Retinalamin asupra funcțiilor vizuale au relatate în numeroase studii, efectuate de cercetători ruși. Mai mult ca atât, deoarece retina are aceeași sursă embrionară de dezvoltare ca și creierul, iar mecanismele de îmbătrânire și degenerare sunt practic identice, apărând sub influența aceluiași factori de risc [16], în cele mai recente studii se recurge la tratamentul combinat al DMLV cu Retinalamin și Cortexin [17].

**Scopul lucrării:** aprecierea eficacității administrării parabolare a bioreglatorului peptidic Retinalamin la pacienții cu degenerescență maculară, legată de vârstă, forma atrofică direcționată spre pierderea minimală a funcțiilor vizuale.

### Material și metode

Studiul include 68 de pacienți (136 ochi) cu degenerescență maculară legată de vârstă, internați și tratați în clinica oftalmologică nr. 2 a USMF „N. Testemițanu”, în perioada 2010-2013. Pacienții au fost repartizați în două loturi: de bază 38 pacienți (76 ochi), lotul de control a inclus 30 pacienți (60 de ochi). În lotul martor, tratamentul cu Retinalamin a fost

aplicat la 72 ochi din care 62 ochi (86%) cu formă atrofică, 10 ochi (14%) cu formă exsudativă.

Conform vârstei, până la 44 de ani au fost 3 pacienți (1 bărbat și 2 femei); cu vârsta cuprinsă între 45-64 ani au fost 19 pacienți (10 bărbați și 9 femei); cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani au fost incluși 9 pacienți (3 bărbați și 6 femei); cu vârsta cuprinsă între 75-84 ani au fost 6 pacienți (2 bărbați și 4 femei), în lotul cu vârsta mai mare de 85 ani a fost inclusă o singură pacientă (tab. 1).

Tabelul 1

### Divizarea pacienților în lotul martor după vârstă și sex

|               |         | Bărbați    | Femei      | Total     |
|---------------|---------|------------|------------|-----------|
| Tineri        | < 44    | 1          | 2          | 3         |
| Maturi        | 45-64   | 10         | 9          | 19        |
| Bătrân tânăr  | 65-74   | 3          | 6          | 8         |
| Bătrân matur  | 75 – 84 | 2          | 4          | 6         |
| Bătrân bătrân | >85     | 0          | 1          | 1         |
| Total         |         | 16 (42,1%) | 22 (57,9%) | 38 (100%) |

Conform formei clinice, în acest lot de studiu au fost incluși 29 (78,37%) pacienți cu DMLV formă atrofică la ambii ochi; formă exsudativă la ambii ochi – 5 (13,51%) pacienți; formă atrofică la un ochi și absența modificărilor patologice la ochiul par – 4 (8,11%) pacienți. Pentru a evalua eficacitatea tratamentului aplicat am stabilit diagnosticul până și după tratament: determinarea acuității vizuale (AV) (cu și fără corecție de la distanță și de aproape), la a 5-a zi de la debutul tratamentului, la finele tratamentului (ziua a 10-a), la o lună după finalizarea tratamentului, s-a apreciat vederea cromatică cu tabele pseudoizocromatice (tab. Rabkin sau Pollack); testul Amsler – cel mai simplu test de determinare a câmpului vizual la 10° și determinarea scotoamelor centrale, metamorfopsiilor; biomicroscopia mediilor cu ajutorul lămpii cu fantă, a polului posterior cu lentilă Volk în midriază maximală, fotografierea maculei pentru monitorizarea în dinamică. Tomografia în coerență optică permite obținerea de informații detaliate despre structura retinei, cu o rezoluție de 6 microni, fiind o metodă neinvazivă, non-contact; perimetria computerizată la 10° și la 60° permite înscrierea rezultatelor grafică sau numerică prin înregistrarea sensibilității de contrast în toate punctele examinate, exprimată în decibeli cu valori între 0 și 30dB, la sfârșitul examinării se calculează automat indicii perimetrice, care determină prezența scotoamelor centrale și paracentrale; angiografia fluorescență permite analizarea vascularizației fundului de ochi la nivel coroidian și retinian (tab. 2).

La pacienții din lotul de bază li s-a administrat bioreglatorul peptidic Retinalamin (5 mg dizolvat în 1 ml NaCl 0,9%) parabolbar o dată pe zi, durata tratamentului fiind de 10 zile. Retinalamin reprezintă un complex de fracții polipeptidice cu masa moleculară mică (1000-10000 daltoni) pentru a facilita penetrarea barierei hematooftalmice, obținute din retina oculară a bovinelor. Se caracterizează prin lipsa efectelor adverse, toxice, compatibilitatea cu alte grupuri de preparate. Prepa-



ratul are următoarele efecte: stimulator specific fotoreceptorilor și elementelor celulare ale retinei, ameliorarea interacțiunilor funcționale dintre epiteliul pigmentar și segmentele externe ale fotoreceptorilor în procesele degenerative ale retinei, accelerarea restabilirii fotosensibilității retinei. Particularitățile preparatului se datorează acțiunii peptidelor asupra sintezei proteice, reglarea metabolismului celular, care îmbunătățesc și sporesc procesul de regenerare și reparație celulară a retinei. Pacienților din lotul martor li s-a administrat tratament tradițional (vasodilatatoare parabolbar, angioprotectoare parabolbar, vitamine i/m), cu o durată de 10 zile.

**Rezultate obținute**

La ziua a 5-a după inițierea tratamentului, răspunsul a fost unul inegal față de Retinalamin. Toate formele atrofice au manifestat o dinamică pozitivă a AV, în timp ce din formele exsudative doar la 30% cazuri (3 ochi) am depistat majorarea AV. Din toate formele atrofice, cea mai importantă îmbunătățire, din punct de vedere numeric, a fost atestată la valorile 0,03-0,05, numărând 23 de ochi, ceea ce a constituit 31,94% din numărul de ochi în lot și, respectiv, 37,1% din totalul formelor atrofice.

La finele tratamentului (a 10-a zi), am verificat repetat AV la pacienții lotului I și am efectuat un examen comparativ cu lotul de control (tab. 3).

Din cele expuse se observă o majorare a acuității vizuale la ziua a 10-a de tratament, în grupul pacienților tratați cu Retinalamin, comparativ cu cei din lotul de control. Dacă în lotul de control a fost semnalată o dinamică pozitivă doar la 31,66% ochi (n = 19), atunci în cazul grupului cu Retinalamin acest număr a constituit 97,22% (n = 70). Această dinamică a fost observată nu doar din punct de vedere cantitativ, dar și calitativ. Astfel, cea mai bună performanță a AV în lotul de control a fost determinată la valorile 0,09-0,1, în timp ce în lotul pacienților cu Retinalamin, cele mai bune valori au fost de 0,2-0,3. Un alt aspect ce merită a fi menționat este faptul că din 3 ochi cu AV 0,09-0,1 din lotul de control la finele tratamentului, au avansat ca și calitate în urma tratamentului aplicat doar 2 ochi, de la valorile 0,06-0,08, unul din acești ochi având aceeași AV și înainte de începerea medicației.

Spre deosebire de lotul de control, lotul cu Retinalamin a manifestat o îmbunătățire considerabilă a AV. Comparând mediile valorilor AV la ziua a 5-a și a 10-a de tratament (fig. 1), am obținut o deosebire statistic semnificativă

Tabelul 2

Acuitatea vizuală la a 5-a zi după inițierea tratamentului cu Retinalamin

| Forma clinică \ Acuitate vizuală | Fără modificări  | 0,03-0,05          | 0,06-0,08          | 0,09-0,1           | 0,2-0,3          | 0,4-0,5  |
|----------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|----------|
| DMLV atrofică (62)               | -                | 23                 | 21                 | 13                 | 5                | -        |
| DMLV exsudativă (10)             | 7                | 2                  | 1                  | -                  | -                | -        |
| <b>Total</b>                     | <b>7 (9,72%)</b> | <b>25 (34,72%)</b> | <b>22 (30,56%)</b> | <b>13 (18,05%)</b> | <b>5 (6,94%)</b> | <b>0</b> |

Tabelul 3

Acuitatea vizuală la a 10-a zi după inițierea tratamentului cu Retinalamin

| Forma clinică \ Acuitate vizuală | Fără modificări |           | 0,03-0,05 |          | 0,06-0,08 |          | 0,09-0,1  |          | 0,2-0,3   |          | 0,4-0,5  |          |
|----------------------------------|-----------------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|----------|----------|
|                                  | LM              | LC        | LM        | LC       | LM        | LC       | LM        | LC       | LM        | LC       | LM       | LC       |
| DMLV atrofică (62)               | -               | 22        | -         | 8        | 9         | 7        | 30        | 3        | 23        | -        | -        | -        |
| DMLV exsudativă (10)             | 2               | 19        | 5         | 1        | 3         | -        | -         | -        | -         | -        | -        | -        |
| <b>Total</b>                     | <b>2</b>        | <b>41</b> | <b>5</b>  | <b>9</b> | <b>12</b> | <b>7</b> | <b>30</b> | <b>3</b> | <b>23</b> | <b>0</b> | <b>-</b> | <b>0</b> |

LM – Lot martor (72 de ochi)

LC – Lot control (60 de ochi)

(p = 0,042). Pentru noi a prezentat interes nu doar constatarea numerică a cazurilor la o anumită valoare, dar și evoluția calitativă în fiecare caz în parte. Pentru aceasta am utilizat tabelele de contingență. Conform rezultatelor obținute, în urma prelucrării datelor cu tabelele de contingență, cele mai multe cazuri au evoluat de la valoarea 0,03-0,05 la 0,09-0,1, ceea ce corespunde cu o îmbunătățire dublă sau chiar triplă.

Prin urmare, la externare, pacienții tratați cu Retinalamin au manifestat o majorare AV = 0,1-0,09 în majoritatea cazurilor (41,66%), comparativ cu ziua a 5-a, când o asemenea îmbunătățire a fost stabilită doar la 18,05%. A fost înregistrată o majorare aproximativ dublă a AV în categoria

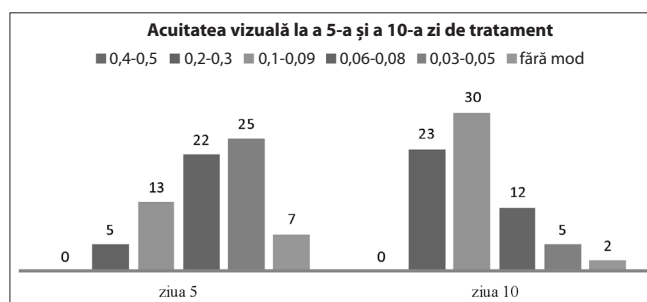


Fig. 1. Reprezentarea grafică a performanței acuității vizuale în lotul cu Retinalamin după a 5-a și a 10-a zi de tratament, respectiv.

dată. Un mare succes a fost obținut la capitolul AV = 0,2-0,3, unde la ziua a 5-a era manifestată doar de 6,94%, pe când la externare s-a observat o majorare de până la 31,94%. La analiza AV pe formele clinice, cea mai înaltă performanță a fost obținută în rândul pacienților cu DMLV forma atrofică. Formele exsudative au manifestat o îmbunătățire semnificativă a valorilor 0,03-0,05, majoritatea din aceste cazuri avansând de la valoarea „Fără modificări”. După 10 zile de tratament, numărul ochilor cu o îmbunătățire de 0,06-0,08 s-a triplat. Însă, în pofida acestor modificări, la compararea valorilor AV în formele exsudative la a 5-a și a 10 zi, nu a fost obținută o diferență statistic semnificativă.

În grupul pacienților tratați cu Retinalamin, AV a fost apreciată și la 30 de zile după finalizarea tratamentului (tab. 4).

Peste o lună de la finalizarea tratamentului, am depistat o creștere a numărului de ochi cu AV la valorile 0,003-0,05 și 0,06-0,08. Pe de altă parte, performanța AV în grupurile 0,09-0,1 și 0,2-0,3 s-a micșorat cu câte un caz. La analiza generală a valorilor AV, obținute la 10 și 30 de zile, respectiv, nu am obținut o diferență statistic semnificativă. În ceea ce

privește formele clinice, ținem să menționăm că ochii, la care s-a micșorat AV cel mai mult, au fost cu DMLV forma exsudativă, ochii cu forma atrofică a patologiei menținând, în linii generale, aceleași valori, înregistrate la finele tratamentului.

Paralel cu aprecierea AV, la pacienții din grupul cu Retinalamin, am determinat și CVC (10°) cu ajutorul PC. Datele obținute au fost confruntate cu rezultatele din lotul martor. Evaluarea CVC a avut la bază 2 repere: prezența scotomei centrale și determinarea pragului de sensibilitate al retinei (dB). Pacienții au fost supuși examenului PC de două ori: prima dată cu scop de stabilire a diagnosticului, iar examinarea repetată pentru a monitoriza efectul terapeutic al Retinalaminei. PC repetată s-a făcut la finele tratamentului (10 zile).

La examinarea computerizată a CVC, scotoma centrală a fost depistată la 34 de ochi forma atrofică, ceea ce constituie 54,83% din totalul ochilor cu DMLV forma atrofică, incluși în lotul I, la 3 ochi (30%) forma exsudativă. În total, în lotul I au fost diagnosticați 55 de ochi cu scotoma centrală, ceea ce a constituit 51,38% din toți ochii din lotul I.

În timpul examinării CVC, s-au luat în considerație ero-

Tabelul 4

Valorile acuității vizuale la finele tratamentului (a 10-a zi) și la 30 de zile după finalizarea tratamentului cu Retinalamin

| Forma clinică   | Acuitate vizuală | Fără modificări |    | 0,03-0,05 |    | 0,06-0,08 |    | 0,09-0,1 |    | 0,2-0,3 |    | 0,4-0,5 |    |
|-----------------|------------------|-----------------|----|-----------|----|-----------|----|----------|----|---------|----|---------|----|
|                 |                  | 10              | 30 | 10        | 30 | 10        | 30 | 10       | 30 | 10      | 30 | 10      | 30 |
| DMLV atrofică   | (62)             |                 |    |           | 1  | 9         | 11 | 30       | 29 | 23      | 21 |         |    |
| DMLV exsudativă | (9)              | 2               | 4  | 5         | 4  | 3         | 2  |          |    |         |    |         |    |
| Total           |                  | 2               | 4  | 5         | 6  | 12        | 13 | 30       | 29 | 23      | 21 |         | 0  |

rile pacientului în timpul examenului. La prezența erorilor ce depășeau limita minimă admisibilă, investigația se repeta altă dată.

La finele tratamentului, pacienții din lotul I au prezentat o micșorare a scotomei centrale la 19 ochi, ceea ce constituie 50,9% din cei 37 de ochi, care prezentau scotoma centrală la debutul tratamentului. Spre deosebire de acesta, în lotul de control micșorarea scotomei centrale s-a constatat numai la 6

ochi, ceea ce constituie 15,79% din cei 38 de ochi cu scotoma centrală (fig. 2).

La compararea rezultatelor, am obținut o diferență statistic semnificativă între loturile cu Retinalamin și lotul martor (p = 0,034). Ca și forme clinice, au reacționat la tratamentul cu Retinalamin doar DMLV atrofici. Ochii cu formă exsudativă și gaura maculară nu au manifestat o dinamică pozitivă. Același lucru a fost valabil și în cadrul lotului martor.

Ne-am propus să examinăm și să monitorizăm sensibilitatea retinei, care este un indice important în monitorizarea DMLV după tratamentul aplicat. Sensibilitatea maximă se determină de la 0 la 10 grade și este cuprinsă între 22-24 dB. Odată cu deplasarea spre periferie, sensibilitatea retinei diminuează.

Noi am evaluat doar zona centrală de până la 10 grade. Pentru aprecierea eficacității tratamentului, am verificat sensibilitatea retinei și după tratament. Din 72 de ochi (100%), până la inițierea tratamentului cu Retinalamin, la 27 de ochi (37,5%), am apreciat o sensibilitate a retinei cuprinsă între 21-24dB, rezultat pe care îl putem considera în limitele normei admisibile. La 45 de ochi (62,5%) s-a determinat o sensibilitate a retinei mai mică de 21 dB.

La cei 45 de ochi cu sensibilitatea retiniană compromisă, până la tratament, în limitele CVC 10°, valorile au variat între 8 și 13 dB, cu o medie de 12 ± 1,54. După tratament, sensibi-

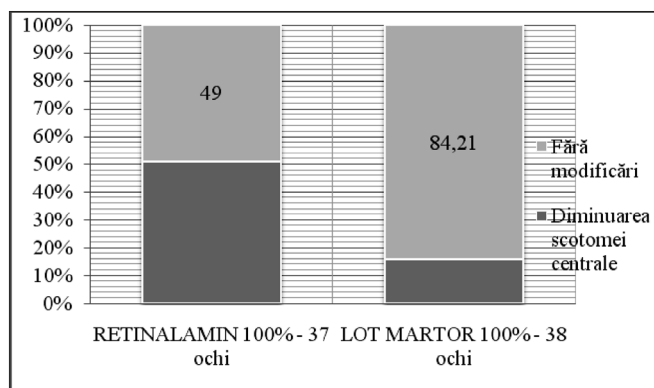
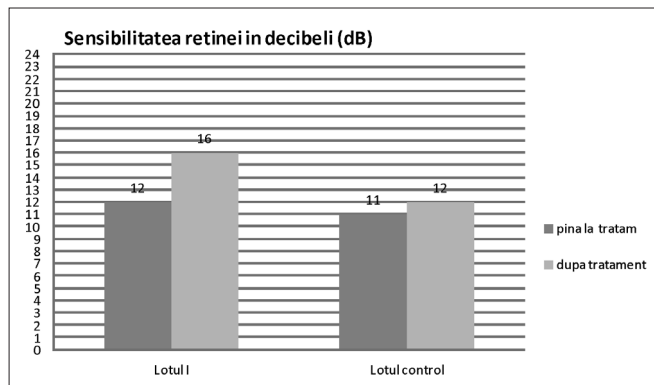


Fig. 2. Dinamica Câmpului Vizual Computerizat (0-10°) la pacienții din lotul de bază I în comparație cu dinamica Câmpului Vizual Computerizat al pacienților din lotul de control. În ambele cazuri sunt prezentate datele de la finele tratamentului.



**Fig. 3. Sensibilitatea comparativă a retinei în loturile cu Retinalamin și de control, până și după tratament.**

litatea retinei s-a majorat în medie cu 3-5dB și, astfel, valoarea medie a fost de  $16 \pm 1,22$  dB. În comparație cu lotul martor, valorile sensibilității retinei până la tratament aveau valoarea medie de  $11 \pm 1,98$ dB, iar după tratament a crescut până la  $12 \pm 1,55$ dB (fig. 3), cu o diferență statistic semnificativă între loturi ( $p = 0,048$ ).

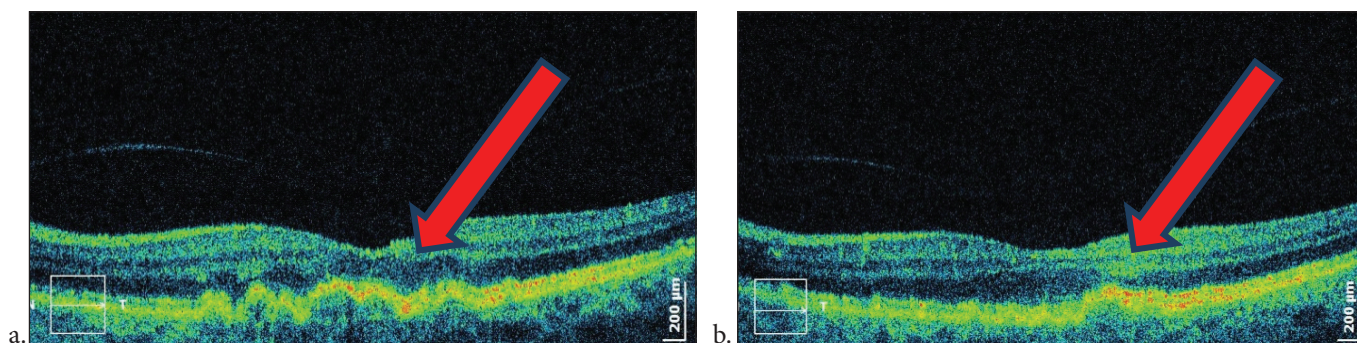
#### Tomografia în coerență optică

Pentru monitorizarea modificărilor retinei, ne-am propus examinarea repetată în dinamică a pacienților prin tomografia în coerență optică, care ne-a permis să facem măsurările retinei cu o precizie de până la un micron. Valorile obținute în lotul I le-am comparat cu valorile din lotul de control.

La examenul TCO ne-am axat pe următorii indici:

- ◆ profilul foveolar;
- ◆ grosimea retinei în regiunea foveolară;
- ◆ dimensiunile druzelor;
- ◆ dimensiunile decolării de EPR și neuroepiteliu.

La 61 de ochi (84,72%) din lotul I, la o lună după tratament,



**Fig. 4. a, b. La examenul Tomografia în Coerență Optică se determină prezența druzelor medii (64-123 micrometri) și druzelor mari (124 micrometri), localizate în fovee. Se determină și druze contopite, care provoacă decolarea de EPR, cu o ușoară elevare a neuroepiteliului (a). Se determină dispariția druzelor medii, cu micșorarea în dimensiuni a druzelor mari ( $\geq 125$ micrometri). Se observă o nivelare a EPR și a neuroepiteliului implicat în proces.**

#### Discuții

Problema tratamentului degenerescenței maculare, legate de vârstă, este una din principalele probleme ale oftalmologiei contemporane, deoarece aceasta are o extindere destul de largă în populația de vârstă înaintată și, odată cu creșterea longevității vieții populației, crește frecvența morbidității și

am depistat profilul foveolar (*fovea centralis*) cu dimensiuni cuprinse între 300 și 350 micrometri (media =  $324 \pm 13,37$ ), în comparație cu lotul de control unde profilul foveolar a rămas neschimbat ( $p = 0,038$ ). La 31 de ochi (43,05%), la examenul repetat al TCO, s-a determinat o diminuare a grosimii retinei cu aproximativ 30-50 micrometri, revenind la limitele de 180-190 micrometri. La 14 ochi (19,44%) grosimea retinei a diminuat cu 50-70 micrometri. La 9 ochi (12,5%) grosimea retinei a diminuat cu aproximativ 70-90 micrometri. Comparativ cu lotul de control, diminuarea grosimii retinei a fost de 30-50 micrometri doar la 3 ochi (5%), 50-70 micrometri - la 1 ochi (1,67%) și 70-90 micrometri - la niciun ochi. Această diferență între loturi a avut o semnificație statistică ( $p = 0,027$ ).

În lotul I, druze au fost diagnosticate în toți cei 72 de ochi (100%). Din ele, druze doar de dimensiuni mici ( $< 64$  micrometri) au fost apreciate în 30 de ochi (41,66%), toți ochii prezentând forma atrofică a DMLV. Combinația dintre druzele mici și medii (64-124 micrometri) - în 25 de ochi (34,72%), iarăși doar în formele atrofice; doar druze medii - în 8 ochi (11,11%), dintre care 7 - în formă atrofică și un ochi - formă exsudativă. Combinația dintre druzele medii și mari a fost diagnosticată în 9 ochi (12,5%) - toate în formă exsudativă. Doar druze mari n-au fost depistate. Druzele de dimensiuni mici, au avut tendința marcată de micșorare, până la dispariția lor totală. Druzele de dimensiuni medii (64 și 124 micrometri), au avut o tendință de dispariție sau micșorare până la nivelul druzelor mici, în timp ce druzele de dimensiuni mari au avut tendința de a ajunge la nivelul druzelor medii.

Din totalul de ochi ai lotului I, în 14 cazuri (19,44%) au fost depistate decolări de EPR, dintre care 6 ochi cu formă atrofică și 8 - cu cea exsudativă. La repetarea TCO, după finalizarea tratamentului, am obținut o nivelare a EPR în 4 cazuri (66,67%) (fig. 4 a, b). Din formele exsudative, reducerea denivelării de EPR a fost obținută în 4 cazuri (50%).

severitatea patologiei. Înaintând în vârstă, în retină au loc o serie de modificări cum ar fi reducerea cantității de pigment „galben”, ceea ce scade bariera de protecție antioxidantă, micșorarea numărului de celule a epitelului pigmentar, care va duce la scăderea activității fagocitare ce elimină produșii metabolici din retină, scade cantitatea de melanină în celulele

epiteliului pigmentar (melanina joacă un rol important în preîntâmpinarea fototoxicității), crește cantitatea de lipofuscină ceea ce duce la formarea druzelor și modificarea permeabilității membranei Bruch, ceea ce permite prognozarea la sigur a dezvoltării DMLV. Este o nosologie multifactorială, dintre care cei mai importanți sunt: vârsta, factorul genetic, fumatul, hipertensiunea arterială, stresul oxidativ, densitatea scăzută de carotinoizi în fovee. În dezvoltarea patologiei, o importanță majoră o constituie și afectarea aterosclerotică a arterelor carotide, diabetul zaharat, excesul supraponderal, dereglări ale metabolismului lipidic, expunerea îndelungată la razele solare. În dezvoltarea DMLV, un rol de bază i se atribuie factorului ischemic. Patologia poate decurge în două modalități: 1. Prin formarea de druze, prin majorarea numărului, dimensiunilor și contopirea lor, ceea ce poate duce la neovascularizația coroidiană. 2. Decurge ca tip atrofic, ceea ce poate duce la dezvoltarea unei atrofii geografice a epiteliului pigmentar în zona maculară și paramaculară a retinei. În dependență de stadiu (precoce, intermediar, tardiv), patologia determină două forme: 1. Neexudativă, atrofică „uscată”; 2. Exudativă, neovasculară, „umedă”. Forma neexudativă se caracterizează prin: prezența druzelor, hipopigmentație sau hiperpigmentație a zonei maculare, atrofia epiteliului pigmentar al retinei (geografică, neogeografică). Forma exudativă se caracterizează prin neovascularizația coroidală, care se manifestă prin diferite etape de afectare a EPR: decolarea exudativă a EPR, decolarea exudativă a neuroepiteliului retinei, decolarea exudativ-hemoragică a EPR și/sau a neuroepiteliului retinei; și încheie cu stadiul de cicatrizare cu formarea de cicatrice discoidală a polului posterior al ochiului. Odată cu avansarea tehnicii moderne de diagnostic, apariția tomografiei în coerență optică, perimetria computerizată, ni se oferă posibilitatea de a diagnostica cât mai precoce patologia și a aplica un tratament corect și eficient, ceea ce va duce la încetinirea și chiar stoparea proceselor degenerative în retină.

### Concluzii

1. Preparatul Retinalamin facilitează restabilirea fotosensibilității retinei la pacienții cu DMLV supuși tratamentului, exercitând o acțiune stimulatorie specifică asupra fotoreceptorilor retinei, ameliorează interacțiunile funcționale dintre epiteliul pigmentar și segmentele externe ale fotoreceptorilor.

2. Majorarea acuității vizuale în DMLV în monoterapie s-a observat în 97,22% cazuri, comparativ cu tratamentul tradițional în 31,66% cazuri și micșorarea suprafeței scotomului în 50,9% cazuri la pacienții cu degenerescență maculară, legată de vârstă, forma atrofică, supuși tratamentului cu Retinalamin.

3. Diagnosticarea precoce a DMLV, monitorizarea în dinamică, administrarea unui tratament cu Retinalamin în forma atrofică a DMLV, va produce încetinirea și/sau stoparea progresării procesului degenerativ cu îmbunătățirea evidentă a funcțiilor vizuale și a calității vieții.

### References

1. Astakhov IuS, Lisochkina AB, Sadrichev FE. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya. Klinicheskie rekomendatsii [Age-related macular degeneration. Clinical Recommendations]. 2006;164-188.
2. Zhuravliova LB. Retinalamin v kompleksnom lechenii vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii [Retinalamin in treatment of age-related macular degeneration]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy Akademii [Reports of Russian Military Medical Academy]*. 2005;1:3-6.
3. Pattern Committee. Age-related macular degeneration. San Francisco: American Academy of Ophthalmology (AAO), 2003;30.
4. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS, report number 8. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119:1417-1436.
5. Zhuravliova LB, Boiko EV. Opyt primeneniya «Lutein forte» v lechenii «sukhoy» formy vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii. Klinicheskaya oftalmologiya [Experience of using “Lutein forte” in the treatment of “dry” form of age-related macular degeneration]. *Clinical Ophthalmology*. 2007;8(2):72-75.
6. Havinson VH, Trofimova SV. Peptidnye bioregulyatory v oftalmologii [Peptide Bioregulators in ophthalmology]. 2004;48.
7. Two studies find a strong rationale for combination treatments in AMD. *EUROTİMES*. 2010;15:25.
8. Trieschmann M. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: The LUNA study. *Exp. Eye. Res.* 2007. doi: 10.1016/j.exer.2006.12.010
9. Congress hopes to create awareness of specific treatments for individual patients. *EUROTİMES*. 2011;16:37.
10. New AMD therapies, Huge amount of research being directed at wet AMD. *EUROTİMES*. 2010;15:18.
11. AMD treatments. Different mechanisms of a combination approach may also be synergistic. *EUROTİMES*. 2010;15:28.
12. Khavinson VKh. Perspectives of application peptide bioregulators for resource vital function increase. *Rossiyskiy semeynyy vrach [Russian family doctor]*. 2013;17(3):11-14.
13. Khavinson VKh. Morphofunctional Fundamentals for Peptide Regulation of Aging. *Biology Bulletin Reviews*. 2011;1(4):389-393.
14. Korkushko OV. Peptide Geroprotector from the Pituitary Gland Inhibitors Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;151(3):366-369.
15. Trofimova SV. Results and perspectives of peptide bioregulators application in ophtalmology. *Rossiyskiy semeynyy vrachi [Russian family doctor]*. 2013;17(3):14-15.
16. Sivak JM. The aging eye: common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):871-880.
17. ECT Technology. Neurotech Website. [http://www.neurotechusa.com/product\\_tech.asp](http://www.neurotechusa.com/product_tech.asp). October, 2007.

## Some predisposing factors for the development of posteruptive dental dystrophies in health workers

\*T. Costru, V. Burlacu

Arsenie Gutsan Department of Oral-Maxillo-Facial Surgery, Oral Implantology and Dental Therapeutics  
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: costru09@mail.ru. Manuscript received May 29, 2014 accepted July 04, 2014

### Abstract

**Background:** There are few detailed researches on the presence and impact of the work environment on the dental health of employes from the medical field of activity. Therefore, the aim of our study was to evaluate and to monitor some predisposing factors in the development of dental posteruptive dystrophies in health workers.

**Material and methods:** We determined the presence of unfavourable factors in the medium of activity of health employes in following services: stomatology, laboratory, pharmacy. Investigations were focused on air compounds and such characteristics as: temperature, relative humidity, vapour concentration of acids, bases and powders, lighting, noise and vibration. In the study were included 945 people aged from 20 to 60 years, 767 women and 178 men.

**Results:** It was established that during work, more than  $80.0 \pm 1.3\%$  of the examined persons interacted directly with disinfectants,  $30.0 \pm 1.5\%$  with acids,  $25.2 \pm 1.4\%$  with bases,  $19.3 \pm 1.5\%$  with polymer and cement powder composites. We identified the presence of about  $0.1 \text{ mg/dm}^3$  of sulphuric acid and  $0.6 \text{ mg/dm}^3$  of acetic acid in the the air of working offices. Conditions of thermal and humidity discomfort were confirmed by the degree of artificial ventilation (only  $55.9 \pm 1.6\%$ ).

**Conclusions:** The professional environment of health workers is altered by chemical agents used in their practice. The presence of harmful substances sprayed into the air space and the discomfort of occupational microclimate factors cause an important decrease of the general immunity and of oral cavity local immunity protection by reduction of oral fluid buffer function.

**Key words:** predisposing factors, dental dystrophies, medical staff.

## Unii din factorii predispozanți în dezvoltarea distrofiilor dentare posteruptive la lucrătorii medicali

### Introducere

Sănătatea stomatologică a lucrătorilor din sfera serviciilor medicale din instituțiile sanitare este definită de un șir de factori sociali, medicali, de mediu exterior, dar, îndeosebi, de factorii ce țin de anturajul ocupațional, care reprezintă o problemă cu implicații medico-sociale profunde, în special la etapa de renovări și restructurări fundamentale, la care este supus actualmente sistemul sanitar din Republica Moldova.

Marele interes ce se acordă acestei probleme este justificat și prin creșterea numărului de angajați ai noilor instituții medicale publice și private cu destinație diagnostică și curativă, care presupune contactul inevitabil cu numeroase adversități și nocivități profesionale cu impact multiplu, inclusiv asupra sănătății orale.

Cunoscutele particularități ale activității profesionale a angajaților diverselor domenii de activitate din sistemul de sănătate (stomatologie, farmacie și laborator) relevă faptul că, pe parcursul anului, lucrătorii medicali, în procesul efectuării unor manopere specifice profilului de activitate, se confruntă cu o serie de inconveniente de microclimat [1], care depășesc frecvent parametrii admisibili.

Până în prezent, cercetări referitor la prezența și impactul mediului ocupațional asupra sănătății stomatologice a angajaților din sfera medicală nu a fost abordată drept obiect de studiu detaliat, nici de cercetătorii din Republica Moldova, nici de cei de peste hotare.

**Scopul lucrării:** evaluarea și monitorizarea unor factori

predispozanți în dezvoltarea distrofiilor dentare posteruptive la lucrătorii din sfera serviciilor medicale (profilurile: stomatologie, medicină de laborator, farmacie).

În baza scopului propus au fost trasate următoarele obiective:

1. Identificarea și validarea prezenței factorilor defavorabili și nocivi în mediul de activitate al angajaților serviciului sanitar.
2. Determinarea noxelor profesionale și asocierea factorilor ce defavorizează sănătatea dento-bucală a categoriei date de lucrători din sfera serviciilor medicale.
3. Evidențierea influenței lor asupra sănătății stomatologice.

### Material și metode

Pentru a identifica și valida prezența factorilor defavorabili și nocivi în mediul de activitate al angajaților serviciului sanitar, urmărind influența lor asupra sănătății, inclusiv a celei orale, au fost programate studii avizate în serviciile stomatologie, de laborator și farmacie în cadrul spitalului raional Nisporeni.

Investigațiile au vizat ambianța aerică din spațiile de activitate din aceste servicii, inclusiv: temperatura, umiditatea relativă, concentrația vaporilor de acizi, baze și pulberi, iluminarea, zgomotul și vibrația.

Măsurările temperaturii și umidității relative a aerului s-au efectuat prin utilizarea psihrometrului de aspirație Osman (2014).

Gradul de poluare a aerului cu vapori de acizi, baze și

pulberi, a fost determinat prin aspirație cu aparatul Megunov (2014).

Metodele de recoltare și identificare folosite variau în funcție de fenomenul examinat. Astfel, recoltarea vaporilor de acizi și baze s-a efectuat prin filtrare. Ulterior am făcut uz de tehnicile specifice de laborator, utilizate de către Centrul de Sănătate Publică Nisporeni.

Nivelul de iluminare a locului de muncă s-a apreciat cu ajutorul luxometrului TKA „ЛЮКК”.

Zgomotul și vibrația s-au determinat cu Sonometrul (БІІІВ-3М), care a oferit informații precise asupra nivelului general de zgomot. Acesta a indicat intensitatea zgomotului în decibeli.

Pentru a determina condițiile sanitar-igienice la locul de muncă a angajaților instituțiilor medicale, în cercetare au fost incluși lucrătorii medicali din 5 raioane din centrul Republicii Moldova (Nisporeni, Ungheni, Călărași, Strășeni, Hâncești), colaboratori ai serviciilor stomatologice, farmaceutice și de laborator. În total au fost examinate 945 persoane cu vârsta cuprinsă între 20 și 60 ani, inclusiv 767 femei și 178 bărbați.

În timpul studiului asupra contingentului definit, s-a efectuat o anchetare epidemiologică descriptivă [2] prin intermediul unui chestionar special elaborat.

### Rezultate și discuții

Realizările obținute în ultimii ani în sfera serviciilor de sănătate prin crearea unor condiții optime de muncă, inclusiv implementarea tehnologiilor medicale avansate, nu au exclus definitiv impactul negativ al perioadei de tranziție, precum și cultivarea deprinderilor angajaților de a respecta cerințele de protecție individuală.

Maladii stomatologice pur profesionale nu se întâlnesc, dar este bine cunoscut faptul că unele nocivități în procesul de producere pot favoriza dezvoltarea unor dezechilibre la nivelul cavității bucale, care suscită diverse stări morbide la acest nivel, inclusiv dezvoltarea distrofiilor dentare posteruptive. Rezistența naturală a țesuturilor dentare este foarte importantă, dar nu invincibilă în fața acestor factori exogeni, care se împart în generali și locali.

Dintre factorii generali distingem regimul și deprinderile alimentare, inclusiv conținutul de fluor în apa potabilă, devierile de la starea funcțională a organelor și sistemelor organismului și solicitările extreme.

La șirul de factori locali se referă resturile alimentare glucidice, acizii alimentari precum și gradul de poluare cu vapori de acizi și baze a spațiilor din mediul ocupațional, care pot duce la modificări de componență a lichidului bucal, slăbind capacitățile protective ale acestuia.

Un aspect de cercetare al potențialului de producere a leziunilor de către factorii nocivi, la care se expun angajații din sistemul sanitar, este contactul lor direct cu substanțe chimice toxice (tab. 1), acizi neorganici, baze, substanțe dezinfectante, utilizate în procesul tehnologic și de diagnostic în serviciile stomatologice, de laborator și farmaceutic.

Astfel, s-a constatat că peste  $80,0 \pm 1,3\%$  dintre cei examinați în procesul de muncă, contactează direct cu substanțe dezinfectante,  $30,0 \pm 1,5\%$  – cu acizi,  $25,2 \pm 1,4\%$  – cu baze, cu

polimeri și cimenturi –  $19,3 \pm 1,5\%$ , care, indiferent de timpul și de periodicitatea acestor expuneri, sunt de o nocivitate înaltă și determină un grad sporit de îmbolnăvire printre angajații din contingentul respectiv.

Mediul profesional este alterat și de agenții chimici, care sunt prezenți și utilizați în procesul de lucru (tab. 1), chiar și în limitele maximal-admisibile, influențând sumar, în mod evident, starea generală a organismului, inclusiv diminuând funcția de tampon a lichidului bucal. Rezultatele au demonstrat că viteza de recoltare a vaporilor de acizi a constituit pentru acidul acetic 0,5 l/min, acidul sulfuric 10 l/min, baze 5 l/min și pulberi 10 l/min.

Tabelul 1

### Distribuirea lucrătorilor medicali în funcție de contactul direct cu substanțe chimice nocive

| № | Substanțe chimice       | n = 945        |            |     |
|---|-------------------------|----------------|------------|-----|
|   |                         | Contact direct |            |     |
|   |                         | Abs            | p ± m%     | t   |
| 1 | Acizi neorganici        | 284            | 30,0 ± 1,5 | 3,1 |
| 2 | Baze                    | 238            | 25,2 ± 1,4 | 3,0 |
| 3 | Substanțe dezinfectante | 756            | 80,0 ± 1,3 | 5,5 |
| 4 | Polimeri și cimenturi   | 183            | 19,3 ± 1,3 | 2,7 |

Parametrul ce reprezintă nocivitatea spațiilor de muncă este concentrația acidului sulfuric și a celui acetic în aerul din încăperi. Cercetarea realizată a identificat valori de  $0,1 \text{ mg/dm}^3$  pentru acidul sulfuric și de  $0,6 \text{ mg/dm}^3$  pentru acidul acetic, indicatori care sporesc riscurile de sănătate, inclusiv a celei orale pentru lucrătorii medicali, implicați în procesul tehnologic și de diagnostic medical.

Prezența substanțelor nocive pulverizate în aerul din mediul ocupațional determină diminuarea drastică a sistemului de imunoprotecție generală și locală a cavității orale, inclusiv a celei ce ține de funcția de tampon a lichidului bucal.

A. Lussi și M. Schaffner (2000) au ajuns la concluzia că, sub acțiunea vaporilor de acizi, în asociere cu pierderea dentară frecventă, procesul de distrugere a țesuturilor dure ale dinților demarează cu o viteză sporită [3].

Aerul poluat cu vapori chimici, din încăperile de lucru, determină diminuarea capacității protective a salivei, rezistenței smalțului, creând astfel condiții favorabile pentru dezvoltarea distrofiilor dentare posteruptive.

De menționat și prezența pulberilor din încăperi, rezultatele noastre evidențiind nivelul de  $1,5 \text{ mg/m}^3$  în laboratorul clinic și  $2,5 \text{ mg/m}^3$  în centrul stomatologic Nisporeni.

Prezența pulberilor și vaporilor de acizi (îndeosebi a celui sulfuric) în spațiile de lucru ale muncitorilor ce activează în industria minereurilor, este considerată drept factor nociv, revenindu-i un rol important în dezvoltarea abraziunilor dentare [4].

De asemenea, contactul prelungit și frecvent cu pulberi și vapori de acizi poate induce modificări în structura dinților cu dezvoltarea distrofiilor dentare posteruptive.

Astfel, în categoria factorilor nefavorabili extrinseci pot fi incluși și vaporii de acizi din mediul ocupațional, inclusiv

Tabelul 2

**Parametrii fizici și poluarea cu diverse substanțe toxice a spațiilor de lucru al angajaților din sistemul sanitar Nisporeni**

| Nº | Indicii evaluați     | Unitatea de măsură | Centrul stomatologic | Laboratorul clinic | Serviciul farmaceutic |
|----|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|
| 1  | Temperatura          | °C                 | 16-18                | 18-19              | 17-17                 |
| 2  | Umiditatea relativă  | %                  | 60-64                | 51-70              | 59-69                 |
| 3  | Iluminarea           | Lx                 | 220-260              | 180-240            | 240-280               |
| 4  | Zgomotul și vibrația | DbA                | 63-67                | 70-72              | 62-68                 |
| 5  | Acidul sulfuric      | mg/dm <sup>3</sup> | 0,08-0,1             | 0,09-0,1           | -                     |
| 6  | Acidul acetic        | mg/dm <sup>3</sup> | -                    | -                  | 0,5-0,6               |
| 7  | Baze                 | mg/dm <sup>3</sup> | 0,05-0,1             | 0,02-0,2           | -                     |
| 8  | Pulberi (praf)       | mg/dm <sup>3</sup> | 1,5-2,5              | 0,5-1,5            | 0,5-1,0               |

Tabelul 3

**Distribuția angajaților din sistemul sanitar în funcție de gradul asigurării locului ocupațional cu condiții sanitare**

| Nº | Condiții sanitare                                     |     | Locul ocupațional | n = 945 |            |      |
|----|---|-----|-------------------|---------|------------|------|
|    |   |     |                   | Abs     | p ± m%     | t    |
| 1  | Aerisirea artificială                                 | 1.1 | Asigurată         | 529     | 55,9 ± 1,6 | 4,17 |
|    |   | 1.2 | Neasigurată       | 416     | 44,1 ± 1,6 | 3,7  |
| 2  | Condiții pentru clătiri repetate ale cavității bucale | 2.1 | Asigurate         | 773     | 81,7 ± 1,2 | 5,8  |
|    |   | 2.2 | Neasigurate       | 172     | 18,3 ± 1,2 | 2,7  |

vaporii acidului sulfuric și acetic prezenți în spațiile de lucru ale unor angajați din sistemul sanitar.

Actualul studiu, a scos în evidență faptul că o parte dintre lucrătorii serviciilor stomatologic, farmaceutic și de laborator, în procesul de lucru, vin în contact direct cu substanțe chimice agresive (acizi, baze), spațiul ocupațional al acestora devenind poluat de vaporii acizilor sulfuric și acetic, alterând astfel calitatea de tampon a salivei cu favorizarea afectării integrității țesuturilor dentare dure.

Conform rezultatelor indicate în tabelul 2, constatăm faptul că temperaturile înregistrate în centrul stomatologic oscilează în jurul valorii de + 16°C, temperaturi asociate cu disconfort termic.

Variațiile de temperatură de la un serviciu la altul, în conformitate cu măsurările obținute în studiu (centrul stomatologic), fac ca activitatea să presupună permanente riscuri de îmbolnăvire a unor angajați din sistemul sanitar.

Astfel, pe durata sezonului rece, aceștia sunt supuși unor temperaturi joase de 16°C, iar în perioada caldă a anului sunt expuși unor temperaturi ce depășesc 28°C în încăperi, momente explicate de lipsa sau de asigurarea insuficientă a edificiilor cu aparate de condiționare a aerului.

Rezistența țesuturilor dentare este supusă sistematic la numeroase agresivități în cazul angajaților din instituțiile medicale, cei din urmă fiind expuși zilnic la numeroase noxe profesionale, printre care decalajele microclimatului din încăperi și substanțele nocive pulverizate în aerul din mediul ocupațional.

Condițiile de disconfort termic și carențele hidroaerice din spațiul ocupațional, confirmate prin gradul de aerisire artificială în proporție de doar 55,9 ± 1,6% (tab. 3), fac ca

mediul de lucru să altereze rezistența organismului și, prin urmare, predispon la diferite afecțiuni la care se referă și maladiile stomatologice, inclusiv distrofiile dentare posteruptive.

Umiditatea relativă a aerului este un alt factor fizic de microclimat, ce se atestă la limitele valorilor maxime admisibile în cadrul studiului efectuat, în laboratorul clinic și serviciul farmaceutic atingând nivelul de 69-70%.

Variațiile termice semnificative din edificiile de muncă predispon angajații la îmbolnăviri frecvente [1, 5], acestea din urmă sunt amplificate de suprapunerea altor modificări de ordin chimic, fizic și, respectiv, fiind calificate drept factori de risc.

Astfel, prezența multiplelor noxe și disconfortul din mediul ocupațional al lucrătorilor medicali favorizează o mare incidență a distrofiilor dentare posteruptive printre aceștia.

### Concluzii

1. S-a constatat că peste 80,0 ± 1,3% dintre cei examinați în procesul de muncă contactează direct cu substanțe dezinfectante, 30,0 ± 1,5% – cu acizi, 25,2 ± 1,4% – cu baze, cu polimeri și cimenturi 19,3 ± 1,5%, care, indiferent de timpul și de periodicitatea acestor expuneri, sunt de o nocivitate înaltă și pot demara îmbolnăviri printre angajații din contingentul respectiv.

2. Mediul profesional este alterat de agenții chimici, care sunt prezenți și utilizați în procesul de lucru (0,1 mg/dm<sup>3</sup> pentru acidul sulfuric și de 0,6 mg/dm<sup>3</sup> pentru acidul acetic), chiar și în limitele maximal-admisibile, influențând, în mod evident, starea generală a organismului, inclusiv diminuând funcția de tampon a lichidului bucal.

3. Prezența substanțelor nocive pulverizate în aerul din spațiul ocupațional (pulberilor de 1,5 mg/m<sup>3</sup> în laboratorul clinic și 2,5 mg/m<sup>3</sup> în centrul stomatologic) și factorii de disconfort de microclimat, determină alterarea drastică a sistemului de imunoprotecție generală și locală a cavității orale.

4. Condițiile de disconfort termic și carențele hidroaerice din spațiul ocupațional, confirmate prin gradul de aerisire artificială în proporție de doar 55,9 ± 1,6%, fac ca mediul de lucru să altereze rezistența organismului și, prin urmare, predispun la diferite afecțiuni, la care se referă și maladiile stomatologice.

5. Rezistența țesuturilor dentare este supusă sistematic la numeroase agresiuni în cazul angajaților din instituțiile medicale, cei din urmă fiind expuși zilnic la numeroase noxe profesionale, printre care decalajele microclimatului din în-

căperi și substanțele nocive pulverizate în aerul din mediul ocupațional, inclusiv vaporii acizilor sulfuric, acetic, baze și pulberi.

#### References

1. Kushnir A. Gigienicheskie i deontologicheskie aspekty stomatologii [Hygienical and deontological aspects of stomatology]. Chisinau, 2007;15-58.
2. Popușoi E, Etco C, Coțofana Gh, et al. Aplicarea metodelor epidemiologice ale bolilor non-transmisibile în studiul sănătății publice [Application of epidemiological methods of study for non-contagious diseases in public health research]. Chișinău, 1995.
3. Lussi A, Schaffner M. Progression of risk factors for dental erosion and wedge-shaped defects over a 6-year period. *Caries Res.* 2000;34:182-87.
4. Kazeko LA, Kruglik OA. Povyshennoe stiranje zubov. Uchebno-metodicheskoe posobie [Increased erasing of teeth. Teaching program]. Minsk, 2009.
5. Costru T. Unele particularități ale morbidității stomatologice la angajații fabricilor de vin. Teză de doctor în medicină [Some stomatological morbidity aspects in winery workers. PhD thesis]. Chisinau, 2001.

## Surgical treatment of the patients with pathology of the main biliary duct in duodenal malrotation associated with duodenostasis

A. Hurmuzache

Laboratory of Reconstructive Surgery of the Digestive Tract, Department of Surgery No 2  
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: iu.balan@gmail.com. Manuscript received May 21, 2014; accepted July 03, 2014

#### Abstract

**Background:** In a number of patients (5-15% cases) who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography, despite of reestablishing the biliary flow, biliary pathology persists in the form of mechanic jaundice, chronic cholangitis, choledocholithiasis. The cause is represented by the duodenobiliary reflux in duodenal malrotation associated with duodenostasis and the Vater papilla insufficiency.

**Material and methods:** The study was performed on 110 patients during 11 years (1998-2009) with MBD pathology associated with duodenostasis. A new surgical strategy was implemented which excludes duodenobiliary reflux. It is performed by supraduodenal resection of the MBD and its implantation in an intestinal loop in "Y" a la Roux with the length of 80 cm.

**Results:** This permitted reestablishing of biliary flow without entero-choledocian reflux, decreasing the risc of postoperation complications and a good socio-professional reintegration of these patients.

**Conclusions:** Surgical techniques used before 1998 to treat patients with biliary pathology in duodenal malrotation associated with duodenostasis did not deal with the main aspect of this disease which is duodenobiliary reflux. The new technique which makes use of an intestinal loop in "Y" a la Roux helped solve this problem.

**Key words:** duodenobiliary reflux, duodenal malrotation, choledocholithiasis, duodenostasis.

## Asistența chirurgicală a pacienților cu patologia căii biliare principale pe fundal de malrotație duodenală, asociată cu duodenostază

#### Introducere

Afecțiunile căilor biliare extrahepatice se plasează pe unul din primele locuri în structura maladiilor zonei hepatobiliopancreatice. Tratamentul de elecție în litiaza biliară și complicațiile ei este cel chirurgical – colecistectomia cu sau fără intervenție pe calea biliară principală și ampula Vater.

Litiaza căii biliare principale (CBP) este cea mai frecventă afecțiune întâlnită la pacienții supuși colecistectomiei, care se dezvoltă în diferite perioade de timp și constituie 4-25%, adesea complicându-se cu icter mecanic [1, 2, 3].

Din obstrucțiile benigne ale structurilor regiunii hepatobiliopancreatice merită atenție stricturile (papila duodenală mare) PDM, constituind 5-10%, stricturile cicatriceale ale CBP 0,6-3,4%, pancreatitele 4-10%, iatrogeniile 1-1,6%, bolile congenitale 1-2%.

Boala declanșată în astfel de condiții patologice este determinată de instalarea icterului mecanic, colangitei, ceea ce complică evoluția bolii și provoacă dificultăți de conduită terapeutică.



Metodele endoscopice miniinvazive au permis stabilirea diagnosticului de patologie a CBP, facilitând astfel pregătirea preoperatorie a bolnavilor prin realizarea drenării, sănării CBP. Aceste manipulații ameliorează vădit starea clinică obiectivă și subiectivă a acestor bolnavi [4, 5, 6].

CPGRE, (papilosfincterotomie endoscopică) PSTE, cu sau fără litextracție, în 90-95% cazuri permit soluționarea definitivă a situației clinice.

Menționăm faptul că în 5-15% cazuri, în pofida restabilirii fluxului biliar după CPGRE, PSTE, continuă boala, manifestată prin tabloul clinic al colangitei recidivante, icterului mecanic, coledocolitiazii recidivante [7, 8, 9].

Studiind literatura de specialitate, concluzionăm că starea morbidă instalată la nivelul CBP este rezultatul dereglării funcției de pompă a sfincterului Oddi după efectuarea PSTE, și la pacienții care au suportat în anamneză colecistectomie, dar nu a fost necesară o intervenție pe calea biliară sau PDM din lipsa indicațiilor la acel moment. Funcția sfincterului Oddi constă în direcționarea fluxului biliar spre duoden și prevenirea refluxului duodenocoledocian. Astfel, PSTE reduce la minim controlul sfincterian asupra fluxului biliar, favorizând instalarea refluxului duodenocoledocian. Această situație impune instalarea unei colangite cronice [10, 11].

Conform opiniei noastre, sfincterul Oddi cedează în rezultatul ascensiunii presiunii intraluminală duodenale în prezența duodenostazei pe fundal de malrotația duodenală (MRD), provocând instalarea refluxului duodenocoledocian. Refluxul duodenocoledocian instalat suprasolicită permanent PDM cu apariția ulterioară a odditei, papilitei, stenozelor PDM, cu menținerea procesului inflamator cronic la nivelul CBP din cauza dereglărilor ulterioare de evacuare a bilei.

Diagnosticul sigur și la timp al MRD asociată cu duodenostază capătă o importanță deosebită în contextul faptelor expuse mai sus.

În pofida evoluției clinice dificile, până în prezent nu a fost propus un tratament chirurgical bazat pe principii de etiopatogenie al acestei patologii, care ar favoriza practic însănătoșirea pacienților și reabilitarea lor psihosocială.

### Material și metode

În perioada 1998-2009, în clinica noastră au fost spitalizați 15879 bolnavi cu patologii ale căilor biliare extrahepatice. Dintre ei au fost selectați 110 pacienți cu patologii ale CBP pe fundal de MRD asociată cu duodenostază, care au suportat în anamneză colecistectomie. La toți cei 110 (100%) pacienți au fost înregistrate semne clinice de colangită. Starea pacienților la internare a fost determinată ca fiind foarte gravă la 8 (7,27%) pacienți, gravă – la 15 (13,63%) bolnavi, gravitate medie – la 47 (42,72%) pacienți, la 41 (32,27%) bolnavi starea a fost relativ satisfăcătoare.

În perioada preoperatorie, toți pacienții cu patologia CBP pe fundal de MRD asociată cu duodenostază, incluși în lotul de studiu, au fost examinați clinico-paraclinic conform algoritmului diagnostic, propus de Clinica Chirurgie nr. 2, care cuprinde investigații biochimice și instrumentale. Investigațiile biochimice au inclus analiza probelor de retenție biliară,

precum și probele ce determină funcția hepatică și renală. Sindromul de colestază a fost documentat atât prin nivelul seric al bilirubinei totale și fracțiile ei, cât și prin nivelul seric al fosfatazei alcaline. Investigațiile instrumentale efectuate: ecografia hepatobiliară (110 pacienți); colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE) – 100 (90,90%) bolnavi cu scop diagnostic, dar și curativ; manometria duodenală, oddiană și coledociană 31 (28,18%) pacienți, la 12 dintre ei li s-a efectuat până la gestul operator și intraoperator; hepatobiliscintigrafia a fost aplicată la 47 (42,72%) pacienți; RMN în regim colangiografic – 34 (30,91%) pacienți; duodenografia cu examinarea multipozițională a duodenului prin tehnica contrastării obișnuite a fost aplicată tuturor pacienților – 110 (100%); electrogastroenterografia (EGEG), aplicată la 36 (32,72%) pacienți; examenul bacteriologic al conținutului duodenal și CBP – 82 (74,54%) pacienți; titrarea H-ionilor liberi în suc duodenal – 82 (74,54%) pacienți; examenul histologic al biopitelor prelevate intraoperator din peretele CBP și duoden – 36 (32,72%) cazuri.

Diagnosticul pozitiv al patologiei sus-menționate a fost apreciat preoperator la toți pacienții. Bolnavii cu icter mecanic și colangită au beneficiat de o pregătire preoperatorie minuțioasă și complexă, care a constat în decompresia căilor biliare extrahepatice prin metode miniinvazive, de regulă, realizată prin drenarea nazo-biliară, procedeu Baily. Terapie intensivă s-a rezumat la administrarea antibioticelor cu spectru larg de acțiune din grupul cefalosporinelor de generația III, macrolidelor, preparatelor antifungice, a glucocorticoizilor, detoxificare prin diureză forțată, corecția echilibrului hidro-salin și acido-bazic, al metabolismului energetic, corecția sistemului de coagulare a sângelui și a funcției organelor vital-importante, monitoring clinico-paraclinic permanent.

Metoda chirurgicală de tratament a fost selectată în funcție de patologia prezentă. Astfel, în papilita stenozantă a fost practicat PSTE, în papilita stenozantă și coledocolitiază – PSTE cu litextracție endoscopică, în stricturile distale de CBP cu dilatare suprastenotică și megalocolodoc secundar, coledocolitiază pe fundal de MRD asociată cu duodenostază – transecția supraduodenală de CBP, litextracție cu CJA sau (hepaticojejunoanastomoză) HJA pe ansa „Y” a la Roux, cu o lungime optimă a ansei de 80 cm.

În 5,45% cazuri (6 pacienți), procedeul tehnic practicat a constat în excluderea fluxului biliar în duoden prin exereza supraduodenală de coledoc cu coledocojejunoanastomoză pe ansa „Y” à la Roux, tehnică aplicată în clinică după anul 1998. În 4 (3,63%) cazuri s-a recurs la coledocolitotomie cu coledocoduodenoanastomoză (CDA), cauza fiind intervențiile chirurgicale efectuate în antecedente (rezeție gastrică, procedeul Bilroth II). CPGRE cu PSTE a fost aplicată la 100 (90,9%) pacienți, dintre care au suportat litextracții endoscopice 78 (70,9%) pacienți. Manipulația a fost realizată într-o ședință la 32 (41,02%) pacienți și în ședințe repetate (2-5) la 46 (58,98%) pacienți (tab. 1).

La 42 (38,18%) bolnavi, în timpul intervenției chirurgicale (exereză de coledoc sau coledocotomie), s-a depistat bilă cu puroi, ceea ce confirmă prezența angiolitiei.

Tabelul 1

Intervenții chirurgicale aplicate la 110 pacienți cu patologia CBP pe fundal de MRD asociată cu duodenostază (abs, %)

| Intervenția chirurgicală  | Abs. | %           | O ședință | Sedințe repetate (2-5) |
|---|------|-------------|-----------|------------------------|
| Coledocojejunostomie pe ansa à la Roux                                | 6    | 5,45 ± 2,16 | -         | -                      |
| CDA procedeul, luraș (în anamneză- rezecție gastrică, pr. Bilroth II) | 4    | 3,63        | -         | -                      |
| CPGRE cu PSTE   | 100  | 90,90       | -         | -                      |
| Litextracții endoscopice  | 78   | 70,90       | 32        | 46                     |

În 63 (57,27%) cazuri, au fost apreciați calculi, dimensiunile cărora erau asemenea diametrului CBP, prezentând o formă cilindrică sau ovală, fărâmicioși, moi sau de consistență dură (mai rar), adesea cu prezența de „noroi” biliar.

La 76 (69,09%) bolnavi, în timpul intervenției chirurgicale, au fost apreciate semne macroscopice caracteristice unei hepatite colestatice. Modificările macroscopice ale duodenului au corespuns malrotației duodenale cu semne de duodenostază, cum ar fi deplasarea flexurii duodenojejunale în proiecția vertebrei L2 și spre dreapta de coloana vertebrală, prezența anselor adăugătoare la nivelul D3, D4, dilatarea diametrului duodenal de peste 40 mm, hipotonie a peretelui duodenal, edem al seroasei, hipertrofie a peretelui duodenal. Variația acestor modificări fiziopatologice ale duodenului și CBP au fost atestate la toți pacienții incluși în studiul nostru.

### Rezultate și discuții

Până în anul 1998, tratamentul chirurgical a constat în realizarea coledocolitotomiilor cu montarea derivațiilor biliodigestive cum ar fi CDA și CJA. Rezultatele au fost nesatisfăcătoare deoarece la mai mult de 50% dintre pacienți se păstrau semnele clinice ale colicii biliare, cauza fiind menținerea refluxului duodenocoledocian pe fundal de MRD asociată cu duodenostază. Tehnicile chirurgicale aplicate până în 1998, nu exclud momentele etiologice ale refluxului duodenocoledocian, care apare pe fundalul duodenostazei, astfel se menține substratul morbid biliar prin refluxul conținutului duodenal prin PDM (deteriorată funcțional și anatomic) în CBP. La 28 (25,45%), s-a reinstalat colangita cronică, exprimată clinic prin dureri în regiunea hipocondriacă pe dreapta (100%), sub formă de colici, cu iradiere în spate, febră și frisoane prezente la 24 (85,71%) bolnavi, icter – la 26 (92,85%) bolnavi.

Principiile tratamentului chirurgical al patologiilor CBP pe fundal de MRD, asociată cu duodenostază, aplicate în Clinica nr. 2 Chirurgie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, au suportat modificări, în perioada de cercetare clinico-instrumentală și de laborator. Acest fapt a permis elucidarea etiopatogenică a patologiilor CBP pe fundal de MRD, asociată cu duodenostază, favorizând modificarea argumentată a tacticii chirurgicale, eligibilitatea căreia a fost confirmată prin rezultatele tratamentului chirurgical, inclusiv la distanță. Starea psihosomatică a bolnavului, modificările fiziopatologice ale CBP, prezența duodenostazei și refluxului duodenocoledocian, au condus la ideea unei soluții chirurgicale optime, care ar asigura fluxul biliar unidirecțional în tractul digestiv, ocolind duodenul.

Ideea excluderii duodenale din pasaj a fost realizată în clinica noastră pentru prima dată în anul 1998, și consta în exereza supraduodenală de coledoc cu implantarea ulterioară a CBP în ansa „Y” a la Roux.

Principiul tehnic al intervenției chirurgicale constă în accesul prin laparotomie xifoombilicală, cu prepararea spațiului subhepatic și identificarea componentelor anatomice ale ligamentului hepatoduodenal (artera hepatică, CBP, vena portă), preparând cu acuratețe deosebită CBP. Astfel, după ce a fost imobilizat coledocul, pasul următor este exereza lui supraduodenală. Închiderea bontului distal se efectuează cu suturi separate într-un singur plan sau cu fir continuu (în dependență de abilitatea chirurgului). Următoarea etapă constă în prepararea ansei jejunale în „Y” a la Roux, lungimea căreia nu trebuie să fie mai mică de 80 cm, acest fapt asigurând un pasaj biliodigestiv satisfăcător (fig. 1). În această ansă se implantează coledocul termino-lateral sau termino-terminal, în dependență de condițiile intraoperatorii și diametrul CBP. Anastomoza se ermetizează cu suturi într-un singur plan, cu fir continuu sau separat, cu sau fără drenarea gurii de anastomoză.

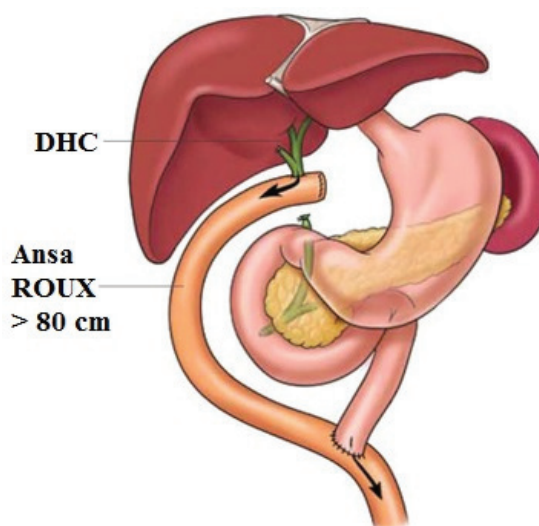


Fig. 1. Coledocojejunostomia Roux-en-Y, folosită pentru reconstrucția biliodigestivă.

Anastomoza a fost efectuată termino-lateral la 93 (84,54%) bolnavi și termino-terminal în 17 (15,46%) cazuri, deoarece diametrul CBP a fost similar diametrului jejunului. Drenarea căii biliare principale a fost practicată în 71 (64,54%) cazuri.

Au fost utilizate procedeele de drenare externă a CBP: Kehr, Vişnevski, Holsted și Pikovski [12, 13, 14].

Mecanismul prevenirii refluxului în CBP constă în aceea, că ansa jejunală exclusă, din cauza peristalticii sale unidirecționale pe parcursul segmentului de ansă cu lungimea de 80 cm, provoacă o presiune negativă endoluminală, îndeplinește rolul de supapă, astfel stimulând propagarea fluxului biliar în intestin.

Montarea corectă a ansei, exclude tensiunea la nivelul anastomozei și protejează de riscul biliariagiei și al fistulelor postoperatorii la acest nivel. Menajarea bună și corectă a straturilor, la nivelul anastomozei, inclusiv a mucoasei, exclude o stenozare postoperatorie la distanță a gurii de anastomoză. Orificiul anastomotic este de cel puțin 15 mm în diametru (din cauza CBP dilatate), moment important în prevenirea stenozelor postoperatorii. În timpul intervenției chirurgicale, pe lângă drenurile axiale, se plasează drenuri de siguranță în spațiul subhepatic sub- și supraanastomotic, fiind posibilă monitorizarea zilnică a eliminărilor din sectorul dat. Drenurile de siguranță axiale și subhepatice au fost exteriorizate pe flangul drept. Cele subhepatice au fost extrase la 3-5 zile postoperator, drenurile plasate în CBP au fost extrase peste 18-22 zile de la intervenția chirurgicală, în prealabil fiind efectuată fistulocolangiografia.

După finalizarea intervenției chirurgicale, bolnavii s-au aflat la tratament medical în secția Terapie intensivă, cu monitorizarea în dinamică a parametrilor clinici și de laborator, continuându-se tratamentul, care a inclus antibioticoterapie, asigurarea analgeziei, corecția echilibrului hidro-salin și acido-bazic, corecția anemiei, a hipoproteinemiei etc. În mod obligator, s-a efectuat lavajul drenului din CBP cu soluții antiseptice (sol. Furacilină 1:5000, sol. Dioxidină 10%, sol. Betadină 1%) și sol NaCl 0,9% (t = 37°C).

Durata medie de spitalizare a bolnavilor în secția de terapie intensivă, după intervenția chirurgicală, a variat între 24 și 96 ore.

Complicații grave legate de actul operator, pe parcursul aflării în clinică a acestor bolnavi, nu au fost atestate (fig. 2).

Acest spectru al complicațiilor în perioada postoperatorie nu a fost legat de tactica chirurgicală, aplicată pe căile biliare extrahepatice, dar de starea generală a bolnavului, cu dereglarea incipientă a statutului homeostatic. Aceste probleme

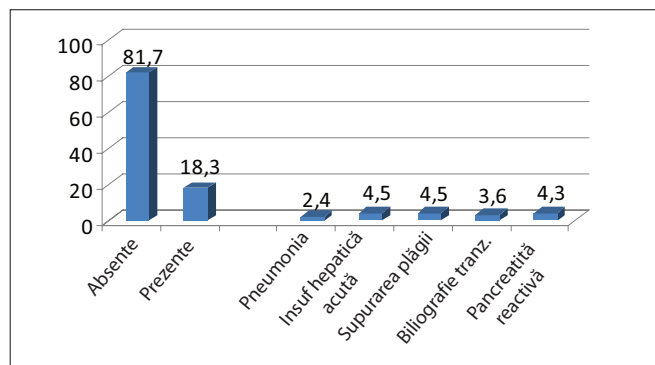


Fig. 2. Frecvența complicațiilor în perioada postoperatorie precoce la 18 (16,36%) din 110 pacienți cu patologie CBP pe fundal de MRD asociată cu duodenostază.

au fost soluționate pe parcursul aflării bolnavilor în staționar. Menționăm faptul, că niciun pacient în perioada postoperatorie precoce nu a necesitat intervenție chirurgicală repetată la căile biliare.

### Concluzii

1. Tehnicile chirurgicale folosite până în anul 1998 nu înlătură refluxul duodenocoledocian, instalat pe fundal de MRD asociată cu duodenostază subcompensată sau decompensată, fiind păstrat substratul morbid biliar.

2. Bolnavii cu patologii ale căilor biliare extrahepatice pe fundal de mal rotație duodenală, asociată cu duodenostază, tratați prin alte metode chirurgicale, care nu exclud tabloul patologic al maladiei și, care, nefiind operați repetat, continuă să sufere multiple acutizări de colangită, însoțite de icter mecanic, dereglări de digestie.

3. Este absolut necesară montarea unei anse jejunale izolate la Roux, cu o lungime optimă de 80 cm, care ar asigura o barieră anatomică și fiziologică în instalarea complicațiilor secundare ale refluxului patologic entero-coledocian.

4. Aplicarea metodei propuse de tratament chirurgical favorizează însănătoșirea și reintegrarea socio-profesională a acestor bolnavi.

### References

1. Angelescu N. Tratat de patologie chirurgicală. București, 2001;1899-1970.
2. Bill AH Jr. Malrotation of the intestine. In: M. M. Ravitch, K. J. Welch, C. D. Benson, et al. (eds.) Pediatric surgery, 3rd ed. Chicago: Yearbook medical publishers, 1979;912-923.
3. Buligescu LL. Tratat de hepato-gastroenterologie [A Guide to Hepato-gastroenterology]. Vol. II, 1999;788-852.
4. Constantinoiu S, Mateș I, Miron A, et al. Icterus litiazic [Common bile duct stones]. București, 1998;200-241.
5. Cotoneț A. Diagnosticul și tratamentul endoscopic în obstrucțiile biliare distale complicate cu icter mecanic [Diagnostic and treatment of common bile duct obstruction and stones]. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2007.
6. Duca S. Sindromul biliarelor operați: profilaxie, diagnostic, tratament [The biliary syndrom of patients after cholecistectomy, prophylaxy, diagnosis and treatment], Cluj-Napoca, 1992;204.
7. Ferdohleb A, Hotineanu V, Hotineanu A, et al. Oportunități de diagnostic și tratament al stricturilor benigne ale căilor biliare extrahepatice [Diagnosis and treatment in benign biliary strictures of common bile duct]. *Arta medica*. 2007;25(4, ediție specială).
8. Ghereg A. Metodele endoscopice și transparente în tratamentul icterului mecanic complicat cu colangită acută [The endoscopic and transcuteaneous methodes in treatment of bile duct stones with acute cholangitis]. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 1996.
9. Hotineanu A. Diagnosticul și tratamentul megacoledocului secundar [Diagnosis and treatment of megacholedochum]. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2005.
10. Hotineanu V. Chirurgia (curs selectiv) [Surgery]. Chișinău, 2008;1-847.
11. Curlat N, Ciutac I, Daniliu O. Colangita acută septică: probleme de tactică și tratament [Acute cholangitis: problems of tactic and treatments]. Tezele conferinței științifice anuale [Thesis of anual scientific conference] (25-27 mai 1993) USMF „N. Testemițanu”. Chișinau, 1993;202.
12. Pavone P, Laghi A. MR cholangiography in the examination of patients with biliary-enteric anastomoses. *Am. J. Roentgenol*. 1997;169:807-811.
13. Andryushchenko VP, Zvezdenkin OA. The importance of bacteriological study of bile in surgical treatment of patients with cholangitis. *Clinical Surgery*. 1991;9:18-20.
14. Shalimov A. Surgery of liver and biliary tract. Kiev, 1993;377.

# Some epidemiologic approaches of disability on the international level

\*A. Bivol, L. Spinei, V. Bivol

Territorial Medical Association Botanica, School of Public Health  
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Territorial Council for Determining Disability and Work Capacity, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: angelabivol@yahoo.com. Manuscript received June 12, 2014; accepted July 04, 2014

## Abstract

**Background:** Disability is a complex multidimensional experience that puts a number of problems when you want to measure them. Approaches to the measurement of disability vary between countries and influence the results.

**Material and methods:** A scientific literature review was conducted focused on epidemiologic approach of disability. The analysis is based on 53 sources of international authors.

**Results:** Operational measures of disability vary according to: the purpose and implementation of mentality data on disability, disability issues examined – damage, activity limitations, participation restrictions, related health conditions, environmental factors, definitions, reporting sources, data collection methods, and expectations about the operation. Though, there is some standard measurement like Disability Adjusted Life Years (DALY), Years of Life Lost (YLL), Years Lived with Disability (YLD).

**Conclusions:** It is reasonable to start the measurement of disability in the Republic of Moldova through such indicators as DALY, YLL, YLD its playing dimensions of the phenomenon. The epidemiological impact of disabled people is high, including the medical and the social aspects, and finally the authorities actions needed to be directed to prevent the disability.

**Key words:** Disability Adjusted Life Years, Years of Life Lost, Years Lived with Disability.

## Unele abordări epidemiologice ale dizabilității la nivel internațional

### Introducere

Dizabilitatea este o experiență multidimensională complexă, care pune o serie de probleme atunci când se dorește măsurarea ei. Abordările cu privire la măsurarea dizabilității variază între țări și influențează rezultatele. Măsurile operaționale ale dizabilității variază în funcție de: scopul și punerea în practică a datelor, mentalitatea cu privire la dizabilitate, aspectele dizabilității examinate – deteriorări, limitări ale activității, restricții de participare, condiții de sănătate înrudite, factori de mediu. Ele se constituie din definiții, conceperea întrebărilor, raportarea surselor, metodele de colectare a datelor, și așteptările în privința funcționării [1].

### Material și metode

Este realizat un studiu secundar, reviu narativ al surselor bibliografice științifice, dedicate problemei dizabilității. Analiza este bazată pe 53 surse literare ale autorilor străini (Marea Britanie, SUA, Franța, Norvegia, Peru, Norvegia, Uruguay) și organizațiilor internaționale, publicate pe parcursul anilor 1993-2013.

### Rezultate și discuții

Este binecunoscut faptul că nivelul dizabilității în statele lumii diferă considerabil. Una din explicații ar fi modalitatea de măsurare a acestei dimensiuni. Astfel, țările care raportează o rată scăzută a prevalenței dizabilității (este vorba de țările în curs de dezvoltare), au tendința de a aduna datele cu privire la dizabilitate prin intermediul recensămintelor sau folosesc măsuri axate exclusiv pe o selecție îngustă de deteriorări [2, 3]. Țările care raportează o prevalență mai mare a dizabilității au tendința de a-și colecta datele prin intermediul unor sondaje și aplică o abordare de măsurare, care înregistrează

limitările de activitate și restricțiile de participare socială pe lângă deteriorare. Dacă populația instituționalizată este inclusă în sondaj, ratele de prevalență vor fi și ele mai ridicate [4]. Acești factori influențează gradul de comparație la nivel național și internațional și relevanța datelor pentru un grup mai larg de utilizatori.

Un set de estimări ale prevalenței dizabilității la nivel global este redat în studiul Global Burden of Disease (Povara Globală a Bolii), actualizată în 2010 [5].

Diferențele existente în estimările prevalenței dizabilității în funcție de metoda de colectare a datelor poate fi reprezentată grafic în felul următor (fig. 1)\*.

Primul studiu Povara Globală a Bolii a fost comandat în 1990 de Banca Mondială pentru a evalua ponderea relativă a mortalității premature și a dizabilității rezultate din diferite boli, leziuni și factori de risc [7, 8]. În cadrul acestui studiu, a fost introdus indicatorul DALY (Disability Adjusted Life Years – anii de viață ajustați la dizabilitate).

Formula de calcul pentru DALY, așa cum a fost furnizată de către autorii acestuia, cuprinde formula de calcul pentru YLL (Years of Life Lost – anii potențiali de viață pierduți) și pentru YLD (Years Lived with Disability – anii de viață pierduți prin dizabilitate), care includ parametri care introduc ajustări din punct de vedere social ( $r$  – rata de discount anual,  $K$  – constanta modulatoră pentru ponderarea vârstei,  $\beta$ ,  $C$  – parametri ai funcției de ponderare a vârstei), aceste ajustări producând mult mai multe dezbateri legate de metodologia de calcul a indicatorilor decât lipsa datelor de mortalitate, incidență și prevalență din unele regiuni ale globului [9].

În calculul DALY în GBD 1990, un an de viață sănătoasă, trăit la vârste tinere sau la vârste înaintate, a primit o valoare relativă mai mică decât un an de viață sănătoasă, trăit la alte

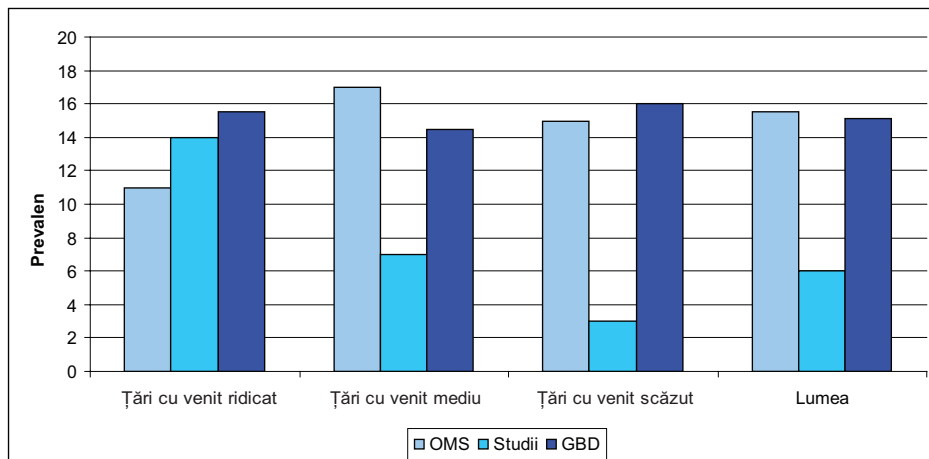


Fig. 1. Estimările prevalenței dizabilității din surse diferite (%).

\*Sursa: Raportul Mondial privind dizabilitatea. WHO. București, 2012.

vârste prin introducerea constantei modulatorie pentru ponderarea vârstei  $K$  cu valoare de 1. Când  $K$  este 0, toate vârstele au valoare relativă 1, iar când este 1, atunci DALY include o funcție de ponderare în funcție de vârsta de forma  $Cxe^{-\beta x}$ , unde  $x$  este vârsta în ani, iar  $\beta$  și  $C$  sunt constante [10].

Criteriile introducerii acestei funcții de ponderare a vârstelor au fost următoarele:

- pe principii de echitate, fiecare an al vieții ar trebui să aibă aceeași valoare;
- valorile relative ale vârstelor nu sunt dovedite empiric și nu au fost validate pe populații largi;
- atribuirea unor valori relative ale vârstelor adaugă încă un nivel de complexitate analizei și nu are decât un efect minor în ierarhizarea bolilor;
- valorile relative ale vârstelor determină obținerea unui YLL mai mare pentru vârstele cuprinse între 0-39 ani [11].

Drept răspuns la criticile referitoare la anii de viață ajustați la dizabilitate (DALYs) din studiul original Povara Globală a Bolii [3, 12, 13, 14], conceptul a fost detaliat, de exemplu, utilizarea de evaluări bazate pe populație ale condiției de sănătate

sunt preferabile opiniei expertului sau sondajelor cu privire la condiția de sănătate [15, 16]. Măsura de dizabilitate reprezintă anii trăiți cu dizabilitate (YLD), utilizată în încercarea DALYs de a cuantifica statutul funcțional al indivizilor în funcție de capacitățile lor și ignorarea factorilor de mediu. YLD folosește un set de domenii de sănătate de bază, care includ mobilitatea, dexteritatea, afectele, durerea, percepția, văzul și auzul.

Așadar, DALY reprezintă suma dintre valoarea prezentă a anilor viitori de viață, pierduți prin decese premature și valoarea prezentă a anilor viitori de viață, ajustați pentru severitatea dată de orice dizabilitate

fizică și mentală, cauzată de o boală sau un accident. De aceea, DALY este o măsură a ceea ce se pierde și nu a ceea ce se câștigă, respectiv scopul este reducerea DALY.

În cadrul studiului GBD, au fost calculați indicatorii enumerați anterior și pentru Republica Moldova. În figura 2 sunt redate cauzele principale ale indicatorului DALY și modificările procentuale pentru perioada 1990-2010 pentru Republica Moldova. Ele sunt aranjate în ordine descrescândă după importanță, de la stânga la dreapta, în ordinea influenței lor asupra indicatorului DALY. Barele îndreptate în jos menționează scăderea rolului lor. Barele care se termină cu săgeată depășesc sporul de 200%. După cum putem observa, cea mai mare influență asupra sănătății populației o au cardiopatiile ischemice, ictusurile și cirozele hepatice, dintre care tendință de scădere au doar ictusurile (fig. 2)\*.

În cadrul aceluiași studiu, au fost analizați anii trăiți cu dizabilitate în perioada 1990-2010, pentru Republica Moldova. Acest indicator măsoară ponderea dizabilității din prevalența diferitor stări și maladii în funcție de severitatea lor. Cauzele sunt prezentate în ordinea descreșterii lor de la stânga la dreapta, în funcție de numărul de ani YLD, care influențează

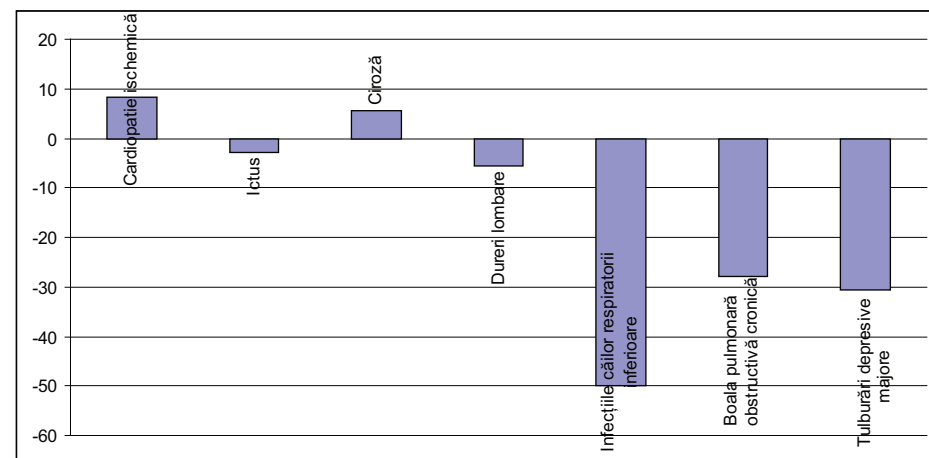


Fig. 2. Cauzele principale ce influențează anii de viață, ajustați la dizabilitate și sporul lor pentru perioada 1990-2010, pentru Republica Moldova.

\*Sursa: The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. 2013.

Republica Moldova. Barele direcționate în sus prezintă o majorare a acestui indicator, iar cele îndreptate în jos – o descreștere (fig. 3)\*. Cea mai mare influență o au durerile lombare, stările depresive majore și durerile cervicale, dar grație activităților sistemului medical ele sunt în descreștere.

Dizabilitatea variază în funcție de o combinație complexă de factori, ce includ vârsta, sexul, calitatea vieții, expunerea la riscurile de mediu, statutul socio-economic, cultura și resursele disponibile, toate variind pronunțat în funcție de locație. Există între 785 (15,6% conform Sondajului Sănătății Mondiale) și 975 (19,4% conform studiului GBD) milioane de persoane,

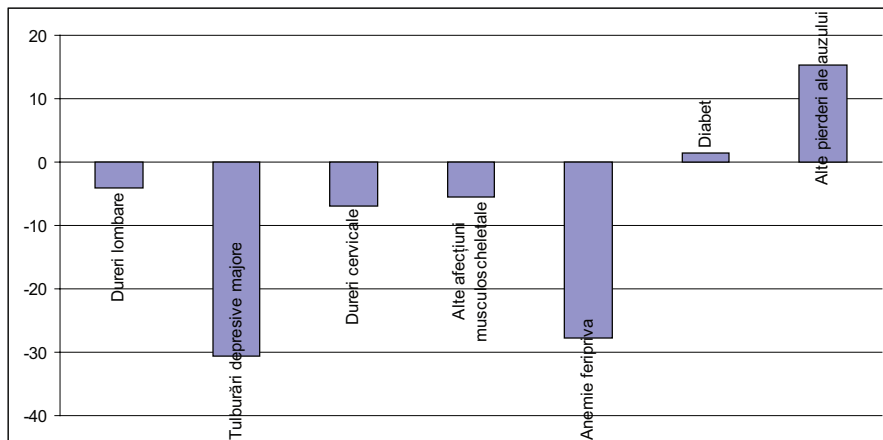


Fig. 3. Cauzele principale ale anilor, trăiți cu dizabilitate în perioada 1990-2010 pentru Republica Moldova și sporul lor.

\*Sursa: The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. 2013.

care mai mult de 15 ani trăiesc cu dizabilitate, pe baza estimărilor populației din 2010 (6,9 miliarde cu 1,86 miliarde sub 15 ani). Dintre acestea, Sondajul Sănătății Mondiale estimează că 110 milioane de persoane (2,2%) au dificultăți semnificative de funcționare, în timp ce studiul GBD estimează că 190 milioane (3,8%) au dizabilități grave – echivalentul dizabilității presupuse pentru afecțiuni precum tetraplegia, depresia gravă sau orbirea.

Se estimează că, peste un miliard de oameni (sau aproximativ 15% din populația mondială), inclusiv copiii, trăiesc cu o formă de dizabilitate, dintre care aproape 200 de milioane se confruntă cu mari dificultăți în funcționare. În anii ce urmează, dizabilitatea va reprezenta o preocupare și mai mare din cauza faptului că prevalența acesteia este în creștere. Aceasta se datorează îmbătrânirii populației și riscului mai mare de dizabilitate în rândul vârstnicilor precum și creșterii la nivel global a unor condiții de sănătate cronice cum ar fi diabetul, bolile cardiovasculare, cancerul și afecțiunile de ordin mintal. Mediul are un efect imens asupra prevalenței și gradului de dizabilitate și asupra dezavantajelor, cu care se confruntă persoanele cu dizabilități [6].

Peste tot în lume, persoanele cu dizabilități au rezultate mai slabe în ceea ce privește sănătatea, realizări mai modeste în domeniul educației, participă mai puțin în viața economică și au rate mai mari ale sărăciei decât persoanele fără dizabilități. Aceasta se datorează parțial faptului că persoanele cu dizabilități se confruntă cu bariere în accesarea serviciilor, pe care mulți dintre noi le iau drept firești, inclusiv sănătatea, educația, posibilitatea de angajare, transportul și accesul la informație [17].

Dovezile empirice cu privire la relația dintre dizabilitate și sărăcie în diferitele sale dimensiuni (profit și non-profit) diferă foarte mult în țările dezvoltate, față de țările în curs de dezvoltare, majoritatea dovezilor provenind din țările dezvoltate, însă seturile de date longitudinale, care să stabilească relația causală dintre dizabilitate și sărăcie sunt rareori disponibile, chiar și în țările dezvoltate [18, 19, 20]. Persoanele cu dizabilități au rezultate mai slabe ca și educație și pe piața forței de muncă și e probabil să fie mai sărace decât persoanele

fără dizabilități [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Un studiu OCDE (Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică) din 2009 din 21 de țări cu venit ridicat și mediu ridicat, indică o rată ridicată de sărăcie printre persoanele cu dizabilități cu vârsta de încadrare în câmpul muncii, decât printre persoanele fără dizabilități cu excepția a trei țări (Norvegia, Slovacia și Suedia) [28].

Deși reduse, cercetările cantitative cu privire la statutul socio-economic al persoanelor cu dizabilități din țările în curs de dezvoltare s-au înmulțit în ultima vreme. La fel ca în cazul țărilor dezvoltate, datele descriptive sugerează că persoanele cu dizabilități sunt dezavantajate la realizarea unor rezultate în educație și pe piața forței

de muncă. Dovezile sunt mai puțin clare în ceea ce privește statutul sărăciei măsurat în funcție de proprietățile deținute, condițiile de trai și venit și cheltuielile de consum [29, 30, 31, 32, 33, 34]. Majoritatea studiilor au ajuns la concluzia că persoanele cu dizabilități au rate de angajare mai scăzute și realizare educațională mai mică decât persoanele fără dizabilități [25, 35, 36, 37, 38, 39, 40].

În pofida legăturii recunoscute dintre dizabilitate și sărăcie, eforturile de a promova dezvoltarea și reducerea sărăciei nu au inclus întotdeauna dizabilitatea în mod adecvat [41, 42, 43, 44].

Dizabilitatea nu este menționată în Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului (MDG), sau în cele 21 de ținte, sau în cei 60 de indicatori de realizare a obiectivelor. MDG, asupra cărora a convenit comunitatea internațională în anul 2000 și susținute de 189 de state, sunt un set unitar de obiective de dezvoltare care se adresează nevoilor celor mai sărace și marginalizate popoare ale lumii și care, se presupune că vor fi atinse până în 2015 [45].

Raportul MDG din 2010 este primul care menționează dizabilitățile, observând șansele limitate cu care se confruntă copiii cu dizabilități și legătura dintre dizabilitate și marginalizare în învățământ. Declarația ministerială din iulie 2010 recunoaște faptul că dizabilitatea este o chestiune transversală esențială pentru atingerea MDG, subliniind necesitatea de a se asigura că femeile și fetele cu dizabilități nu sunt supuse unor forme de discriminare mai grave sau multiple, sau sunt excluse din participarea în MDG. Adunarea Generală a ONU a evidențiat invizibilitatea persoanelor cu dizabilități din statisticile oficiale [45].

Adunarea Generală și-a încheiat Întâlnirea de Înalt Nivel cu privire la MDG din septembrie 2010, prin adoptarea rezoluției „Păstrarea promisiunii: uniți pentru a atinge obiectivele de dezvoltare ale mileniului”, care recunoaște faptul că „politicile și acțiunile trebuie să se concentreze pe persoanele cu dizabilități, astfel încât acestea să beneficieze de progresul făcut pentru atingerea MDG” [46].

Evaluarea condițiilor de sănătate asociate cu dizabilitatea este o chestiune de dezvoltare. Atenția față de factorii de

mediu, inclusiv nutriția, bolile ce pot fi prevenite, apa potabilă și igiena, siguranța rutieră și la locul de muncă, pot reduce în mare măsură prevalența condițiilor de sănătate care să ducă la dizabilitate [47, 48].

O abordare din punct de vedere al sistemului public de sănătate face distincția între:

*Profilaxia primară* – acționează pentru a evita sau înlătura cauza unei probleme de sănătate la un individ sau la o populație înainte ca aceasta să apară. Include promovarea sănătății și protecția specifică [49].

*Profilaxia secundară* – acționează pentru a detecta o problemă de sănătate în primele stadii la un individ sau la o populație, ușurând vindecarea, reducând sau preîntâmpinând răspândirea, sau reducând sau preîntâmpinând efectele pe termen lung (de exemplu, sprijinirea femeilor cu dizabilități intelectuale pentru a avea acces la testele de detectare a cancerului mamar) [50, 51].

*Profilaxia terțiară* – acționează pentru a reduce impactul unei boli deja instalate prin restaurarea funcției și reducerea complicațiilor care au legătură cu boala (de exemplu, recuperarea pentru persoanele cu deficiențe scheletale și musculare) [52].

Prevenția dizabilității ar trebui privită ca o strategie multidimensională care include prevenirea barierelor dizabilizante, precum și prevenirea și tratarea condițiilor de sănătate subiacent [53].

### Concluzii

1. Conform studiului GBD (Povara Globală a Bolii), cauzele principale ale indicatorului DALY pentru Republica Moldova sunt cardiopatiile ischemice, ictusurile și cirozele hepatice, cu tendință de scădere a ictusurilor și creștere a cardiopatiilor ischemice și cirozelor hepatice.

2. Cu privire la anii trăiți cu dizabilitate, evaluați în cadrul studiului menționat, cea mai mare influență o au durerile lombare, stările depresive majore și durerile cervicale, toate cu tendințe de descreștere.

3. Este rațională introducerea măsurării dizabilității în Republica Moldova prin intermediul indicatorilor DALY (Disability Adjusted Life Years), YLL (Years of Life Lost), YLD (Years Lived with Disability) ei redând cel mai obiectiv dimensiunile fenomenului.

4. Impactul epidemiologic al persoanelor cu dizabilități este mare, incluzând atât aspectul medical, cât și cel social, iar acțiunile autorităților trebuie direcționate spre prevenirea ei prin elaborarea unui set de măsuri la nivel național.

### References

- Barbotte E, Guillemin F, Chau N. Lorhandicap Group Prevalence of impairments, disabilities, handicaps and quality of life in the general population: a review of recent literature. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:1047-1055.
- Me A, Mbogoni M. Review of practices in less developed countries on the collection of disability data. In: Barnatt SN, Altman BM, eds. *International views on disability measures: moving toward comparative measurement*. Oxford: Elsevier, 2006;63-87.
- Mont D. Measuring health and disability. *Lancet*. 2007;369:1658-1663.
- She P, Stapleton DC. A review of disability data for the institutional population: research brief. Ithaca, Rehabilitation Research and Training Center on Disability Demographics and Statistics, Cornell University, 2006.

- The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. Seattle: IHME, 2013.
- Raport Mondial privind dizabilitatea. WHO. București, 2012;353.
- Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020, 1st ed. Cambridge: Harvard University Press, 1996.
- World Bank. World Development Report 1993: investing in health. New York: Oxford University Press, 1993.
- Longfield K. Putting health metrics into practice: using the disability-adjusted life year for strategic decision making. *BMC Public Health*. 2013;13:2-12.
- Anand S, Hanson K. Disability adjusted life years – a critical review. *Journal of Health Economics*. 1997;6:685-702.
- Barendregt J, Bonneux L, Van Der Maas PJ. DALYs: the age-weights on balance. *WHO Bulletin*. 1996;74:439-443.
- Arnesen T, Nord E. The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability adjusted life years. *BMJ*. 1999;319:1423-1425.
- Fox-Rushby JA. Disability Adjusted Life Years (DALYS) for decision-making? An overview of the literature. London: Office of Health Economics, 2002.
- Reidpath DD. Measuring health in a vacuum: examining the disability weight of the DALY. *Health Policy and Planning*. 2003;18:351-356.
- Murray CJL. Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications. Geneva: World Health Organization, 2002.
- Salomon J. Quantifying individual levels of health: definitions, concepts and measurement issues. In: Murray CJL, Evans D, eds. *Health systems performance assessment: debate, methods and empiricism*. Geneva: World Health Organization, 2003;301-318.
- Sickness, disability and work: breaking the barriers. A synthesis of findings across OECD countries. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development, 2010.
- Houtenville AJ. Counting working-age people with disabilities: what current data tell us and options for improvement. Kalamazoo: WE Upjohn Institute for Employment Research, 2009.
- She P, Livermore GA. Material hardship, poverty and disability among working-age adults. *Social Science Quarterly*. 2007;88:970-989.
- She P, Livermore GA. Long term poverty and disability among working-age adults. *Journal of Disability Policy Studies*. 2009;19:244-256.
- Buddelmeyer H, Verick S. Understanding the drivers of poverty dynamics in Australian households. *The Economic Record*. 2008;84:310-321.
- Gannon B, Nolan B. Disability and labour market participation in Ireland. *The Economic and Social Review*. 2004;35:135-155.
- Kuklys W. Amartya Sen's capability approach: theoretical insights and empirical applications. Cambridge: Cambridge University, 2004.
- Meyer BD, Mok WKC. Disability, earnings, income and consumption. Working paper No. 06.10. Chicago: The Harris School of Public Policy Studies, The University of Chicago, 2008.
- Mitra S, Findley PA, Sambamoorthi U. Health care expenditures of living with a disability: total expenditures, out-of-pocket expenses, and burden, 1996 to 2004. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2009;90:1532-1540.
- Parodi G, Sciuilli D. Disability in Italian households: income, poverty and labour market participation. *Applied Economics*. 2008;40:2615-2630.
- Zaidi A, Burchardt T. Comparing incomes when needs differ: equalization for the extra costs of disability in the UK. *Review of Income and Wealth*. 2005;51:89-114.
- Sickness, Disability and Work: Keeping on Track in the Economic Downturn. Paris, Organisation for Economic Cooperation and Development, 2009 (Background Paper).
- Contreras DG. Socio-economic impact of disability in Latin America: Chile and Uruguay. Santiago: Universidad de Chile, Departamento de Economía, 2006.
- Eide AH, Kamaleri Y. Living conditions among people with disabilities in Mozambique: a national representative study. Oslo: SINTEF, 2009.
- Eide AH, Loeb ME. Living conditions among people with activity limitations in Zambia: a national representative study. Oslo: SINTEF, 2006.
- Loeb ME. Poverty and disability in Eastern and Western Cape provinces, South Africa. *Disability & Society*. 2008;23:311-321.
- Mete C. Economic implications of chronic illness and disability in

- Eastern Europe and the Former Soviet Union. Washington: World Bank, 2008.
34. Mitra S, Posarac A, Vick B. Disability and poverty in developing countries: a snapshot from the world health survey. Washington: Human Development Network Social Protection, forthcoming.
  35. Loeb ME, Eide AH. Living conditions among people with activity limitations in Malawi: a national representative study. Oslo: SINTEF, 2004.
  36. Mitra S. The recent decline in the employment of persons with disabilities in South Africa, 1998-2006. *The South African Journal of Economics*. 2008;76:480-492.
  37. People with disabilities in India: from commitments to outcomes. Washington: World Bank, 2009.
  38. Rischewski D. Poverty and musculoskeletal impairment in Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;102:608-617.
  39. Trani J, Loeb M. Poverty and disability: a vicious circle? Evidence from Afghanistan and Zambia. *Journal of International Development*. 2010;10:17-29.
  40. Zambrano S. Trabajo y Discapacidad en el Perú: laboral, políticas públicas e inclusión social. Lima: Fondo Editorial del Congreso del Perú, 2006.
  41. Braithwaite J, Mont D. Disability and poverty: a survey of World Bank poverty assessments and implications. *ALTER – European Journal of Disability Research/Revue Européenne de Recherche sur le Handicap*. 2009;3:219-232.
  42. Fritz D. Making poverty reduction inclusive: experiences from Cambodia, Tanzania and Vietnam. *Journal of International Development*. 2009;21:673-684.
  43. Mwendwa TN, Murangira A, Lang R. Mainstreaming the rights of persons with disabilities in national development frameworks. *Journal of International Development*. 2009;21:662-672.
  44. Riddell RC. Poverty, disability and aid: international development co-operation. In: Barron T, Ncube JM, eds. *Poverty and Disability*. London: Leonard Cheshire Disability, 2010.
  45. Realizing the MDGs for persons with disabilities. New York: United Nations, General Assembly, 2010 (A/RES/64/131)
  46. Draft outcome document of the high-level plenary meeting of the General Assembly on the Millennium Development Goals. New York: United Nations, General Assembly, 2010 (A/RES/64/299, OP 28).
  47. Caulfield LE. Stunting, wasting and micronutrient deficiency disorders. In: Jamison DT et al., eds. *Disease control priorities in developing countries*. Washington: Oxford University Press and World Bank, 2006;551-567.
  48. Rimmer JH, Rowland JL. Health promotion for people with disabilities: implications for empowering the person and promoting disability-friendly environments. *Journal of Lifestyle Medicine*. 2008;2:409-420.
  49. Maart S, Jelsma J. The sexual behaviour of physically disabled adolescents. *Disability and Rehabilitation*. 2010;32:438-443.
  50. McIlfatrick S, Taggart L, Truesdale-Kennedy M. Supporting women with intellectual disabilities to access breast cancer screening: a healthcare professional perspective. *European Journal of Cancer Care*. 2011;20:412-420.
  51. Ramirez A. Disability and preventive cancer screening: results from the 2001 California Health Interview Survey. *American Journal of Public Health*. 2005;95:2057-2064.
  52. Atijosan O. The orthopaedic needs of children in Rwanda: results from a national survey and orthopaedic service implications. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 2009;29:948-951.
  53. Coleridge P, Simonnot C, Steverlynyck D. Study of disability in EC Development Cooperation. Brussels: European Commission, 2010.

## The efficacy of angiotensin-I receptor blocker Valsartan in patients with chronic obstructive lung disease

\*C. Martiniuc<sup>1</sup>, S. Pisarenco<sup>1</sup>, A. Cretu<sup>2</sup>; V. Scaletchi<sup>1</sup>, A. Moscovciuc<sup>1</sup>, Iu. Simionica<sup>1</sup>, O. Caraiani<sup>1</sup>, D. Condratchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chiril Draganiuc Institute of Phthysiopulmonology

<sup>2</sup>Department of Functional Diagnostic, Republican Diagnostic Medical Center, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: kim612003@mail.ru. Manuscript received June 12, 2014; accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** The purpose of this study was the clinical, functional and instrumental evaluation of efficacy and safety of angiotensin-I receptor blocker Valsartan in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Material and methods:** There were investigated 25 patients (mean age 50.5 ± 4.34 years) with moderate to severe forms of obstructive lung disease – initial and after 5 weeks of treatment with angiotensin – I receptor blocker Valsartan (Nortivan, „Gedeon Richter”, Hungary), mean dose 54.5 ± 15.4 mg once-daily, using standard ECG, EchoCG with Doppler, bodyplethysmography, ultrasound Doppler (for endothelial function estimation), pulmonary diffusion capacity for CO, cycloergometry – initial and after short – term treatment with Nortivan.

**Results:** There were not detected any negative changes on bronchial permeability after the treatment. Significant improvement of endothelial function, pulmonary diffusion capacity, parallel with considerable decreasing of pulmonary artery systolic and mean pressure and total bronchial resistance – were observed after 5 weeks of treatment.

**Conclusions:** Nortivan is well-tolerated and highly effective in patients with moderate to severe forms of obstructive lung disease.

**Key words:** obstructive lung disease, angiotensin-I receptor blocker, Valsartan.

## Eficacitatea blocatorului receptorilor angiotensinei I valsartan la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice

### Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) constituie una dintre principalele cauze ale îmbolnăvirilor și ale

mortalității pe întreg globul pământesc [2, 7, 11]. BPOC poate fi caracterizată prin limitarea fluxului aerian, care nu este pe deplin reversibil, de obicei, boala progresând și fiind asociată



cu un răspuns inflamator anormal la particule nocive sau la gaze respiratorii. Hipertensiunea pulmonară (HP) – conform pronosticului, este o complicație nefavorabilă a pacienților cu BPOC. Sistemul de circulație arterial mic poate fi caracterizat printr-o rezistență scăzută și printr-o autoservire ridicată, în acest aspect, pentru o creștere semnificativă a presiunii medii în artera pulmonară (Ppa) la un individ sănătos, este necesară ridicarea debitului cardiac nu mai mult de 2,5 ori [1, 3, 6]. Creșterea semnificativă a presiunii în arterele circulației mici poate avea loc numai în prezența anumitor modificări semnificative ale vaselor pulmonare. La pacienții cu BPOC gravitate ușoară/moderată, Ppa și rezistența vasculară pulmonară (RVP) pot fi în limite normale sau puțin ridicate în stare liniștită, dar care totodată pot crește la efectuarea efortului fizic.

Pe măsură ce boala progresează, indicii Ppa și a RVP pot crește în stare de repaus, dar cresc și mai mult la efectuarea efortului fizic. Principala cauză de apariție și de diagnosticare a hipertensiunii pulmonare (HP) la bolnavii cu BPOC, de regulă, poate fi constituită nu doar de un singur factor, ci o combinație de mai mulți factori, care pot avea o influență activă sau pasivă asupra hemodinamicii pulmonare.

Cauza principală a hipertensiunii pulmonare (HP) este hipoxemia arterială. Efectul direct al hipoxiei poate fi asociat cu dezvoltarea depolarizării celulelor musculare vasculare netede și de reducerea acestora. În prezent, este dovedit faptul că depolarizarea celulelor musculare netede și vasoconstricția pulmonară duce la schimbarea funcției canalelor de potasiu ale membranei celulare. La mecanismul indirect al vasoconstricției pulmonare hipoxice se referă influența asupra pereților vasculari ai mediatorilor endogeni, cum ar fi leucotrienele, histamina, serotonina, catecolaminele și angiotenzina-II. Toți acești mediatori se referă la vasoconstrictori, și productivitatea lor crește foarte simțitor în prezența hipoxiei [8, 9].

În ultimii ani, se discută foarte activ disfuncția endoteliului vascular pulmonar în prezența hipertensiunii pulmonare de geneză diferită. Hipoxemia cronică duce la deteriorarea endoteliului vascular, care este însoțit și de o scădere a productivității factorilor endogeni de relaxare, precum și a prostaglandinei E<sub>2</sub>, prostacilinei și a oxidului nitric (NO). O importanță semnificativă în geneza hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu BPOC o are lipsa eliminării NO. Sinteza NO endogen este reglementată de NO – sintază, care se manifestă permanent prin intermediul celulelor endoteliale. Hipoxemia duce la perturbarea produselor și la eliminarea NO. Disfuncția endoteliului vaselor pulmonare la bolnavii cu BPOC poate fi legată nu numai de hipoxia cronică ci și de o inflamație. R. Zieche a demonstrat că inflamarea cronică duce la scăderea semnificativă a expresiei NO – sintezei III și totodată și a productivității NO [3]. În adventiția arterelor musculare mici la bolnavii cu BPOC în formă ușoară și la fumători se poate depista infiltrarea cu CD8 – limfocite, ceea ce poate duce la o reacție inflamatoare, care poate să coreleze cu îngroșarea intimei și disfuncția endotelială.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare cronice la bolnavii cu BPOC practic întotdeauna este însoțită de schimbarea structurală a pereților vasculari, ceea ce duce la remodelarea

vaselor pulmonare, care poate fi caracterizată prin proliferarea mediei, migrarea și proliferarea vaselor musculare netede în intimă, fibroelastoza intimei și îngroșarea adventiției. Cu toate acestea, remodelarea arterelor pulmonare poate fi întâlnită nu numai în stadiu tardiv de depistare a BPOC, ci și la bolnavii cu stadiu începător al maladiei.

Alți factori structurali, care duc la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare în prezența BPOC, se referă la îngustarea vaselor capilare, care sunt însoțite de distrugerea parenhimului vascular ca urmare a hiperinflației pulmonare severe, care de asemenea poate fi urmărită în prezența unui emfizem grav. Policitemia (o consecință a hipoxemiei arteriale cronice) este dependentă de factorul de hipoxemie, ceea ce cauzează o creștere a Ppa și a RVP la bolnavii cu BPOC. În cele din urmă, aceasta duce la creșterea viscozității sanguine și, în afară de aceasta, policitemia este un factor de risc, care duce la apariția bolii tromboemolice, sporind de asemenea creșterea Ppa și a RVP. Un alt mecanism al creșterii RVP în prezența policitemiei este efectul său inhibitor asupra endoteliului dependent de relaxarea vasculară drept răspuns la acetilcolină. Efectul dat este cauzat de capacitatea concentrației crescute a hemoglobinei de a forma o legătură cu NO (*scavenge effect*) în fluxul sanguin pulmonar care, la rândul său, agravează vasoconstricția hipoxică pulmonară.

Trebuie să acordăm atenție și unei noi cauze de hipoxemie pulmonară la pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice ale aparatului respirator: o amplitudă înaltă negativă a presiunii inspiratorii intratoracice poate avea complicații hemodinamice foarte pronunțate, inclusiv creșterea avansată a presiunii în artera pulmonară.

Răspândirea reală a hipertensiunii pulmonare (HP) la bolnavii cu BPOC nu este stabilită, deoarece cercetările fundamentale cu utilizarea unor metode standarde pentru aprecierea presiunii în artera pulmonară (AP), cum ar fi cateterizarea venelor centrale, practic nu s-au efectuat. Hipertensiunea pulmonară constituie un factor din cei mai importanți pentru stabilirea diagnosticului la bolnavii cu BPOC. În majoritatea studiilor efectuate, s-a arătat care este însemnătatea determinării anumitor factori, cum ar fi disfuncția ventriculului drept (VD), Ppa și rezistența vasculară pulmonară.

Tratamentul medicamentos în hipertensiunea pulmonară secundară trebuie să fie îndreptat mai întâi de toate, spre boala de bază, adică, în BPOC este necesară utilizarea tuturor mijloacelor posibile de îmbunătățire a permeabilității bronșice, optimizarea indicilor metabolismului gazos și optimizarea controlului inflamației căilor respiratorii la bolnavii. Astăzi, în calitate de preparate destul de promițătoare pentru tratamentul formelor secundare ale hipertensiunii pulmonare, sunt considerate antagoniștii receptorilor angiotensinei II (AT II). N. Morrell et al. au efectuat un studiu-pilot, placebo-controlat al eficacității Losartanului, care a fost indicat la 40 de bolnavi cu BPOC, cu hipertensiune pulmonară în doza de 50 mg [10].

În decursul unui an de observație a grupei placebo, a fost remarcată tendința de creștere a presiunii în artera pulmonară (gradientul tricuspidal (TGG) a crescut de la 43,4 până la 48,4 mmHg). În același timp, presiunea în artera pulmonară la bolnavii care au administrat Losartan, a fost stabilă (TCG –

42,8 mmHg și, respectiv, 43,6 mmHg la începutul și la sfârșitul cercetărilor). Un efect cu mult mai pozitiv al hemodinamicii Losartanului a fost constatat la bolnavii cu TCG > 40 mmHg (reducerea cu 16% în grupul Losartan și creșterea cu 4% în grupul placebo).

Valsartan se deosebește de Losartan și alți blocatori ai receptorilor AT I, prin structura chimică el fiind o substanță non-heterociclică. Valsartan este mai selectiv decât Losartan, în timp ce specificitatea pentru AT1-receptori a Losartanului este de 3000 ori mai înaltă față de AT II-receptori, la Valsartan acest indice fiind de 10 ori mai mare. Valsartan acționează ca antagonist non-concurent al AT II în privința receptorilor AT1. Spre deosebire de Losartan, surplusul de AT II nu poate elimina Valsartanul din conexiunile cu receptorii AT1. Valsartan, de sine stătător, posedă activitate farmacologică și, spre deosebire de Losartan, nu are metaboliți activi.

Prezintă un interes științific important studierea aspectelor clinice, funcționale și instrumentale ale Valsartanului asupra hemodinamicii centrale și pulmonare, funcției endoteliale vasculare, capacității de difuzie pulmonare și mecanicii respirației la pacienții cu BPOC.

**Scopul lucrării** constă în studierea siguranței și eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT I Nortivan asupra parametrilor funcționali ai respirației pulmonare, hemodinamicii centrale și pulmonare și funcției endoteliale vasculare la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice.

### Material și metode

Au fost examinați 25 pacienți – bărbați cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-68 ani (medie 50,5 ± 4,34 ani) și durata maladiei de bază 6 – 22 ani (medie 15,2 ± 7,5 ani) – inițial și după 5 săptămâni de tratament cu blocator al receptorilor AT1 Valsartan (Nortivan, Gedeon Richter, Ungaria), în doză de 40-80 mg/zi într-o priză (doza medie 54,5 ± 15,4 mg).

S-a efectuat: spirometrie (expirograma maximă și forțată cu înregistrarea curbelor flux-volum și volum-timp); electrocardiograma standard; ecocardiografia cu Doppler (pentru aprecierea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară) – inițial și după tratament cu Nortivan.

Indicii calitativi și cantitativi ai ECG au fost analizați conform codului Minnesota. Starea funcțională a cordului și indicii hemodinamicii centrale au fost studiați prin metoda ecocardiografiei cu Doppler la aparatul „Phillips HD-11XE”, în poziția pacientului culcat pe partea stânga conform metodei tradiționale Teicholtz. Au fost înregistrați: diametrul telesistolic (DTS) al ventriculului stâng (VS), diametrul telediastolic (DTDvs), volumul telesistolic (VTS), volumul telediastolic (VTD), volumul de ejeție (VE), debitul cardiac (DC), indexul de ejeție (IndE), indexul cardiac (IndC), rezistența periferică vasculară totală (RPVT), fracția de ejeție (FE), viteza de scurtare a fibrelor circumferențiale ale miocardului VS (Vcf), gradul reducerii dimensiunii antero-posterioare a VS în sistolă (%ΔS), grosimea peretelui posterior al VS (GPPvs), grosimea septului interventricular (GSIV), diametrul aortei (Dao), diametrul atrului stâng (Das).

Pentru ventriculul drept (VD) au fost determinați: diametrul telediastolic (DTDvd), grosimea peretelui anterior (GPAvd), viteza maximală de ejeție în tractul ascendent al arterei pulmonare (VEAPmax), presiunea sistolică, diastolică și medie în artera pulmonară (PAPs, PAPd și PAPm). Artera pulmonară (AP) a fost vizualizată din accesul parasternal stâng, în secțiunea transversală la nivelul aortei. Volumul eșantion era situat în artera pulmonară, imediat distal de valva pulmonară sau în conul de ejeție al VD în apropierea valvei pulmonare (în felul acesta evidențiindu-se eșantionarea de curgere turbulentă postvalvulară). Au fost estimate timpul de accelerare (TAFP) și de decelerare (TDFP) a fluxului pulmonar, timpul relaxării izovolumetrice a ventriculului drept (TRI), viteza medie și maximală a fluxului pulmonar, gradientul sistolic al presiunii între VD și AP. La determinarea indicilor cantitativi s-a utilizat formula modificată a lui Bernuli [3]:  $P = 4V^2$ , unde P – gradientul presiunii; V – viteza fluxului, m/sec. Presiunea sistolică în AP (PAPs) a fost calculată după formula, dedusă din nomograma lui L. Burstin [3]:  $PAPs = TRI + FCC - 107,5$ , unde TRI – timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC – frecvența contracțiilor cardiace, băt/min.

Presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) a fost estimată după timpul accelerării fluxului pulmonar în tractul de ejeție al ventriculului drept (Kitabatake A., 1983) [5]:  $\text{Log } 10 (\text{PMAP}) = 2,8 (\text{AT}/\text{RVET}) + 2,4$ , unde AT – timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec), RVET – perioada de ejeție a ventriculului drept (msec).

Cercetarea neinvazivă a funcției endoteliale (FE) s-a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, cu aplicarea Dupplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor linear 8,0-10,0 MHz conform metodei propuse de D. Celermajer [4]. Diametrul brahial a fost măsurat inițial și imediat după decompresie. Disfuncția endotelială se considera când indicele funcției endoteliale era sub 10%.

Funcția respirației pulmonare și rezistența bronhială au fost estimate la aparatul „Master Screen” (Erich Jaeger, GmbH, Germania), inclusiv bodipletismografia generală (cu aprecierea capacității funcționale reziduale (FRC), capacității vitale pulmonare (VC), capacității totale pulmonare (TLC), volumului rezidual pulmonar (RV), capacității de difuzie pulmonară (DLCO) și proporției DLCO/VA (volum alveolar).

Evaluarea toleranței la efort fizic s-a efectuat cu aplicarea cicloergometriei (cicloergometrul „Ergoline”, Germania), începând cu 25wt crescând treptat, cu durata de 3 min, alternând cu perioadele de repaus – inițial și după tratament cu Nortivan.

### Rezultate și discuții

Analiza siguranței și eficacității utilizării Nortivanului la pacienții cu BPOC n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament. Studierea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a constatat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice (tab. 1): au crescut cu 13,58% valorile capacității vitale forțate (FVC),  $p < 0,05$ , cu 10,87% – volumul expirator maxim pe secundă (FEV1),  $p < 0,05$ . Paralel au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator

mediu la jumătatea mijlocie a CV forțate (FEF<sub>25/75</sub>), debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>/FVC) – cu 6,96%, 4,74% și 0,76%, respectiv, ( $p > 0,05$ ).

Analiza modificărilor electrocardiografe standard (ECG) în lotul cercetat a relevat următoarele schimbări:

1. Aspect P-pulmonar (DII, DIII, AVF) – 9 pacienți (36,0%); 2. Axa QRS deviată spre dreapta, în medie la + 110 – 2 pacienți (8,0%); 3. Amplitudinea R/S în  $V_6 < 1$  – 1 pacient (4,0%); 4. Amplitudinea R/S în  $V_1 > 1$  – 2 pacienți (8,0%); 5. Aspect S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub> sau S<sub>I</sub>S<sub>II</sub>S<sub>III</sub> – 1 pacient (4,0%); 6. Bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet – 3 pacienți (12,0%); 7. Micro-voltaj al complexelor QRS – 1 pacient (4,0%); 8. Amplituda R > S și amplituda R > S în  $V_1$  cu reducerea R/S spre stânga de la  $V_1$  (creșterea undei S spre stânga) – 15 pacienți (60,0%); 9. Semne de hipertrofie ventriculară stângă – 2 pacienți (8,0%); 10. Semne de hipertrofie biventriculară – 4 pacienți (16,0%).

Cele mai răspândite modificări ale ECG (tab. 1) au fost: prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), amplitudinea R/S în  $V_6 < 1$  și semne calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată).

Evaluarea modificărilor electrocardiografice, în dependență de gradul severității maladiei, a arătat că răspândirea aspectului P-pulmonar mai mult decât de două ori era mai mare la pacienții cu forme grave ale BPOC, în comparație cu formele moderate (22,4% vs 10,2%,  $p < 0,05$ ). Tendințe similare s-au observat și la analiza amplitudei R > S și amplitudei R > S în  $V_1$  cu micșorarea R/S spre stânga de la  $V_1$  (semne calitative de hipertrofie ventriculară dreaptă conform codului Minnesota): practic jumătate dintre pacienții fiecărui lot au avut semne de hipertrofie ventriculară dreaptă la ECG, care

ulterior nu s-a confirmat prin metoda ecocardiografică. Alte modificări ale electrocardiografe standard nu au atins pragul statistic semnificativ.

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic (VTD) al VD –  $31,91 \pm 3,72$  mm cu variații între 25,0 și 37,5 mm), valori normale ale grosimii peretelui anterior al ventriculului drept –  $5,13 \pm 1,0$  mm, cu variații între 3,0 – 7,0 mm), și hipertrofie ușoară a peretelui posterior al ventriculului stâng –  $1,25 \pm 0,09$  mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză). Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după 5 săptămâni de tratament cu Nortivan, n-a relevat o dinamică semnificativă a indicilor evaluați, fiind observate unele tendințe pozitive (tab. 2). Fenomenul acesta se explică cu termenul scurt de tratament efectuat, pentru obținerea modificărilor ce țin de remodelarea miocardului biventricular, regresul hipertrofiei ventriculare cu micșorarea volumelor VS și VD, fiind necesare mai puțin de 7-12 luni de tratament îndelungat. Prezintă interes dinamica semnificativă a presiunii sistolice, medii în artera pulmonară și a timpului de accelerare a fluxului pulmonar după tratamentul cu Nortivan. Presiunea sistolică în AP s-a micșorat de la 31,6-60,0 mmHg (medie  $42,31 \pm 6,35$  mmHg) inițial, până la 29,0-50,0 mmHg (medie  $48,50 \pm 4,49$  mmHg ( $p < 0,0001$ ) după tratament; presiunea medie în AP – de la  $27,11 \pm 5,12$  mmHg până la  $21,35 \pm 4,07$ ,  $p < 0,05$  paralel cu creșterea semnificativă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar –  $102,09 \pm 13,44$  msec vs  $115,24 \pm 13,17$  msec ( $p < 0,0001$ ), ceea ce constituie un pronostic favorabil pentru supraviețuirea pacienților cu forme grave de BPOC.

Termenul „disfuncția endotelială” definește o disbalanță a factorilor endoteliali, care regulează procesele de homeostază,

Tabelul 1

Dinamica parametrilor spiografici după tratamentul cu Nortivan

| Indici                    | Inițial           | După tratament    | $\Delta$ (%) | p      |
|---------------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------|
| FVC, %                    | $59,12 \pm 22,94$ | $72,70 \pm 23,88$ | + 13,58      | 0,0022 |
| FEV <sub>1</sub> , %      | $40,44 \pm 17,82$ | $51,31 \pm 22,74$ | + 10,87      | 0,0097 |
| PEF, %                    | $32,16 \pm 13,58$ | $36,90 \pm 13,04$ | + 4,74       | 0,080  |
| FEF <sub>25/75</sub> %, % | $19,12 \pm 8,16$  | $26,09 \pm 16,92$ | + 6,97       | 0,034  |
| FEV <sub>1</sub> /FVC, %  | $53,27 \pm 10,93$ | $54,03 \pm 11,0$  | + 0,76       | 0,70   |

Tabelul 2

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul cu Nortivan

| Indici  | Inițial            | După tratament     | P      |
|---|--------------------|--------------------|--------|
| DTD a VD (mm)                                   | $31,91 \pm 3,72$   | $30,96 \pm 3,52$   | 0,729  |
| Peretele anterior al VD (mm)                    | $5,13 \pm 1,0$     | $5,06 \pm 0,86$    | 0,57   |
| DTD a VS (mm)                                   | $49,56 \pm 4,10$   | $48,50 \pm 4,49$   | 0,073  |
| Presiunea sistolică în AP (mmHg)                | $42,31 \pm 6,35$   | $37,14 \pm 5,95$   | 0,0001 |
| Presiunea medie în AP (mmHg)                    | $27,11 \pm 5,12$   | $21,35 \pm 4,07$   | 0,035  |
| Timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec) | $102,09 \pm 13,44$ | $115,24 \pm 13,17$ | 0,0001 |
| Diametrul AP (mm)                               | $20,75 \pm 1,53$   | $20,60 \pm 1,52$   | 0,335  |
| Fracția de eiecție a VS (%)                     | $59,29 \pm 7,73$   | $61,91 \pm 4,91$   | 0,114  |
| Raport VD/VS                                    | $0,55 \pm 0,07$    | $0,53 \pm 0,09$    | 0,214  |

proliferare și tonusul vascular. Actualmente, disfuncția endotelială ocupă un loc primordial în patogenia hipertensiunilor pulmonare (HP) atât primare, cât și secundare. În cascada reacțiilor patologice care duc spre instalarea HP, impactul hipoxemiei se realizează, în primul rând, prin acțiunea ultimei asupra stării structurale și funcționale a endoteliului vaselor pulmonare mici și medii.

Analiza rezultatelor obținute a constatat (în baza Duplex ultrasonor) o dinamică pozitivă a funcției endoteliale în urmă tratamentului (tab. 3): indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) au crescut considerabil (dublu), de la  $6,37 \pm 10,84\%$  (cu variații de  $-13,6-29,4\%$ ) inițial, până la  $3,92 \pm 9,97\%$  ( $-5,7-34,5$ , respectiv) ( $p < 0,005$ ) după tratament, paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă:  $657,857 \pm 324,72$  ml vs  $770,74 \pm 302,12$  ml ( $p < 0,005$ ).

La 7 pacienți, după 3 minute de strangulare a a.brahiale, reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între  $-12,6$  și  $0\%$ ): în loc de dilatarea vasculară după proba cu hiperemie reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul, că toți cei 7 pacienți au avut o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: plăci aterosclerotice la a.carotis comună și la bifurcația a.carotide, cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 20-30% fără vreo manifestare clinică. Constatăm că în formele severe ale BPOC, evoluția aterosclerozei și cardiopatiei ischemice este mai accelerată, comparativ cu formele de evoluție moderată a maladiei.

Efectele distructive ale angiotensinei II asupra endoteliului vascular:

1. Adeziunea monocitelor; 2. Permeabilizarea endoteliului (penetrarea celulelor și lipidelor);

3. Creșterea, proliferarea și migrarea celulelor netede; 4. Acumularea lipidelor; 5. Adeziunea plachetară; 6. Trombogeneza.

25 pacienți cercetați au manifestat dereglări pronunțate ale funcției endoteliale, valori crescute ale presiunii în AP cu modificări aterosclerotice în vasele magistrale. Aplicarea blocatorilor receptorilor AT 1 la pacienții cu BPOC, conform rezultatelor cercetărilor funcționale și instrumentale, permite ameliorarea funcției endoteliale vasculare, parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare, funcției respirației pulmonare și rezistenței bronhiale, toleranței la efort fizic și multe alte aspecte biochimice. Blocatorii receptorilor AT 1 au mai multe avantaje și perspective ale utilizării lor în tratamentul BPOC datorită lipsei efectelor adverse și complicațiilor (tuse uscată, edem angioneurotic, schimbări cutanate etc.), ceea ce face posibilă considerarea blocatorilor receptorilor AT 1 ca preparate de elecție.

Evaluarea funcției respirației pulmonare și rezistenței bronhiale (după rezultatele bodipletismografiei generale) a demonstrat (tab. 4) dinamica pozitivă după 5 săptămâni de tratament cu Nortivan a valorilor capacității funcționale reziduale (FRC); capacității vitale pulmonare (VC); capacității totale pulmonare (TLC); volumului rezidual pulmonar (RV); rezistenței bronhiale totale (R tot); capacității de difuzie pulmonară pentru CO sau transfer-factorului (DLCO) și proporției DLCO/VA ( $p < 0,05$ ).

Un prag statistic semnificativ au atins valorile rezistenței bronhiale totale (R tot); capacității de difuzie pulmonară pentru CO (DLCO) și raportului DLCO / VA ( $p < 0,05$ ), ceea ce este foarte actual pentru supraviețuirea pacienților cu sindrom bronho-obstructiv avansat.

Analiza comparativă a toleranței la efort fizic după tratamentul cu Nortivan, a relevat unele tendințe spre creșterea

Tabelul 3

#### Dinamica funcției endoteliale la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Nortivan

| Indici                                    | Inițial              | După tratament      | P     |
|---|----------------------|---------------------|-------|
| Diametrul inițial al arterei brahiale, mm | $4,20 \pm 0,63$      | $4,15 \pm 0,78$     | 0,790 |
| Funcția endotelială vasculară, %          | $6,37 \pm 10,84$     | $13,92 \pm 9,97$    | 0,003 |
| Grosimea complexului intima-media, mm     | $0,41 \pm 0,044$     | $0,40 \pm 0,032$    | 0,162 |
| Volumul sanguin pe secundă, ml/min        | $657,857 \pm 324,72$ | $770,74 \pm 302,12$ | 0,004 |

Tabelul 4

#### Dinamica parametrilor bodipletismografiei generale și capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Nortivan

| Indici     | Inițial             | După tratament      | P      |
|------------|---------------------|---------------------|--------|
| FRC, %     | $161,26 \pm 72,2$   | $180,66 \pm 46,63$  | 0,555  |
| R tot, %   | $312,33 \pm 143,20$ | $190,59 \pm 135,57$ | 0,016  |
| TLC, %     | $127,50 \pm 36,53$  | $137,53 \pm 29,39$  | 0,192  |
| RV, %      | $247,66 \pm 96,89$  | $262,48 \pm 77,09$  | 0,191  |
| DLCO, %    | $60,75 \pm 23,12$   | $66,69 \pm 23,01$   | 0,0363 |
| DLCO/VA, % | $73,62 \pm 21,58$   | $77,89 \pm 17,06$   | 0,0283 |
| VA, %      | $86,13 \pm 20,68$   | $89,91 \pm 20,14$   | 0,623  |

Tabelul 5

## Dinamica toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Nortivan

| Indici                           | Inițial         | După tratament  | P     |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Intensitatea primului efort, Wt  | 25,0            | 25,0            | -     |
| Intensitatea ultimului efort, Wt | 50,0 ± 20,41    | 55,56 ± 18,30   | 4,314 |
| FCC la primul efort, bat./min    | 85,63 ± 8,78    | 80,55 ± 6,64    | 1,566 |
| FCC la ultimul efort, bat./min   | 128,89 ± 15,22  | 138,23 ± 13,04  | 3,162 |
| Durata efortului fizic, sec      | 274,74 ± 117,16 | 363,33 ± 119,06 | 0,035 |
| Proba 6 - MWT, sec               | 276,55 ± 113,59 | 347,25 ± 118,40 | 0,001 |
| Sa O <sub>2</sub> , %            | 93,90 ± 3,16    | 95,05 ± 3,07    | 0,055 |

intensității ultimului efort, a Sa O<sub>2</sub>, valorilor FCC la ultimul efort, paralel cu scăderea FCC medii în urmă tratamentului cu 7-12% (tab. 5). Un prag semnificativ au atins valorile probei de 6 min mers plat și duratei totale a efortului fizic final efectuat ( $p < 0,001$ ).

Toleranța la efort fizic a fost foarte redusă, media în grup fiind (50,0 ± 20,41 Wt), numai 2 pacienți au depășit pragul de efort fizic de 75 Wt, majoritatea pacienților la proba de efort fizic având valori de numai 25-50 Wt. În urma tratamentului, totuși, s-a observat o tendință spre creșterea toleranței la efort fizic cu 5-10% (tab. 5).

### Concluzii

1. La pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice cu evoluție moderat – severă, utilizarea blocatorului receptorilor AT I Nortivan nu provoacă agravarea permeabilității bronșice.

2. Tratamentul de scurtă durată cu Nortivan reduce considerabil presiunea sistolică și medie în artera pulmonară, paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar.

3. Nortivan ameliorează semnificativ funcția endotelială, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, reduce rezistența bronhială totală și crește toleranța la efort fizic, ceea ce este foarte important pentru supraviețuirea pacienților cu bronhopneumopatii obstructive cronice.

### References

- Olschewski H, Seeger W. Physiology of the pulmonary circulation. In: Pulmonary hypertension. Pathophysiology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary selective therapy. Bremen: Uni-Med, 2002;16-27.
- Simonneau G, Gallie N, Rubin LJ, et al. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:5S-12S.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2004;25:2243-2278.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-1115.
- Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation.* 1983;68:302-309.
- Bogdan MA, Mitrache MS, Constantinescu T. Clasificarea, algoritmul diagnostic și aspecte terapeutice recente în hipertensiune arterială pulmonară. *Medicina Internă.* 2005;2(1):29-40.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and COPD. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;172:189-94.
- Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart.* 2003;89:225-30.
- Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(Suppl. 1):S1-S2.
- Morell NW, Higham M, Phillips PG. Pilot study of Losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research.* 2005;6:88.
- Hida W, Tun Y, Kikuchi Y. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respiration.* 2002;73:13.

## REVIEW ARTICLES

# Health 2020 – achieving health and development in today’s Europe

\*Z. Jakab<sup>1</sup>, A. D. Tsouros<sup>2</sup>

<sup>1</sup>World Health Organization Regional Director for Europe

<sup>2</sup>Division of Policy and Governance for Health and Well-being Director, Copenhagen, Denmark

\*Corresponding author: whomda@euro.who.int. Manuscript received May 23, 2014; accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** The 21st-century health landscape is shaped by growing global, regional and local interdependence and an increasingly complex array of interlinking factors that influence health and well-being. Most of today’s major public health challenges, including noncommunicable diseases, antimicrobial resistance, health inequalities and the health effects of austerity measures in some countries, cannot be addressed effectively without intersectoral and coordinated action at supranational, national and local levels. The 53 countries of the World Health Organization (WHO) European Region developed and adopted a European policy framework and strategy for the 21st century (Health 2020) as a common, evidence-informed policy framework to support and encourage coordinated action by policy-makers at all levels and in all sectors to improve population health and well-being.

**Conclusions:** It is important to plan the strategy of the development process of Health 2020 and its main strategic goals, objectives and content. Further, we describe what is needed to successfully implement Health 2020 in countries and how can WHO provide technical assistance to countries that embark on developing health policy aligned with the Health 2020 policy framework.

**Key words:** health policy, health equity, social determinants of health, whole-of-society approach, intersectoral approach, life-course approach.

### Introduction

Health and well-being are universal human goals that are currently considered to be vital human rights; major components of equitable human, economic and social development; and a resource for everyday life. These goals are increasingly seen as central to human development and security. Health is no longer seen as simply items of consumption to be financed but is considered an asset that needs to be nurtured and equitably improved and also as a positive concept, emphasizing social and personal resources as well as physical capacity.

The lives of all 900 million inhabitants of the 53 countries of the European Region are in focus, and our modern challenge is to make these ideals really influential in a way that improves health equitably across the countries of the World Health Organization (WHO European Region). Given what is known, and the technologies available, we can and must do better.

Today health is on the agenda as never before: for example, because of the forces of globalization and the rapid transmissibility of communicable diseases, it is necessary to mention two factors. Health is a major component of trade, diplomacy and security debates. The health sector is a major economic sector in its own right, a very significant employer and a driver of science, research and technology. The human rights dimensions of health loom large but are often ignored: for example, as concerns about mobility and migration spill over into prejudice and stigma. These are some of the reasons why health matters so much.

People need and expect to influence their health and the determinants of health within their political, social, economic and physical environment. Such influence builds communities and improves health. Then the wide breadth of determinants

of health means that health cannot just be the responsibility of the health sector alone, although the sector and health systems can have a very significant role. Collaborative models of working are needed based on shared priorities with other sectors. Action on the determinants of health that represents outcomes for these sectors leads to wider benefits for society, including economic benefits.

The factors underpinning the present-day burden of disease are highly complex and interconnected. Examples include ageing; migration; the predominance of noncommunicable diseases and mental health problems; the remaining challenges from communicable diseases; the performance and financial challenges affecting health systems; and the poor state of development of public health services in many places. Nevertheless, strong evidence indicates that cost-effective policy pathways can be identified to directly enhance population health and well-being through approaches combining government leadership, supportive environments and promoting a sense of control and empowerment. What is needed is a new type of governance for health for the 21st century based on: the social determinants of health; equity and sustainability; achieving global and societal goals through new interconnected forms of formal and informal governance and new strategic relationships; and built around people’s strong voice and involvement. This is both our challenge and our opportunity.

### Health 2020

The 53 countries of the European Region are richly diverse in terms of culture, history, development, wealth and resources. Despite this diversity, the countries came together at the annual session of the WHO Regional Committee for Europe in September 2012 to approve and commit themselves

to implementing a new European health policy framework, Health 2020. Health 2020 was supported by an extensive consultation process both within and external to the WHO Regional Office for Europe and several new studies.

A major review of the social determinants of health and the health divide in the WHO European Region was commissioned with the aim of providing evidence-based policy recommendations to reduce inequality in health across the Region and a framework for future action [1]. The review has been a two-year project in two phases chaired by Michael Marmot. The full report was published in September 2013. The review analysed the level of health inequities between and within countries within the European Region and reviewed policy options to address these. The review drew on the work of 13 task groups and on the findings and recommendations of the global Commission on Social Determinants of Health: most importantly, that health inequities arise from the conditions in which people are born, grow, live, work and age and the inequities in power, money and resources that give rise to these conditions of daily life. Based on this evidence and analysis, the review provides specific and practical recommendations for policy interventions across the life course and generations that have the potential and capability to reduce health inequalities.

Ilona Kickbusch led major reviews of the principles and implementation of improved governance for health to feed directly into the development of Health 2020 [2]. The main study reviewed new approaches to governance that are driven by the changing nature of the challenges of the 21st century. It was informed by a set of background papers that provide additional in-depth analysis of the issues raised. The study highlights the ongoing diffusion of governance to a collaborative model in which governance is co-produced between a wide range of state (ministries, parliaments, agencies, authorities, commissions etc.), society (businesses, citizens, community groups, global media including networked social media, foundations etc.), and supranational (European Union, United Nations, etc.) actors.

These reviews also informed the governance aspects of the European review of social determinants of health and the health divide.

An analysis of resolutions adopted by the WHO Regional Committee for Europe in the previous 10 years and of World Health Assembly resolutions and declarations at ministerial conferences was issued in September 2012 [3]. This review of commitments indicates that Health 2020 may be seen as a reframing of many such commitments within a coherent and visionary approach, overcoming fragmentation and facilitating implementation. However, some issues need more attention now, such as the health of older people, the management of some noncommunicable diseases and the economic implications of health and disease. In addition, the study suggests that the mechanisms and principles underlying the implementation of complex strategies should be better defined and developed. Finally, the study proposes that new resolutions of the WHO Regional Committee for Europe in-

clude a brief overview of the progress made on implementing previous commitments.

A review of the experience gained with intersectoral work was published in 2012 [4]. This documented experience with health in all policies and assessed the evidence on and compared the effectiveness of various governance structures in producing action on social determinants of health and ultimately on population health outcomes. The publication captures the research showing how intersectoral governance structures can be successfully established, used and sustained. It also provides accessible and relevant examples for policy-makers of the governance tools and instruments available.

Finally, an examination of the economics of disease prevention is about to be published. This will explore the strong developing evidence supporting greater investment in health promotion and disease prevention measures, in terms of cost-effectiveness and outcomes.

The Member States of the WHO European Region approved Health 2020 in two forms. *The European policy framework for supporting action across government and society for health and well-being* [5]. provides politicians and key policy practitioners with the main values and principles, as key strategic policy advice for putting Health 2020 into practice. The longer *Health 2020 policy framework and strategy* provides much more detail in terms of evidence and practice related to health and well-being and is meant for those who practice policy development and implementation at operational levels [6]. The *Health 2020 policy framework and strategy* is seen as a living guide to policies and strategies, providing links to changes in evidence and practice. It is not a prescription but a practical framework to be used and implemented in the context of each country's circumstances, needs and ambitions.

The background to Health 2020 is the divergent health experience across the WHO European Region. Health has been improving, but inequalities in health remain severe. Fig. 1 shows the quintiles in life expectancy in European countries. The countries differ profoundly, largely along an east-west gradient. Further illustrations are that a child born in the Commonwealth of Independent States is three times as likely to die before the age of five years as a child born in an EU country, and maternal mortality rates are up to 43 times higher in some countries in the Region than others.

Certainly the quality of, and access to, health services differs between these countries. However, all available evidence indicates that these differences substantially reside in different social and economic circumstances. The differences are also linked to health-related behaviour, including tobacco and alcohol use, diet and physical activity and mental disorders, which in turn are socially determined and reflect the stress and disadvantage in people's lives.

Health 2020 was the response to these challenges. Its goal is "to significantly improve the health and well-being of populations, reduce health inequalities, strengthen public health and ensure people-centred health systems that are universal, equitable, sustainable and of high quality". It is based on the values enshrined in the WHO Constitution: the fundamental

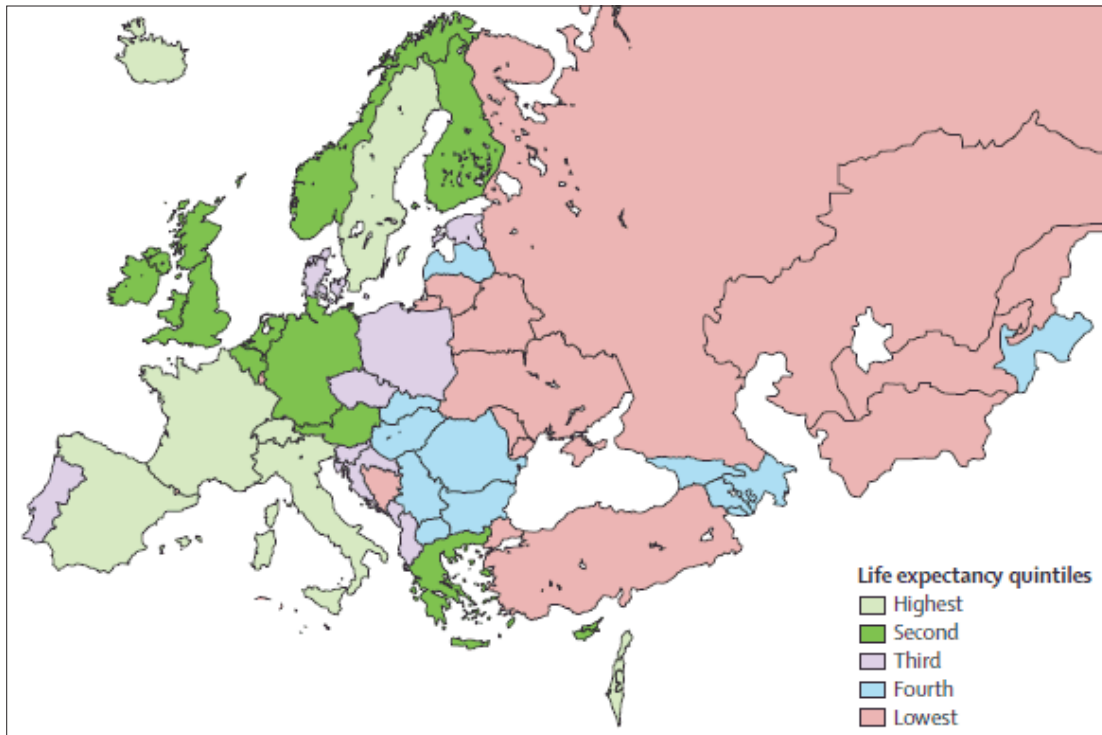


Fig. 1. Life expectancy by quintiles in countries in the WHO European Region, 2010 (or latest available data).

Source: WHO European health for all database.

right of every human being to the highest attainable standard of health, regardless of ethnicity, sex, age, social status and ability to pay. Also important are the principles of fairness, sustainability, quality, transparency, accountability, the right to participate in decision-making, and dignity.

In summary, the policy framework emphasizes:

- ◆ Focusing on health and well-being as barometers of development;
- ◆ Taking a comprehensive approach to the whole spectrum of determinants of health;
- ◆ Addressing the main public health priorities of the Region as well as practical solutions that work;
- ◆ Taking new and challenging approaches to collaborative leadership to bring many partners together and mobilize broad-based political and cultural support for health development, in order to arrive at joint solutions;
- ◆ Identifying and responding to the preconditions for change;
- ◆ Finding ways to make an economic case for investment in health, including evidence on the benefits of, and effective approaches to, health in all policies;
- ◆ Identifying ways to better facilitate citizen and patient empowerment as key elements for improving health outcomes and the performance of and satisfaction with health systems;
- ◆ Implementing effective and efficient ways to take advantage of new networking, partnership, communication and technological opportunities;
- ◆ Implementing a common mechanism in the WHO European Region to build, support and maintain unity

and coherence of messaging within the public health community;

- ◆ Identifying gaps in knowledge and new research priorities; and
- ◆ Providing an ongoing communication platform for sharing the practical experiences of policy-makers and public health advocates across the Region.

#### Health 2020's values and themes

Noncommunicable diseases and mental health problems are today's predominant disease burdens, rooted in people's social and economic circumstances and in lifestyles that are themselves socially determined. These diseases result from human interactions with the full range of determinants of health over the life course. Strong evidence emphasizes that fair and equitable access to the opportunities of early childhood development, good education and work and decent housing and income all support health.

Health 2020 makes the case for going upstream to address root causes. Present-day economic studies show not only the economic burden posed by today's diseases but also that these challenges can be met if much greater attention is given to health promotion, disease prevention and public health, in ways that address health inequalities across the social gradient and support the most vulnerable and excluded people. Nevertheless, in many countries today, policies in sectors other than health currently lack either a health or equity focus.

The present situation in most countries is that the share of government budgets spent on health systems is significant, and health care costs have grown faster than national inco-



me. Many costs are driven by the supply side, such as new treatments and technologies, as well as peoples' increasing expectations for protection from health risks and for high-quality health care interventions. Health systems, like other sectors, need to adapt and change, with such change focusing on primary care and on health promotion and disease prevention, with even more attention given to delivering people-centred and integrated care, for example between primary and secondary care or between providing health care and social care. Reviews of the decline in coronary mortality in several high-income countries show that more than half the decline is attributable to declines in population levels of risk factors such as smoking. Most of the rest of the decline is attributable to efforts in clinical prevention, and the proportion attributed to these appears to be increasing. These reviews strongly justify a combined approach to reducing population risk levels and to providing good clinical management of people with existing disease.

However, the OECD estimates that the countries of the WHO European Region spend on average only 3% of their health budgets on health promotion and disease prevention.

#### **Main strategic goals, objectives and content of Health 2020**

Health 2020 has two linked objectives:

- ▶ Improving health for all and reducing health inequalities; and
  - ▶ Improving leadership and participatory governance for health.
- In addition to these two objectives, the Health 2020 policy framework is based on four priority areas for policy action, which are interlinked, interdependent and mutually supportive:
- ▶ Investing in health through a life-course approach and empowering people;
  - ▶ Tackling the Region's major health challenges of non-communicable and communicable diseases;
  - ▶ Strengthening people-centred health systems, public health capacity and emergency preparedness, surveillance and response; and
  - ▶ Creating resilient communities and supportive environments.

Addressing all four priorities requires action across a range of cross-cutting issues. The new type of governance for health that is needed will be based on the social determinants of health, equity and sustainability, based on achieving global and societal goals through new interconnected forms of formal and informal governance and new strategic relationships and built around people's strong voice and involvement.

Governments achieve higher health impact when they link policies, investment and services and focus on reducing inequalities. They have a clear responsibility to develop intersectoral national strategies that combine planning and oversight together with goals and targets on key challenges such as the life course, strengthening health systems and public health and empowering people. Such intersectoral strategies,

for example, use fiscal policies and regulation; focus on action in settings such as schools or workplaces; and promote secondary prevention, including risk assessment and screening.

Mental health problems deserve a specific mention. These are a major cause of long-term stress and disability. About one fourth of the people in the European Region experience some type of mental health problem during their lives. Research is leading to a better understanding of the damaging association between mental health problems and social marginalization, unemployment, homelessness and alcohol and other substance abuse disorders. A particular challenge is to promote the early diagnosis of depression and prevent suicide by initiating community-based intervention programmes. This has been of particular significance during the recent economic crisis during which, for example, suicides increased by 17% in Greece and 13% in Ireland. Evidence suggests that like other adverse health effects of the economic downturn, such increases can be significantly mitigated by well-targeted social protection and active labour market policies [7].

Health 2020 is fully consistent with WHO's General Programme of Work and other international developments and instruments. It supports the globally intensifying efforts to control noncommunicable diseases, such as the United Nations 2011 political declaration on noncommunicable diseases; the WHO Framework Convention on Tobacco Control; and the Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Strong efforts also continue to be needed to combat communicable diseases, requiring the full implementation of the International Health Regulations, improving information exchange and joint surveillance and disease control activities.

In tackling the complex and interrelated determinants of today's diseases, in which policy decisions need to be taken under conditions of uncertain and imperfect knowledge, approaches based on rational linear thinking are inadequate. Knowledge derived from systems and complexity thinking is required to deal with situations in which the wider system effects of many interventions cannot be fully predicted. To accommodate these uncertainties, smaller-scale interventions that encourage learning and adaptation are proving increasingly important.

Health 2020 focuses on strengthening patient-centred health systems and their capacity to deliver high-quality care and improved outcomes. Health systems need to be financially viable and sustainable, fit for purpose and evidence-informed. This requires reorientation to give priority to disease prevention, integrated service delivery, continuity of care, continual quality improvement and support for self-care by patients, with care relocated as close to home as is safe and cost-effective. Providing universal access remains a commitment both of WHO globally and of Health 2020, alongside the commitment to primary health care as the cornerstone of health systems in the 21st century. All these developments in health systems and public health require a more flexible, multi-skilled and team oriented workforce.

Health 2020 was supported by the development of a European Action Plan for Strengthening Public Health Capacities

and Services, which was also approved by the WHO Regional Committee for Europe in 2012 as a key pillar of implementing Health 2020. The Action Plan focuses on improving public health services and infrastructure, including the public health aspects of health care services. The Action Plan proposes a set of 10 horizontal essential public health operations to become the unifying and guiding basis for European health authorities to monitor, evaluate and set up policies, strategies and actions for reforms and improving public health. Achieving better health outcomes requires substantially strengthening public health functions and capacity; investing in public health institutional arrangements; making efforts to strengthen health protection, health promotion and disease prevention.

Building resilience is a key factor in protecting and promoting health and well-being at both the individual and community levels. Resilient communities have, or are able to develop, assets that allow them to respond proactively to new or adverse situations. They are also able to prepare for economic, social and environmental change and deal well with crisis and hardship.

Hazards in the environment are a major determinant of health, with many health conditions being linked to such factors as air pollution and the impact of climate change. Such factors interact with the social determinants of health. The benefits to health of a low-carbon economy and health co-benefits of environmental policies are being considered in the context of Rio+20, the United Nations Conference on Sustainable Development.

#### The implementation process and what is next for countries

It is recognized that, in tackling health development, countries will engage with Health 2020 from different contexts and with different capabilities. At the same time, the policy framework is intended to be coherent and practical despite these different starting-points. Specific aims would include achieving strong political commitment to health and moving health up the policy agenda; adopting a health in all policies approach; strengthening the policy dialogue on health and its determinants; and building accountability for health outcomes.

Health 2020 provides evidence-informed solutions to all these challenges. To facilitate its work with countries and to support Health 2020, the WHO Regional Office for Europe is constructing a package of services and tools that will offer countries systematic support in tackling the core horizontal strategic issues of Health 2020 (fig. 2 shows the nine package components) as well as programmatic links and entry points to more detailed aspects of the policy framework. For each of the package components, a limited menu of priority and high-net-gain services, guidance and tools will be provided. The package will be regularly updated to reflect learning from progress in countries and make available promising practices and expertise.

The starting-point for countries must be developing a national health policy, with its supporting strategies and plans. Based on a solid needs assessment, what is the country hoping

to achieve in terms of equitable health improvement? What multisectoral policies and strategies will it use, for example for noncommunicable diseases? The Health 2020 package of tools and instruments is intended to help here. In terms of public health, analysing the European Action Plan for Strengthening Public Health Capacities and Services and its associated self-assessment tool will also give clear guidance. Health 2020 is not for academic study and dusty shelves; it is a guide for practical implementation.



Fig. 2. The nine package components of Health 2020.

Health impact assessment and economic evaluation are also valuable tools in assessing the potential impact of policies and can also be used to assess how policies affect equity, and both qualitative and quantitative health data can be used to assess how policies affect health.

Most promisingly, a number of countries are already developing overarching Health 2020 policies and supporting strategies and plans aligned with the health policy framework. Others are taking forward specific elements of Health 2020 in accordance with Health 2020 values and principles. The WHO Regional Office for Europe is now taking a systematic approach to supporting countries in their Health 2020 implementation work during 2014–2015. As another initiative, the Regional Office will also support the development of new forms of networking among countries, institutions and people, including web-based collaboration.

The implementation of Health 2020 will require the active input of many organizations and entities interested in health development and public health across Europe. Working with the EU will provide a strong foundation, significant opportunities and additional benefits. Many other organizations and networks too numerous to mention individually must similarly be engaged. Although attitudes towards the private business sector vary, their ethical engagement can be a powerful contributor to achieving Health 2020.

The WHO European Healthy Cities Network is an example of an important network that can do much to facilitate the implementation of Health 2020. About 69% of the people in the European Region live in urban settings, and urban areas can provide great opportunities for individuals and families to prosper. Cities can be engines of economic prosperity and can promote health through enhanced access to services,

culture and recreation. Nevertheless, cities can also concentrate poverty and ill health. Some circumstances of urban life, especially segregation and poverty, contribute to and reinforce such discrepancies, by imposing disproportionate exposure to health-adverse and socially undesirable patterns of response to economic and social deprivation.

Cities and their governments can influence people's health and well-being through various policies and interventions, including those addressing social exclusion and support; healthy and active living; safety and environmental issues; working conditions; preparedness to deal with the consequences of climate change; exposure to hazards and nuisances; healthy urban planning and design; and participatory and inclusive processes for citizens. The WHO European Healthy Cities Network provides many examples of good practice across the WHO European Region and will act as a strategic vehicle for implementing Health 2020 at the local level.

The WHO Regional Office for Europe will establish and maintain effective collaboration with all such partners and networks across the Region: engaging widely; helping to increase policy coherence; sharing health data sets; joining forces for surveillance; and contributing to shared policy platforms, assessment missions, workshops and individualized consultancy, as well as technical dialogues and case studies.

#### Accountability and targets

Political commitment to this process of implementation is essential globally, regionally, nationally and subnationally. At the session of the WHO Regional Committee for Europe in 2013, countries adopted the following overarching or headline targets as shown below [8].

1. Reduce premature mortality in Europe by 2020.
2. Increase life expectancy in Europe.
3. Reduce inequities in Europe (social determinants of health target).
4. Enhance the well-being of the European population.
5. Universal coverage and the "right to health".
6. National targets or goals set by Member States.

#### Conclusion

Health improvement in today's world must reflect the wide and complex range of determinants and influences on health, and the multisectoral and multifaceted nature of policy responses and interventions. Health 2020 reflects this reality, seeking a step-change in priority and investment to be given to social determinants of health and to health promotion and disease prevention. Whole-of-government and whole-of-so-

ciety policies need to be developed to reflect the complexity of determinants of health in today's diverse and horizontally networked, information-based societies.

Knowledge is sufficient to improve health and reduce inequities. The world envisaged by WHO is one in which gaps in health outcomes are narrowed; universal access to health care is achieved; countries have resilient health systems, based on primary health care, that can meet the expectations and needs of their people; internationally agreed health goals are reached; noncommunicable diseases are controlled; and countries cope with disease outbreaks and natural disasters.

Health 2020 can help achieve all these objectives. It is a powerful vehicle for collective action across the whole of the WHO European Region to seize new opportunities to enhance the health and well-being of present and future generations. As the WHO Director-General said in the foreword to the Health 2020 publication: "The framework crystallizes what we have learned about the role of health in recent years. Maximizing health through all stages of life is a fundamental right for all and not a privilege for a few. Good health is an asset and a source of economic and social stability. It is key to reducing poverty and both contributes to and benefits from sustainable development" [9]. Accordingly, Health 2020 is a powerful vehicle for collective action across the whole of the WHO European Region to seize new opportunities to enhance the health and well-being of present and future generations.

#### References

1. Marmot M et al. Review of social determinants of health and the health divide in the WHO European Region: final report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2013.
2. Kickbusch I, Gleicher D. Governance for health in the 21st century. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2012.
3. Bertolini R, Brassart C, Galanaki C. Review of the commitments of WHO European Member States and the WHO Regional Office for Europe between 1990 and 2010. Analysis in the light of the Health 2020 strategy. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2012.
4. McQueen DV, Wismar M, Lin V, et al. Intersectoral governance for health in all policies: structures, actions and experiences. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2012 (Observatory Studies Series, No. 26).
5. Health 2020: a European policy framework supporting action across government and society for health and well-being. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2012.
6. Health 2020 policy framework and strategy. In: Health 2020: a European policy framework and strategy for the 21st century. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2013.
7. Stuckler D, Basu S, Suhrcke M, et al. Effects of the 2008 recession on health: a first look at European data. *The Lancet*. 2011;378:124-125.
8. Health 2020 targets, indicators and monitoring framework. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2013 (EUR/RC63/8).
9. Health 2020: a European policy framework and strategy for the 21st century. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2013.

## Prediabetes and coronary heart disease

L. David

Department of Cardiac Emergencies and Rhythm Disorders, Institute of Cardiology  
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: likadav27@yahoo.com. Manuscript received April 16, 2014, accepted June 25, 2014

### Abstract

**Background:** The prevalence of diabetes and abnormal glucose metabolism is increasing dramatically all over the world. People with disturbed glucose metabolism are at an increased risk for cardiovascular disease. This risk starts before diabetes is established. A significant proportion of dysglycaemic individuals develop vascular damage during the prediabetes stage, although their glucometabolic perturbations often remain undetected until the first cardiovascular event. Development of macrovascular complications substantially influences patient's prognosis and decrease survival. Recent studies showed that the incidence of dysglycemia in subjects with coronary artery disease is high. The importance of detecting glucose perturbation is strongly underscored by the fact that a patient with normal glucose tolerance has a considerably better outcome during follow-up than those with abnormal glucose metabolism. An oral 75 gr glucose tolerance test is strongly recommended in all non-diabetic patients with coronary artery disease. Early detection of abnormal glucose tolerance and target-driven multifactorial management of risk factors may effectively improve the prognosis for these persons, delay the development of the future diabetes and macrovascular complications.

**Conclusions:** Since the prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance are rapidly increasing in the population, the association of cardiovascular disease with these glucose perturbations will become more common resulting in a poor prognosis and a negative impact on health care expenditures. Screening for abnormal glucose metabolism in patients with cardiovascular disease and proper multifactorial management of these individuals has a great clinical importance.

**Key words:** prediabetes, cardiovascular risk, coronary heart disease.

## Prediabetul și boala coronariană

Prevalența diabetului zaharat (DZ) înregistrează o creștere dramatică la nivel mondial. Modificările în stilul de viață, obezitatea, urbanizarea și schimbările demografice în populație au contribuit în comun la o dinamică ascendentă semnificativă și îngrijorătoare a morbidității prin DZ. Conform statisticilor oficiale din anul 2013, numărul persoanelor cu DZ pe glob a atins 382 mln (8,3%) și este prognozat să se ridice la cifra de 592 mln (10,0%) către anul 2035. Mai mult decât atât, în raportul recent al Federației Internaționale de Diabet este menționat că numărul persoanelor afectate de prediabet a înregistrat pe plan mondial 316 mln (6,9%) și se estimează să ajungă la 471 mln (8,0%) în 2035 [1].

Perturbările metabolismului glucozei, glicemia bazală modificată (GBM) și scăderea toleranței la glucoză (TSG), se integrează în noțiunea de prediabet, au caracteristici fiziopatologice diferite și reflectă istoria naturală a progresiei de la normoglicemie la DZ tip 2. Evaluarea pacientului doar în baza aprecierii glucozei *à jeun* poate subdiagnostica prevalența metabolismului anormal al glucozei. Evoluția naturală a GBM și TSG este variabilă și depinde de durata de timp, la care este raportată. Astfel, în câteva studii a fost atestată progresia spre DZ în 25% cazuri, persistența statutului anormal de glicoreglare în 50% și revenirea la toleranță normală la glucoză în alte 25% pe o perioadă de urmărire de 3-5 ani [2, 3]. Persoanele mai în vârstă, supraponderale, care comportă și alți factori de risc pentru diabet au o probabilitate mai mare de a dezvolta DZ. Mai mult, defectele de secreție ale insulinei și rezistența severă la insulină indentifică indivizii cu un risc sporit de progresie spre diabet [4]. Odată cu creșterea duratei de urmărire, majoritatea subiecților cu GBM și TSG dezvoltă DZ. În plus, indivizii care au ambele tipuri de tulburări ale metabolismului glucozei dezvoltă diabet de două ori mai fre-

vent, comparativ cu prezența doar a uneia dintre aceste stări dismetabolice. Un șir de studii mari observaționale au estimat riscul de progresie către DZ tip 2 la subiecții cu toleranță anormală la glucoză. Analiza comună a 6 studii prospective în diferite populații a constatat o rată medie de dezvoltare a DZ la persoanele cu TSG de 57,2 la 1000 pacienți-ani. Totodată, a fost evidențiată existența unor particularități etnice la acest capitol [5]. Toleranța anormală la glucoză a fost corelată nu doar cu progresia spre DZ, dar și cu alte evenimente clinice deosebit de importante, inclusiv cu risc sporit pentru complicații cardiovasculare.

TSG poate fi recunoscută în rezultatul unui test oral de toleranță la glucoză (TOTG), glicemia plasmatică la 2 ore post-încărcare cu 75 gr. de glucoză, încadrându-se în intervalul de valori  $\geq 7,8$  și  $< 11,1$  mmol/l. GBM este definită (OMS 2006) prin nivelul glicemiei *à jeun* în limitele 6,1 și 6,9 mmol/l [6, 7]. Rezistența la insulină, pe lângă afectarea secreției insulinei, însumează mecanisme fiziopatologice care stau în spatele hiperglicemiei bazale și postprandiale la indivizii cu prediabet. Hiperinsulinemia care se înregistrează frecvent la aceste persoane reprezintă reacția de compensare a pancreasului pentru rezistența la insulină în țesuturile sensibile la acest hormon. Persoanele cu TSG prezintă glicemie bazală normală, iar după ingestia glucozei în TOTG standardizat concentrația plasmatică a glucozei se atestă excesiv crescută la toate intervalele de timp ale testului și rămâne elevată (conform definiției  $\geq 7,8$  și  $< 11,1$  mmol/l) după 120 minute. În cazul GBM, glicemia bazală este sporită (după definiție 6,1-6,9 mmol/l) față de toleranța normală la glucoză, iar valoarea glicemiei la 30-60 minute în TOTG este mai înaltă, comparativ cu TNG, totodată ulterior, la intervalul de 120 minute, aceasta coboară către nivelul inițial. Discrepanța celor două curbe ale TOTG

reflectă diferite tulburări fiziopatologice în homeostaza glucozei, care stau la baza GBM și TSG. Deși ambele tulburări de glicoreglare, GBM și TSG, reprezintă stări de rezistență la insulină, localizarea acestora diferă [8-10]. Persoanele cu GBM izolată au predominant rezistență la insulină la nivel de ficat și prezintă sensibilitate normală față de insulină la nivel de mușchi, spre deosebire de indivizii cu TSG, care au sensibilitate la insulină normală sau ușor redusă în ficat și rezistență la insulină moderată sau severă în mușchi. Subiecții cu ambele perturbări ale metabolismului glucozei prezintă rezistență la insulină în mai multe țesuturi. Patternul de secreție a insulinei este de asemenea diferit în GBM și TSG. Indivizii cu GBM izolată manifestă diminuarea primei faze (0-10 min) de secreție a insulinei în răspuns la administrarea glucozei intravenos și reducerea fazei timpurii (primele 30 min) a insulinei după ingestia glucozei. În același timp, insulina plasmatică din faza tardivă de răspuns (60-120 min) în TOTG este normală. TSG înregistrează un defect în faza timpurie și un deficit sever de secreție a insulinei în faza târzie de răspuns la glucoză. Îmbinarea rezistenței la insulină la nivel hepatic cu tulburări în secreția insulinei rezultă în producerea hepatică bazală excesivă a glucozei, care este responsabilă de hiperglicemia *à jeun* în GBM izolată. Alterarea răspunsului insulinic timpuriu în combinație cu rezistența la insulină în ficat duce la elevația marcată a glucozei plasmatice în prima oră a TOTG. Totodată, prezervarea secreției insulinei în faza a doua, alături de sensibilitate normală la insulină în mușchi determină revenirea glucozei plasmatice la nivelul de pre-test în cazul GBM. În contrast, în TSG secreția defectuoasă de fază târzie a insulinei în ansamblu cu rezistență la insulină în mușchi și ficat are ca și urmare o hiperglicemie prelungită după încărcarea cu glucoză [3, 8-10].

### Prediabetul și riscul cardiovascular

Mai multe studii longitudinale au raportat asocierea CBM și TSG cu un risc sporit pentru boală cardiovasculară (CV), TSG înregistrând o interdependență mai puternică în acest sens [11-21]. O bună parte din riscul respectiv pare a fi datorat avansării spre statutul diabetic, crescând probabilitatea dezvoltării afecțiunilor CV de 2-4 ori. Mulți dintre factorii de risc CV (HDL-colesterol redus, trigliceride elevate, hipertensiune arterială) sunt frecvent asociați cu GBM și TSG. Totodată, nu s-a stabilit dacă există predominarea interrelației cu una din aceste stări de disglucemie [22]. Conform datelor din literatura de specialitate, atât GBM cât și TSG se anunță ca și factori prognostici independenți pentru evenimente CV, inclusiv după ajustarea pentru factorii de risc CV recunoscuți, deși au fost raportate și rezultate mai puțin convingătoare [11-21].

Analiza supraviețuirii în Funagata Study a arătat că toleranța anormală la glucoză și nu GBM este un factor de risc pentru boală CV [13]. Chicago Heart Study, cuprinzând aproximativ 12 000 bărbați fără antecedente de diabet, a raportat că subiecții cu hiperglicemie asimptomatică (glucoza postîncărcare  $\geq 11,1$  mmol/l) au avut un risc mai crescut de mortalitate prin boală CV în comparație cu bărbații cu glicemie postîncărcare  $< 8,9$  mmol/l [14].

Rezultatele studiilor prospective Whitehall, Paris Prospective și Helsinki Policemen cu o durată de urmărire de aproximativ 20 ani au demonstrat un risc dublu de deces, inclusiv de 1,8 ori mai mare, de etiologie CV, la subiecții non-diabetici din cuartila superioară a valorilor glicemiei la 2 ore postîncărcare în TOTG. Boala coronariană a fost cea mai frecventă cauză de deces. Mortalitatea a crescut progresiv în paralel cu nivelul glicemiei la 2 ore în TOTG. A fost observată și relația cu glicemia bazală, dar aceasta a atins o semnificație statistică doar la nivelul valorilor din percentila superioară. Astfel, chiar la subiecții fără DZ nivelul crescut al glicemiei postîncărcare determină un risc CV sporit [15]. În mai multe studii a fost arătat că TSG este un predictor mai puternic pentru complicațiile cardiovasculare comparativ cu GBM [21, 23, 24].

Studiul DECODE [16, 17, 21] a însumat datele din mai multe cohorte Europene prospective (peste 22 000 subiecți), care au realizat TOTG la începutul perioadei de urmărire și a concluzionat că bolnavii cu DZ și TSG, identificați prin nivelul glicemiei la 2 ore postîncărcare cu glucoză, au un risc semnificativ mai crescut pentru boala coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate. Mai mult, autorii analizei au arătat că relația dintre glucoză și riscul CV se instalează de la nivelurile glicemice normale și manifestă o interdependență liniară în lipsa unui efect de prag definit [16, 21]. Glucoza plasmatică crescută la 2 ore postîncărcare, spre deosebire de GBM, s-a anunțat ca un predictor independent pentru mortalitatea de etiologie CV, inclusiv după ajustare pentru alți factori de risc major în analiza multilaterală. Autorii studiului au remarcat că asocierea glicemiei bazale la cea postîncărcare nu a crescut valoarea prognostică a ultimei în estimarea riscului CV. Cel mai ridicat nivel de mortalitate CV a fost observat la persoanele cu TSG, în special la cele cu glicemie bazală normală. Legătura dintre glucoza plasmatică postîncărcare și mortalitate a fost una liniară, totodată relația respectivă cu glicemia bazală nu a fost urmărită. Este important de remarcat, că printre subiecții cu GB  $< 6,1$  mmol/l, 8,9% din bărbați și 11,9% dintre femei au înregistrat o glicemie postîncărcare  $> 7,8$  mmol/l, iar riscul de mortalitate în acest grup s-a dovedit nesimilabil și a notat o rată a șanselor (HR) = 1,59 (95% CI:1,38-1,82) pentru nivelul glicemiei la 2 ore, încadrat în intervalul  $> 7,8$  mmol/l și  $< 11,0$  mmol/l, avansând la un raport de HR = 2,0 (95% CI:1,46-2,75) la subiecții cu concentrația glucozei plasmatice la 2 ore  $> 11,0$  mmol/l [16, 21]. Framingham Offspring Study și Hoorn Study au relatat rezultate corespondente [15, 25]. Studiul populațional prospectiv din Japonia de asemenea a comunicat mortalitate CV mai crescută la persoanele cu TSG, comparativ cu indivizii cu GBM [13]. Date asemănătoare au raportat investigatorii din DECODA Study Group în populația din Asia [20].

În meta-analiza a 20 studii, care a inclus 95 783 subiecți nondiabetici, Coutinho și co. au înregistrat 3707 evenimente CV pe o perioadă de 12,4 ani. Autorii au constatat o corelație exponențială dintre evenimentele CV și nivelul glicemiei bazale și celei postîncărcare, relația afirmându-se la valori glicemice care nu au atins pragul diagnostic pentru DZ [26]. Asocierea riscului CV elevat cu concentrațiile glucozei plas-

matice sub pragul diagnostic pentru diabet se explică ușor prin faptul că nivelul glicemiei, care definește diagnosticul de DZ, a fost selectat în raport cu apariția complicațiilor microvasculare (retinopatie, nefropatie) și nu reflectă complicațiile macrovasculare, cele CV care apar mult mai devreme, și anticipează instalarea DZ clinic manifest. Totodată, datele din studiul DPP (*Diabetes Prevention Program*) au indicat dezvoltarea retinopatiei la subiecții cu TSG în 12,6% cazuri în grupul, la care s-a instalat DZ și în 7,9% cazuri în lipsa progresării disglucemiei, ceea ce consemnează apariția complicațiilor diabetice, de astă dată microvasculare, în stadiul de prediabet [27]

### Prediabetul și boala coronariană

În ultimii ani, câteva studii au pus în evidență date alarmante referitoare la proporția impresionantă a subiecților cu tulburări ale metabolismului glucozei, anterior necunoscute, în rândul bolnavilor coronarieni [28-32]. *Islington Diabetes Survey*, care a înrolat 223 subiecți cu vârsta de peste 40 ani, fără istoric de diabet, a constatat o dependență liniară între creșterea prevalenței bolii coronariene și nivelul glicemiei la 2 ore și a HbA1c, totodată, prima a demonstrat o acuratețe predictivă mai înaltă [33]. Sourij H. și coaut. [28] au relatat că 62,2% dintre subiecții examinați prin coronarografie au avut perturbări glicemice, inclusiv în 27% – TSG, au prezentat predominant afectare coronariană severă și au înregistrat rate statistice mai crescute de evenimente CV fiind sub urmărire timp de 3,8 ani (23,6% vs 29,5% vs 18,5% pentru DZ, TSG, TNG;  $p < 0,01$ ). Autorii studiului german DIASPORA au relatat că o treime dintre pacienții coronarieni prezintă tulburări metabolice prediabetice, un profil mai sever al biomarkerilor de risc și afectare coronariană avansată [29].

Relația dintre perturbările glicemice (TSG și DZ) și sindromul coronarian acut a constituit un subiect de interes timp de mulți ani. Studiile timpurii au avut mai multe limitări (criteriile testului de toleranță la glucoză nu erau încă clar definite, se aplica în special testul intravenos, populațiile examinate fiind numeric mici). Studiul GAMI (*Glucose and Myocardial Infarction*) a dat startul unei noi etape în cercetarea problemei respective și și-a propus să exploreze prevalența perturbărilor glicemice prediabetice pe un lot de 181 pacienți cu infarct miocardic acut (IMA) fără DZ cunoscut anterior [30], care au fost evaluați prin TOTG în medie la ziua 5 de la debutul bolii. Rezultatul testării a demonstrat că doar 33% dintre pacienți erau cu toleranță normală la glucoză, 35% au înregistrat TSG și alți 31% diabet asimptomatic nou diagnosticat. O prevalență similară a disglucemiilor a fost înregistrată în lotul respectiv și după trei luni de la debutul IMA, fapt care a atestat efectul neglijabil al tonusului simpatic crescut din faza subacută a evenimentului coronarian în geneza tulburărilor metabolice și a confirmat că rezultatul TOTG la externare din spital reflectă statutul glicometabolic propriu pacientului respectiv [34].

Aceste date surprinzătoare au fost ulterior verificate, dar și contestate în două studii mari cu diferite populații etnice, *Euro Heart Survey* și *China Heart Survey* [31, 32], care au recrutat pacienți cu boală coronară stabilă, dar și cu

evenimente coronariene acute. Ambele studii au confirmat că o mare parte a pacienților fără DZ, înrolați în cercetare, s-au dovedit a avea perturbări de glicoreglare, anterior necunoscute, reprezentate prin TSG și diabet nou depistat în proporții comparabile cu cele documentate în studiul GAMI. *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart* a recrutat 4961 pacienți cu boală coronară în 110 centre din 25 țări europene, printre care 31% erau cu DZ cunoscut, iar alți 12% s-au dovedit a avea diabet nou diagnosticat, 25% – TSG, 3% – GBM și doar 29% au înregistrat o reglare normală a glucozei [31]. Evaluarea conform sexelor din *Euro Heart Survey* a constatat o prevalență a tulburărilor de glicoreglare la femei, astfel că doar 19% dintre femei, comparativ cu 27% bărbați au prezentat reglare normală a glucozei [35]. *China Heart Survey* a contestat studiul analog european și a evaluat 3 513 pacienți cu boală coronariană, 35,1% cu evenimente acute și 64,9% cu boală coronariană stabilă. Din 2 263 subiecți fără DZ 26,9% au fost identificați cu diabet nou decelat, 37,3% cu TSG și 35,8% au demonstrat TNG [32]. Bartnic M. și coaut. au confruntat distribuția statutului glicemic în cohorta pacienților cu IMA și un grup comparabil după vârstă și sex din populația generală, demonstrând că 65% din primul lot au înregistrat toleranță anormală la glucoză vizavi de doar 35% din lotul martor [34]. Aceste date au pus în lumină faptul că DZ și prediabetul se întâlnesc mai frecvent și cu o pondere destul de înaltă la pacienții cu boală coronariană și au reliefat existența unei relații importante între aceste entități clinice. Rezultatele studiilor, la care ne-am referit, au scos în evidență foarte clar proporția substanțială a subiecților cu diabet asimptomatic și TSG, care ar fi rămas nediagnosticați în lipsa utilizării TOTG. Importanța identificării persoanelor cu tulburări ale metabolismului glucozei printre bolnavii cu boală coronariană se afișează și mai expresiv în lumina rezultatelor studiilor, care au demonstrat un prognostic mult mai sumbru la acești subiecți, comparativ cu indivizii cu reglare normală a glucozei. Un studiu din Austria recent publicat, care a analizat datele a 1040 pacienți evaluați prin angiocoronarografie și urmăriți timp de 3,8 ani, a relatat că durata de supraviețuire fără evenimente CV a fost similară la indivizii cu TSG și cei cu DZ nou diagnosticat și statistic semnificativ mai redusă față de pacienții cu TNG. Autorii au subliniat impactul defavorizant al hiperglicemiei post încărcare asupra prognosticului CV [28]. Studiul multicentric *Euro Heart Survey* a demonstrat avansarea severității prognosticului CV la pacienții cu boală coronariană paralel cu progresia perturbărilor glicemice de la TNG la TSG și DZ tip 2. Pe parcursul unui an de supraveghere, mortalitatea generală a constituit 2,2% în grupul cu TNG, 2,7-3,7% în lotul cu GBM/TSG, 5,5% la pacienții cu DZ nou depistat și 7,7% la bolnavii cu DZ cunoscut [36]. În câteva publicații recente, s-a menționat că bolnavii cu IMA și tulburări de glicoreglare au un prognostic postinfarct relevant mai prost, comparativ cu pacienții cu TNG [37-39]. Studii cu urmărire pe termen lung a acestor pacienți sunt puține, iar durata de supraveghere se limitează mai des la 1-3ani. Totodată, datele existente denotă o supraviețuire postinfarct mai scăzută la subiecții cu toleranță anormală la glucoză față de cei TNG, complicată mult mai frecvent cu evenimente

CV majore, inclusiv fatale și un prognostic pe termen lung comparabil cu cel al bolnavilor cu DZ.

Autorii studiului GAMI au urmărit lotul de pacienți în medie timp de 34 luni după IMA și au confruntat punctele finale (deces, infarct repetat, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă severă) cu statutul glicometabolic apreciat la externare. Complicațiile CV au fost înregistrate cu o frecvență mai înaltă la subiecții cu toleranță anormală la glucoză, aceștia fiind responsabili și de toate cazurile de deces. Evenimentele CV atestate au survenit devreme după externare și probabilitatea de a rămâne fără complicații a fost semnificativ statistic mai mare la indivizii cu toleranță normală la glucoză ( $p < 0,002$ ) [37].

Un grup de investigatori din Japonia, de asemenea, a comunicat o proporție relevant mai înaltă de evenimente CV majore la supraveghere de durată după IMA și o rată de supraviețuire mai redusă ( $p = 0,0085$ ) la indivizii cu toleranță anormală la glucoză [38]. Analiza datelor din Registrul Polonez al pacienților cu IMA a arătat că prognosticul pe termen lung (3 ani) la subiecții cu TSG este asemănător cu cel al bolnavilor cu DZ și mai prost față de persoanele cu TNG [39]. În toate comunicările, autorii au concluzionat că toleranța anormală la glucoză la pacienții cu IMA este un factor de risc major pentru evenimente CV la distanță, crește mortalitatea la un an și pe termen lung, iar depistarea acestor tulburări metabolice poate pune în evidență persoanele cu risc. Ghidul de diabet, prediabet și boli CV elaborat recent (2013) de către Societatea Europeană de Cardiologie în comun cu Asociația Europeană de Studiu al Diabetului, consemnează importanța cercetării pacienților cu boală coronariană în vederea identificării tulburărilor metabolismului glucozei (clasa de recomandări I nivel de evidențe A) [7].

Cauzele care stau la baza discrepanței în prognostic și determină evoluția nefavorabilă, inclusiv fatală postinfarct la subiecții cu tulburări de glicoreglare nu sunt pe deplin cunoscute. Sunt discutate câteva mecanisme potențiale, care ar putea fi responsabile de prevalența sporită a evenimentelor CV la subiecții cu TSG, comparativ cu cei cu GBM și TNG. Hiperglicemia postprandială (mărturisită de hiperglicemia post încărcare în TOTG) contribuie la o expunere mai mare la glucoză pe durata zilei la indivizii cu TSG, comparativ cu cei cu GBM și TNG și se asociază cu efecte negative CV mai importante [8, 22, 40]. În același timp, subiecții cu TSG au o prevalență sporită de sindrom metabolic, care întrunește concomitent mai mulți factori, cum ar fi obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială și disglucemia, fiecare în parte aducându-și aportul la creșterea riscului pentru complicații cardiovasculare aterosclerotice [22, 40]. Hiperinsulinemia compensatorie este frecventă la indivizii cu prediabet, deoarece pancreasul compensează rezistența la insulină în țesuturile periferice sensibile la insulină. În câteva studii prospective populaționale a fost demonstrat că concentrațiile sporite de insulină se asociază cu risc crescut pentru boala CV la subiecții non-diabetici. Laasco și coaut. au sugerat că evenimentele primare din peretele vascular, responsabile de aterotromboză, ar putea avea legătură cu rezistența la insulină *per se* [41]. Concentrațiile glicemice postprandiale

mărturisesc cele mai sporite niveluri ale glicemiei diurne și reflectă fluctuațiile glucozei plasmatice, care în lumina datelor recente se corelează cu efecte vasculare nocive, inclusiv stresul oxidativ, activarea inflamației, statut procoagulant, afectarea vasodilatației [33, 40].

#### Efectele adverse cardiovasculare ale hiperglicemiei

O atenție deosebită, în ultimul timp, este atribuită hiperglicemiei postprandiale, reflectată elocvent de glicemia postîncărcare în TOTG, care determină elevații importante și oscilații marcate ale nivelului glucozei plasmatice, insuficient reprezentate de valorile glucozei bazale și a hemoglobinei glicozilate și, de fapt, subestimate în discuția riscului CV la bolnavii cu DZ și la cei cu TSG [33, 40]. Studii experimentale și clinice sugerează o varietate largă de mecanisme la nivel celular, tisular și biochimic, care determină asocierea hiperglicemiei post-prandiale cu un risc cardiovascular crescut. Efectele biochimice ale hiperglicemiei sunt complexe și multe la număr. Numeroase date confirmă interacțiunea hiperglicemiei cu markerii inflamației, moleculele de adeziune intercelulară, produsele finale ale glicării avansate. Astfel, Esposito K. și coaut. au raportat că menținerea glicemiei la nivel de 15,0 mmol/l pentru 5 ore s-a asociat cu elevația marcată a citokinelor inflamatorii (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18), care a fost relevant mai accentuată la subiecții cu TSG și s-a menținut pe o durată mai mare, comparativ cu grupul de control. Modificările au putut fi abolite prin administrarea glutathionului, antioxidant potent, susținând ipoteza interacțiunii hiperglicemiei cu inflamația prin intermediul stresului oxidativ care, de asemenea, este generat de concentrații sporite ale glucozei [42].

În prezența hiperglicemiei, proteinele și lipidele sunt antrenate în procesul de glicare prin mecanisme neenzimatică și aceste produse finale ale glicării avansate se acumulează în celulele și spațiul extracelular al peretelui vascular, promovând și perpetuând procesul aterosclerotic, la nivel de miocard sporind rigiditatea ventriculară. Activarea receptorilor AGEs de pe suprafața celulelor se soldează cu o multitudine de efecte, inclusiv sporirea proliferării celulelor musculare netede, migrarea și activarea fagocitelor mononucleare, inducerea TNF- $\alpha$ , iar la nivel de celule endoteliale crește permeabilitatea vasculară, stresul oxidativ, expresia moleculelor de adeziune și vasoconstricția [43]. Stresul oxidativ este desemnat drept elementul fiziopatologic de bază și mecanismul unificator, care consolidează relația dintre hiperglicemie și complicațiile micro- și macrovasculare, date fiind concentrațiile sporite ale glucozei, promovând formarea în exces a speciilor reactive de oxigen în lanțul mitocondrial de transport al electronilor care, la rândul său, activează consecutiv cele patru căi biochimice (poliol, proteinkinaza C, hexozamina și formarea produselor glicozilării avansate), prin care se realizează efectele nocive ale hiperglicemiei [33, 41].

Hiperglicemia acută și oscilațiile acesteia se asociază cu o stare protrombotică determinată de perturbări ale factorilor de coagulare și ale plachetelor. Prin urmare, a fost demonstrat că hiperglicemia duce la glicarea non-enzimatică a proteinelor din membrana plachetelor, ceea ce poate modifica structura

și conformarea proteinelor, precum și altera funcția trombocitelor; induce sinteza tromboxanului, care mimează starea de activare a plachetelor; mediază glicarea non-enzimatică a fibrinogenului, urmând formarea unei rețele rigide și dense, care crește riscul pentru infarct miocardic; crește nivelul fibrinopeptidei A, factorului VII, reduce timpul de înjumătățire a fibrinogenului [33, 40].

Hiperglicemia acută are efecte hemodinamice importante, inclusiv la subiecții non-diabetici. Menținerea glicemiei la nivel de 15 mmol/l pentru 2 ore a crescut semnificativ frecvența cardiacă (cu 9 b/min,  $p < 0,01$ ), tensiunea arterială sistolică (cu 20 mmHg,  $p < 0,01$ ), cea diastolică (cu 14 mmHg,  $p < 0,01$ ) și nivelul catecolaminelor în sânge la indivizii sănătoși. Manifestările clinice respective au fost abolite prin infuzie de glutatation, presupunând implicarea stesului oxidativ în realizarea efectelor respective ale hiperglicemiei [33]. Există evidențe privind impactul nivelului glicemiei asupra funcției endoteliale. Kawano și coaut. au raportat o reducere semnificativă a vasodilatației endoteliiu-dependente, mediată de flux la 1 și 2 ore în TOTG la subiecții cu toleranță anormală la glucoză și diabet, dar nu și la indivizii cu toleranță normală la glucoză. Nivelul glicemiei s-a corelat negativ cu vasodilatația endoteliiu-dependență. Funcția endotelială s-a normalizat după două ore în grupul martor și a rămas afectată la persoanele cu toleranță anormală la glucoză [44].

A fost consemnată relația dintre hiperglicemie și grosimea *intima-media* la nivel de artere carotide. Pe un lot de 403 subiecți non-diabetici, examinați prin TOTG, a fost atestată o corelație pozitivă între nivelul glicemiei la 2 ore post-încărcare din cvintila superioară și grosimea *intima-media* a carotidei comune. Analiza multivariațională a evidențiat nivelul glicemiei la 2 ore în TOTG ca și factor de risc pentru o grosime *intima-media* sporită, independent de colesterolul total și HDL-colesterol. Un alt studiu cu 582 subiecți între 40 și 70 ani cu risc pentru a dezvolta diabet a stabilit că nivelul glucozei la 2 ore post-încărcare, spre deosebire de glicemia bazală și HbA1c, a fost un factor de risc puternic și independent pentru o grosime *intima-media* majorată (OR 1,88; 95% CI 1,34-2,63) [45, 46].

Continuumul perturbărilor glicometabolice se asociază pe tot parcursul cu un risc sporit de morbiditate și mortalitate CV, ceea ce face deosebit de importantă identificarea tulburărilor de glicoreglare cât se poate de devreme. Un procent considerabil de indivizi cu disglucemii dezvoltă leziuni vasculare în stadiile de prediabet, iar perturbările glicemice deseori rămân în umbră și nedetectate. Astfel, la momentul declanșării evenimentelor cardiovasculare și identificării perturbărilor metabolismului glucozei pacientul deja comportă povara anumitor afecțiuni macrovasculare, promovate de hiperglicemia postprandială asimptomatică existentă de mai mult timp și care vor contribui la evoluția complicată a bolii, un prognostic nefavorabil și mortalitate sporită.

#### Aspecte de management al subiecților cu prediabet și boală coronariană

În câteva studii a fost demonstrat convingător că strategiile de management orientate la modificarea stilului de viață și care urmăresc scăderea ponderală ușoară și creșterea

activității fizice de 3 ore/săptămână pot preveni sau întârzia eficient progresia de la tulburările de glicoreglare prediabetice spre DZ clinic manifest [47-49]. Astfel, persoanele cu risc crescut de DZ tip 2 și cele cu TSG ar trebui consiliate asupra stilului de viață.

Studiul *US Diabetes Prevention Program* [48] a comparat strategiile de modificare a stilului de viață cu administrarea metforminei, pacienții fiind randomizați în cadrul programului axat pe corecția stilului de viață, care a avut ca și obiectiv scăderea ponderală cu aproximativ 7% și exercițiul fizic  $\geq 150$  minute pe săptămână. Intervențiile asupra stilului de viață s-au anunțat a fi considerabil mai eficiente, comparativ cu utilizarea metforminei. Astfel, s-a dovedit că pentru prevenirea unui caz de DZ tip 2 a fost necesară participarea a 7 subiecți timp de 3 ani în cadrul programului de activitate fizică, comparativ cu tratamentul a 14 pacienți cu metformină pentru același rezultat. Una din lacunele studiilor anterioare a fost faptul că nu a fost urmărit efectul pe evenimentele CV. Primul din studiile care au analizat și acest aspect a fost *Malmo Feasibility Study*, care a raportat că mortalitatea de orice cauză la bărbații din grupul cu intervenție a fost mai scăzută, comparativ cu cei care nu au participat în programul de modificare a stilului de viață (6,5 vs 14,0/1000 persoane-ani;  $p = 0,009$ ). Acest fapt a fost explicat prin reducerea incidenței de apariție a DZ [50]. Într-o meta-analiză recentă a 23 studii, programele de exerciții fizice au determinat o scădere de 0,7% a HbA1c, comparativ cu lotul control [7]. Datorită faptului că o coborâre a HbA1c este asociată cu o reducere pe termen lung a evenimentelor CV și complicațiilor microvasculare, practicarea pe termen lung a programelor de exerciții, care duc la îmbunătățirea controlului glicemic, pot ameliora apariția complicațiilor vasculare [7].

Pacienții cu perturbări ale metabolismului glucozei necesită o evaluare precoce în vederea identificării comorbidităților și factorilor care cresc riscul CV (fumatul, hipertensiunea arterială, dislipidemia). Riscul total de complicații CV este, în mare parte, legat de interacțiunile sinergice între rezistența la insulină, disfuncția celulelor *beta* pancreatice și hiperglicemia rezultantă, dar și de acumularea factorilor de risc CV. Succesul profilaxiei depinde de o detectare cuprinzătoare și de managementul tuturor factorilor de risc modificabili, precum poate fi vizualizat prin folosirea instrumentelor de calcul al riscului (exemplu UKPDS). Ghidul recent, elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului [7] prezintă sumarul recomandărilor actuale la acest subiect oferite de datele medicinei bazate pe dovezi (tab. 1).

Nu sunt adoptate recomandări concrete privitor la aplicarea tratamentului hipoglicemiant la subiecții cu tulburări prediabetice ale metabolismului glucozei [7]. În studiul STOP-NIDDM, acarboza a redus cu 36% progresia tulburărilor glicemice spre DZ timp de 3 ani și s-a asociat cu o diminuare cu 49% a riscului de evenimente CV, inclusiv mortalitate cardiovasculară la subiecții cu TSG, dar a înregistrat în același timp nimerose efecte gastrointestinale adverse, care au limitat complianța la tratament. Analiza datelor din studiul US DPP a arătat că metformina a micșorat rata de conversie a TSG la DZ



Tabelul 1

| Sumarul obiectivelor de tratament pentru pacienții cu diabet zaharat sau toleranță alterată la glucoză și boală coronariană                            |  |
|--|--|
| Tensiune arterială   | < 140/85 mmHg  |
| Nefropatie   | Sistolică < 130 mmHg   |
| Control glicemic   | General < 7,0 (53 mmol/mol)  |
| HbA1c (%)  | Individualizat < 6,5-6,9% (48-52 mmol/mol)   |
| Profil lipidic mmol/l (mg/dl)<br>LDL-Colesterol  | Pacienți cu risc foarte înalt: < 1,8 mmol/L sau o reducere de cel puțin 50%<br>Pacienți cu risc înalt: < 2,5 mmol/L  |
| Stabilizare plachetară   | Pacienți cu DZ sau TSG și BCV: aspirină 75-160mg/zi  |
| Fumător  | Abandon obligatoriu  |
| Activitate fizică  | Moderată spre intensă ≥ 150 min/săpt.  |
| Greutate   | Țintiți stabilizarea greutății pacienților diabetici supraponderali sau obezi în funcție de bilanțul caloric, și reducerea greutății la pacienții cu IGT pentru a preveni dezvoltarea DZT2 |
| Obiceiuri alimentare<br>Consum de grăsimi (% din energia dietetică)<br>Total<br>Acizi grași saturați<br>Acizi grași mononesaturați<br>Fibre alimentare | < 35%<br>< 10%<br>> 10%<br>> 40 g/zi (sau 20 g/1000 Kcal/zi)   |
| BCV = boală cardiovasculară; DZ = diabet zaharat; IGT = toleranță alterată la glucoză; LDL = lipoproteine cu densitate mică.                           |  |

tip 2 cu 32%, dar această diminuare a reprezentat doar 50% din efectul urmărit cu modificarea stilului de viață sau utilizarea tirozolidindionelor. Autorii studiului ACT NOW au raportat reducerea cu 72% a progresiei TSG spre DZ sub tratament cu pioglitazonă, totodată acest beneficiu a fost umbrit de o proporție considerabilă de reacții adverse manifestate prin creștere ponderală și edeme [48, 51, 52].

### Concluzii

Deoarece prevalența DZ și a tulburărilor metabolismului glucozei are o creștere ascendentă proporția afecțiunilor cardiovasculare asociate cu perturbările glicemice manifestă o progresie îngrijorătoare, iar coexistența acestor două patologii semnifică un prognostic nefavorabil și mortalitate sporită, crește considerabil povara cheltuielilor în sistemele de ocrotire a sănătății pentru asistența medicală necesară acestor bolnavi. Screening-ul persoanelor cu tulburări ale metabolismului glucozei și managementul corect și multifactorial se impune imperios și are o valoare clinică importantă.

### References

1. IDG Diabetes atlas VI-th edition. www.idf.org/atlas
2. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care*. 1999;22:399-402.
3. Nathan D, Davidson M, DeFronzo R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Implications for care. *Diabetes care*. 2007;30(3):753-59.
4. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:3-19.
5. Edelstein S, Knowler W, Bain R, et al. Predictors of progression from impaired fasting glucose to NIDDM: an analysis of six prospectiv studies. *Diabetes*. 1997;46:701-710.
6. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006. <http://www.who.int/diabetes>
7. Ryden L, Grant P, Anker S, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardio-vascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34:3035-3087.
8. Abdul-Ghani MA, Jenkinson C, Richardson D, et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55:1430-1435.
9. Hanefeld M, Koehler C, Fuechker K, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2003;26:868-874.
10. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo R. Contributions of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29:1130-1139.
11. Fuller JH, Shipley MJ, Rose J, et al. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*. 1980;1:1373-1376.
12. Rodriguez BL, Lau N, Bruchfiel CM, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*. 1999;22:1262-5.
13. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22:920-924.
14. Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care*. 1997;20:163-169.
15. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 1998;21:360-7.

15. Meigs J, Nathan DM, D'Agostino R, et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1845-1850.
16. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617-621.
17. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46: 608-617.
18. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 2007;116:151-157.
19. Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, et al. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia*. 2009;52:415-424.
20. DECODA Study Group. Cardiovascular risk profile assessment in glucose-intolerant Asian individuals – an evaluation of the World Health Organisation two-step strategy: the DECODA Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia). *Diabet Med*. 2002;19:549-557.
21. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405.
22. DeFronzo R, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108:3B-24B.
23. Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J*. 2002;23:1267-1275.
24. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, et al. Cardiovascular disease mortality in europeans in relation to fasting and 2h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care*. 2010;33:2211-2216.
25. de Veegt F, Dekker J, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA*. 2001;285:2109-2113.
26. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
27. Diabetes Prevention Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med*. 2007;24:137-144.
28. Sourij H, Saely CH, Schmid F, et al. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *Eur Heart J*. 2010;31:1583-1590.
29. Schöndorf T, Lübber G, Karagiannis E, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease and risk biomarkers in patients with unknown type 2 diabetes visiting cardiology specialists: results from the DIASPORA study. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2010;7(2):145-150.
30. Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus. A prospective study. *Lancet*. 2002;359:2140-2144.
31. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J*. 2004;25:1880-1890.
32. Hu DY, Pan CY, Yu JM. China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J*. 2006;27:2573-2579.
33. Ceriello A. Postprandial hyperglycaemia: a new risk factor for cardiovascular disease. *Diabetes Metabolism and the Heart*. 2009;1:15-25.
34. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, et al. Abnormal glucose tolerance – a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med*. 2004;256:288-297.
35. Dotevall A, Rosengren A, Bartnik M, et al. European Heart Survey Investigators. Sex-related aspects on abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28:310-315.
36. Lenzen M, Rydén L, Ohrvik J, et al. Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but no impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:2969-2974.
37. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:1990-1997.
38. Tamita K, Katayama M, Takagi T, et al. Impact of newly diagnosed abnormal glucose tolerance on long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2007;71:834-841.
39. Mazurek M, Kowalczyk J, Lenarczyk R, et al. The prognostic value of different glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction treated invasively. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:78-86.
40. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycaemia. *Am Heart J*. 2004;147:203-207.
41. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms. *Diabetes Care*. 2010;33:442-49.
42. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106:2067-72.
43. Basta G, Schmidt A, DeCaterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res*. 2004;63:582-92.
44. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:146-54.
45. Hunt KJ, Williams K, Rivera D, et al. Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1845-1850.
46. Mohan V, Gokulakrishnan K, Sandeep S, et al. Intimal media thickness, glucose intolerance and metabolic syndrome in Asian Indians—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study. *Diabet Med*. 2006;23:845-50.
47. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-1350.
48. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
49. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673-1679.
50. Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia*. 1998;41:1010-1016.
51. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-494.
52. DeFronzo R, Tripathy D, Schwenke D, et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-1115.

## Renal sympathetic denervation in treatment of patients with resistant arterial hypertension

\*N. Sapojnic, A. Moiseeva, A. Bitca, A. Caraus

Department of Arterial Hypertension, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: sapojnic\_nadia@yahoo.com. Manuscript received April 26, 2014; accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** Hypertension represents a major health problem and is the most important cause of cardiovascular morbidity and mortality. Despite the plethora of antihypertensive drugs, hypertension remains resistant in a considerable number of patients, thus creating a requirement for alternative strategies, including interventional approaches. Recently, renal sympathetic denervation (RSD) using a very elegant, state-of-the-art technique (percutaneous, catheter-based radiofrequency ablation) has demonstrated its benefit in patients with resistant hypertension. The pathophysiology of kidney function justifies the use of RSD in the treatment of hypertension. Data from previous studies have shown that sympathectomy has efficiently decreased the blood pressure and prolonged the life expectancy of patients with hypertension, but at considerable cost. RSD is devoid of the adverse effects of sympathectomy because of its localized nature, is minimally invasive and provides short procedural and recovery times. The maximum follow-up period is only 3 years, but the beneficial effects of sympathetic denervation of the renal artery on blood pressure, diastolic function and left ventricular remodeling processes, glucose tolerance, insulin resistance and others have already been demonstrated.

**Conclusions:** Renal sympathetic denervation is a promising method in patients with resistant hypertension, but requires additional data from long-term comparative studies to determine certainty of the safety and sustainability of the effects of this procedure compared with optimal medical treatment.

**Key words:** renal sympathetic denervation, resistant arterial hypertension.

## Desimpatizarea arterelor renale în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă

### Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) este cea mai importantă cauză a morbidității și mortalității cardiovasculare, iar conform datelor OMS, este cea mai frecventă cauză de deces pe mapamond. În pofida medicației antihipertensive, peste 80% dintre pacienții hipertensivi nu controlează adecvat tensiunea arterială (TA), una din cauze fiind HTA rezistentă [1]. Astfel, a apărut necesitatea unor strategii alternative de management, inclusiv metode intervenționale. Recent, desimpatizarea arterei renale (DSAR), utilizând o tehnică elegantă (ablația percutanată cu radiofrecvențe, bazată pe cateter), s-a demonstrat a fi benefică la pacienții cu HTA rezistentă.

### Anatomia și fiziologia sistemului nervos simpatic renal

Fiziologia funcției renale justifică utilizarea DSAR în tratamentul HTA, deoarece sistemul nervos simpatic (SNS) renal reglează TA prin 2 mecanisme interdependente. Rinichii prezintă o rețea de terminațiuni nervoase eferente, exclusiv noradrenergice, localizate în adventiția arterelor renale și determină transmiterea semnalelor spre sistemul nervos central *via* fibrele aferente simpatic, de asemenea localizate în adventiția arterei renale. Centrele autonome din bulbul rahidian și mezencefal recepționează și integrează semnalele aferente parvenite din terminațiunile nervoase din organul-efector (rinichi) și baroreceptori de la nivelul bifurcațiilor arterelor magistrale, zona hipotalamică și din sistemul limbic și transmit semnale eferente spre neuronii preganglionari simpatici din coloana medulară intermediolaterală. Fibrele neuronilor spinali din coloana intermediolaterală (Th10-Th11, L1-L2) se extind *via* nervii splanhnici spre neuronii postganglionari, localizați în ganglionii prevertebrali. Axonii neuronilor

postganglionari ajung la nivelul rinichiului *via* adventiția arterelor renale. Fibrele simpatic eferente coordonează fiecare compartiment funcțional al nefronului, inclusiv celulele compartimentului tubular al nefronilor, aparatul juxtaglomerular și vasele glomerulare. Stimularea fibrelor eferente cauzează activarea adenozintrifosfatazei, promovând astfel retenția hidrosalină, secreția de renină din aparatul juxtaglomerular și vasoconstricția arteriolelor renale [2]. Astfel, majorarea TA are loc prin retenție hidrosalină și eliberare de renină care, la rândul său, stimulează formarea de angiotensină II și mineralocorticoizi, dar și vasoconstricția directă. Răspunsul rinichiului la stimularea simpatică depinde de intensitatea stimulului. Astfel, la frecvență joasă, prima va fi afectată eliberarea de renină, iar la o stimulare mai intensă va fi activată reabsorbția hidrosalină și hipertonusul vasculaturii renale [3]. De la terminațiunile nervoase ale rinichiului semnalele se transmit prin fibrele simpatic eferente spre ganglionii dorsali, apoi acesta este redirecționat către coloana cenușie posterioară ipsilaterală a corzii spinale, de unde aceste semnale sunt transmise spre centrii autonomi ai sistemului nervos central. Densitatea cea mai înaltă a fibrelor nervilor renali aferenți este localizată în regiunea pelvisului renal. Semnalele sunt transmise de la 2 familii de receptori –; receptori mecanosenzitiv, care reglează presiunea hidrostatică din pelvisul renal și chemosenzitiv, care sunt activați de ischemia renală și modificări în ambianța chimică din interstițiu. Neuronii simpatici aferenți din ganglionii dorsali transmit semnalele spre sistemul nervos central, astfel asumându-și un rol major în reglarea tonusului simpatic general. Deci, SNS și rinichiul prezintă legături bidirecționale și interreglabile [4] (fig. 1).

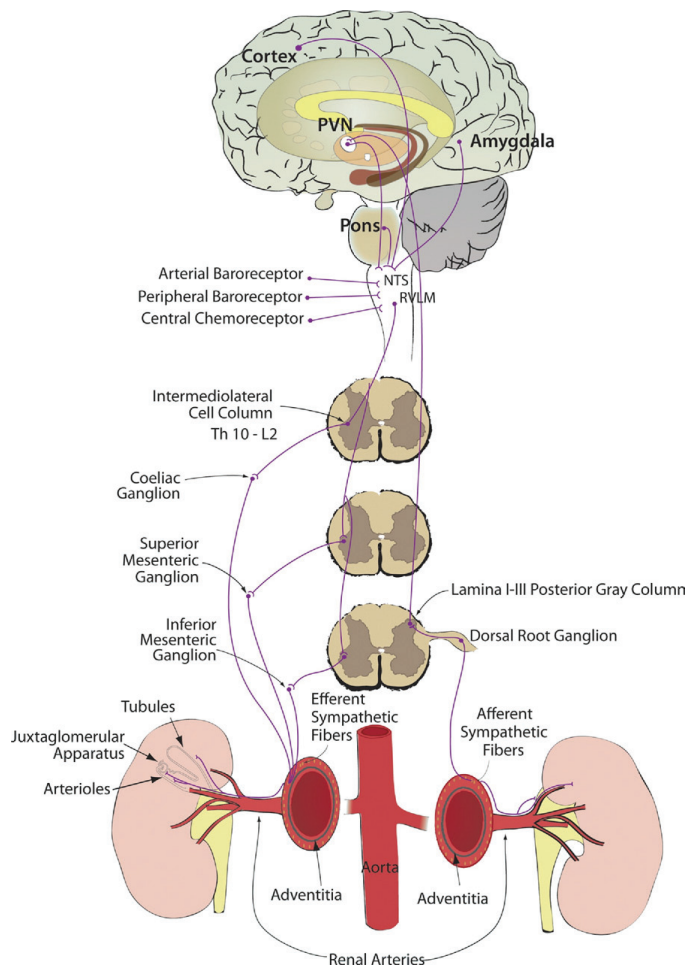


Fig. 1. The Renal SNS.

NTS solitary tract nucleus; PVN paraventricular nucleus;  
RVLM rostral ventrolateral medulla.

### Argumente în favoarea DSAR

Utilizarea DSAR este argumentată de implicațiile fiziopatogenetice ale SNS în dezvoltarea și perpetuarea HTA. Rolul SNS a fost explorat prin evaluarea activității sale, concentrațiile sporite de catecolamine fiind depistate la indivizii hipertensivi și la cei cu valori-limită ale TA [5]. Hiperactivarea simpatică renală, cardiacă și scheletică a fost descrisă la pacienții cu HTA, precum și corelația directă dintre aceasta și valorile TA [6]. Dar cele mai convingătoare dovezi în suportul rolului dominant al SNS în controlul TA le furnizează simpatectomia chirurgicală nonselectivă (splanchniectomia), care în trecut era efectuată la pacienții cu HTA malignă. Reducerea pulsației ascendente de la rinichi spre sistemul nervos central a determinat creșterea natriurezei și diurezei, diminuarea eliberării reninei, fără afectarea altor funcții ale rinichiului [7, 8]. De asemenea, s-a înregistrat reducerea diametrelor camerelor inimii [9], ameliorarea funcției renale (excretorii și de menținere a homeostaziei hidro-saline), scăderea incidenței cefaleei, durerilor precordiale și evenimentelor cerebro-vasculare majore [7, 10]. Dar aceste efecte benefice au fost contrabalansate prin morbiditatea și mortalitatea perioperatorie înaltă, astfel că această metodă chirurgicală de tratament a fost abandonată

la începutul anilor '70. Implementarea desimpatizării arterei renale prin metoda de ablație percutanată cu radiofrecvențe este o tehnică miniinvazivă, lipsită de reacțiile adverse ale desimpatizării neselective și cu efecte benefice, demonstrate de numeroase studii mari randomizate.

Studiul Simplicity-1, care a inclus 45 pacienți supuși DSAR, a înregistrat o reducere a TAS și TAD cu 14 mm Hg și, respectiv, 10 mm Hg, după 1 lună de tratament, urmat de un răspuns susținut în diminuarea valorilor tensionale sistolice și diastolice (27 mm Hg și, respectiv, 17 mm Hg) la 1 an post-procedură. Studiul Simplicity HTN-2, publicat în 2010 în editorialul revistei *Lancet*, a examinat eficacitatea simpatectomiei endovasculare a arterei renale în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la pacienții fără stenoză de arteră renală sau insuficiență renală. După excluderea a 6 pacienți din studiu, rezultatele parvenite de la cei 100 pacienți randomizați, au demonstrat o descreștere semnificativă atât a TAS cât și TAD în grupul tratat prin DSAR (reducerea cu  $32/12 \pm 23/11$  mm Hg), comparativ cu grupul de control ( $0/1 \pm 21/10$  mm Hg), cu o diferență medie între grupuri de  $33/11$  mm Hg la 6 luni de monitorizare [6, 12]. Controlul adecvat al valorilor tensionale după denervarea arterei renale a fost înregistrat la măsurarea de oficiu și de domiciliu a TA, precum și la monitorizarea ambulatorie automată a TA. Majoritatea pacienților denervați (84%) au devenit receptivi la tratamentul antihipertensiv [2]. De altfel, toți pacienții au necesitat tratament antihipertensiv după DSAR, dar micșorarea dozelor de medicamente, precum și reducerea numărului de medicamente, necesar atingerii valorilor-țintă a TA, a fost mai frecventă în grupul desimpatizat. Marea majoritate a pacienților au necesitat continuarea administrării spironolactonei (antagoniștii aldosteronului și restricția salină sunt obligatorii în tratamentul HTA rezistente).

În pofida dovezilor în favoarea DSAR, această procedură nu reprezintă o panacee în tratamentul HTA rezistente, deoarece ea nu determină o scădere universală a TA. Motivul variabilității răspunsului la tratament rămâne a fi elucidat, dar sunt suspectate așa cauze cum ar fi: denervarea incompletă a arterei renale, obezitatea și insulinorezistența. De asemenea, se presupune că activitatea simpatică renală ar juca un rol secundar la pacienții hipertensivi cu un tonus normal al SNS.

### Concluzii

Abilitatea de a modula activitatea SNS, performanțele în controlul TA, obținute prin denervarea percutanată a arterei renale și efectele benefice potențiale ale acestei proceduri asupra condițiilor asociate hiperactivității simpatică, a determinat utilizarea ei pe larg în unele centre de specialitate, cu condiția selectării minuțioasă a pacienților pre-procedural. Reieșind din rolul sistemului nervos central și mecanismele, care guvernează controlul tensiunii arteriale, denervarea simpatică a arterei renale s-a demonstrat a fi o procedură sigură, dar eficiența sa pe termen lung rămâne a fi evaluată. Cercetările prezente și de perspectivă vor furniza dovezi despre eficiența și siguranța de durată a acestei proceduri și vor da răspuns la incertitudinile existente.

## References

1. Sievert H, Wunderlich N, Krum H. Radiofrequency ablation of the renal arteries for treatment of severe hypertension: a new treatment concept. *Innovations in Cardiovascular Interventions*. Tel Aviv, 2009;6-8.
2. Bertog Stefan C, Sobotka Paul A, Sievert Horst. Renal Denervation for Hypertension. *JCCC: Cardiovascular intervention*. 2012;5(3):249-258.
3. Koepke JP, DiBona GF. Functions of the renal nerves. *Physiologist*. 1985;28:47-52.
4. DiBona Gerald F. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *American Physiological Society American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2000;279(5):R1517.
5. Weinbergido. Renal artery sympathectomy. Published December 31, 2010. *Angiologist.com*.
6. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):570-6.
7. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-7.
8. Priyanka Gosain, Pranav S. Garimella, et al. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Resistant Hypertension: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013;15(1):75-85.
9. Tam GM, Yan BP, Shetty SV, et al. Transcatheter renal artery sympathetic denervation for resistant hypertension: an old paradigm revisited. *Int J Cardiol*. 2012.
10. Smithwick RH. Surgery in hypertension. *Lancet*. 1948;2:65.
11. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, et al. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann. Surg.* 1949;129:850-71.
12. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: one year results from the SYMPPLICITY HTN-2, Randomized Control Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;59:E1705.

## Risks and pregnancy management in the patients with heart valves prostheses

\*O. Cusnir, V. Moscalu, Gh. Manolache, A. Timbalari

Department of Cardiac Surgery, Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding autor: cusnir.olga@meta.ua. Manuscript received December 2013, accepted July 05, 2014

**Background:** We have performed a systemic review of the literature to determine pooled estimates of maternal and fetal risks associated with 3 commonly used approaches: 1) the administration of oral anticoagulants throughout the pregnancy, 2) replacing oral anticoagulants with heparin in the first trimester of the pregnancy, and 3) the administration of heparin throughout the pregnancy. The prenatal care of women with artificial heart valves remains one of the most complex issues for cardiologists and obstetrician-gynecologists all over the world. Pregnancy and labor of women with artificial heart valves are usually associated with a high risk. During the pregnancy appears not only the risk of the cardiac pathology progression, but also of the manifestation of subclinical running hereditary thrombophilia and/or antiphospholipid syndrome, in the above mentioned case the risk of thromboembolic episodes pathologies increases manifold. This overview presents the updated data on the ways of administration of anticoagulants that are most frequently used in the obstetric care. It outlines the principles of the rational anticoagulant therapy during the pregnancy and labor of women with artificial heart valves, as well as the laboratory monitoring of the performed treatment. The question of the management of pregnant women with mechanical valve prostheses is quite controversial and there is no universal consensus in this regard. Here there is an increased risk of complications for both mother and fetus: abortion and placental hemorrhage.

**Conclusions:** Anticoagulation in pregnant women is individual. Therefore, the therapy strategy should be adequate to ensure a minimum level of anticoagulation and bleeding complications.

**Key words:** pregnancy, labor, anticoagulant therapy, artificial heart valves.

## Riscurile și conduita sarcinii la pacientele cu proteze valvulare cardiace

### Introducere

Conduita sarcinii la pacientele protezate valvular, rămâne a fi una din cele mai dificile probleme pentru medicii cardiologi și obstetricieni, ginecologi în lumea întreagă. Conform datelor statistice mondiale, indicatorul mortalității materne la acest grup de paciente este de 2,9%, dar frecvența hemoragiilor masive în timpul nașterii constituie 2,5% [1]. În 20% cazuri, sarcina la gravide cu proteze valvulare este însoțită de complicații intrauterine [2].

Complicațiile tromboembolice constituie cauza principală de deces la pacientele cu proteze valvulare. În timpul sarcinii normale, sistemul de coagulare și fibrinoliză suferă o serie de modificări importante. În primul trimestru, acestea sunt minime, dar începând cu trimestrul al doilea, ele se accentuează pe măsura apropierii de termen. Se atestă o creștere

semnificativă a fibrinogenului (de la 3-4 până la 5-6 g la 100 ml de plasmă) și majorarea aproximativ cu 50% a factorilor de coagulare VI (proconvertina), VIII (globulina antihemofilică), X (factorul Stuart). Cercetările efectuate în ultimele două decenii au demonstrat un consens unanim, ceea ce denotă o scădere progresivă a fibrinolizei în timpul sarcinii, cele mai joase valori fiind înregistrate în ultimele săptămâni ale acesteia. Plasminogenul crește paralel cu fibrinogenul, păstrând un echilibru dinamic între coagulare și liză.

Aceste modificări ale parametrilor de coagulare, împreună cu încetinirea vitezei de circulație a sângelui în membrele inferioare în rezultatul compresiei venoase de către uter și scăderea tonusului peretelui vascular, cresc semnificativ riscul de tromboze valvulare și accidente tromboembolice la pacientele protezate valvular. Sarcina reprezintă un stres enorm

pentru organismul gravidei, în cadrul căruia este posibilă nu numai progresarea patologiei cardiace, dar și manifestarea unei trombofilii sau sindromului antifosfolipidic (cu evoluție subclinică anterior), ceea ce crește semnificativ riscul complicațiilor tromboembolice.

Indicațiile terapiei anticoagulante în sarcină includ profilaxia trombozei și embolismului sistemic la pacientele cu proteze valvulare mecanice. În pofida faptului ca graviditatea nu e recomandată pacientelor hemodinamic instabile, purtătoare de proteze valvulare, pot exista situații, în care femeia este gata să-și asume toate riscurile posibile în dorința de a avea copii.

Alegerea protezei valvulare în cazul femeilor aflate la vârsta reproducerii implică o discuție minuțioasă asupra riscurilor relative. Bioprotezele sunt mai puțin trombogene decât protezele mecanice, și astfel sunt mai ușor de menajat în sarcină, având opțiunea de a exclude administrarea de rutină a warfarinei. Dezavantajul îl reprezintă durabilitatea lor redusă din cauza proceselor degenerative, ceea ce deseori necesită o eventuală reintervenție, cu riscuri și mortalitate sporită. Trebuie de reținut că indicatorul letalității după o operație repetată de protezare valvulară cardiacă este destul de înalt și constituie conform diferitor surse, de la 3,8 până la 8,7% [4, 5].

Există unele studii, care au subliniat faptul că degenerarea este accelerată de sarcină. Disfuncțiile de proteză biologică în timpul sarcinii, conform datelor literaturii de specialitate mondiale, constituie 24% [6, 7]. Acest lucru nu este universal acceptat și în alte studii nu se indică nicio diferență în degenerarea valvulară la tinere femei, care au avut o sarcină *versus* celor care nu au avut. Cu toate acestea, toate valvele din material tisular se deteriorează în timp, necesitând o a doua intervenție, care va aduce cu sine un grad mai mare de risc decât la prima operație. De asemenea, o valvă se deteriorează mai rapid în poziție mitrală decât în poziție aortică. Riscul complicațiilor tromboembolice în cazul protezelor biologice crește în prezența următorilor factori: fibrilație atrială, dilatarea atriului stâng și prezența cardiostimulatorului. Riscul disfuncției de proteză biologică a valvei mitrale este de 7 ori mai mare decât a valvei aortice și tricuspidei [8, 9]. Pe lângă aceasta, în cazul protezării valvei mitrale, se determină un risc crescut de apariție a aritmiilor. Dereglările de ritm prezintă un factor de risc al complicațiilor tromboembolice și necesită terapie anticoagulantă. În acest caz, pacienții cu bioproteze sunt lipsiți de prioritatea de a nu administra tratament anticoagulant de durată.

Protezele mecanice prezintă o longevitate mai mare, dar necesită tratament anticoagulant permanent. Pacientele cu proteze valvulare aortice prezintă un risc tromboembolic mai mic, comparativ cu cele de valvă mitrală. În caz de dublă protezare, riscul complicațiilor tromboembolice crește semnificativ, cauza fiind atât aria mărită a suprafeței protezate precum și patologia cardiacă de bază, care a necesitat corecția valvulară respectivă. După protezarea dublă, crește și riscul de apariție al disfuncției VS și al fibrilației atriale.

Riscul de sarcină și naștere la pacientele cu proteze valvulare nu este unul identic, și depinde de prezența unor factori de risc înalt, printre care:

- ◆ Stare generală gravă a pacientei până la sarcină (insuficiență cardiacă de gr. II-III, fibrilație atrială, hipertensiune pulmonară, atrio- și cardiomegalie);
- ◆ Complicații tromboembolice sau endocardită infecțioasă în anamneză;
- ◆ Fistulă paraprotetică;
- ◆ Reumatism în fază activă;
- ◆ Perioada după protezare valvulară mai mică de 12 luni;
- ◆ Aprecierea joasă a rezultatelor intervenției chirurgicale.

În baza factorilor de risc menționați mai sus, indicatorilor cardio-respiratori, au fost evidențiate 3 categorii de risc al complicațiilor sarcinii și nașterii la pacientele cu proteze valvulare:

- ◆ În prima categorie de risc se includ pacientele cu protezarea valvei aortice, cu rezultat bun (fără factori de risc înalt, cu indicatori cardio-respiratori normali). Riscul complicațiilor tromboembolice și cardiace perinatale sunt minimale. Sarcina este admisibilă.
- ◆ În a doua categorie de risc se includ pacientele cu protezarea valvei mitrale, cu rezultat bun. Sarcina este contraindicată din cauza riscului crescut al dezvoltării insuficienței cardiace, complicațiilor tromboembolice posibile. În caz de refuz categoric al pacientei de a întrerupe sarcina, la indicatori cardio-respiratori normali și monitorizare strictă a gravidității, sarcina poate fi dusă până la capăt.
- ◆ În a treia categorie de risc se includ paciente cu dublă sau triplă protezare valvulară, sau cu o singură proteză la prezența unuia sau mai multor factori de risc. Evoluția sarcinii la acest grup de paciente este nesatisfăcătoare. Riscul complicațiilor este mare, indicatorii mortalității materne și fetale fiind înalte, avorturi spontane înregistrându-se în 60-70%. Sarcina este categoric contraindicată.

Managementul sarcinii atunci, când gravida este protezată cu o valvă mecanică, este destul de controversat și nu există încă niciun consens universal. Strategia tratamentului anticoagulant se alege în timpul sarcinii, existând un risc crescut de complicații atât la mamă, cât și la făt: avort, hemoragii placentare, tromboze valvulare. Terapia optimă se consideră cea, care asigură efectul anticoagulant adecvat și rata complicațiilor hemoragice minimă. Cea mai mică incidență a complicațiilor tromboembolice și hemoragice se atestă la un INR (International Normalised Ratio) de la 2,2 până la 3,5 [3]. La pacienții cu proteze valvulare mecanice, INR trebuie menținut la valori 2,5-3,5. În cazul protezelor biologice INR țintă este 2,0-3,0.

Heparina nefracționată este o moleculă cu masă moleculară mare, care nu traversează placentă și care nu produce o dezvoltare anormală a fătului. Controlul nivelului aPTT-ului (Activat Partial Thromboplastin Time) este destul de dificil de realizat. Trebuie menținut un nivel de cel puțin 2, care va corespunde unei concentrații de anti-factor Xa mai mare de 0,55 unități/ml. Heparina nefracționată se administrează, de obicei, subcutanat și intravenos, începând din primul trimestru.

tru de sarcină, de îndată ce a fost confirmată sarcina, pentru a minimaliza astfel expunerea fătului la warfarină. Se continuă administrarea sa până în săptămânile 13-14 de sarcină, când se termină perioada de embriogeneză și poate fi începută administrarea de warfarină. Unii medici continuă administrarea de heparină pe întreaga perioadă a sarcinii pentru a evita orice expunere a fătului la warfarină, dar s-a demonstrat faptul că tratamentul cu heparină este mai deficitar din punct de vedere al anticoagulării în timpul sarcinii. Conform unui studiu retrospectiv european, care a comparat diferite strategii de anticoagulare, s-a observat că cele mai multe complicații materne (tromboze valvulare, accidente vasculare, deces) se produc în timpul administrării heparinei [10]. Cel mai frecvent, se complică protezele mecanice în poziție mitrală [11]. De asemenea, riscurile de osteoporoză sau trombocitopenie, induse de utilizarea prelungită a heparinei, duc la rezervarea acestui mod de anticoagulare strict pentru perioade de timp bine delimitate.

Heparinele cu greutate moleculară joasă (HMMG) reprezintă o alternativă atractivă la heparina nefractionată, pentru că sunt mai ușor de utilizat și au o bioavailabilitate superioară. Decesele raportate în timpul administrării acestora s-au datorat, de obicei, trombozelor valvulare. Administrarea lor trebuie monitorizată atent prin măsurarea factorului antiXa. Este recomandată administrarea subcutanată la fiecare 12 ore, iar doza ajustată astfel încât nivelul de antiXa la 4 ore de la injectare să fie la aproximativ 1,0-1,2 unități/ml, măsurarea să fie efectuată săptămânal [12]. Adăugarea unei doze mici de aspirină 76-162 mg pe zi este, de asemenea, recomandată.

Un studiu retrospectiv a fost realizat între 1989 și 2004 [13]. Au participat 74 de femei cu 81 de sarcini, multe dintre ele cu proteză mitrală. Accidentele tromboembolice s-au produs în 10 din cele 81 de sarcini (12%) și în toate cazurile gravidele erau protezate mitral. HMMG s-au utilizat la 60 de gravide, la 21 dintre ele s-au administrat doar în trimestrul I de sarcină și apoi din nou la termen. La 51 dintre sarcini au fost monitorizate nivelurile de antiXa, iar pentru celelalte 30 de gravide s-a utilizat o doză fixă de heparină. Cele 10 paciente cu tromboembolism au beneficiat de tratament cu heparină în timpul sarcinii, iar 9 dintre ele aveau un regim de doză fixă.

Tratamentul trebuie oprit cel puțin cu 24 de ore înainte de naștere, dacă se va folosi și anestezia epidurală, deoarece există riscul de formare a hematoamelor spinale. În toate tipurile de startegii, administrarea anticoagulantelor ar trebui reluate cât mai repede posibil după naștere.

Expunerea fetală la warfarină în primul trimestru de sarcină poate fi asociată cu un risc crescut de embriopatii. În formele ușoare poate să apară doar condrodizplazia punctată, dar situațiile mai severe se manifestă prin mai multe semne: nas hipoplazic, atrofie optică, leucom corneal, retard mental, palat dur despiciat, hipoplazie VS, polidactilie, un singur rinichi. Riscul raportat de embriopatii fetale este în medie de 6%. Acest risc este redus dacă se începe administrarea de heparină înainte de 6 săptămâni de sarcină, dar dezavantajul constă în creșterea riscului de tromboze valvulare materne. Warfarina determină și un risc crescut de avorturi spontane.

Riscul de embriopatii poate fi dependent de doza prepara-

tului administrat. Un studiu efectuat de Vitale și colab. a arătat că acest risc este foarte scăzut dacă doza de warfarină este mai mică de 5 mg [14]. Astfel, tratamentul anticoagulant la gravide este individualizat. Pentru pacientele cu generații mai vechi de proteze valvulare, mai ales dacă sunt în fibrilație atrială, cea mai sigură abordare este administrarea de warfarină pentru primele 34-35 de săptămâni de sarcină (mai ales dacă doza este sub 5 mg). Pentru pacientele cu risc mai scăzut, terapia cu heparină poate fi selectată de îndată ce este confirmată sarcina, warfarina administrându-se de la 13-14 săptămâni, iar heparina – reîncepută la aproximativ 35 de săptămâni.

Conform recomandărilor de ultima oră, publicate în ghidurile ESC (European Society of Cardiology) în 2011 privind managementul bolii cardiace valvulare la gravide cu proteze mecanice [15], menționăm:

- ◆ Anticoagulatele orale (ACO) sunt recomandate în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru până în săptămâna 36 de sarcină.
- ◆ Modificarea regimului anticoagulant în timpul sarcinii trebuie realizată în spital.
- ◆ Dacă travaliul se declanșează în timpul tratamentului cu ACO, operația cezariană este indicată.
- ◆ La femeile însărcinate, care administrează tratament cu HGMM, nivelul seric de anti-Xa la 4-6 ore după administrare trebuie evaluat săptămânal.
- ◆ HGMM ar trebui înlocuită cu heparine non-fracționate (HNF) intravenos, cel puțin 36 de ore anterior travaliului. HNF ar trebui întreruptă la 4-6 ore anterior nașterii și reluată la 4-6 ore după naștere, dacă nu există complicații hemoragice.
- ◆ Ecocardiografia imediată este indicată la femeile cu valvă mecanică ce se prezintă cu dispnee și/sau cu un eveniment embolic.
- ◆ Continuarea ACO în primul trimestru trebuie considerată la pacientele, la care doza necesară de warfarină pentru anticoagulare în limite terapeutice este < 5 mg pe zi sau acenocumarol < 2 mg pe zi, phenprocoumon < 3 mg pe zi, după informarea și consimțământul pacientei.
- ◆ Stoparea administrării ACO între săptămânile 6-12 de sarcină și înlocuirea lor cu doze ajustate de HNF sau de HGMM de 2 ori pe zi, ar trebui considerată la pacientele, la care doza necesară de warfarină pentru anticoagulare în limite terapeutice este > 5 mg pe zi sau acenocumarol > 2 mg pe zi, phenprocoumon > 3 mg pe zi.

Un studiu multicentric, realizat în Canada [16], a sugerat că riscul cardiac matern poate fi stabilit prin evaluarea unui index de risc. S-au evaluat patru parametri materni de risc:

- ◆ Existența unui eveniment cardiac în antecedente (insuficiență cardiacă, accidente ischemice tranzitorii, infarct înainte de sarcină), sau existența aritmiilor.
- ◆ NYHA mai mare de clasa II sau cianoză.
- ◆ Obstrucția inimii stângi (suprafața valvei mitrale mai mică de 2 cm<sup>2</sup>, suprafața valvei aortice sub 1,5 cm<sup>2</sup> sau gradientul tractului de ejecție VS mai mare de 30 mm Hg, stabilit ecografic).
- ◆ Frație de ejecție sub 40%.

Fiecărei gravide din cele 599 incluse în studiul I, i s-a atribuit câte un punct la fiecare parametru amintit. Riscul cardiac estimat în sarcinile cu 0, 1 sau mai mult de un punct a fost de 5%, 27%, și 75%, respective. Nicio sarcină n-a acumulat mai mult de 3 puncte. S-a stabilit că gravidele cu risc estimat 0 pot să nască în spitale obișnuite, dar cele cu risc intermediar sau crescut (mai mare sau egal cu 1), ar trebui să nască în centre specializate.

### Concluzie

Pacientele cu proteze valvulare prezintă un grup de risc înalt pentru dezvoltarea complicațiilor trombotice și hemoragice în timpul sarcinii. Tratamentul anticoagulant la gravide este individualizat. Terapia optimă se consideră cea care asigură efectul anticoagulant adecvat și rata complicațiilor hemoragice minimală.

### References

- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 2000;160(2):191-196.
- Spandorfer J, Konkle B, Merli GJ. Management and prevention of thrombosis in primary care. New York: Arnold, 2001;349.
- Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001;104(5):515-521.
- Badduke BR, Jamieson WR, Miyagishima RT, et al. Pregnancy and childbearing in a population with biologic valvular prostheses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991;102(2):179-186.
- Jamieson WR, Lemieux MD, Sullivan JA, et al. Medtronic intact porcine bioprosthesis: 10 years experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;66 (Suppl. 6):118-121.
- FDA Med Watch: <http://www.fda.gov/medwatch>.
- Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(3):893-899.
- Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(3):403-410.
- Elkayam U, Singh H, Irani A, et al. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2004;9(2):107-115.
- Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *British Heart Journal.* 1994;71:196.
- Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy. Part II: Prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:403.
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:627S.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92:747.
- Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves (see comment). *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1637.
- ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal.* 2011;32:3147-3197.
- Carabello BA. Aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2002;343:611.

## Pulmonary artery banding as a choice in surgical treatment of the congenital heart diseases

E. Cheptanaru

Department of the Cardiac Surgery, Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: echeptanaru@yahoo.com. Manuscript received December 10, 2013; accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** Pulmonary artery banding (PAB) is a simple surgical technique to reduce pulmonary overcirculation in some congenital heart diseases. Initially, when the use of cardiopulmonary bypass was affected by many deleterious effects, this technique played a fundamental role in the treatment of patients with congenital heart defects and an intracardiac left-to-right shunt. The use of PAB has decreased during the last two decades due to the increasing popularity of early complete intracardiac repair.

**Conclusions:** PAB has been performed in cases other than classic univentricular heart, as palliation in small infants with cardiac defects with a left-to-right shunt and pulmonary overcirculation, thus gaining some time prior to a planned staged repair. Recently, the role of PAB is becoming more important in selected subsets of congenital cardiac defects: L-transposition of the great arteries, D-transposition of the great arteries, hypoplastic left heart syndrome, moderately hypoplastic left ventricle (congenitally corrected transposition of the great arteries). PAB should be applied only when radical correction cannot be performed. Radical surgical correction is the chosen treatment for children with congenital heart diseases complicated by severe pulmonary hypertension.

**Key words:** pulmonary artery banding, univentricular heart, pulmonary overcirculation, palliative correction.

## Banding-ul arterei pulmonare ca o alegere în tratamentul chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale

### Introducere

Rolul aplicării banding-ului arterei pulmonare (BAP) este de a reduce fluxul sanguin în artera pulmonară cu scopul de a preveni sau a inversa insuficiența cardiacă și pentru a asigura

o protecție pe termen lung hipertensiunii pulmonare ireversibile, precum și pentru a menține un debit optim în cazurile de șuntare masivă intracardiacă. Tehnica a fost descrisă în 1952, de către Muller și Danimann, ca un tratament de supraviețuire



în caz de defect septal ventricular și flux excesiv spre pulmoni prin „crearea de stenoză pulmonară” la un copil de 5 luni [1]. Începând cu anii 1980, supraviețuirea nou-născuților și sugarilor cu malformații cardiace complexe, insuficiență cardiacă congestivă, cauzată de defecte intracardiace nerestrictive, atresia valvei tricuspide și alte malformații complexe, care nu se supuneau reparației primare, au fost semnificativ îmbunătățite prin utilizarea BAP [2-7]. Deși utilizarea BAP a scăzut în ultimul deceniu, în favoarea reparației precoce și primare, își menține locul în tratamentul cardiopatiilor cardiace congenitale cu îmbogățirea circulației pulmonare. Mai mult ca atât, un șir de defecte cardiace pot beneficia de BAP primar, îndeosebi atunci când este obligatorie utilizarea cu scopul pregătirii și „formării” ventriculului stâng, precum și la pacienții cu transpoziția vaselor magistrale cu efectuarea *switch*-lui arterial întârziat. Pacienții cu transpoziția vaselor magistrale corijată pot beneficia de BAP ca de o procedură etapizată de reconversie a ventriculului stâng pentru o ulterioară operație de corecție dublu *switch* [8-10]. Cu toate acestea, unele aspecte sunt încă în discuție, gradul de constricție optimă a benzii, prezența variantelor individuale în răspunsul ventricular adaptiv, momentul optim de debanding sau necesitatea operației repetate, precum și reconstrucția arterelor pulmonare la momentul debanding-ului.

#### Patofiziologie

Malformațiile cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă nerestrictionată de la stânga la dreapta generează un flux sanguin crescut în artera pulmonară, care provoacă hipertensiunea pulmonară, cauzând insuficiență cardiacă congestivă încă din perioada neonatală. Simptomele sunt: oboseală, dispnee, tahipnee, cauza fiind supraîncărcarea cu volum al ventriculului stâng sau de ventricul unic. Mai mult ca atât, copiii pot dezvolta o hipertensiune pulmonară ireversibilă din cauza hipertrofiei parietale a arteriolelor pulmonare. Principiul BAP constă în reducerea diametrului arterei pulmonare, scăderea fluxului sanguin la nivelul ramurilor pulmonare și reducerea presiunii în artera pulmonară. În același timp, se obține o îmbunătățire a presiunii sistemice, debitului cardiac, iar ameliorarea funcției ventriculare poate fi așteptată în cazul pacienților cu o șuntare mare de la stânga la dreapta. În același timp, BAP prezintă risc pentru desaturație sistemică, drept consecință a mixării dezechilibrate a sângelui venos și arterial, poate provoca o hipertrofie ventriculară anormală sau obstrucție subaortică, precum și diferite grade de distorsiuni la nivelul ramurilor arterei pulmonare și valvei arterei pulmonare.

#### Indicații pentru bandingul arterei pulmonare

Mai mulți factori ar trebui să fie luați în considerație la un pacient, care este supus BAP: tipul defectului cardiac, tipul de șuntare intracardiacă, decizia stabilită în abordarea chirurgicală în etape al cardiopatiei și, nu în ultimul rând, experiența echipei cardiochirurgicale.

Indicațiile clasice sunt:

- ◆ prezența unui ventricul unic;
- ◆ pacienții cu ventricule balansate sau nebalansate, cu șuntare largă intracardiacă, care inițial prezintă risc înalt pentru corecție biventriculară;

- ◆ cardiopatii congenitale ce necesită remodelarea ventriculului stâng.

Indicații noi:

- ◆ hipoplazia inimii stângi [11, 12];
- ◆ transpoziția vaselor magistrale corijată [13].

Din punct de vedere patofiziologic:

- ◆ malformații cardiace cu flux pulmonar crescut, care necesită o procedură paliativă cu scopul protecției pulmonare până la reparația completă sau o conexiune cavo-pulmonară;
- ◆ malformație cardiacă cu ventricul stâng incapabil să suporte presiune sistemică;
- ◆ hipoplazia inimii stângi care necesită o corecție chirurgicală etapizată.

#### Factorii de limitare

În prezent, utilizarea procedurii BAP reprezintă ~ 2% din toate operațiile cardiace în boli cardiace congenitale [16]. Deși rolul *banding*-ului este recunoscut în întreaga lume, unele aspecte sunt încă insuficient studiate.

#### Tehnica chirurgicală

Tehnica chirurgicală a BAP este foarte intuitivă și constă din redimensionarea arterei pulmonare sau ramurilor sale prin plasarea unei benzii în jurul vaselor. Dificultatea nu constă în a pune banda în jurul trunchiului pulmonar principal, dar în obținerea unui punct optim de constrângere al arterei pulmonare, deoarece chiar și o modificare minimală a diametrului pulmonar are un efect major asupra rezistenței și fluxului, descris de legea lui Poiseuille. În plus, efectele *banding*-ului în presiunea pulmonară sunt influențate de factori cum ar fi: hemodinamica, parametrii respiratori, rezistența pulmonară și sistemică, tipul malformației cardiace, ritmul cardiac, contractilitatea cardiacă, ventilația mecanică. Trusler, în 1972 [14], a introdus conceptul de *banding* „justificat” prin calibrarea benzii în funcție de specificul anatomiei cardiace și stabilirea lungimii inițiale a benzii, în raport cu greutatea pacientului, lăsând orice ajustare ulterioară bazată pe evaluarea raportului dintre presiunile pulmonară și sistemică. Cu toate acestea, dezavantajul acestei tehnici a fost reprezentat de modificările legate de presiune, iar presiunea pulmonară *post band* nu este întotdeauna strict corelată cu fluxul pulmonar. Deși aplicarea formulei lui Trusler rareori corespunde cu constricția finală a benzii, totuși, ne dă un „punct de pornire” la strângerea ei [15]. Cu toate acestea, metoda Trusler mai este încă folosită la nivel mondial pentru stabilirea lungimii inițiale a benzii, dar mulți autori sugerează diferite metode cum ar fi măsurarea reală a raportului Qp/Qs și adaptarea benzii în baza caracteristicilor pacientului [16].

Două abordări chirurgicale diferite sunt utilizate pentru a efectua BAP, fiind constatate atât avantaje precum și dezavantaje. Toracotomia antero-latero-posterioară se efectuează prin acest abord, incizia pericardului și aderențele postoperatorii pericardice fiind minime, chiar dacă plasarea *band*-ului este mai dificilă și mai puțin exactă, dar este obligatorie în cazul prezenței coarctației aortice. Sternotomia mediană se realizează, contribuind la minimizarea distorsiunii ramurilor pulmonare și obținerea unei cirmumferințe optime

pe trunchiul arterei pulmonare, evitând deformarea valvei pulmonare și permițând o precizie în plasarea bandei. Mai mult decât atât, ambii plămâni pot fi complet ventilați pe tot parcursul procedurii cu setări ventilatorii minime, iar adaptările la strângerea benzii vor fi mai facile. Totuși, aceasta nu păstrează integritatea pericardică, favorizând formarea aderențelor pericardice. Această abordare este acum utilizată pe scară largă și este esențială pentru pacienții cu arc aortic hipoplazic (fig. 1).

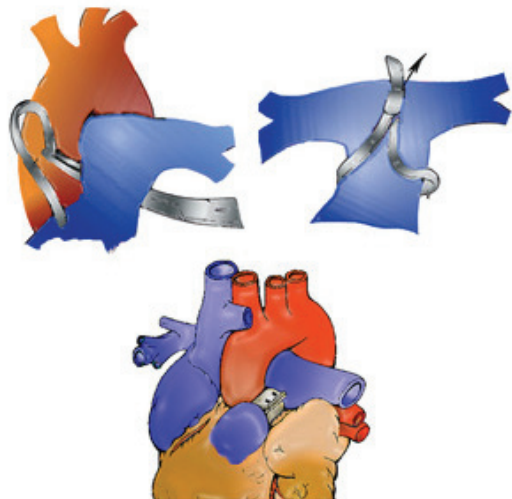


Fig. 1. Tehnica aplicării *banding*-ului arterei pulmonare.

### Complicații postoperatorii

Mai multe probleme pot persista sau pot apărea mai devreme sau mai târziu, după BAP.

Imediat după operație, în caz de disfuncție ventriculară, saturație sistemică cu oxigen scăzută sau reducerea diurezei necesită o revizuire a dimensiunii benzii. O bandă liberă poate fi responsabilă pentru o persistență a insuficienței cardiace progresive și o protecție a circulației pulmonare ineficientă. Evaluarea EcoCG postoperatorie este obligatorie pentru evaluarea gradului de stenozare a arterei pulmonare.

Complicațiile tardive pot fi:

- ◆ stenoza ramurilor arterei pulmonare [17];
- ◆ erozia pseudoaneurismului trunchiului arterei pulmonare [18];
- ◆ insuficiența valvei arterei pulmonare;
- ◆ obstrucția tractului de eiecție: dezvoltarea obstrucției subaortice în cazul ventriculului unic și atreziei valvei tricuspide cu transpoziția vaselor majistrale (TVM). BAP mărește hipertrofia ventriculară, care poate fi cauza progresării stenozei subaortice.

### Rezultate și discuții

Indicii mortalității și morbidității în cadrul acestei proceduri paliative sunt încă mari. Cu toate acestea, se menține un rol terapeutic în tratamentul unor defecte cardiace congenitale. Mortalitatea BAP s-a îmbunătățit semnificativ din 1980. De atunci, acest indice a scăzut de la 30% înainte de 1980 – la 10% mai târziu, conform datelor raportate de către Pinho et al. și Takayama et al. [17, 19-21]. Analizând experiența generală în literatura de specialitate, putem constata o identificare clară

a factorilor critici care influențează mortalitatea și morbiditatea în BAP, care ar fi:

Prezența unui defect cardiac cu tulburări de amestecare a sângelui. Acești pacienți pot prezenta indici de mortalitate mai mari, în comparație cu pacienții cu flux intracardiac normal.

Pacienții mici pot beneficia de BAP, chiar dacă, conform literaturii de specialitate, el prezintă un risc în creștere pentru mortalitatea și morbiditatea precoce din cauza stării clinice și instabilității hemodinamice. *Banding*-ul la o arteră pulmonară dilatată, la nou-născuții prematuri, la copiii cu greutate mică la naștere, poate fi o opțiune rezonabilă pentru amânarea tratamentului chirurgical mai radical [22, 23].

Recent, au fost introduse modificări, care vizează îmbunătățirea rezultatelor de durată. Odată cu utilizarea sistemului FloWatch<sup>®</sup>, incidența timpurie de operații repetate, ventilație mecanică, terapie intensivă a scăzut [24, 25], dar această procedură este încă limitată, la un anumit număr de pacienți.

### Concluzii

BAP rămâne util pentru cordul univentricular clasic, ca paliativ la copiii mici, cu defecte cardiace și sunt stângadrea și flux sangvin crescut în artera pulmonară, câștigând astfel timp înainte de o reparație planificată în etape. Recent, rolul PAB devine tot mai important în subseturile selectate de defecte cardiace congenitale: L-transpoziția arterelor mari, D-transpoziția arterelor mari, sindromul hipoplaziei inimii stângi, ventriculului stâng moderat hipoplazic (transpoziția vaselor magistrale corijată). Acest interes reînnoit în cadrul procedurii de *banding* stimulează chirurgii și cardiologii pentru a găsi noi soluții pentru a facilita procedura de îngustare a arterei pulmonare, ceea ce ar face *debanding*-ul mai puțin traumatic.

### References

1. Muller WH Jr, Danimann JF Jr. The treatment of certain congenital malformations of the heart by the creation of pulmonic stenosis to reduce pulmonary hypertension and excessive pulmonary blood flow; a preliminary report. *Surg Gynecol Obstet.* 1952;95:213-9.
2. Silverman N, Levitsky S, Fisher E, et al. Efficacy of pulmonary artery banding in infants with complete atrioventricular canal. *Circulation.* 1983;68(3 Pt 2):II148-53.
3. Epstein ML, Moller JH, Amplatz K, et al. Pulmonary artery banding in infants with complete atrioventricular canal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;78:28-31.
4. Stark J, Tynan M, Tatoes CJ, et al. Banding of the pulmonary artery for transposition of the great arteries and ventricular septal defect. *Circulation.* 1970;41(5 Suppl.):II116-22.
5. Rastan H. Palliative treatment of complete transposition of the great vessels: first clinical results of closed atrial septectomy with new septectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69:407-14.
6. Rashkind WJ. Palliative procedures for transposition of the great arteries. *Br Heart J.* 1971;33(Suppl.):69-72.
7. Mistrot JJ, Varco RL, Nicoloff DM. Palliation of infants with truncus arteriosus through creation of a pulmonary artery ostial stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1976;22:495-7.
8. Devaney EJ, Charpie JR, Ohye RG, et al. Combined arterial switch and Senning operation for congenitally corrected transposition of the great arteries: patient selection and intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:500-7.
9. Duncan BW, Mee RB, Mesia CI, et al. Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2003;24:11-9.

10. Mee RB. Severe right ventricular failure after Mustard or Senning operation. Two-stage repair: pulmonary artery banding and switch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92(3 Pt 1):385-90.
11. Sasaki T, Takahashi Y, Ando M, et al. Bilateral pulmonary artery banding for hypoplastic left heart syndrome and related anomalies. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56:158-62.
12. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, et al. Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combine Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. *Circulation.* 2002;105:1099-103.
13. Metton O, Gaudin R, Ou P, et al. Early Prophylactic pulmonary artery banding in isolated congenitally Corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2010;38:728-34.
14. Trusler GA, Mustard WT. A method of banding the pulmonary artery for large isolated ventricular septal defect with and without transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 1972;13:351-5.
15. Valente AS, Mesquita F, Mejia AC, et al. Pulmonary artery banding: a simple procedure? A critical analysis at a tertiary center. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24:327-33.
16. Baslaim G. Modification of Trusler's formula for the pulmonary artery banding. *Heart Lung Circ.* 2009;18:353-7.
17. Pinho P, Von Opperl UO, Brink J, et al. Pulmonary artery banding: adequacy and long-term outcome. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 1997;11:105-11.
18. Lin MT, Chen YS, Huang SC, et al. Alternative approach for selected severe pulmonary hypertension of congenital heart defect without initial correction - palliative surgical treatment. *Int J Cardiol.* 2011;151:313-7.
19. Takayama H, Sekiguchi A, Chikada M, et al. Mortality of pulmonary artery banding in the current era: recent mortality of PA banding. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1219-24.
20. Horowitz MD, Culpepper WS, Williams LC, et al. Pulmonary artery banding: analysis of a 25-years experience. *Ann Thorac Surg.* 1989;48:444-50.
21. Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, et al. Pulmonary artery banding still has an important role in the treatment of congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1463.
22. Brown S, Boshoff D, Rega F, et al. Dilatable pulmonary artery banding in infants with low birth weight or complex congenital heart disease allows avoidance or postponement of subsequent surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2010;37:296-301.
23. Holmstrom H, Bjornstad PG, Smevik B, et al. Balloon dilatation of pulmonary artery banding: Norwegian experience over more than 20 years. *Eur Heart J.* 2012;33:61-6.
24. Corno AF, Ladusans EJ, Pozzi M, et al. Flowwatch versus conventional pulmonary artery banding. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:1413-20.
25. Bonnet D, Corno AF, Sidi D, et al. Early clinical results of the telemetric adjustable pulmonary artery banding FloWatch-PAB. *Circulation.* 2004;110(11, Suppl. 1):II158-63.

## The renal artery resistive index as an integral marker of target organ damage in hypertensive patients

\*I. Cabac-Pogorevici, V. Revenco

Department of Cardiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: irinutzai@yahoo.com. Manuscript received May 27, 2014; accepted July 04, 2014

### Abstract

**Background:** In the past few years, there has been growing attention to markers of subclinical organ damage because they are able to provide an accurate prediction of global cardiovascular outcome. The renal resistive index (RRI) measured using Doppler ultrasonography has been used as a diagnostic tool in the daily work-up of cardiovascular diseases. A better understanding of its relationship with preclinical organ damage may help in determining overall cardiovascular risk in hypertensive patients. The variability of RRI in hypertensive patients and the usefulness of the marker and interpretational difficulties of the index are an important matter of concern, which should not be underestimated in the course of diagnosis and management of cardiovascular diseases. This review summarizes current concepts in RRI interpretation against the cardiovascular pathologies, focusing on the vascular damage association with regard to the complex nature of RRI value variability. Currently, RRI measured in intrarenal segmental arteries is a well-known marker of renal vascular and interstitial damage, corresponding to an increased total cardiovascular risk.

**Conclusions:** RRI has been shown to be a marker of renal and extrarenal organ damage in arterial hypertension. Several studies indicate that this index may in part reflect systemic vascular stiffness and entail a worse cardiovascular prognosis. On the basis of these results, the evaluation of RRI should be used to complement other signs of target organ damage in the assessment and management of hypertensive patients. Therefore under specific conditions, RRI could be considered as a renal vascular damage index.

**Key words:** Renal Resistive Index, hypertension, cardiovascular risk, vascular damage.

## Indicele de rezistență renal, ca marker complex al leziunilor subclinice de organ la pacienții hipertensivi

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă o importantă problemă de sanătate publică, fiind cea mai frecventă boală cardiovasculară, cauză importantă de morbiditate și mortalitate în rândul populației adulte.

Mecanismele prin care se dezvoltă HTA sunt complexe și încă incomplet elucidate. Începând cu creșterea rezistenței

vasculare periferice datorată aterosclerozei și continuând cu glomeruloscleroza, afectarea capacității de excreție a sodiului, creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron și declinul activității pompelor de Na/K, HTA este o entitate interdisciplinară deschisă speculațiilor atât în ce privește mecanismele patogenice, cât și posibilitățile de tratament ce

decurg din acestea. Intervenția rinichiului în patogenia HTA este complexă și bidirecțională, el fiind responsabil de producerea hipertensiunii, dar și victimă a valorilor tensionale mari.

Indicele de rezistență renal (IRR) determinat prin intermediul ultrasonografiei Doppler renal este un instrument util în diagnosticul de rutină al afecțiunilor cardiovasculare. O analiză mai profundă a corelației acestui parametru cu afectarea subclinică de organ poate fi extrem de utilă în cuantificarea riscului cardiovascular total la pacienții hipertensivi [1].

Studierea particularităților clinico-hemodinamice și funcționale ale rinichilor utilizarea metodei Doppler renal, a relevat existența anumitor aspecte clinice și patofiziologice, a căror stabilire va contribui la diagnosticarea corectă și precoce a complicațiilor renale la pacienții cu HTA. Variabilitatea IRR, la pacienții hipertensivi, prezintă o utilitate practică majoră și un subiect important al cercetărilor științifice și a multiplexelor studii clinice, în pofida dificultăților de interpretare. Valorile IRR nu sunt specifice unei anumite patologii, dar în unele grupuri de pacienți, par a fi markerul perfect a modificărilor cardiovasculare și un predictor precoce al unui prognostic nefavorabil. IRR nu reflectă rezistența vasculară, dar este în strânsă corelație cu complianța locală și generală a patului vascular, care se modifică cu vârsta, în urma unor anumite patologii, și sub influența unor grupuri de preparate medicamentoase. Acest reviu analizează conceptele curente de interpretare a IRR în cadrul patologiilor cardiovasculare, în particular în cadrul HTA, concentrându-se asupra corelației strânse dintre leziunile vasculare și natura complexă a variabilității parametrului respectiv [2].

Astfel am ales în acest scop să analizăm particularitățile hemodinamicii renale prin evaluarea IRR la pacientul hipertensiv cu sau fără boală renală cronică, diabet zaharat, insuficiență renală, ateroscleroză marcată, sindrom metabolic și alte entități nozologice și factori de risc cardiovascular.

IRR este definit ca raportul diferenței dintre Viteza maximală sistolică și Viteza telediastolică, la Viteza maximală sistolică, obținute prin examenul Doppler duplex intrarenal (arterele segmentare sau interlobare). Valorile normale ale IRR variază în diapazonul 0,47-0,70, cu o diferență între cei doi rinichi mai mică de 8% [3].

Inițial, IRR a fost propus de către L. Pourcelot [4] pentru definirea rezistenței vasculare în arterele periferice, fiind preconizat să aibă o utilitate înaltă în diagnosticul stenozei de arteră carotidă. Totuși studiile ulterioare au demonstrat utilitatea evaluării IRR, la arterele renale (segmentare), carotide, orbitale și uterine [5, 6].

La momentul actual, IRR determinat la arterele segmentare, este un marker al leziunilor vasculare și interstițiale pe larg acceptat, corespunzând unui risc cardiovascular total înalt [7-9].

Reproductibilitatea și repetitivitatea IRR, în majoritatea cazurilor sunt suficiente, sau chiar foarte bune, dar sunt dependente de operator, experiența și acuratețea acestuia fiind extrem de importante pentru obținerea datelor veridice [10]. În cazul personalului bine pregătit, variabilitatea intraobservațională variază între 2,01 și 5,1%, în timp ce variabilitatea interobservațională variază între 3,61 și 6,2% [8,

11, 12]. Diferențele intraobservațională și interobservațională în diapazonul între 0,02 și 0,04 au fost considerate nesemnificative.

Cu toate că un număr mare de studii demonstrează utilitatea cuantificării IRR pentru evaluarea patologiilor cardiovasculare, nu există un acord general cu privire la adevărata natură a variabilității acestuia.

Analizând lucrările în domeniul respectiv, putem deduce că, în condiții stabile, valorile IRR sunt influențate, în mare măsură, de vârstă, presiunea pulsului, și rigiditatea arterială, crescând progresiv corespunzător entităților nozologice concomitente (ex. diabet zaharat, sindrom metabolic, boala cronică renală) [7, 11-17].

Conform definiției, majorarea valorilor IRR este dependentă de creșterea tensiunii arteriale sistolice, și/sau reducerea tensiunii arteriale diastolice, și anume creșterea presiunii pulsului, care este echivalentă cu rigiditatea vasculară. Astfel, există o dependență strânsă a IR de vârstă și viteza undei pulsului, și deci indirect, de riscul cardiovascular.

Kawai T. și coat. [17] efectuând monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale la 88 pacienți hipertensivi, au determinat valori semnificativ mai înalte ale IRR la pacienții cu un "peak" sistolic matinal mai evident (32,5 mmHg), scăderea nocturnă a tensiunii arteriale nefiind corelată semnificativ cu valorile IRR. Într-un alt studiu, efectuat pe un lot de 143 pacienți hipertensivi, Kawai T. și coat. [18], au determinat corelația variabilității mari a tensiunii arteriale de la o vizită la alta, cu valori înalte ale IRR, astfel IRR s-a dovedit a fi un marker sensibil al variabilității tensiunii arteriale. Mai mult decât atât, într-un studiu în care au fost incluși 120 pacienți hipertensivi aceiași autori au demonstrat o corelație importantă între variabilitatea diurnă a tensiunii arteriale, indicele ambulator de rigiditate arterială și IRR. Într-un studiu efectuat pe 133 de pacienți hipertensivi Hashimoto J. și coat. [11], au determinat o corelație semnificativă a IRR cu viteza undei pulsului, presiunea pulsului și raportul albumină/creatinină. Elevarea IRR cu fiecare 0,1 unitate corelează cu creșterea de 5,4 ori a riscului ajustat pentru albuminurie. Corelația independentă a IRR cu afectarea de organ țintă, a fost relevată în studiile Florczak E. și coat. [12]. Acești autori au demonstrat pe un lot de 223 pacienți cu hipertensiune arterială esențială netratată și un grup de 95 indivizi sănătoși, corelația independentă a indicelui ambulator de rigiditate arterială și a indicelui de grosime intimă-medie cu IRR. Într-un studiu bazat pe 84 pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă Raff U. și coat. [20], au demonstrat că grupul de pacienți cu IRR - 0,7 a fost caracterizat prin valori semnificativ mai înalte ale vitezei undei pulsului, indicelui intimă medie carotidian și calcificării coronariene importante în comparație cu indivizii cu IRR normal.

Asocierea IRR cu semnele de afectare subclinică de organ la pacienții hipertensivi este mai evidentă în prezența insuficienței renale. Într-un grup de 279 pacienți diagnosticați cu hipertensiune arterială primară, Derchi L.E. și coat. [15], au depistat o reducere ușoară a funcției renale la 96 pacienți. Acești participanți ai studiului prezentau semne mai evidente de afectare de organ țintă, inclusiv indicele de masă al ven-

tricolului stâng majorat, indicele intimă-medie carotidian, tensiunea arterială sistolică, presiunea pulsului și valorile mai înalte ale IRR în comparație cu pacienții fără insuficiență renală. Pe lângă patologia renală, IRR era semnificativ dependent de vârstă și presiunea pulsului. Examinând 426 pacienți cu hipertensiune arterială esențială tratată medicamentos, Doi Y. și coaut. [21] au descoperit că grupul cu IRR înalt (barbați  $\geq 0,73$ , femei  $\geq 0,72$ ) și rata filtrării glomerulare – 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, aveau un risc mult mai înalt de evenimente cardiovasculare (insuficiență cardiacă congestivă non-fatală, accident vascular cerebral, infarct miocardic, disecție de aortă, insuficiență renală terminală ce necesită hemodializă regulată și deces), în comparație cu grupul cu IR jos (barbați – 0,62, femei – 0,67), și rata filtrării glomerulare  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pentru o perioadă de urmărire de 3 ani. Totuși prevalența înaltă a diabetului zaharat (28,9%) și a insuficienței renale cronice, în lotul de studiu, limitează aceste rezultate ca fiind pentru hipertensiune arterială esențială [21]. Într-un studiu recent [22], efectuat pe un lot de 288 pacienți diagnosticați cu hipertensiune arterială esențială, s-au depistat valori mai înalte ale IRR la pacienții cu afectare subclinică de organ (îngroșarea peretelui carotidian, hipertrofie de ventricul stâng, albuminurie), aceste valori crescând odată cu numărul organelor implicate.

Într-un studiu clinic prospectiv deschis ce a inclus un lot de 279 pacienți hipertensivi, valorile medii ale IRR în lotul cu insuficiență renală cronică au fost semnificativ mai mari decât în lotul cu funcție renală normală, traducând alterarea hemodinamicii renale chiar și la pacientul cu grade mici de insuficiență renală cronică. În plus, valorile semnificativ mai mari ale colesterolului și trigliceridelor în rândul pacienților cu boală renală cronică și implicit cu IRR semnificativ mai mari, pot trăda modificări aterosclerotice încă subclinice, cu un impact destul de important asupra microvascularizației renale [23].

Totuși în unul din studii, controlul strict al tensiunii arteriale, a fost însoțit de ameliorarea reactivității vasculare renale, determinată prin evaluarea în dinamică a IRR după administrarea tab. Captopril, sugerând regresia leziunilor vasculare [24]. Aceste studii demonstrează corelația strânsă între IRR și markerii de leziune cardiovasculară la pacienții hipertensivi.

După cum s-a dovedit, posibilitățile utilizării Doppler-ului renal în diagnosticul leziunilor cardiovasculare, sunt mai mari decât se părea inițial. Într-o meta-analiză publicată de Ennezat V.P. [25], bazată pe un grup de pacienți hipertensivi cu fracția de ejeție păstrată, valori semnificativ mai înalte ale IRR s-au depistat la pacienții cu semne clinice și ecocardiografice de insuficiență cardiacă, chiar și după ajustarea conform funcției renale, tensiunii arteriale și agenților antihipertensivi utilizați. Valorile înalte ale IRR au avut o corelație semnificativă cu insuficiența cardiacă, și au fost predictorii independenți ai unui prognostic nefavorabil la acești pacienți. Bazându-se pe aceste observații, autorii au demonstrat o dependență importantă a IRR de leziunile vasculare induse de insuficiența cardiacă, și o valoare predictivă importantă a acestui indice. Cu toate acestea, acest studiu nu este într-atât de surprinzător, deoarece,

anterior, Tedesco M.A și coaut. [16], într-un studiu efectuat pe 566 de pacienți hipertensivi, cu funcția renală păstrată, au demonstrat că vârsta, presiunea pulsului, indicele de masă al ventriculului stâng și grosimea peretelui carotidian (indicele intimă-medie), modifică semnificativ și independent, valorile IRR. În acest studiu IR nu a corelat cu funcția renală.

Deși se pare că IRR este influențat de o multitudine de factori fiziologici [37] cum ar fi complianța vasculară, presiunea pulsului, alura ventriculară, vârsta și fluxul sanguin renal, ca și de factori patologici printre care presiunea interstițială, presiunea ureterală și intraabdominală, totuși coroborarea datelor obținute în urma măsurării acestui indice cu alți parametri biomorali aduce date prețioase privind hemodinamica renală a pacientului hipertensiv cu eventuală apreciere a evoluției în timp a funcției renale și a răspunsului la tratamentul antihipertensiv.

În ultimul timp, se acumulează tot mai multe date conform cărora creșterea valorilor IRR, nu reflectă doar modificările perfuziei renale, dar are o corelație strânsă cu hemodinamica sistemică și cu prezența aterosclerozei subclinice, și deci poate furniza informații utile despre prognosticul pacienților cu patologie cardiovasculară. În baza acestor date determinarea IRR este utilizată în evaluarea și managementul pacienților cu factori de risc cardiovascular [26].

Datele disponibile cu privire la valoarea predictivă IRR asupra mortalității generale sunt foarte neomogene. Heine G.H. și coaut. [7] au raportat o asociere independentă a IRR cu scorul Framingham, indicele intimă medie și presiunea pulsului. Mai mult decât atât, într-un studiu populațional efectuat pe 566 pacienți hipertensivi, IRR a fost asociat independent de vârstă, indicele intimă medie, indicele de masă al ventriculului stâng și tensiunea pulsului [16].

Cu toate că IRR corelează cu rata filtrării glomerulare la pacienții hipertensivi și ambii indici sunt asociați cu risc cardiovascular și mortalitate mai mari, în cazul prezenței insuficienței renale ușoare și/sau solicitării cardiovasculare excesive ce nu corespunde funcției renale, IRR se dovedește a fi superior în evaluarea riscului cardiovascular [7, 27].

Există, de asemenea, și studii care încearcă să găsească aplicabilitate determinării IRR în artera renală la pacienții normotensivi cu părinți hipertensivi în detectarea precoce a alterării hemodinamicii renale, despre care se consideră că ar fi o anomalitate moștenită în legătură cu dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii arteriale [36].

Date fiind corelațiile obținute, o idee interesantă ar fi introducerea în protocolul de evaluare a pacientului hipertensiv a determinării IRR ca marker al afectării organelor țintă și pentru cuantificarea injuriei renale, acesta putând da informații atât despre prezența leziunilor vasculare cu răsunet pe hemodinamica renală, cât și despre afecțiunile tubulointerstițiale, și putând evalua prognosticul afectării renale și răspunsul la un tratament ulterior. Astfel, IRR ar putea deveni pe viitor un instrument important folosit în nefroprotecția din cadrul tratamentului antihipertensiv [23].

S-a demonstrat valoarea diagnostică a Dopplerografiei vaselor renale în realizarea unui algoritm bine documentat

de apreciere a perfuziei renale la pacienții cu patologie cardiovasculară.

Valorile înalte ale IR s-au considerat indici predictorii importanți ai hemodinamicii renale compromise la pacienții cu HTA, sindrom metabolic și insuficiență cardiacă.

Analiza corelațională dintre parametrii hemodinamici, clinici, paraclinici studiați, a relevat asocierea disfuncției endoteliale, cu tulburările hemodinamicii renale și creșterea activității factorilor de risc cardiovascular la pacienții hipertensivi.

### Concluzii

Ecografia Doppler a dobândit un rol important în diagnosticarea non-invazivă a diferitelor afecțiuni renale. În bolile de parenchim renal veridicitatea diagnosticului Doppler este încă amplu dezbătută, însă studii recente au demonstrat că parametrii ultrasonografiei Doppler, și în special IRR, se corelează cu afecțiunile tubulointerstițiale și leziunile vasculare, putând evalua prognosticul afectării renale [28-31], și, de asemenea, se asociază cu afectarea organelor țintă în cadrul hipertensiunii arteriale [32-35].

Această metodă paraclinică abordată multidisciplinar este binevenită în structurarea unui diagnostic precoce al impactului renal a hipertensiunii arteriale.

IRR corelează semnificativ cu afectarea subclinică de organ. Multiplele studii au demonstrat că determinarea IRR la pacienții cu albuminurie ușoară, este foarte utilă pentru screening-ul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă, valorile IRR fiind corelate independent cu grosimea intimă-medie la pacienții hipertensivi și la cei cu sindrom metabolic. Aceste rezultate sugerează faptul că rezistența vasculară renală evaluată prin intermediul IRR reflectă gradul de încărcătură aterosclerotică generală și IRR poate fi un marker util pentru determinarea și cuantificarea afecțiunilor aterosclerotice în conformitate cu factorii de risc precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia și sindromul metabolic.

Valorile IRR nu sunt specifice unei anumite patologii, dar în grupuri selectate de pacienți, acestea pot fi folosite ca marker al leziunilor cardiovasculare și predictor al pierderii rapide a funcției renale și chiar al mortalității generale. În dependență de grupurile de pacienți investigați, IRR este strâns corelat cu markerii leziunilor subclinice de organ la pacienții cu boli cardiovasculare și diabet zaharat (indicele intimă medie, presiunea pulsului, viteza undei pulsului, albuminuria).

Datele expuse mai sus, sugerează importanța majoră a IRR ca factor predictor al mortalității din cauze cardiovasculare.

Conform multiplelor studii, IRR este un instrument util pentru monitorizarea statutului leziunilor de organ țintă, în cadrul hipertensiunii arteriale, independent de prezența insuficienței renale cronice ușoare sau moderate. Deci, în anumite condiții, IRR poate fi considerat ca marker complex al leziunilor subclinice de organ la pacienții hipertensivi.

IRR este un marker a afectării aterosclerotice și hipertensive de organ țintă, atât la nivel renal cât și sistemic, fiind un predictor al prognosticului cardiovascular și renal și având

implicații terapeutice în managementul pacienților hipertensivi [38].

### References

- Kaplan Mark S, Huguette Nathalie, Feeny David H, et al. Self-reported hypertension prevalence and income among older adults in Canada and the United States. *Social Science & Medicine*. 2010;70:844-849.
- Darmon M, Schnell D, Zeni F. Doppler-based renal resistive index: a comprehensive review. In: Vincent JL (ed) Yearbook of intensive care and emergency medicine. Heidelberg: Springer, 2010;331-338.
- Basturk T, Akcay M, Albayrak R, et al. Correlation between the resistive index values of renal and orbital arteries. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35:332-339.
- Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler examinations transcutane. In: Peronneau P. (ed) Velocimetrie ultrasonore Doppler. Inserm, Paris, 2008;213-2173. Ohta Y, Fujii K, Ibayashi S, et al. Renal and carotid vascular resistance assessed with Doppler sonography. *J Clin Ultrasound*. 1971;36:85-90.
- Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, et al. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. *J Ultrasound Med*. 1991;10:189-194.
- Ike R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:603-609.
- Heine GH, Reichart B, Ulrich C, et al. Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:163-170.
- Boddi M, Sacchi S, Lammel RM, et al. Age-related and vasomotor stimuli-induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. *Am J Hypertens*. 1996;9:461-466.
- Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, et al. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care*. 2012;16:R165. doi:10.1186/cc11517
- Giovagnorio F, Ballesio L. A statistical evaluation of the variability in the measurements of the resistive index in kidney transplantation. *Radiol Med*. 2000;99:174-176.
- Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension*. 2011;58:839-846.
- Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, et al. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never-treated essential hypertension. *Blood Press*. 2009;18:55-61.
- Akgul A, Sasak G, Basaran C, et al. Relationship of renal resistive index and cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009;41:2835-2837.
- Kawai T, Kamide K, Onishi M, et al. Relationship between renal hemodynamic status and aging in patients without diabetes evaluated by renal Doppler ultrasonography. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16:786-791.
- Derchi LE, Leoncini G, Parodi D, et al. Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:966-971.
- Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, et al. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21:291-296.
- Kawai T, Kamide K, Onishi M, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3256-3262.
- Kawai T, Ohishi M, Kamide K, et al. The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertens Res*. 2012;35:239-243.
- Kawai T, Ohishi M, Kamide K, et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res*. 2012. doi:10.1038/hr.2012.162
- Raff U, Schmidt BM, Schwab J, et al. Renal resistive index in addition to low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2010;28:608-614.
- Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardio-

- vascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012;60:770-777.
22. Heine GH, Rogacev KS, Fliser D, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2013;61:e22.
  23. Lupuşoru M. The place of the renal resistive index in evaluation of elderly hypertension. *Medical Practice*. 2013;VIII:1(29):14.
  24. Lubas A, Zelichowski G, Pro'chnicka A, et al. Renal vascular response to angiotensin II inhibition in intensive antihypertensive treatment of essential hypertension. *Arch Med Sci*. 2010;6:533-538.
  25. Ennezat PV, Mare'chaux S, Six-Carpentier M, et al. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3908-3913.
  26. Martens FM, van der Graaf Y, Dijk JM, et al. Carotid arterial stiffness is marginally higher in the metabolic syndrome and markedly higher in type 2 diabetes mellitus in patients with manifestations of arterial disease. *Atherosclerosis*. 2008;197:646-653.
  27. Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, et al. Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg*. 2009;49:148-155.
  28. Toshihiro Sugiura, Akira Wada. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(9):2780-2785.
  29. Boddi M, Cecioni I, Poggesi L, et al. Renale resistive index early detects chronic tubulointerstitial nephropathy in normo- and hypertensive patients. *American Journal of Nephrology*. 2006;26:16-21.
  30. Sugiura T, Nakamori A, Wada A, et al. Evaluation of tubulointerstitial injury by Doppler ultrasonography in glomerular disease. *Clinical Nephrology*. 2004;61:119-126.
  31. Ikei R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *American Journal of Kidney Disease*. 2005;46:603-609.
  32. Yohei Doi, Yoshio Iwashima, Fumiki Yoshihara, et al. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2012;25:1292-1298.
  33. Daghini E, Bruno RM, Landini L, et al. Dynamic evaluation of renal resistive index in the assessment of early vascular kidney damage in patients with first diagnosis of hypertension of type 2 diabetes. *American Journal of Hypertension*. 2010;28:155-156.
  34. Raff U, Schmidt BM, Schwab J, et al. Renal resistive index in addition with low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2010;28:608-614.
  35. Iwashima Y, Horio T, Suzuky Y, et al. Impact of concomitant diabetes and chronic kidney disease on preload-induced changes in left ventricular diastolic filling in hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2011;29:144-153.
  36. Textor SC, Turner ST. Renal vascular response to sodium loading in sons of hypertensive parents. <http://hyper.ahajournals.org>, downloaded on 19 July 2011.
  37. Iwashima Y, Yanase M, Horio T, et al. Effect of pulsatile left ventricular assist system implantation on Doppler measurements of renal hemodynamics in patients with advanced heart failure. *Artificial organs*. 2012;36:353-358.
  38. Viazzi Francesca, Leoncini Giovanna, Derchi Lorenzo E, et al. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *Journal of Hypertension*. 2014;32:149-153.

## Refractive therapy: history and perspectives

R. M. Bilba

Department of Ophthalmology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: rodica\_bilba@yahoo.com. Manuscript received May 24, 2014, accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** Myopia has been labeled as one of the most commonly encountered ocular disorders and its prevalence is increasing worldwide. The percentage of myopia varies from country to country starting from 25% in the United States to 90% in Asian countries. This has caused a massive concern, which raised great interest in methods of treatment and prevention of myopia, one of which is orthokeratology. Over more than two decades, orthokeratology had no widespread acceptance, partly because of the scientific community argued that the use of hard PolyMethylMethAcrylate lenses increase the risk of central cornea impairment. Optometry and Ophthalmology did not accept the method as from lack of clinical evidence that orthokeratology does not interfere with the structure and function of the cornea. The fact that only orthokeratology was able to evolve, demonstrate and monitor corneal topographic changes, limited the number of cases for the purpose of scientific study. But the advent of corneal topography allowed a more scientific approach to this procedure.

**Conclusions:** The mechanism of refractive therapy to halt the progression of myopia is based on the formation of a bifocal optical zone that transforms the hyperopic defocus into a weak myopic one. According to statistics significant risk of developing microbial keratitis when wearing rigid gas-permeable lens is 4 times lower than in the case of soft lenses and 20 times smaller than soft lenses for extended wear. Patients who have undergone orthokeratological correction presented neither at near nor at distance vision impairment, had no diurnal fluctuations of visual acuity or habitual activity limitation, which shows a positive impact of therapy on quality of life.

**Key words:** acquired myopia, refractive therapy, orthokeratology.

## Terapia refractivă: istoric și perspectivă

### Introducere

Miopia a fost etichetată ca fiind una dintre cele mai des întâlnite tulburări oculare, incidența și prevalența ei fiind în creștere în întreaga lume. Procentajul miopiei variază de la 25% în Statele Unite, până la 90% în țările asiatice. Acest

fenomen a provocat o îngrijorare masivă, care a trezit un interes deosebit pentru varietatea de metode de tratament și profilaxie a miopiei cum ar fi ortokeratologia.

Conform Dicționarului Medical PDR (*Physicians' Desk Reference*), ortokeratologia este o metodă de modelare a

corneei cu ajutorul lentilelor de contact speciale în scopul îmbunătățirii vederii fără o altă corecție. Procesul implică aplicarea, conform unui program, a lentilelor de „modelare” în scopul remodelării sistematice și previzibile a suprafeței corneei pentru a reduce temporar refracția miopică.

Acest procedeu de purtare a lentilelor în timpul somnului oferă un rezultat previzibil rapid, în comparație cu încercările practice ale ortokeratologiei timpurii din anii 80, în care se utilizau lentile de contact rigide mai plate. Modelele de lentile moderne cu 3, 4, 5 și 6 zone, purtate în timpul somnului, măresc viteza de corecție și reduc timpul procesului de diminuare a miopiei. Utilizând aceste tehnici, un pacient selectat adecvat se poate bucura pe parcursul întregii zile de o acuitate excelentă a vederii fără a efectua altă corecție.

În zilele noastre, au apărut alte denumiri pentru metodele ortokeratologice mai moderne: ortokeratologia accelerată (AOK-*Advanced Orthokeratology*), Terapia Refractivă Corneeană (CRT Corneal Refractive Therapy) etc.

Sub o formă sau alta, ortokeratologia își are începutul în anii '60, în SUA. George Jessen a fost primul care a încercat să corecteze miopia, utilizând lentile rigide de contact printr-o metodă, pe care a numit-o „*Ortofocus*”. Ziff, May, Grant, Fontana, Tabb, Carter și Kern sunt nume remarcabile printre cercetătorii din etapa timpurie, care au promovat corecția ortokeratologică. O mare parte din acest studiu al ortokeratologiei a rezultat din cercetările executate de Robert Morison, în 1956.

Pe parcursul a mai mult de două decenii, ortokeratologia nu a beneficiat de o acceptare răspândită, parțial datorită comunității științifice care susținea că utilizarea lentilelor dure PMMA (*polymethylmethacrylat*) crește riscul de alterare a corneei centrale. Optometria și oftalmologia nu au acceptat metoda ca una evidentă în lipsa dovezilor clinice, deoarece această metodă nu interferează cu structura și funcția corneei. Faptul că numai keratometria era capabilă să evalueze, să demonstreze și să monitorizeze modificările topografice ale corneei, a limitat numărul de cazuri de corecție cu scop de studiu științific. Din acest motiv, ortokeratologia a fost clasificată ca o știință speculativă. Dar apariția topografiei corneene a permis o abordare științifică bazată pe dovezi incontestabile a acestei proceduri.

Un alt motiv în eșecul inițial al metodei s-a datorat utilizării lentilelor PMMA. Datorită efectelor secundare (edem, hipoxia corneei) în cazul aplicării lentilelor PMMA, tratamentul ortokeratologic inițial se efectua numai pe parcursul zilei. Același principiu este valabil și astăzi în ceea ce privește utilizarea lentilelor ortokeratologice cu permeabilitate medie sau redusă de oxigen. La fel ca și lentilele PMMA, lentilele confecționate din aceste materiale nu sunt optime pentru a fi purtate în timpul somnului. Apariția materialelor cu grad înalt de permeabilitate permite utilizarea lentilelor de modelare în timpul nopții în schimbul utilizării acestora în timpul zilei. Aceasta permite o adaptare ușoară și rapidă a pacientului.

Lentilele ortokeratologice timpurii erau convențional proiectate mai plate la periferii decât pe centru deoarece, deseori, se decentrau mișcându-se în sus sau în jos. Aceasta cauza deformarea corneei și sporea astigmatismul. Studiile clinice

efectuate în timpul tratamentului cu lentile ortokeratologice timpurii au arătat o diminuare a miopiei de la 0,30D până la 1,52D la subiecții cu 2,50-4,00D de miopie. Timpul necesar pentru atingerea acestor rezultate a fost aproximativ de la trei până la 10 luni. Lentilele ortokeratologice timpurii plate, de asemenea, corijau astigmatismul până la 0,80D.

A doua generație a lentilelor ortokeratologice a abordat problema gradului de reducere a miopiei și ar fi putut realiza și controlul acesteia. Pionerul în domeniu Nick Stoyan, a patentat modele de lentile, utilizând configurația curbei inverse (curbura de bază mai plată decât corneea centrală, iar a doua curbura a corneei avea un unghi mai mare), în special pentru tratamentul ortokeratologic.

Personalități cum ar fi doctorul Sami El Hage (primul care a utilizat topografia de ajustare a lentilelor ortokeratologice); doctorul Tom Reim, care individual și separat a obținut prototipuri de lentile asferice și prototipul lentilelor ortokeratologice sferice cu 4 zone) și Al Blackburn au fost inițiatorii unei noi ere a lentilelor ortokeratologice.

Lentilele ortokeratologice cu 3, 4, 5 zone au un efect mai controlat și mai puternic de aplatizare a corneei. Utilizarea acestui model, de asemenea, a scurtat timpul de reducere a gradului de miopie, în comparație cu lentilele de contact rigide obișnuite. Aceste modele moderne de lentile de corecție permit reducerea rapidă a gradului de miopie. Performanța ce lua 9-12 luni în anii '60, poate fi atinsă în prezent pe parcursul a 30 zile. Aproximativ 70-80% dintre pacienții supuși tratamentului ortokeratologic ating nivelul de reducere a miopiei, pe care și-l propun, prin intermediul unei singure perechi de lentile corectoare, pe când procesul timpuriu impunea utilizarea a 8 și mai multe perechi de lentile rigide.

Lentilele ortokeratologice moderne cu trei zone au fost implementate de Roger Tabb, Jim Day (Fargo™), Donald Haris și Nick Stoyan (Contex OK®). Lentilele ortokeratologice cu patru zone au fost introduse de Sami El Hage (CKR), Tom Reim (Dreimlens®/DreamLens™), Euclid (Emerald™), Don Noack și John Mountford (BE Retainer™), Rinehart-Reeves, Paragon CRT® și alții.

Prima permisiune de a aplica ortokeratologia în timpul nopții a fost obținută de Paragon Vision Sciences.

Design-ul divergent cu 3 curburi a fost ajustat cu 1,50-4,00 dioptrii mai plat decât cea mai plată curbura corneeană. Lentilele oferă 1,00-2,00 mm de mișcare la clipire.

Curbura de bază – zona optică sau zona de tratament a lentilei corectoare aplică o presiune asupra stratului subțire al filmului lacrimal, care se află între lentila ortokeratologică și suprafața corneeană. Teoretic, această forță a filmului lacrimal cauzează o presiune asupra celulelor epiteliale apicale și, posibil, le face să se miște spre periferie. Acest proces de remodelare crează o scădere a înălțimii sagitale a corneei și face ca aceasta să devină mai sferică și mai plată, astfel reducând sau eliminând necesitatea corecției miopice. O anumită parte a epitelului este îndreptată spre periferie.

Curbura de bază este cu 0,30-1,40 mm mai plată decât cea mai aplatizată curbura a corneei (“K” plat). Diametrul zonei optice poate varia de la 6,0-8,0 mm. În cele mai multe cazuri este utilizat un diametru al zonei optice de 6,0-6,5 mm.



A doua este curbura inversă a lentilei ortokeratologice, ea fiind mai abruptă cu 3,00-5,00 dioptrii decât raza curburii de bază. Lățimea acestei curburi variază de la 0,6 mm-1,00 mm. Această curbură formează un rezervuar, unde excesul de lacrimi și celule corneene pot să se adune.

Curbura de ajustare (cunoscută și sub numele de curbura de aliniere) este, de fapt, cea care permite lentilei să se centreze și să se poziționeze corect pe ochi. Ea se calculează așa încât să fie aliniată (paralelă) cu mijlocul corneei periferice. Raza curburii de ajustare este puțin mai abruptă decât în cazul lentilelor convenționale GP, provocând o deviere a marginii acesteia de 60-70 micrometri (0,06 mm-0,07 mm). Devierea marginilor la lentilele GP este, de obicei, de 80-120 micrometri (0,08-0,12 mm). Scopul curburii de aliniere în cazul lentilelor ortokeratologice este același ca și la lentilele GP, de a permite fluidului lacrimal să circule sub lentilă, facilitând înlăturarea acestora, cât și înlăturarea reziduurilor de sub lentile. Toți acești parametri pot fi manipulați individual pentru a atinge o ajustare optimală a lentilei de corecție și un efect de reducere a gradului de miopie (fig. 1).

Structura specială a acestor lentile oferă o acuitate vizuală optimă pe un timp îndelungat (24 de ore și mai mult), fără orice altă corecție, ca rezultat al aplicării lor pe globii oculari pentru 6-8 ore, în timpul nopții. Bolnavii au fost instruiți despre metoda corectă de aplicare, înlăturare, îngrijire și păstrare a lentilelor (fig. 2).

Ațiunea lentilelor ortokeratologice asupra corneei constituie un subiect al multiplelor cercetări științifice, în ultimii ani. Nu există nicio îndoială că modificarea suprafeței anterioare a corneei are loc în timpul ortokeratologiei. Întrebarea este, care e mecanismul de acțiune?

Swarbrick și co. au analizat grosimea epitelului, atât la nivel central cât și periferic, la 11 ochi (șase subiecți). Aceștia au fost dotați cu lentile revers-geometrice Contex pentru purtare de zi, timp de 1 lună. În acea perioadă a avut loc o reducere medie a miopiei de  $1,71 \pm 0,59D$ . Evaluarea grosimii epiteliale au arătat o subțiere a corneei centrale de 8  $\mu m$ . Acest lucru a devenit statistic semnificativ în ziua a 28-a. A fost evidențiată îngroșarea corneei la periferie, dar modificările nu au fost statistic semnificative datorită variabilității inerente de date. Astfel, a fost dovedit că epitelul este subțiat central și îngroșat periferic. Subțierea epitelului pe centru a fost confirmată în studii clinice a ortokeratologiei nocturne. Relația dintre erorile de refracție potențiale în cazul ortokeratologiei și diametrul corneei aplatizate, este confirmat prin aplicarea formulei Munnelyn fiind utilizată în mod similar în chirurgia refractivă cu laser excimer. Apare o ipoteză că în cadrul aplicării ortokeratologiei are loc o schimbare a epitelului și anume compresia porțiunii centrale și expansiunea periferiei medii [1].

Aceasta a fost postulată de Caroline, susținând că în cazul în care grosimea maximă de țesut subțiat este de 20  $\mu m$  (această ipoteză presupune că numai epitelul central este subțiat) și zona de aplatizare este de 3,5 mm, atunci schimbarea maximală a refracției prezise este de 4,40D. Acest lucru pare să coreleze foarte bine cu experiența clinică a altor practicieni. Choo și Caroline au reușit să vizualizeze modificările celulelor

epiteliale în timpul ortokeratologiei. În tratamentul miopiei au găsit o scădere a straturilor de celule epiteliale pe centru și o creștere a straturilor de celule în periferia medie, la ochii de pisică. Pentru ortokeratologia hiperopică au depistat un efect invers (reducerea în periferia medie, o creștere pe centru). Aceasta sugerează o redistribuire a celulelor epiteliale ca efect de bază al ortokeratologiei, deși relevanța exactă a modificărilor corneei de pisică, la organismele umane în prezent, rămâne neclară. Jayakumar & Swarbrick au confirmat acest răspuns al epitelului pe termen scurt în ortokeratologie, dar ei de asemenea, au constatat că acest lucru este dependent de vârstă: comparând participanții de 5-16 ani cu un grup de 17-35 ani, precum și un grup de 36 de ani și mai mult, au stabilit cele mai mici schimbări epiteliale statistic semnificative în grupul de vârstă mai înaintată [1].

Deci, nu par să fie dubii că există schimbări epiteliale în timpul ortokeratologiei, dar esența acestor schimbări este încă necunoscută. Sunt două cele mai populare teorii: redistribuirea țesutului epitelial sau comprimarea acestuia. Potrivit autorilor, pare puțin probabil ca celulele epiteliale să aibă capacitatea de a debloca legătura strânsă cu alte celule pentru a se deplasa pe suprafața corneei, mai ales că modificările corneei par să aibă loc foarte curând după aplicarea lentilelor. Studiile realizate la Universitatea din New South Wales din Australia (Sridharan & Swarbrick, 2003) au demonstrat o aplatizare corneeană semnificativă ( $0,61 \pm 0,35D$ ;  $p = 0,014$ ) în termen de 10 minute de purtare a lentilelor.

Pare greu de crezut că celulele epiteliale sunt capabile să se redistribuie într-o perioadă scurtă de timp, și pe termen scurt. Efectul cel mai probabil, constă în compresiunea epitelului. După aceea, are loc redistribuirea celulelor epiteliale sau hiperplazia eventuală a celulelor epiteliale în periferia medie cu o reinnoire a celulelor în partea centrală.

S-a demonstrat că utilizarea lentilelor nu afectează microstructurile microvililor, microplicelor și desmozomilor (joncțiune intercelulară) [2] (fig. 3).

Unele studii au demonstrat, de asemenea, schimbări în stroma corneei [2, 3], care pot depinde de  $Dk/t$  (permeabilității pentru oxigen), a materialelor din care este confecționată lentila.

Ortokeratologia nu are efect semnificativ asupra formei corneei posterioare și adâncimii camerei anterioare [4, 5].

De asemenea, nu a fost demonstrat un efect semnificativ de scurtă durată sau de lungă durată asupra endoteliului cornean [2]. Conform datelor unor autori lentilele ortokeratologice nu au efect deteriorant asupra endoteliului cornean [6].

Efectul sumar al acestor modificări fine ale grosimii corneene duce la schimbări evidente a puterii optice corneene.

E bine cunoscut că hipoxia corneei duce la alipirea facilă a bacteriilor de epitelul cornean. Sub pleoapele închise, presiunea parțială a oxigenului este de trei ori mai mică. De aceea, problema de bază constă în inofensivitatea CRT și păstrarea unei corneee sănătoase prin permeabilitatea de oxigen a materialului, datorită căreia nu se va agrava hipoxia corneei.

Standardul de aur al permeabilității oxigenului, care exclude edemul corneei în condiții de pleoape închise este de  $125 \times 10^{-9}$ .

S-a constatat că o aderare intensă a bacteriilor la corneă, în

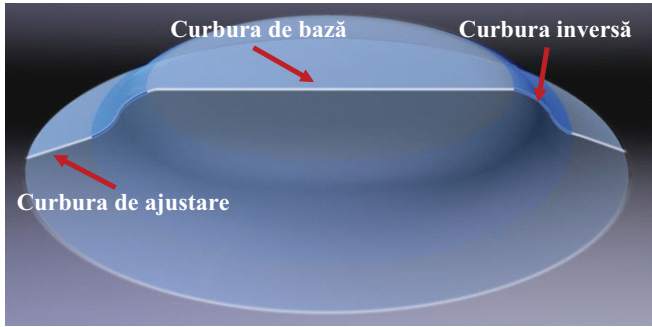
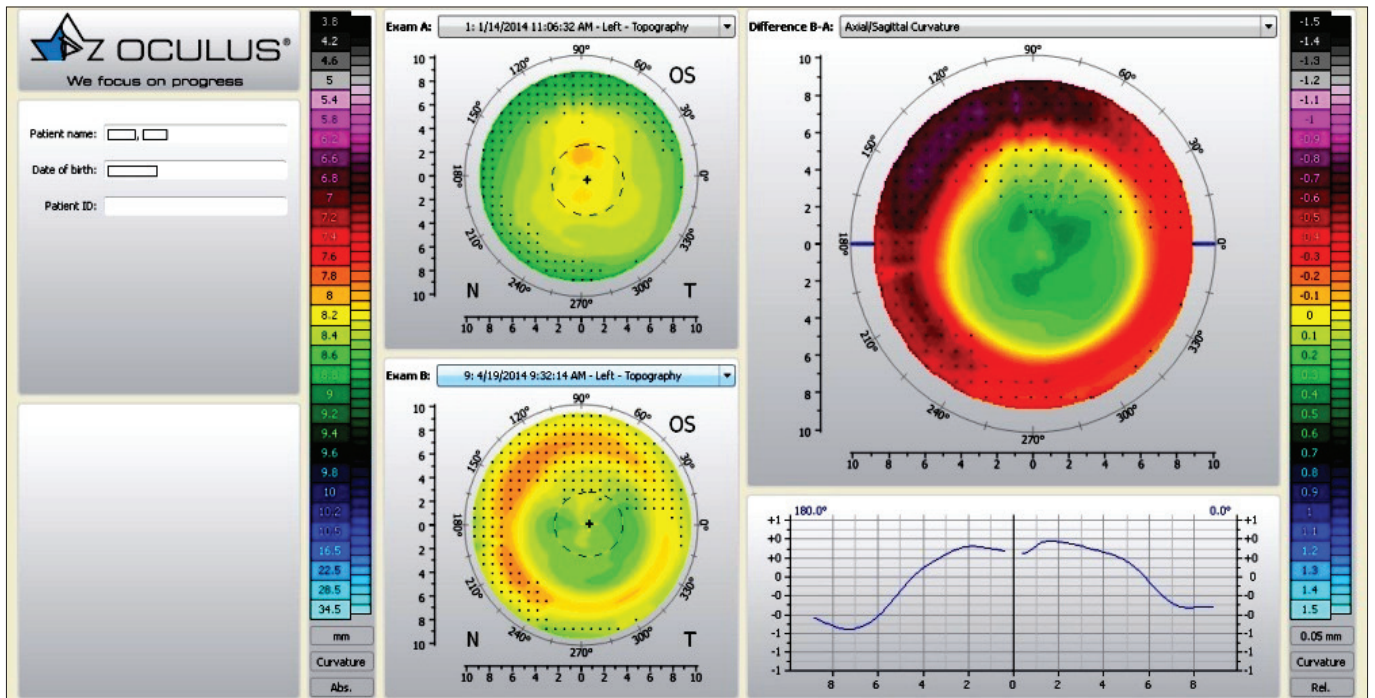


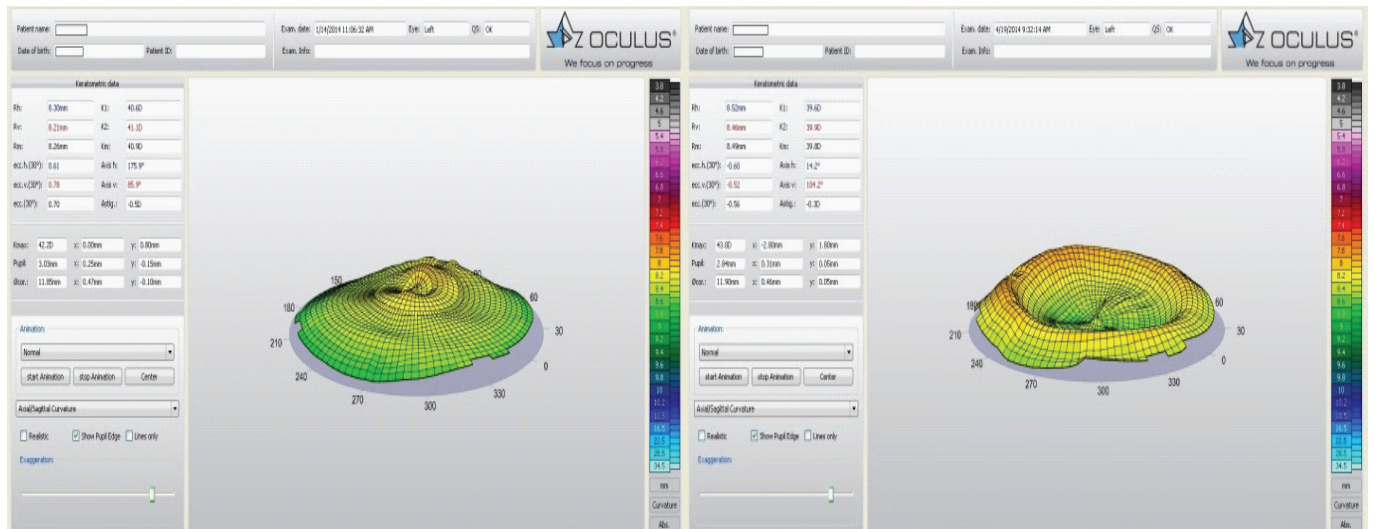
Fig. 1. Structura lentilelor ortokeratologice moderne.



Fig. 2. Lentilele de noapte Paragon CRT-100.



Plan sagital.



Imagine 3D.

Fig. 3. Keratotopograma corneei până și după aplicarea terapiei refractive.

cazul utilizării lentilelor cu permeabilitate înaltă de oxigen, nu este specifică. Plus la toate, lentilele de noapte permit corneei să rămână deschisă pe parcursul zilei, ceea ce constituie un mare plus în comparație cu lentilele silicon-hidrogel de zi.

Unele cercetări au demonstrat că infectarea cu *Pseudomonas* în cazul aplicării lentilelor ortokeratologice este accentuat mai scăzută decât în cazul celor silicon-hidrogel. Acest fapt se explică prin două cauze: absența hipoxiei și schimbul intens de lacrimă sub lentilă, care permite spălarea mecanică a produselor metabolismului și a debrisiului.

Conform datelor statistice, riscul de dezvoltare a cheratitei microbiene în cazul purtării lentilelor rigide gazpermeabile este de 4 ori mai mic decât în cazul lentilelor moi (corespunzător 0,01 și 0,039%) și de 20 ori mai mic comparativ cu lentilele moi pentru purtare prelungită.

Cercetarea în dinamică a stării epitelului cornean, a filmului lacrimal și endoteliului cornean de către Verjanskaia T. a demonstrat inofensivitatea aplicării lentilelor ortokeratologice [7].

În cercetările efectuate de către S. Bodrova, M. Zaraiscaia referitor la modificările corneene în cadrul aplicării terapiei refractive cu ajutorul microscopiei confocale și analizatorului proprietăților biomecanice corneene, s-au depistat modificări neesențiale în epiteliu și straturile superficiale ale stromei corneei, care nu duc la dereglări anatomo-funcționale clinic semnificative, prin urmare se consideră un tratament relativ inofensiv [8].

În unele studii cu privire la calitatea vieții, pacienții care au utilizat ortokeratologia nu au prezentat tulburări de claritate a vederii, în apropiere și la distanță, nu au prezentat fluctuații diurne ale AV sau limitarea activității habituale [9]. Cu toate acestea, pacienții cu miopie de grad înalt au prezentat halouri, ceea ce afectează claritatea vederii nocturne, și mai ales în cazul conducerii autoturismelor pe timp de noapte.

Un studiu efectuat în 2008, la 108 copii purtători de lentile ortokeratologice, a raportat aprecierea calității vieții ca fiind bună sau foarte bună în 90% cazuri [10].

Drept indicații pentru CRT sunt:

- ◆ înlăturarea dependenței de ochelari și de lentile de contact de zi;
- ◆ reținerea progresării miopiei;

- ◆ vârsta – de la 6 ani, până la - 40-50-60;
- ◆ miopie – până la «-» 6,0D;
- ◆ astigmatism – până la «-» 1,75D;
- ◆ cornee subțire – pacienții nepotriviți pentru LASIK;
- ◆ profesionale;
- ◆ modul de viață – sport, hobby;

Contraindicații pentru CRT:

- ◆ patologii ale corneei cu caracter inflamator sau distrofic;
- ◆ chertoconus sau chertatoglobus;
- ◆ abateri de la limitele normei ale curbării centrale corneene < 40,00 și > 50,00 D;
- ◆ astigmatism cornean > 1,75D - contraindicație relativă;
- ◆ rigiditate accentuată a pleoapei superioare;
- ◆ lagoftalm;
- ◆ patologii inflamatorii ale pleoapelor și conjunctivei;
- ◆ sindromul ochiului uscat;
- ◆ patologie concomitentă a globului ocular – cataractă, glaucom, uveită.

Cercetările clinice au demonstrat că sub acțiunea lentilelor ortokeratologice, pe suprafața anterioară a corneei, se formează o zonă optică bifocală, care permite o vedere bună în apropiere și la distanță fără efort major. În zona centrală, refracția este aproape de cea emetropă (miopia restantă, în medie, fiind egală cu  $-1,06 \pm 0,21D$ ), în zona paracentrală - în limitele de 2,5 mm de la centrul pupilei în toate direcțiile, refracția corespunde miopiei în limitele de 2,5D pe contul modificării formei corneei și măririi puterii de refracție a zonelor paracentrale. Astfel, se modifică și așa numita refracție periferică: la toți pacienții purtători de lentile ortokeratologice, refracția în afara axei optice, de la 15 până la 20 grade de la centrul foveei, devine relativ miopică. Toate cele enumerate creează condiții optime pentru vedere, facilitează acomodarea, duc la activitate normală a aparatului de acomodare și, astfel, încetinesc progresarea miopiei. Aceasta se demonstrează prin cercetările ultrasonografice ale axei optice [11-16].

Conform ultimelor articole științifice, efectul de stabilizare a miopiei are loc datorită înlăturării defocalizării hipermetropice și formării celei relativ miopice [17, 18] (fig. 4).

Din datele prezentate în tabelul de mai sus se constată că cel mai benefic efect asupra gradientului anual de progresare,

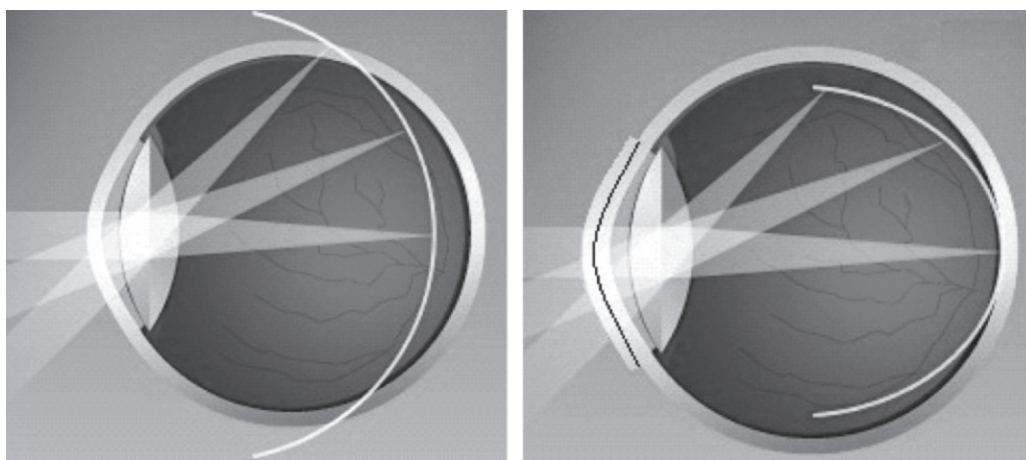


Fig. 4. Efectul de stabilizare a miopiei prin înlăturarea defocalizării hipermetropice.

Tabelul 1

## Evoluția valorilor axei antero-posterioare ca rezultat al diferitor metode de tratament

| Studiul (anul)                              | Vârsta pacienților | Lot de bază/lot control  | Creșterea medie a AAP în perioada de studiu | Diferența AAP între loturi |
|---|--------------------|--|---|----------------------------|
| <b>Tratament medicamentos</b>               |                    |  |   |                            |
| Chua et al. 32 (2006)<br>6-12 Atropine-0,02 | 6-12               | Atropină<br>Placebo  | -0,02 mm în 2 ani<br>0,38 mm în 2 ani       | 0,40 mm în<br>2 ani        |
| Siatkowski et al. 37<br>(2008)              | 8-12               | Pirezepină<br>Placebo  | 0,28 mm în 2 ani<br>0,40 mm în 2 ani        | 0,12 mm în<br>2 ani        |
| <b>Corecție optică</b>                      |                    |  |   |                            |
| Gwiazda et al. 47<br>(2003)                 | 6-11               | Lentile progresive<br>Corecție optică aeriană                                    | 0,64 mm în 3 ani<br>0,75 mm în 3 ani        | 0,11 mm în<br>3 ani        |
| Sankaridurg et al. 51<br>(2010)             | 6-16               | Trei feluri de ochelari speciali<br>Corecție optică aeriană simplă               | 0,31-0,36 mm pe an<br>0,38 mm pe an         | 0-0,05 mm<br>pe an         |
| Anstice et al. 52<br>(2011)                 | 11-14              | Lentile de contact de zi bifocale<br>Lentile de contact de zi moi uni-<br>focale | 0,11 mm în 10 luni<br>0,22 mm în 10 luni    | 0,11 mm în<br>10 luni      |
| <b>Ortokeratologie</b>                      |                    |  |   |                            |
| Cho et al. 53<br>(2005)                     | 7-12               | OK<br>Corecție optică<br>aeriană simplă  | 0,29 mm în 2 ani<br>0,54 mm în 2 ani        | 0,25 mm în<br>2 ani        |
| Tarutta et al. 57<br>(2008)                 | 9-16               | OK   | 0,07mm în 2 ani                             | -                          |
| Walline et al. 54<br>(2009)                 | 8-11               | OK<br>Lentile de contact de zi moi uni-<br>focale                                | 0,25 mm în 2 ani<br>0,57 mm în 2 ani        | 0,32 mm în<br>2 ani        |
| Toloraya et al. 58 (2010)                   | 7-18               | OK   | 0,23 mm în 3 ani                            | -                          |
| Kakita et al. 55<br>(2011)                  | 8-16               | OK<br>Corecție optică aeriană  | 0,39 mm în 2 ani<br>0,61 mm în 2 ani        | 0,22 mm în<br>2 ani        |
| Hiraoka T et al. 56<br>(2012)               | 8-12               | OK<br>Corecție optică aeriană  | 0,45 mm în 2 ani<br>0,71 mm în 2 ani        | 0,26 mm în<br>2 ani        |

conform axei antero-posterioare, l-a avut aplicarea îndelungată a atropinei [21]. Luând în considerație prezența multiplelor efecte adverse în administrarea îndelungată a atropinei, este rezonabil de a utiliza o metodă alternativă și cu eficiență similară pentru stoparea miopiei. Din datele prezentate, cea mai eficientă metodă la majoritatea autorilor este terapia refractivă (tab. 1) [19-29].

### Concluzii

Mecanismul terapiei refractive de stopare a progresării miopiei se bazează pe formarea unei zone optice bifocale, care transformă defocusul hipermetropic în unul slab miopic. Conform datelor statistice, riscul de dezvoltare a cheratitei microbiene în cazul purtării lentilelor rigide gaz-permeabile este de 4 ori mai mic decât în cazul lentilelor moi și de 20 ori mai mic comparativ cu lentilele moi pentru purtare îndelungată. Pacienții care au utilizat ortokeratologia nu au prezentat tulburări de claritate a vederii, ale vederii în apropiere și la distanță, nu au prezentat fluctuații diurne ale AV sau limitarea activității habituale, ceea ce arată o influență benefică a terapiei asupra calității vieții.

### References

1. Swarbrick HA, Wong G, O'Leary DJ. Corneal response to orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 1998;75(11):791-9.
2. Cheah PS, Norhani M, Bariah MA, et al. Histomorphometric profile of the corneal response to short-term reverse-geometry orthokeratology lens wear in primate corneas: A pilot study. *Cornea.* 2008;27:461-70.
3. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, et al. Epithelial, stromal, and corneal pachymetry changes during orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2009;86:E1006-14.
4. Chen D, Lam AK, Cho P. Posterior corneal curvature change and recovery after 6 months of overnight orthokeratology treatment. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2010;30:274-80.
5. Tsukiyama J, Miyamoto Y, Higaki S, et al. Changes in the anterior and posterior radii of the corneal curvature and anterior chamber depth by orthokeratology. *Eye Contact Lens.* 2008;34:17-20.
6. Xie PY, Chi H, Zhang Y, et al. Effects of wearing long-term Ortho-K contact lens on corneal thickness and corneal endothelium. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2007;43:680-3.
7. Verzhinskaya T. Vliyanie ortokeratologicheskikh linz na kliniko-funktsionalnye pokazateli glaz i techenie miopii [Influence of orthokeratologic lenses on the clinical and functional indices of the eyes and the evolution of myopia]. Autoabstract of doctor of medicine thesis. Moscow, 2006;23.
8. Bodrova SG, Zaraiskaia MM. Izmeneniya rogovitsy po dannym konfokalnoy mikroskopii i analizatora biomekhanicheskikh svoystv

- v rannie sroki posle nosheniya ortokeratologicheskikh linz [Changes of the cornea according to confocal microscopy and biomechanical parameters analyzer data in the precece periods after wearing orthokeratologic lenses]. In: Practical medicine. 2012;87.
9. Berntsen DA, Mitchell GL, Bar JT. The effect of overnight contact lens corneal reshaping on refractive error specific quality of life. *Optom vis sci.* 2006;83:354-9.
  10. Chan B, Cho P, Cheung SW. Orthokeratology practice in children in an university clinic in Hong Kong. *Clin Exp Optom.* 2008;91:453-60.
  11. Tarutta EP, Egorova TS, Aljaeva OO, et al. Oftalmoergonomicheskie i funktsionalnye pokazateli v otsenke effektivnosti ortokeratologicheskoy korrektsii miopii u detey i podrostkov [Oftalmoergonomic and functional indicators in assessing the effectiveness of orthokeratology correction of myopia in children and adolescents]. *Russian journal of ophthalmology.* 2012;3:6.
  12. Verzhanskaia TJu, Tarutta EP, Toloraia RR. IX syezd oftalmologov Rossii: tezisy dokl. Otdalennye rezultaty ortokeratologicheskoy korrektsii u detei i podrostkov [IXth congress of Russian ophthalmologists: Thesis. Long-term results of orthokeratology correction in children and adolescents]. Moscow, 2010;132.
  13. Tarutta EP, Verzhanskaia TJu. Vozmozhnye mekhanizmy tormoziaschego vliyaniya ortokeratologicheskikh linz na progressirovanie miopii [Possible mechanisms of the inhibitory effect of orthokeratology lenses on the progression of myopia]. *Russ. Ophthalmol Journ.* 2008;26-30.
  14. Verzhanskaia Ju, Tarutta EP, Toloraia RR. Vliyaniya ortokeratologicheskogo metoda na rost glaza i progressirovanie miopii u detey podrostkov [Influence on the growth method orthokeratology eyes and progression of myopia in children and adolescents]. IIIrd Russian National Ophthalmologic Forum. Moscow, 2010;831-6.
  15. Tarutta EP, Iomdina EN, Kvaracheliya NG, et al. Sposob issledovaniya perifericheskoy refraktsii glaza [Method of investigation of peripheral refraction]. Russian National Ophthalmic forum. Moscow, 2008;2:582-6.
  16. Kang P, Swarbrick H. Peripheral refraction in myopic children wearing orthokeratology and gas - permeable lenses. *Optom. Vis. Sci.* 2011;88(4):476-482.
  17. Mutti DO, Sholtz RI, Friedman NE, et al. Peripheral refraction and ocular shape in children. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2000;41:1022-1030.
  18. Queiros A, Gonzalez-Mejjome JM, Jorge J, et al. Peripheral refraction in Miopic Patients after Orthokeratology. *Optom Vis. Sci.* 2010;87(5):323-329.
  19. Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, et al. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1492-1500.
  20. Siatkowski RM, Cotter SA, Crockett RS, et al. Two-year multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *J AAPOS.* 2008;12:332-339.
  21. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology.* 2006;113:2285-2291.
  22. Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S, et al. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optom Vis Sci.* 2010;87:631-641.
  23. Anstice NS, Phillips JR. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology.* 2011;118:1152-1161.
  24. Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Cur Eye Res.* 2005;30:71-80.
  25. Walline JJ, Jones LA, Sinnott LT. Corneal reshaping and myopia progression. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1181-1185.
  26. Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:2170-2174.
  27. Takahiro Hiraoka, Tetsuhiko Kakita, Fumiki Okamoto, et al. Long-Term Effect of Overnight Orthokeratology on Axial Length Elongation in Childhood Myopia: A 5-Year Follow-Up Study. *IOVS;*2012;53(7).
  28. Tarutta EP, Verzhanskaia TJu. Vozmozhnye mekhanizmy tormozyaschego vliyaniya ortokeratologicheskikh linz na progressirovanie miopii [Possible mechanisms of the inhibitory effect of orthokeratology lenses on the progression of myopia]. *Russ. Ophthalmol Journ.* 2008;2:26-30.
  29. Toloraja RR. Issledovanie effektivnosti i bezopasnosti nochnyh ortokeratologicheskikh kontaktnyh linz v lechenii progressiruushhei blizorukosti [Efficacy and safety of night orthokeratology contact lenses in the treatment of progressive myopia]. Autoabstract. 2010;25.

## Correction of myopia using Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (LASIK)

I. A. Vrabii

Department of Ophthalmology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: ivrabii@gmail.com, manuscript received May 21, 2014, accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** The article provides an overview of current trends in refractive laser correction of myopia. Development of refractive laser correction is on the way to improve procedures for the production of thinner flaps. However, it is known that the formation of excessively thin flap can cause flap torn, buttonhole, while a thicker flap can significantly change the tectonic stability of the corneal thickness and also the predictability of thickness of the formed flap is important. Priority directions of refractive laser eye surgery are: identifying patients at risk for the possible development of corneal ectasia, holding correction with maximum preservation of corneal tissue, forming the widest zone of ablation, the optimal correction of refractive errors, and their predictability of clinical stability.

**Conclusion:** Summarizing the analytical review of modern methods of correction of myopia and astigmatism it should be noted that the technique with a thin flap Laser-Assisted in Situ Keratomileusis preserves natural balance of anatomical structures of the cornea, significantly reduces postoperative recovery period, reduces the incidence of complications, in some cases, provides an opportunity to reoperation in case of regression of refractive effect, thereby opening up new opportunities for the correction of myopia and astigmatism.

**Key words:** visual acuity, myopia, ablation, cornea flap, Laser-Assisted in Situ Keratomileusis.

### Introduction

The number of patients wishing to hold refractive laser correction is steadily increasing. Rate of growth is associated with the professional needs of patients, problems of rational optical correction. In recent decades, the greatest progress in the correction of myopia and astigmatism was achieved through the establishment and improvement of methods of refractive laser surgery, based on modeling of corneal tissue by its ablation with the excimer laser wavelength of 193 nm [1, 2]. Excimer laser interventions in our days are the leading trend in modern ophthalmology. Today, using an excimer laser with minimal impact on the eye it is possible to model the shape of the cornea, making its surface curvature with the parameters of refraction, which, combined with the geometry of the eye, will provide normal vision that will relieve the patient from having to use glasses or contact lenses [3]. Application of the excimer laser has helped reduce the invasiveness and increase the accuracy of impact on the structure of the cornea, allowing the use of excimer laser for astigmatism. Throughout the world LASIK (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis) surgery is considered the most secure technology with excellent functional results; the main advantage of the technology is not only high accuracy, but also predictable refractive effect and bactericidal effect of ultraviolet radiation. It is important to note that the bulk of the operated patients are young people of working age, so the demands on the results of the correction are continuously increasing [4, 5]. The priority areas in order to meet the increasing requirements are:

1. Careful preoperative assessment, aimed primarily to identify patients at risk for possible development of ectasia.
2. Formation of a minimal thickness of the corneal flap.
3. Conduct correction with maximum preservation of corneal stroma.
4. Formation of a wider ablation zone.
5. Optimal correction of refractive error, reaching the maximum corrected preoperative visual acuity.
6. Achieving predictable, clinically stable results.

Thinning of the cornea after LASIK changes corneal biomechanical properties, causing different strength response, which is characterized by a shift of anterior corneal layers, which may manifest in refractive effect regression, distortion of applanation IOP measurements and in rare cases (1:10 000) ectasia [6,7, 8, 9,10, 11]. Ectasia after LASIK procedure is described in the literature as depending largely on the predictability of the thickness of the corneal flap and residual stroma [12, 13, 14]. It is known that for the prevention of postoperative ectasia, minimum thickness of the residual corneal stroma should be 250 microns [6]. For more accurate calculations of residual corneal stroma a preoperative and intraoperative pachymetry of cornea is necessary [15]. Performing LASIK procedure in patients with thin corneas (less than 500 microns) is possible assuming there is a normal topographic data and the formation of a thin flap of the cornea.

Development of refractive laser correction is on the way to improve procedures for the production of thinner flaps

[16]. However, it is known that the formation of excessively thin flap can cause flap torn, buttonhole [17], while a thicker flap can significantly change the tectonic stability of the corneal thickness and also the predictability of thickness of the formed flap is important. According to the C. Roberts' theory, after the formation of the flap, there is a change of biomechanical properties of the cornea in which the crossed fibers of cornea shifted to the limb, and the central area of the cornea flattens. The result is the so-called «hyperopic shift» of the refraction [18]. When forming the corneal flaps of thickness to 130 microns of corneal curvature changes are minor and can be neglected in the calculations. It was also found that the relaxation of the corneal tissues depends on the thickness of corneal flap is formed and may be from 14-33% [19]. Obtaining various thickness flaps is associated with the head size of the keratome, the size of vacuum ring, corneal thickness, keratometry, refraction and age. Some authors attribute the changes in the thickness of the flap to vacuum pressure, the degree of sharpened blade length of cut (longer holding cutting leads to the formation of a thicker flap and larger cutting angle on the swine eye) [20]. It should be noted that the resulting thickness of the flap in one eye does not guarantee receipt of the same thickness of the flap on the other eye due to the fact that the variability of apparently identical parameters is very high [16].

Normally, the highest density of keratocytes is in the anterior stroma, about 40% higher than the density of cells in the middle and posterior stroma [21]. Consequently, conducting the correction in the surface layers of the stroma is more preferable since the cornea is biomechanically more durable. In this regard, considerable interest is the work of Michael Smolek, which showed that the collagen fibers in the front of the stroma have interlamellar bridging fibers, contributing to the preservation of structural integrity of the cornea [22, 23, 24]. These fibers ramify at different depths in front of the stroma that helps tie all front plate fibers together for structural support. Since the rear plate fibers run parallel to each other and in the deeper portions of the corneal stroma bridge fiber is less, this part of the cornea is more stable and more susceptible to mechanical stress.

It should be noted that the technology of surface effects – laser epithelial keratomileusis (LASIK), photorefractive keratectomy (PRK) [25] and epi-LASIK (the technique is basically an automatic LASIK without alcohol) slightly weaken the biomechanical properties of the cornea [25]. However, one drawback of these operations is the risk of subepithelial fibroplasia (SEF) of the cornea, accompanied by violation of its transparency in the ablation zone and regression of refractive effect. As a result of these interventions shell Bowman is destroyed (BO), taking part in the re-epithelialization of the cornea, but it is not able to regenerate. BO attached stromal collagen fibrils, which become part of the front stromal plates [26]. Also during PRK, LASIK and epi-LASIK the destruction of the basement membrane (BM) takes place, which is located anterior to Bowman's membrane. Lack of BM leads to ingrowth of epithelial cells in the anterior stroma and causes the formation of late epi-stromal fleur [27]. LASIK has distinct

advantages over surface ablation due to the rapid recovery of visual function, less regression refractive effect, the absence of postoperative haze (SEF), minimal risk of infection and the absence of pain and discomfort in the postoperative period [8, 10, 28, 2, 11] Shown, for example, that the results of LASIK are significantly more predictable in comparison with PRK. Thus, after LASIK, 8 out of 10 eyes can obtain emmetropia or refraction in the range of  $\pm 2$  diopters, and after PRK – only 3 out of 10 eyes [15]. An important feature of LASIK is that the epithelium, Bowman's layer, a significant portion of the nerve plexus and corneal nerves are preserved in the corneal hinge. Furthermore, the flap comprises Schwann cells that contribute to the process of restoring the nerves of the cornea. Regeneration comes from the edge to the center of the ablation zone [29].

While there are different types of procedures LASIK, such as standard, wavefront LASIK, IntraLase – Lasik they all stem from the invention of microkeratome and constantly evolving.

Currently one of the most promising technologies of optimized correction is aspheric personalized ablation, combining the advantages of both technologies excimer laser correction: the first is the implementation of individualized ablation that leads to the elimination of the initial higher-order aberrations of the eye. The second advantage is the preservation of the aspheric shape of the cornea, which is the prevention of postoperative induced spherical aberrations [30, 31, 32, 33, 34]. According to several authors, performance aspheric ablation in eyes with high myopia does not lead to the expected reduction of induction of spherical aberration and therefore the usefulness of it is not obvious. According to other authors perform once of customized corneal ablation is justified only if there is an initial high eye's HOA. Also, studies have determined that there is no dependence of values of higher-order aberrations on the degree of myopia; optimized ablation of the cornea does not lead to any significant increase in visual acuity compared with standard correction; when correcting high myopia according to standard and after LASIK optimized aspheric identical high value. It is also known, that customized aspheric ablation leads to greater consumption of corneal tissue during ablation compared to standard and tissue-preserving techniques. Performing of individualized aspherical ablation (technology Wavefront) is advisable in patients with mild to moderate myopia at the value of the fourth order spherical aberration more-0,05 microns irrespective of the initial level of higher order aberrations of the eye [35], as well as mild to moderate myopia power, combined with astigmatism. The IntraLase – Lasik technology also appeared in recent years, based on the formation of the corneal flap for infrared light beam (femto-second- is a quadrillion part of a second), just separating the tissue through a process called photo gap, when laser pulses separated tissue at the molecular level without heat transfer effects on the surrounding tissue [12]. At the core of photo gap lies induced laser optical decay, which ends when strictly focused ultra-short laser pulse duration (600-800 femtosek) produces plasma. Plasma expands with supersonic speed, gradually replacing the shock waves of the surrounding tissue. After cooling of the plasma chamber is formed bladder,

at the same time evaporates small piece of tissue (less than 1 micron), and the remaining bubble evacuated via endothelial pump or lifting the flap. Numerous studies have demonstrated an inflammatory response in the interface caused by the absorption of high-energy laser and a gas diffusion [36, 37, 38]. Increased hyper-reflexivity cornea revealed more than 25% of the formation of the flap. This leads to increased pain and delay vision recovery [Jean-Marc Ancel MD, Ocular Surgery News Europe Edition, September 2010]. Possibly lower energy exposure levels and improvement of femtosecond lasers will lead to a less pronounced inflammatory infiltration along the incision [39]. In addition, existing today femtosecond lasers do not allow to accurately predict the thickness of the flaps. Initial data on the use of femtosecond laser (Intra-Lase FS) in clinical practice have been collected in the U.S.A. in May 2000, showed no postoperative complications [13, 40]. Later, however, there were reports of the appearance of sporadic cases of sudden increase sensitivity in patients 4-6 weeks after IntraLase – Lasik. This syndrome was named - transient light sensitivity syndrome (TLSS). Such patients do not change visual acuity, no symptoms of inflammation in the cornea biomicroscopy. All patients have a good response to steroid topical therapy. Etiology of this syndrome is unknown, but studies showed the presence of activated keratocytes in the interface. Researchers believe that this inflammatory response may be associated with the spread of shock waves and the influence of high energy keratocytes and nerve endings in the formation of a flap with femtosecond laser [41].

No exact data on the possibility of reoperation after femtosecond laser (lift the corneal flap may be difficult due to less frequent flap surface, less smooth cut surface, the presence of peel tissue bridges makes lifting of flap more complicated and traumatic). The introduction of femtosecond lasers in clinical ophthalmological practice opened great prospects for the formation of ultra-thin, uniform, and most importantly, predictable thickness corneal flap, providing maximum safety and accuracy of refractive surgery. Currently, however, refractive surgeons are not ready to completely replace the mechanical microkeratome to femtosecond laser. Comparative analysis of clinical and functional parameters revealed no statistically significant differences between visual acuity and the residual component of refraction to patients in groups femtoLASIK and LASIK. Data, obtained using the analytical biomechanical properties of the eye, show equivalent negative impact of both methods on the biomechanical properties of the cornea. Femtosecond laser creates a thin, uniform corneal flap, in accordance with the specified parameters [42, 43]. Visual inspection of the vacuum and the individual selection of the parameters of a corneal flap with a femtosecond laser application significantly reduces but does not eliminate the risk of intraoperative complications [44]. Numerous studies have shown similar efficacy of femtosecond laser and mechanical keratome in the conduct of refractive laser correction [45, 38, 46]. Refractive results revealed no obvious advantages of IntraLASIK in comparison with LASIK, to 6-12 months after surgery, a statistically significant difference was not determined [47]. Should be noted that a new generation of

mechanical microkeratome, such as Moria One Use Plus, XP (Tehnolaz) and ML7 (MED-LOGICS) can get even thinner flaps (90-80 microns) using a blade CLB (-30 microns), whereas, the thickness of the flap, produced using IntraLase (AbbottMedicalOptics), – at least 110 microns. Using mechanical microkeratome is possible to form a smooth cut surface. Cavitation bubbles (remaining after the formation of the flap with femtosecond laser) in 10-20% of cases make it impossible to iris pattern recognition, which is necessary for the laser tracking system for the movement of the eye during surgery.

Application of modern excimer laser systems allows using standard methodology LASIK to correct refractive errors in most cases with maximum preservation of corneal tissue (residual stroma, which is necessary for the conservation of the biomechanical stability of the cornea and the prevention of iatrogenic ectasia, and save reserve for possible reintervention). However, there are certain categories of patients for whom to conduct standard technologies is not possible due to insufficient thickness of the cornea. For correcting refractive errors in these patients developed aspheric ablation technique to allow a thrifty cornea ablation. The essence of this method is that in the program for the calculation of operations on spherical ablation parameters of the operation optic zone are set, the radius at which the sphericity is retained in the central zone of the cornea (from 4.0 to 6.0 mm) and the size to which occurs the linear decrease in the refractive effect (0 to 1.0). It should be noted that it smaller size and the radius to which there is a decrease of sphericity, the smaller is the thickness of the removed layer of cornea, and the greater number of diopters can be corrected. This technology combines perfectly with the procedure of forming ultrafine corneal flap, resulting in significantly reduced risk of postoperative ectasia. In general, this technique allows extending the indications for surgery in high myopia combined with thin corneas, to achieve the highest possible functional outcome and quality of vision.

Optical zone – a zone of corneal ablation in which is predicted a complete correction of ametropia. The difference between the pupil diameter and the diameter of the optic zone leads to the type of halo effects disorders, reduction of the contrast sensitivity [48, 49, 50]. The impact of a wide pupil and a small optical zone on the retinal image has been proved theoretically and in practice by many authors [48, 51, 52, 53, 54, 55]. It was made possible to increase the optical zone of 6 mm in cases of medium and high degrees of myopia, with the introduction into practice a flying spot laser, and modern lasers around the optical zones form a transition zone connecting the ablated and not ablated zone of cornea. Fractional clearance (FC) was calculated by the formula (1.1):

$$FC = \frac{\text{programmed optical zone diameter (mm)}}{\text{(Scotopic) pupil diameter (mm)}} \quad (1.1)$$

If FC is less than 1, the optical zone of the pupil diameter is less and vice versa. Many studies show that not the pupil diameter, but the relation between the planned diameter of the optical zone and the diameter of the pupil in scotopic conditions must be taken into consideration before refrac-

tive laser correction. Creating a wide enough ablation zone permits to avoid the disorders of halo effects type. However, it should be noted that the formation of a wider optical zones need more ablate corneal tissue. Accordingly to save corneal tissue must be combined the formation of a wider optical zones with forming a thin flap.

It should be noted that using LASIK can be achieved best corrected visual acuity 1.0. However, there are cases of over-correction, which cannot be fully considered as a complication, since myopia combined with thin corneas initially such a result is considered more advantageous for a long term (due to the possible effects of late regression of the refractive effect). It is known that the refractive effect after LASIK procedure is sufficiently predicting [21]. At the same time in literature there is evidence that prolonged wearing of contact lens plays an important role in changing keratotopography, thickness and refraction of the cornea, and reduces predictability of the refractive error rate increases [56, 57].

One of the important advantage of photorefractive operations is to improve the visual quality and capacity [58, 59, 60]. It was proved that after photorefractive operations there is no significant change in the state of neuro-receptor visual analyzer but frequency-contrast sensitivity significantly increases in the high and medium spatial frequencies [43]. Disorder of contrast sensitivity in the range of frequencies takes place in case of amblyopia of different genesis [61], therefore increasing the frequency-contrast characteristics and improving vision after refractive surgery and conservative treatment is very important for recovery of patients with refractive errors, complicated by amblyopia [62, 63, 64]. In the literature there are reports that show that after LASIK with a thin flap, takes place an improvement of test results in contrast sensitivity [65]. Other authors cite these studies comparing the results of interventions with a thin flap LASIK and PRK, which showed no difference in postoperative contrast sensitivity. Researchers noted a tendency to increase the total higher-order aberrations in both groups, and there was no significant difference between the groups, similar trends were observed in the sphere and coma [66].

Corneal refractive interventions change the size and quality of the retinal image. The size of the retinal image in contact lens is bigger than in spectacles. Refractive operation leads to the formation of the retinal image, close in quality to the results of contact lens. Retinal image size with spectacles correction, compared with increases of refractive correction by 14.3% of its definition (retinal image) of 10.6%. Retinal illuminance increased at an average of corneal correction of 4.5%. Increasing the size and clarity of the retinal image can be regarded as factors positively influencing the visual acuity in myopes [67].

The stability of refractive result largely depends on the stability of myopia before the correction, depends on the accommodative capacity of eyes, as well as the biomechanical properties of the cornea. After refractive laser correction (ablation) is formed optical zone in the center of the cornea and the peripheral zones of the cornea remain intact. Con-



sequently, in the central (macular) hyperopic defocus formed – by flattening the cornea and in the mid-periphery – myopic defocus due to refraction through the peripheral intact zone of the cornea. Theoretically, the absence of progression of myopia after laser refractive operations is consistent with the hypothesis put forward 40 years ago by Hoogerheide et al. and remain relevant in our time [29, 68, 69]. This theory highlights the role of myopic defocusing formed on the retina and leads to emmetropization of the eye. Another fact which explains the stability of the refractive effect is that after laser refractive correction of myopia, accommodation mechanism starts to work intensively due to increased load on the ciliary muscle. As a result, the three months after surgery reserve of relative accommodation doubled. These data suggest that the enhancement of accommodation helps prevent myopia progression by removing the most important link of the pathogenesis of myopia, weakness of accommodation. Formed by refractive intervention emmetropia increases efficiency of ciliary muscle, normalizes relations between accommodation and convergence. Data on the causes of regression of refractive effect are in described literature and include: an atypical healing, properties of accommodation, change in the biomechanical properties of the cornea [70].

### Conclusion

Summarizing the analytical review of modern methods of correction of myopia and astigmatism it should be noted that the technique with a thin flap LASIK preserves natural balance of anatomical structures of the cornea, significantly reduces postoperative recovery period, reduces the incidence of complications, in some cases, provides an opportunity to reoperation in case of regression of refractive effect, thereby opening up new opportunities for the correction of myopia and astigmatism.

### References

- Rapuan CJ. An introduction: refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17:367.
- Varley GA, Huang D, Rapuan CJ, et al. LASIK for hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2004;111:1604-17.
- Korotkikh SA, Shamkin AS. Ispolzovanie preparatov gialuronovoy kisloty u patsientov, perenessihki eksimerlazernuyu korrktsiyu zreniya [Use of hyaluronic acid in patients undergoing excimer laser vision correction]. V Rossiyschiy obschenatsionalniy oftalmologicheskiy forum. Sbornik nauchnykh trudov nauchno-practicheskoy konferentsii s mejdunarodnym uchastiem pod redactsyey V.V. Neroeva [V Russian national Ophthalmic forum. Collection of scientific works of scientific and practical conference with international participation, edited by V.V. Neroev]. M., 2012;1:173-176.
- Cochener B. Reractive surgery: a solution for all glasses removal. *Rev. Prat.* 2006;56(11):1181-1891.
- Ambrosio RJr, Wilson SE. LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications. *Semin Ophthalmol.* 2003;18:2-10.
- Korotkikh SA, Vlasov DV, Aronsiid MS. Medikamentoznaya profilaktika oslojneniy eksimerlazernikh operatsii: poisk novikh putey resheniya problemy [Drug prevention of complications excimer laser operations: the search for new ways to solve problems]. *Klinicheskaya oftalmologiya [Clinical Ophthalmology].* 2003;4(2):11-17.
- Condon PI, O'Keefe M, Binder PS. Long-term results of laser *in situ* keratomileusis for high myopia: risk of ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:583-590.
- Farah SG, Azar DT, Gurdal C, et al. Laser *in situ* keratomileusis: literature review of a developing technique. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24:989-1006.
- Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, et al. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser *in situ* keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1371-1375.
- Sugar A, Rapuan CJ, Culbertson WW, et al. Laser *in situ* keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy – a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109:175-87.
- Wu HK. Astigmatism and LASIK. *Curr. Opin Ophthalmol.* 2002;13:250-5.
- Binder PS. Ectasia after laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:2419-2429.
- Randleman JB, Russel B, Ward MA, et al. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology.* 2003;110:267-275.
- Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, et al. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology.* 2002;109:1642-1646.
- Pallikaris IG, Siganos DS. Eximer laser *in situ* keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia. *J. Refr. Corneal Surg.* 1994;10:498-510.
- Suphi Taneri. Laser *in situ* keratomileusis flap thickness using the Hansatome mikrokeratome with zero compression heads. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:72-77.
- Balashovich LI. Refraksiionnaya chirurgiya [Refractive surgery]. Sankt Petersburg, 2002;173-288.
- Roberts C. Biomechanics of the cornea and wavefront-guided laser refractive surgery. *J Refract Surg.* 2002;18(5):S589-92.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), 2010 TLV's Threshold Limit Values and Biological Exposure. Indices for 2010. Cincinnati: ACGIH, 2010.
- Seo KY, Wan XN, Jang JW, et al. Effect of microkeratome suction duration on corneal flap thickness and incision angle. *J Cataract Refract Surg.* 2002;18:715-719.
- Parandi B, Bavera J, Morcillo M. Influence of flap thickness on results of LASIK for myopia. *Refract. Surg.* 2004.
- Smolek MK. Interlamellar cohesive strength in the vertical meridian of human eyebank corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:2962-2969.
- Smolek MK, Klyce SD. Corneal stromal cohesive strength: demonstration of structural anisotropy. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 1992;33(supp):895.
- Smolek MK, McCarey BE. Interlamellar adhesive strength in human eyebank corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:1087-1099.
- Larkin H. THIN CORNEAS PRK or thin-flap LASIK? Experts find merit in both approaches. *EUROTİMES.* 2011;16:16.
- Kurenkov VV. Rukovodstvo po eksimerlazernoy khirurgii rogovitsy [Guide for excimer laser corneal surgery]. Moskva: Izdatelstvo RAMN [Moscow: Publishing House of the Academy of Medical Sciences], 2002;398.
- Guthoff RE, Baudonin C, Stave J. Atlas of Confocal Laser Scanning *in vivo* Mycroscopy in Ophthalmology – Principles and Applications in Diagnostic and Therapeutic Ophthalmology. Berlin Heudelberg: Spinger-Verlag, 2006;200.
- Charters Lynda. Thin-flap LASIK, PRK provide excellent visual outcomes. *Ophthalmology Times.* 2011;16.
- Perez-Gomez I, Efron N. Change to corneal morphology after refractive surgery (myopic laser *in situ* keratomileusis) as viewed with a confocal microscope. *Optom Vis Sci.* 2003;80:690-7.
- Binder PS, Rosenshein J. Retrospective comparison of 3 laser platforms to correct myopic spheres and spherocylinders using conventional and wavefront-guided treatments. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(7):1158-76.
- Kim H, Joo CK. Visual quality after wavefront-guided LASIK for myopia. *J Korean Med Sci.* 2005;20(5):860-5.
- Kim A, Chuck RS. Wavefront-guided customized corneal ablation. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(4):314-20.
- Schallhorn SC, Farjo AA, Huang D, et al. American Academy of Ophthalmology. Wavefront-guided LASIK for the correction of primary myopia and astigmatism a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2008;115(7):1249-61.
- Zhou C, Chai X, Yuan L, et al. Corneal higher-order aberrations after customized aspheric ablation and conventional ablation for myopic correction. *Curr Eye Res.* 2007;32(5):431-8.

35. Suhanova EV. Otsenka effektivnosti pervichnogo optimizirovannogo LASIK [Evaluating the effectiveness of primary optimized LASIK]. Avtoref. dis. Moskva, 2007;3, 9, 23.
36. Helena MC, Baervald F. Keratocyte apoptosis after corneal surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998;39:276-283.
37. Hong JM, Liu JJ, Lee Js, et al. Proinflammatory chemokine induction in keratocytes and inflammatory cell infiltration into the cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;4:2795-2803.
38. Pokroy R, Levinger S. Intacs adjustment surgery for keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2006;32(6):986-992.
39. Kulikova IL, Polyakov VY, Cheban IA. Rogovichnaya kryshka, rezet-sirovannaya femtosekundnym lazerom «IntraLase 60 kPi»: osobennosti stromalnogo zajivleniya [Corneal flap formed by femtosecond laser «IntraLase 60 kHz»: features of stromal healing]. *Oftalmokhirurgiya [Ophthalmosurgery]*. 2009;4:41-44.
40. Ratkay-Traub I, Ferincz IE, Juhasz T, et al. First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery. *J Refract Surg.* 2003;19:94-103.
41. Stonecipher Karl G, Dishler Jon G, Ignasio Teresa S, et al. Transient light sensitivity after femtosecond laser flap creation: clinical findings and management. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:91-94.
42. Tanna M, Schallhorn SC, Hettlinger KA. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome: a retrospective comparison of visual outcomes at 3 months. *J Refract Surg.* 2009;25(7 Suppl):S668-71.
43. Harissi-Dagher M, Todani A, Melki SA. Laser *in situ* keratomileusis buttonhole: classification and management algorithm. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2008;34(11):1892-1899.
44. Neroev VV, Khanjian AT, Khojabekyan NV, et al. Mekhanicheskii mikrokeratom MK-2000 protiv femtosekundnogo lazera Femto LDV (preimuschestva i nedostatki) [Mechanical microkeratome MK-2000 versus femtosecond laser Femto LDV (advantages and disadvantages)]. V Rossiyschiy obschenatsionalniy oftalmologicheskii forum. Sbornik nauchnykh trudov nauchno-practicheskoi konferentsii s mejdunarodnym uchastiem pod redactsiyey V.V. Neroeva [Collect. of scientific works of scientific and practical conference with international participation, edited by Neroev V.V.]. AM-2012;1:183-185.
45. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2007;33(7):1303-1314.
46. Alió JL, Shabayek MH, Belda JI, et al. Analysis of results related to good and bad outcomes of Intacs implantation for keratoconus correction. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2006;32(5):756-761.
47. Pateeva TZ, Pashtaev NP. IntraLASIK and LASIK for correction of myopia (comparative analysis). *Ophthalmosurgery.* 2010;5.
48. Applegate RA, Gansel KA. The importance of pupil size in optical quality measurements following radial keratotomy. *Refract Corneal Surg.* 1990;6:47-54.
49. Chan CC, Boxer Wachler BS. A comparison of Custom Cornea myopia algorithms for wave front-guided laser *in situ* keratomileusis. *Arch. Ophthalmol.* 2008;126(8):1067-70.
50. Fan-Paul NI, Li J, Miller JS, et al. Night vision disturbances after corneal refractive surgery. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:533-546.
51. Baron WS, Minnerlin C. Predicting visual performance following excimer photorefractive keratectomy. *Refract Corneal Surg.* 1992;8:355-362.
52. Boxer Wachler BS, Durrie DS, Assil KK, et al. Role of clearance treatment zones in contrast sensitivity: significance in refractive surgery. *J. Cataract Refract Surg.* 1999;25:16-23.
53. Freedman KA, Brown SM, Mathews SM, et al. Pupil size and the ablation zone in laser refractive surgery: considerations based on geometric optics. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:1924-1931.
54. Haw WW, Manche EE. Effect of preoperative pupil measurements on glare, halous, and visual function after photoastigmatic refractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:907-916.
55. Roberts CW, Koester CJ. Optical zone diameter for photorefractive corneal surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:2275-2281.
56. Wilson SE, Kim WJ. Keratocyte apoptosis implications on corneal wound healing, tissue organization, and disease. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 1998;39:220-6.
57. Kurenkov VV. Rekomendatsii po srokam provedeniya eksimerlazernykh operatsiy po rogovitse posle otmeny myagkikh kontaktnykh linz [Recommendations on the timing of the excimer laser cornea operations after the cancellation of soft contact lenses]. *Oftalmologiya [Ophthalmology]*. 2005;2(2):20-22.
58. Avetisov SE, Vergasova SS. Ergonomicheskii analiz rezultatov radialnoy keratotomii [Ergonomic analysis of radial keratotomy]. *Vestnik oftalmologii [Herald ophthalmology]*. 1991;6:29-33.
59. Kornilov IN. Eksimer-lazernaya mikrochirurgiya pri patalogii [Excimer laser microsurgery in corneal pathology]: Avtoref. dis. ... doct. med. nauk [Author. dis. ... doctor medical sciences]. M., 1995;43-46.
60. Sheludchenko VM, Rybintseva LV, Kurenkov VV. Korrektsia astigmatizma vysokoy stepeni i astigmaticheskoy anizotropii metodom intrastromalnoy fotokeratoablyatsii u detey [Correction of high degree astigmatism and of astigmatic anisometropia by intrastromal ablation at children]. *Vestnik oftalmologii [Herald ophthalmology]*. 2002;4:18-21.
61. Kuman IG. Issledovaniya neurofiziologicheskikh mekhanizmov odnos-tonney ambliopii [Research of neurophysiological mechanisms of unilateral amblyopia]: avtoref. dis. ... doct. med. nauk [Author. dis. ... kand. medical sciences]. M., 1984.
62. Feizi S, Karimian F. Effect of higher order aberrations on contrast sensitivity function in myopic eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53(4):414-9.
63. Ivashina AI, Plygunova NL, Koeman IG, et al. Dinamika zritelnykh funktsii posle kompleksnogo lecheniya refraktsionnoy ambliopii u detey pri gipermetropii i gipermetropicheskoy astigmatizme [Dynamics of visual function after combined treatment of refractive amblyopia in children with hypermetropia and hyperopic astigmatism]. *Oftalmokhirurgiya [Ophthalmosurgery]*. 1995;1:37-41.
64. Charters Lynda. Thin-flap LASIK, PRK provide excellent visual outcomes. *Ophthalmology Times.* 2011;16.
65. Cobo-Soriano R, Calvo MA, Beltran J, et al. Thin flap laser *in situ* keratomileusis: Analysis of contrast sensitivity, visual, and refractive outcomes. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(7):1357-65.
66. Seidemann A, Scaeffel F, Guirao A, et al. Peripheral refractive errors in myopic, emmetroic, end hyperopic young subjects. *J Opt Soc Am A.* 2002;19:2363-2373.
67. Walman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron.* 2004;43:447-468.
68. Kashchenko TP. Klinicheskie i elektroфизиologicheskie metody v differentsialnoy diagnostike ambliopii [Clinical and electrophysiological methods in the differential diagnosis of amblyopia]. Posobie dlya vrachey [Manual for physicians]. M., 1998;21.
69. Kolotov MG. Issledovanie biomekhaniki rogovitsy posle operatsii LASIK [The study of biomechanics of the cornea after LASIK]. M., 2009;288-293.
70. Komarova MG, Bessarabia AN. Razmer retinalnogo izobrajeniya pri razlichnykh sposobakh korrektsii miopii vysokoy stepeni [The size of the retinal image in different ways to treat high myopia]. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftalmologia [Refractive surgery and ophthalmology]*. 2002;2(2):4-8.

## The role of laparoscopic oophorectomy in hormonal treatment of patients with breast cancer

L. Bacalim

Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy  
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: codreanl@mail.ru. Manuscript received June 05, 2014; accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** It is well known that breast tumors are hormone-dependent tumors, that is why patients in reproductive and perimenopausal phases required maximum reduction possible by blocking estrogen action or by reducing circulating free estrogen. The most effective method to stop immediately the production of estrogen is represented by the ovarian ablation. Laparoscopic oophorectomy is current hormone maneuver, immediately and safely reduces circulating estrogen levels to 100% of patients, the remaining concentration being similar to that in the menopause. Laparoscopic oophorectomy can be performed with curative and prophylactic tasks. Oophorectomy was performed for the first time as a therapeutic procedure for advanced breast cancer more than 110 years ago and as adjuvant hormonal treatment in primary breast cancer – 50 years ago. The efficiency of oophorectomy remains uncertain in adjuvant treatment, so it is not surprising that prophylactic oophorectomy in women at increased risk remains controversial. Laparoscopic oophorectomy proved to be a safer method of treatment, less traumatic, with much less immunosuppressive effect, short convalescence, with fast postoperative rehabilitation (1-2 days compared to 8-10 days in laparotomy) and low price, compared to the classical ovarian ablation, or using anti-estrogenic preparations.

**Conclusions:** The choice of therapeutic agent should be individualized, based on the safety profile, associated comorbidities and biological characteristics of the tumor, the main purpose is to stop the production of estrogen and progesterone (ovarian suppression). It is a surgical technique of choice in comparison with ovarian laparotomy

**Key words:** oophorectomy, hormonal receptor, breast cancer, ovarian suppression.

## Rolul ovariectomiei celioscopice în tratamentul hormonal al cancerului mamar

Este binecunoscut faptul că tumorile glandei mamare sunt hormono-dependente, astfel în cazul pacientelor aflate în faza reproductivă și perimenopauză este necesară o reducere maximal posibilă a acțiunii estrogenilor prin blocarea acestora sau prin reducerea numărului de estrogeni liberi circulanți.

Scopul studiului constă în demonstrarea faptului că cea mai eficientă metodă de stopare imediată a producerii de estrogeni o reprezintă ablația ovariană.

Ovariectomia în carcinomul mamar reprezintă cel mai vechi și cunoscut tratament endocrin. Prima relatare privind ovariectomia datează din 1829, când A. Cooper, a remarcat că după extirparea ambelor ovare la o pacientă cu carcinom mamar și metastaze vertebrale lombare, au cedat durerile la nivelul coloanei vertebrale. Mai târziu, în 1896, medicul scoțian George Thomas Beatson din Glasgow, efectuând 10 ovariectomii la paciente cu cancer al glandei mamare (CGM) avansat (metastaze la distanță), a observat că la 3 paciente dintre acestea s-a obținut o regresie completă a cancerului. Pe atunci, încă nu se cunoștea faptul că eficacitatea tratamentului este în dependență de prezența receptorilor pentru estrogen (ER+) și progesteron (PR+). Un timp, s-a renunțat la utilizarea acestei metode, și abia în anii '70, când s-a determinat rolul ovarelor în producerea de estrogen și progesteron, a fost clar de ce aproape 70% dintre pacientele cu CGM nu erau sensibile la terapia cu hormoni (ovariectomie).

Dintre pacientele cu CGM operate, 80% beneficiază de tratament hormonal. Pentru CGM ER-, tratamentul hormonal nu este indicat. Numeroase studii au demonstrat faptul că cel mai important predictor al răspunsului la terapia hormonală (HT) este expresia receptorilor pentru ER sau PR la nivelul celulei tumorale; se consideră că aproximativ 50-60% dintre

pacientele cu CGM sunt HR+ (hormono-receptor); dintre acestea numai 20-40% prezintă un răspuns important la HT, iar altele 20-30% se stabilizează pentru o perioadă de cel puțin 6 luni [1, 2, 12, 15]. Aproximativ 40-70% din totalul pacientelor cu CGM obțin un beneficiu clinic în urma HT. Pentru femeile mai în vârstă de 35 de ani, HT este obligatorie (deoarece în acest caz inhibiția ovariană nu se instalează după chimioterapie) [16]. După cum s-a menționat, expresia ER/PR la nivel tumoral reprezintă cel mai important criteriu predictiv. Rata de răspuns (RR) [9] la HT este redată în tabelul 1.

Tabelul 1

Rata de răspuns la tratamentul hormonal în funcție de ER/PR conform ASCO (descifrarea ASCO)

| Receptor |    | RR (%) |
|----------|----|--------|
| ER       | PR |        |
| +        | +  | 70     |
| +        | -  | 40     |
| -        | +  | 10     |
| -        | -  | 10     |

Se consideră ER/PR+ la examinarea imunohistochimică atunci când > 10% din celule se colorează (slab sau puternic) pentru ER sau PR [7, 11, 16]. Deși mai puțin evident, există un răspuns la HT și atunci când numai 1-10% din celule sunt slab pozitive pentru ER (recomandări ESMO). Astfel, tratamentul hormonal reprezintă opțiunea terapeutică preferabilă, cu excepția situațiilor în care evoluția agresivă a bolii impune obținerea rapidă a unui răspuns terapeutic sau există dubii privind eficacitatea tratamentului hormonal.

Alegerea agentului terapeutic utilizat trebuie să fie individualizată, în funcție de profilul de siguranță, comorbiditățile asociate și caracteristicile biologice ale tumorii, scopul principal fiind stoparea producerii de estrogen și progesteron (inhibiția ovariană). Inhibiția ovariană, indiferent de metoda de tratament aplicată, este asociată cu o scădere semnificativă a recidivelor (6%) și deceselor (6,3%) pentru femeile în perioada reproductivă (< 50 ani) [9, 17, 21]. Cea mai eficientă și sigură metodă de inhibiție ovariană este ovariectomia.

Conform datelor lui Palade R. (2007), în tactica tratamentului hormonal al glandei mamare au fost introduse unele noțiuni de inhibiție ovariană, care impun o clarificare a termenilor, și anume:

1. Ablajia ovariană (AO) – reprezintă ovariectomia (operația Beatson). Ovariectomia celioscopică reprezintă manevra chirurgicală curentă, care reduce imediat și sigur nivelul estrogenilor circulanți la 100% dintre bolnave, concentrația restantă fiind cea cunoscută în perioada de menopauză. AO poate fi efectuată atât cu scop curativ, cât și profilactic. Metoda este recomandată numai în cazul femeilor în perioada reproductivă. Conform unui studiu efectuat de Haldar K. et al. (2011), răspunsul organismului la tratament depinde de statutul receptorilor hormoni (ER, PR), cu rate de răspuns de 60-75% înregistrate în tumorile ER+, cu durată medie a răspunsului de 6 luni.

Există 2 metode chirurgicale de AO: laparotomică și celioscopică (laparoscopică).

Ovariectomia celioscopică s-a dovedit a fi o metodă de tratament mult mai sigură, puțin traumatizantă cu efect imunosupresiv mult mai redus, convalescență scurtă, cu reabilitare postoperatorie rapidă (1-2 zile față de 8-10 zile în laparotomie) și redusă ca preț, comparativ cu metoda clasică de AO sau utilizarea preparatelor antiestrogenice. Costul redus al intervenției chirurgicale de acest fel, respectarea riguroasă a măsurilor aseptice și ablative reprezintă un argument important în alegerea metodei de tratament. Toate aceste argumente sunt în favoarea ovariectomiei celioscopice, fiind o tehnică chirurgicală de elecție, în comparație cu ovariectomia laparotomică. Ovariectomia laparoscopică oferă și avantajul unei examinări mai minuțioase a cavității peritoneale și pelviene. Leziunile ovariene sau anexiale asociate pot fi identificate și îndepărtate în aceeași ședință operatorie.

Chirurgul român Palade R. raportează despre eficiența tratamentului de supresie ovariană, în special, la pacientele cu carcinom mamar și metastaze, aflându-se în premenopauză sau în primii doi ani după instalarea menopauzei, rata de răspuns a acestora la tratamentul medicamentos administrat variind între 14-70% după datele diferitor autori [29, 31, 34]. Diferența vădită de procentaj este în relație directă cu prezența și concentrația receptorilor hormoni în tumora malignă. Astfel, autorul susține că pacientele care posedă ER+ și PR+ la nivelul tumorii au un răspuns de circa 60%, în timp ce bolnavele cu un singur fel de receptori beneficiază doar în 30% de supresia gonadelor. Mai puțin de 10% dintre pacientele cu statut ER, PR- răspund la tratament [29]. Aproximativ 70% din cancerule de sân exprimă ER. Aceste tumori tind să crească mai lent și apar diferențiate mai intens decât tumorile

ER-. În plus, terapia antiestrogenică este eficientă nu doar în prevenirea recidivei, dar și în tratamentul adjuvant și în prelungirea supraviețuirii odată ce metastazele s-au dezvoltat. Cu toate acestea, relația dintre expresia ER și inițierea de cancer nu este clară, deoarece celulele ER+ sunt nonproliferative în epiteliul mamar normal, care este adiacent celulelor proliferante, sugerând un efect paracrin. Tumorile ER+/PR- apar mai frecvent la femeile de peste 50 de ani. Acestea se prezintă ca tumori mai mari, cu implicarea mai frecventă a ganglionilor limfatici decât tumorile ER+/PR+. Mai mult decât atât, tumorile ER+/PR+ sunt mult mai susceptibile la terapia cu antiestrogeni decât tumorile ER+/PR- [30, 36, 37]. Datele preclinice și clinice recente sugerează că aceste tumori pot avea o biologie diferită, în care receptorul tirozin-kinazik este mai activ și poate regla direct receptorii de progesteron [31].

O problemă particulară constă în efectuarea ovariectomiei preventive la pacientele cu risc înalt de a dezvolta un cancer mamar/ovarian, care au o istorie familială semnificativă și prezintă modificări (mutații, deleții) la nivelul genelor BRCA1 și/sau BRCA2. Ovariectomia a fost efectuată pentru prima dată ca o procedură terapeutică pentru carcinomul mamar avansat în urmă cu peste 110 ani, iar ca tratament adjuvant hormonal al carcinomului mamar primar – în urmă cu peste 50 de ani. Incertitudinea rămâne cu privire la utilizarea adecvată a ovariectomiei în tratamentul adjuvant și, deci, nu este surprinzător faptul că ovariectomia profilactică la femeile cu risc crescut rămâne controversată. Identificarea femeilor cu mutații BRCA1 sau BRCA2 a oferit cercetătorilor o oportunitate de a studia această procedură profilactică. Primele rezultate arată că ovariectomia profilactică bilaterală reduce riscul de cancer mamar și cancer ovarian [1, 28]. Cele două gene cu o sensibilitate mai importantă în cancerul mamar, BRCA1 și BRCA2, au fost identificate prin diverse analize la mijlocul anilor 1990 [22]. Circa 20% dintre familiile cu risc de cancer mamar reprezintă mutații ale genelor BRCA1 și BRCA2 [23].

Managementul clinic al mutațiilor genelor BRCA1 sau BRCA2 este orientată, în primul rând, spre prevenirea, atât a cancerului de sân, cât și a celui ovarian [36, 39]. Se estimează că de la 5% până la 10% din toate cazurile de cancer mamar și ovarian apar datorită mutației genelor BRCA1 și BRCA2 [35]. Femeile cu mutație BRCA1 au o incidență înaltă de a dezvolta cancer mamar pe parcursul vieții, de la 50% până la 85% și de la 40% la 60% – de a dezvolta cancer ovarian [22, 28]. Un alt studiu a demonstrat faptul că ovariectomia profilactică scade riscul de apariție a unui carcinom mamar/ovar de la 80% la 90%, dacă intervenția este efectuată până la 40 de ani [2, 8, 20, 35, 37]. Între 40 și 50 de ani reducerea riscului este mai mică, iar după 50 de ani nu se mai înregistrează o scădere semnificativă a incidenței cancerului [7, 15, 33, 38].

Ovariectomia reduce riscul de cancer ovarian cu 95% și riscul de cancer mamar cu 50% [12, 24, 27]. În stabilirea indicației pentru ovariectomia profilactică, pe lângă antecedentele familiale și testele genetice, trebuie luate în considerație și calitatea vieții după inducerea unei menopauze premature, dar mai ales dorința pacientei, exprimată liber și după o informare corectă, completă și competentă.

Rolul asocierii AO la pacientele care beneficiază de

chimioterapie (CHT) adjuvantă rămâne controversat (majoritatea studiilor nu demonstrează beneficii), mai ales la pacientele cu vârste trecute de 40 ani cu amenoree permanentă după CHT (50%) [25, 26]. Pe baza dovezilor actuale, atât în tratamentul CGM localizat, cât și al celui avansat sau metastatic, utilizarea concomitentă a HT și CHT citotoxice nu este recomandată [24]. Astfel, după cum s-a menționat mai sus, AO este cea mai veche formă de tratament sistemic la femeile în premenopauză, care ameliorează supraviețuirea pe termen lung chiar și în absența CHT [1, 2, 3, 4]; pare mai benefică la femeile tinere, cu risc mai mic de insuficiență ovariană post CHT.

Deși riscurile actuale sunt mici, totuși, ovariectomia induce o menopauză prematură, cu toate consecințele ce urmează: osteoporoză, creșterea riscului de maladie coronariană, pierderea fertilității, scăderea libidoului. Cu toate acestea, AO de sinestătătoare aduce un beneficiu cert, contribuind la reducerea ratei anuale a recidivelor și metastazelor cu 25% și a mortalității cu 24% [12, 26, 31].

2. Supresia ovariană, care presupune utilizarea preparatelor antiestrogenice (Tamoxifen). Preparatul antiestrogenic de bază în CGM Tamoxifenul (TMX), care este numit și "standardul de aur" [28] în tratamentul CGM. TMX este un modulator selectiv al receptorului estrogenic la nivelul receptorilor hormonal estrogenici [2]. Acesta acționează prin blocarea receptorilor estrogenici, astfel împiedică acțiunea stimulatorie a estrogenului asupra celulelor canceroase.

Conform *Recomandărilor ESMO 2005*, pacientele RE+ și/sau PR+ trebuie să primească TMX 20 mg/zi pentru o perioadă de 5 ani, dar nu se exclude și administrarea acestuia pe o perioadă mai scurtă de timp. Prelungirea perioadei de administrare a TMX mai mult de 5 ani nu a demonstrat beneficii și nu se recomandă. Rezultatele studiului NASBP B-14 sugerează chiar un eventual efect detrimental în această situație [17, 18]. Datele unui studiu de la Universitatea din Oxford relatează faptul că TMX scade riscul de recidivă a CGM cu 42%, iar mortalitatea - cu 22-25% la pacientele cu tumori ER+, atât în pre-, cât și în postmenopauză [13]. Riscul de dezvoltare a unui CGM în glanda mamară contralaterală se reduce cu circa 13%, 26% și 50%, în dependență de durata tratamentului administrat - 1, 2 sau 5 ani.

Studiul EBCTCG (2005) susține că TMX determină o reducere absolută a recidivei cu  $11,8 \pm 1,3\%$  și a mortalității cu  $9,2 \pm 1,2\%$  la femeile cu ER+ ( $12,6 \pm 2,0\%$  în cazurile N+ și  $5,3 \pm 0,9\%$  în cele N<sub>0</sub>), indiferent de vârstă, CHT adjuvantă sau doza de TMX [30]. Alte efecte benefice legate de TMX sunt următoarele:

- ◆ scăderea concentrației sanguine a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), scăderea ratei deceselor prin boli coronariene cu 15% [13, 27];
- ◆ protecție împotriva osteoporozei induse de menopauză [14].

Tamoxifenul poate fi asociat cu efecte secundare severe:

- tromboembolism;
- osteoporoză la pacientele în premenopauză (posibil);
- cancer esofagian;
- proliferarea endometriului (circa 30% dintre pacientele

cu tratament de lungă durată).

- cancerele endometriale survin de două ori mai frecvent la pacientele sub TMX (risc cumulativ 13,0/1000 paciente cu tamoxifen vs. 5,4/1000 paciente cu placebo) [13, 31]. În acest context, un studiu relatat la ASCO 2003 descrie un număr de 77 paciente cu CGM, care au dezvoltat ulterior cancer de corp uterin după administrarea de TMX.
- dezvoltarea chisturilor ovariene benigne (circa 10%) [38];
- simptome ginecologice: iritație și/sau secreție vaginală [39].

AO în asociere cu TMX este mult mai eficientă decât monoterapia [European Society for Medical Oncology, 2011]. Tratamentul CGM în premenopauză numai cu TMX (20 mg pe zi, timp de 5 ani) sau în combinație cu ovariectomia laparoscopică fac parte din schemele de tratament al CGM [27]. Conform unui alt studiu, sunt confirmate datele că ovariectomia laparoscopică în asociere cu Tamoxifenul sunt mult mai eficiente decât Tamoxifenul de sinestătător [New Zealand Guidelines Group, 2009] [25, 26].

Actualmente, tratamentul combinat care include inhibiția ovariană (chirurgicală sau chimică) + TMX este considerat standard pentru HT femeilor în premenopauză [1, 22, 23]. AO + TMX determină o reducere a ratelor de recidivă cu  $25 \pm 7\%$  și o reducere a mortalității cu  $24 \pm 7\%$ , comparativ cu femeile care nu au primit tratament, ameliorând supraviețuirea fără boală (45,0% vs. 39,0%) și supraviețuirea generală (52,4% vs. 46,1%) [27, 34, 35]. Mai multe trialuri clinice comparative au evaluat AO + TMX vs. CT. În pofida faptului că datele nu sunt uniforme, majoritatea studiilor demonstrează faptul că OA + TMX este superioară CHT [19, 23-25].

Asocierea AO și TMX determină rezultate superioare analogilor de LH-RH (hormon luteinizant) singuri în CGM metastatic [24]. Un studiu prezentat recent [39] demonstrează că beneficiul maxim al tratamentului adjuvant al OA + TAM s-a manifestat preponderent în cazul pacientelor cu amplificare HER față de HER-.

3. Analogii LH-RH inhibă secreția LH cât și a FSH la nivel hipofizar, ceea ce determină reducerea stimulului hormonal necesar sintezei HE (hormonilor estrogeni) la nivel ovarian. Consecința este scăderea nivelului circulant al HE, efectul LH-RH agonisti, putând fi echivalat cu o ovariectomie chimică. Acestea se administrează exclusiv femeilor în premenopauză. Analogii hormonului eliberator de gonadotropină (analogi GnRH) produc, de obicei, o supresie ovariană reversibilă; se administrează  $\geq 2$  ani, dar durata optimă nu este precizată [25].

Utilizarea LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) - a Zoladexului capabil să producă o blocare reversibilă a funcției ovariene (castrare temporară) sau mai corect o supresie gonadică. Zoladexul este capabil să producă un nivel circulant scăzut al estrogenilor, la concentrația întâlnită în postmenopauză, prin acțiunea asupra axului hipotalamo-hipofizo-ovarian. Această metodă este pe larg utilizată în SUA datorită morbidității scăzute și potențialului de reluare a menstruației la întreruperea tratamentului. Durata optimă a supresiei ovariene rămâne încă o problemă de dezbateri,

fiind administrat în medie pentru o perioadă de 2-3 ani. În general, se consideră că ovariectomia, agoniștii LH-RH și TAM oferă rate de răspuns și beneficii similare [29, 30, 32].

4. Iradierea ovariană reprezintă o metodă de inhibiție ovariană ireversibilă. Ovariectomia bilaterală și iradierea ovarilor (radiomenoliza) conduc la supresia definitivă a funcției ovariene. Iradierea ovariană utilizează doze de 4-5 Gy într-o singură ședință sau fracționate până la 60-70 Gy. Eficacitatea metodei depinde de doza de iradiere și de vârsta pacientelor. Rata reluării ciclurilor ovariene variază între 13-35%. Declinul concentrației estrogenilor circulanți se produce lent, în decurs de 8-10 săptămâni. Trebuie avute în vedere și posibilele urmări pe termen lung ale iradierii pelvine, mai mult ca atât, ablația radioterapeutică provoacă și sechele nedorite, reacții adverse și complicații din partea altor organe ale bazinului și cavității abdominale, persistența unui disconfort anatomofiziologic, dureri de lungă durată.

La pacientele cu CGM nou diagnosticate, care sunt, atât HER2/neu+, cât și ER +, se va explora mai întâi tratamentul hormonal, deoarece nu există studii de faza III, care să confirme beneficiile terapeutice ale asocierii dintre terapia hormonală și trastuzumab [34]. Un studiu descrie faptul că AO+TMX s-a dovedit eficientă chiar și pentru tumorile cu HER2 amplificat, obținându-se rezultate superioare, comparativ cu pacientele care nu au urmat niciun tratament adjuvant [8]. Amplificarea HER2/neu prezice o rată de răspuns mică la HT, îndeosebi la TMX [2].

Astfel, în concluzie se poate spune că ovariectomia celioscopică are un caracter miniinvasiv cu efect aseptice, ablastic și financiar-economic față de cea laparotomică. Întreruperea completă și instantanee a producerii de estrogeni prin ovariectomie dispune de un efect profilactic în aspectul metastazării în cancerul glandei mamare tratat radical.

### References

1. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl 6):vi12-24.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. Washington (DC): ACOG; 2008 Jan. (ACOG practice bulletin; no. 89). *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):231-41.
3. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(Suppl 1):1-22.
4. Barron TI, Connolly R, Bennett K, et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer.* 2007;109:832-1000.
5. Costantino JP, Kuller LH, Ives DG, et al. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(11):776-82.
6. Davidson N, O'Neil A, Vukov A, et al. Effect of chemo hormonal therapy in premenopausal, node positive, receptor positive breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial. *Am Soc Clin Oncol.* 1999;18:67.
7. De Samblanx H, Schrijvers D. Monoclonal antibodies. In: Melstedt H, Schrijvers D, Bakaloukos D, Greil R (eds): European Society for Medical Oncology Handbook of principles of translational research *Informa Healthcare.* 2007;115.
8. Davidson E, O'Neil A, Vukov A. Chemo hormonal therapy in premenopausal, node- positive, receptor-positive breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial. (E5188, INT-0101). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:5.
9. Eisen A, Messersmith H, Franek J, et al. Breast Cancer Disease Site Group. Adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early stage invasive breast cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Jul 6. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.:1-9.
10. Goldhirsh A, Coleoni M, Gelber R. Endocrine therapy of breast cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(Suppl 4):61-68.
11. Goldhirsh A, Wood W, Gelber R, et al. Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin.* 2003;21:3357-3365.
12. Hortobagyi GN. Endocrine treatment of breast cancer. In: Becker KL. Principles and practice of Endocrinology and metabolism (ed 2). Philadelphia: Lippincott Company, 1995;1868-1875.
13. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of Tamoxifen and Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer - Austrian breast and colorectal cancer study group trial 5. *J Clin Oncol.* 2002;20:4621-4627.
14. Kataja V, Hietanen P, Joensuu H, et al. The effects of adjuvant anastrozole, exemestane, tamoxifene, and toremifene on serum lipids in postmenopausal women with breast cancer - randomized study. Program and abstracts of the 25-th San Antonio Breast Cancer Symposium; December 11-14, 2002;9.
15. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346:1609-1615.
16. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, et al. Other endocrine and biological agents in the treatment of advanced breast cancer. In: Miller WR, Ingle JN. Endocrine Therapy in breast cancer. New York: Marcel Dekker Inc., 2002;79-90.
17. Kristensen B, Ejlersen B, Dalgaard P, et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol.* 2003;12(5):992-7.
18. Kuo EY, Finkelstein SE, Rebecca Aft. Principles and practice of surgery in cancer therapy. In: Govondan R. (ed): The Washington Manual of Oncology. Second edition. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008;1.
19. Li CI, Malone KE, Weiss NS, et al. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1008-91.
20. Love RR, Mohsin SK, Havighurst T, et al. Over expression of HER2 neu as a prognostic factor and as a predictive factor for response to adjuvant combined endocrine therapy in premenopausal Vietnamese women with operable breast cancer. *Breast cancer Res Treat.* 2001;69:220.
21. Love RR, Cameron L, Connell BL, et al. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1842-7.
22. Miller WR. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:1102.
23. Miron L. Principles of oncologic surgery. In: Miron L (ed). General oncology. Bacău: Publishing "Egal"; 2000;226-236.
24. Nabholz A, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3758-3767.
25. National Collaborating Centre for Cancer. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
26. National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
27. New Zealand Guidelines Group. Management of early breast cancer. 2009.
28. Niederhuber JE. Surgical interventions in cancer. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG (eds). Abeloff's Clinical Oncology Fourth Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008;407-416.
29. Palade R. Laparoscopic oophorectomy in breast cancer. *Surgery.* 2007;102(5):585-588.
30. Pritchard K. Controversies in adjuvant systemic therapy: predictive markers in the selection of optimal systemic therapy. ASCO Educational book. 2002;161-173.
31. Pritchard K. Adjuvant therapy for premenopausal women with breast cancer: Is it time for another paradigm shift? *J Clin Oncol.* 2002;24:4611-4614.
32. Rancea CA. Principles of oncologic surgery. In: Nagy N (ed) Principles

- of general cancerology. Course for students. Cluj-Napoca: Medical University Iuliu Hațieganu Ed., 2007;98-105.
33. Roche HH, Kerbrat P, Bonnetterre J, et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early stage breast cancer patients (pts) with positive hormone-receptor (HR+) and 1-3 node positive (N+) tumor: Results of the FASG 06 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:72a.
34. Sabel SM, Diehl KM, Chang AE. Principles of surgical therapy in oncology. In: Chang AE et al. (eds). *Oncology-an evidence-based approach.* New York: Springer, 2006;58.
35. Shushan A, Peretz T, Uziely B, et al. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(1 pt 1):141-4.
36. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:2431-101.
37. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:456-92.
38. Tange UB, Mourisden HT. Endocrine therapy in locally recurrent and metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003;1:275-286.
39. Thankamma A, Barrett A, Hatcher H, et al. Oxford desk reference oncology. *Oxford University Press.* 2011;38-40.

## Abdominal aortic aneurysm, treatment, options and results

R. Cemirtan, E. Bernaz, \*R. Tabac

Department of Vascular and Endovascular Surgery, Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: radu\_tabak@yahoo.com. Manuscript received April 14, 2014, accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** The Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) represents 12 causes of mortality in elderly subjects in the USA. Small aneurysms are symptomless, clinical signs can manifest in a large diameter. The natural evolution of the AAA lead to the rupture, the death rate in an acute rupture varies between 62-94%. Nonetheless, the surgical risk of the procedure can be assumed in the exceeding 5.0-5.5 diameter AAA. Generally, 2 options of surgery can be regarded. Open and Endovascular Aneurysm Repair. This study is focused on the meta-analysis of the methods from different published studies, contrasting the aneurysm repair results in mid and long terms.

**Conclusions:** The screening of the risk group reduces the mortality by AAA. The ultrasound monitoring is recommended for a diameter between 3.0 and 5.0 cm and an interventional treatment is indicated for the aneurysms larger than 5.0 cm in men and 4.5 cm in women. The perioperative mortality can be reduced by the introduction of the drug therapy in scheduled surgery of AAA and by controlled hypotension with limited volume perfusion in ruptured AAA. The death rate in scheduled endovascular treatment is under 2%, whereas in open version can arise up to 6-7%. The long follow-up shows similar results for both methods. According to the current studies, the application of endovascular technology has no benefit in long-term follow-up.

**Key words:** abdominal aortic aneurysm, endoleak.

## Anevrismul aortic abdominal, tratament, opțiuni și rezultate

### Introducere

Termenul „anevrism” provine de la grecescul *aneurysma*, ceea ce semnifică „dilatare”. Prima descriere îi aparține lui Vesalius – sec XVI, actualmente având semnificația de dilatare aortică de peste 3 cm în plan antero-posterior sau transversal (după diametrul extern), ceea ce depășește 2 deviații standard, la pacientul adult, indiferent de sex [1]. Sunt cunoscute multiple intenții de tratament cu caracter istoric, precum ligatura aortei, endoanevrismorafia sau „ambalarea” sacului anevrismatic în celofan – metodă utilizată de Nissen în 1949 pentru tratarea anevrismului abdominal aortic (AAA) al lui Albert Einstein. Prima experiență reușită datează cu 1951, prin utilizarea homogrefei de către Dubost [2], însă succese remarcabile se obțin abia începând cu 1957, odată cu folosirea protezelor sintetice din Dacron de către DeBakey [3].

Frecvența AAA constituie 1-2% în populația generală, 4-6% la bărbații de peste 65 ani și 1% pentru femeile din aceeași categorie de vârstă, iar în grupul de risc variază între 1,7-8,9% [1, 4]. Răspândirea AAA este în strânsă corelație cu factorul demografic, vârsta, anamneza familială, sexul

masculin și fumatul. Conform studiilor existente, prezența fragmentului rs7025486[A] în gena DAB21P, este asociată cu probabilitatea de 20% pentru dezvoltarea unui AAA [5, 6]. Majorarea indicilor în ultimele 2 decade, se datorează îmbătrânirii populației, creșterii numărului de fumători, dezvoltării mijloacelor diagnostice și introducerii programelor naționale de screening. Evoluția naturală a anevrismelor prezintă o rată a creșterii de 0,2-0,3 cm anual, pentru diametrul cuprins între 3 și 5,5 cm. Ulterior, se instaurează etapa de creștere rapidă (> 0,6 cm/anual) [7, 8]. Diagnosticul de AAA obligă monitorizarea pacienților în funcție de diametrul anevrismului. Intervale optime de reexaminare au fost definite în cadrul studiului *UK Small Aneurysm Trial*: 3,0-3,9 cm – o dată în 24 luni; 4,0-4,5 cm – o dată în 12 luni; 4,5-5,0 cm – o dată în 6 luni și > 5 cm – o dată în 3 luni [9]. Renunțarea la fumat poate reduce viteza de creștere a sacului [10], administrarea de statine nefiind corelată cu reducerea acesteia [11]. Creșterea AAA pe parcursul unui an cu > 0,7-0,8 cm constituie o indicație pentru tratament intervențional indiferent de diametru [12]. Identificarea unui anevrism de 9,0 cm este

o indicație pentru spitalizare urgentă. Fiind considerată afectarea bazinului coronarian și/sau carotidian la cca 80% din subiecții cu AAA, în cazul intervențiilor programate este recomandată introducerea preoperatorie (1 lună) a terapiei cu statine,  $\beta$ -blocante și aspirine în doze mici [8]. Evoluția naturală a patologiei se complică prin tromboembolia produsului parietal, compresia sau eroziunea formațiunilor adiacente, ruptura sacului. Riscul anual de ruptură al unui AAA, corelat cu diametrul său este de 1-11% pentru 50-59 mm, 10-22% pentru 60-69 mm și respectiv 30-33% pentru un diametru de 70 mm [13]. În absența tratamentului chirurgical, 75% dintre pacienții cu aneurisme simptomatice decedază în primul an după instalarea tabloului clinic [14, 15].

### Screening și metode de diagnostic

AAA reprezintă a 12-a cauză de deces în SUA [14], prioritar prin catastrofe aortice determinate de ruptura sacului aneurismatic. Aortic Index (numărul de intervenții reconstructive asupra segmentului aortic, realizate anual într-o populație de 100 mii) constituie 19,9 în Europa occidentală și 8,4 în Federația Rusă [16]. Deși a fost demonstrată eficacitatea și cost-eficiența screeningului la incidența raportată de 1,5% în populația generală, examinarea profilactică a unui grup țintă reprezintă o opțiune valabilă doar în SUA, Marea Britanie, Noua Zeelandă, Danemarca, Norvegia, Suedia și Italia. Criteriile de bază pentru formarea grupului de risc sunt genul masculin, vârsta > 65 ani, fumatul, anamneza familială pozitivă, HTA, ateroscleroza membrilor inferioare (studiile multicentrice randomizate de screening *Chichester* (1995), *MAAS* (2002), *West Australia* (2004) și *Viborg* (2005)). Majoritatea cercetărilor de screening recomandă aprecierea diametrului antero-posterior, fiind cel mai practic și optim. Diagnosticul pozitiv este stabilit pentru diametrul aortic extern de peste 3,0 cm [15]. Fiind considerată supraviețuirea redusă unui episod acut de ruptură (mortalitate 62-94%), este recomandată realizarea intervenției planificate [17]. Totodată, prevenția morții premature prin instalarea unei stări morbide îndelungate reprezintă o alternativă inacceptabilă, în condițiile, în care tratamentul chirurgical comportă riscuri proprii. Riscul chirurgical este considerat argumentat în ca-

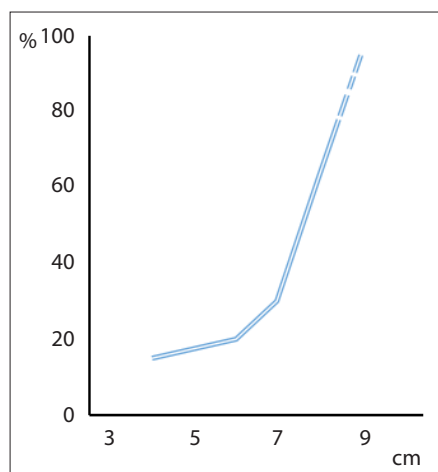


Fig. 1. Mortalitatea la 5 ani în dependență de diametrul maxim al AAA [14].

zul aneurismelor ce depășesc 5,0-5,5 cm în diametru, unde riscul rupturii prin evoluție naturală îl depășește pe cel de tratament. Din acest motiv, pacienților cu AAA mici (< 5,0 cm), asimptomatice li se recomandă schimbarea modului de viață, a medicației profilactice și supravegherea în dinamică [7, 14]. Intervenția este indicată bărbaților cu AAA > 5,0 cm, iar în cazul femeilor pentru un AAA > 4,5 cm [18]. Este de menționat că 13% dintre pacienții cu AAA prezintă concomitent aneurisme cu altă localizare, iar la 20-28% dintre pacienții cu aneurism al aortei toracice este asociat și aneurismul aortei abdominale cu dilatarea aneurismatică a segmentului abdominal [19, 20] (fig. 1).

Ultrasonografia aortei reprezintă o metodă non-invazivă, cost-eficientă, aplicată în scop de screening și monitorizare a AAA, cu variabilitatea intraoperatorie cuprinsă între  $\pm 2$  și  $\pm 10$  mm. În pofida utilizării îndelungate, nu există un protocol standardizat, rezultatele fiind operator dependente. Efectuarea măsurărilor end-diastolice nu prezintă specificitate/sensibilitate superioară măsurărilor *peak*-sistolice [1]. Scanarea duplex este procedura diagnostică de elecție în depistarea și supravegherea AAA asimptomatice, având o specificitate de 100% [21]. CT-angiografia spiralată cu contrast este metoda de elecție în planificarea preoperatorie, permițând uneori suspectarea locului de ruptură eventuală [22]. Metoda se impune în scopul determinării variantelor anatomice, cantității și calității trombilor parietali, numărului și locului de urgență al arterelor renale. Prezența rinichiului „în potcoavă” crește gradul de dificultate pentru cura deschisă a AAA. O atenție specială se acordă morfologiei și dimensiunilor sacului aneurismatic, gradului de calcinoză pentru stabilirea segmentelor de clampare, de asemenea, prezenței patologiei ocluziv stenotice la nivelul axului ileo-femuro-popliteu [23, 24]. Calcinoza extinsă a aortei reduce valoarea informativă a CT-angiografiei, necesitând efectuarea RMN-angiografiei. Angiografia clasică are indicații restrânse. Se aplicată în cazul tratamentului endovascular, de asemenea, pentru concretizarea tipului de vascularizare a rinichiului „în potcoavă” și evaluarea preoperatorie a afectării ramurilor viscerale și a arterelor periferice [25].

### Opțiuni de tratament

#### Cura chirurgicală clasică a AAA

Pentru optimizarea rezultatelor perioperatorii, este recomandată evaluarea funcției cardiace, renale și respiratorii, administrarea statinelor și  $\beta$ -blocantelor conform indicațiilor cu cel puțin 1 lună preoperator, renunțarea la fumat cu cel puțin 4 săptămâni înainte de intervenție. În chirurgia planificată, limita inferioară a indicilor țintă va fi: hemoglobina > 105 g/l, hematocritul > 28%, trombocite > 130 000/l [26]. Cura chirurgicală clasică a AAA este realizată prin abordul transperitoneal xifopubian, cu recomandarea utilizării unui *cell saver* pentru autotransfuzii. Prin incizia retroperitoneului între duoden și vena mezenterică inferioară, expoziția aortei va fi completată cu expunerea superioară venei renale stângi, iar inferior a ureterelor la nivelul bifurcației arterelor iliace. Incizia sacului aneurismatic, eliminarea maselor trombotice, sanarea cavității, sutura ostiumurilor arterelor spinale, în cazul a. mezenterice inferioare permeabile (cu condiția refluxului



satisfăcător, pulsației păstrate pe arcadele intestinale la clam-para ei și păstrarea în circuit a cel puțin unei artere iliace interne permeabile) este permisă ligatura la origine, altfel spus reimplantare. Pentru grefarea aorto-aortică se folosesc proteze sintetice cu porozitate redusă, fir atraumatic 2,0-3,0. Este recomandată sutura sacului după Pokrovschi. Verificarea pulsului distal este obligatorie, în special după endarterectomie distale. Extinderea anevrismului pe iliaca comună presupune realizarea anastomozei termino-terminale la nivelul iliacei intacte, sau termino-laterală la nivelul femurului, cu ligatura iliacei la origine. Prezervarea unei a. iliace interne permeabile este obligatorie pentru evitarea ischemiei pelviene, spinale și a claudicației intermitente gluteale. Complicațiile asociate corespund perioadei precoce (30 zile) – AVC, IMA, ischemia acută a membrelor inferioare, insuficiența renală, ischemia intestinală frecventă în AAA rupte - mortalitatea asociată în 45-60% cazuri. Drept complicații tardive sunt raportate fistula aorto-enterică, anevrismul fals de anastomoză, disfuncția sexuală, eventrații [8, 24]. Mortalitatea postoperatorie precoce în AAA necomplicată nu depășește 5% [27, 28].

**Endovascular aneurysm repair (EVAR)** dispune de o creștere semnificativă a interesului acordat, în SUA ponderea tehnicii endovasculare atinge 70% în centrele mari. În același timp, aceasta nu reprezintă unanim o metodă de primă intenție în cazul pacienților cu risc chirurgical mediu sau redus. Abordul minimal invaziv aplicat pacienților multidecagenari permite controlul prompt al locului de ruptură și evitarea hemoragiei masive [29]. Metoda impune selecția riguroasă a subiecților în plan de fezabilitate – condiții anatomice și de stare a pacientului – ruptura aortică în cavitatea peritoneală și instabilitatea hemodinamică reprezintă indicații directe pentru tratamentul chirurgical clasic [30]. Centralizarea subiecților cu risc înalt în centrele mari (> 50 AAA realizate anual) reduce incidența complicațiilor. La două decade de la prima experiență endovasculară au fost publicate multiple rezultatele ale studiilor comparative. The Endovascular Aneurysm Repair - studiu britanic, realizat între 1999-2004 pe un lot de 1252 pacienți din 37 centre, diametru maxim > 5,5 cm. La final de monitorizare, studiul a surprins prin apropierea celor 2 curbe de supraviețuire pe motivul complicațiilor graft- asociate. *The Dutch Randomised Endovascular Aneurysm Management (DREAM)* a înrolat 351 pacienți în perioada 2000-2003 din 30 centre ale Olandei și Belgiei, la sfârșitul primului an de monitorizare fiind determinată convergența curbilor de supraviețuire. *The Open Versus Endovascular Repair (OVER)* trial, realizat în 42 centre ale SUA, pe un număr total de 851 pacienți cu diametrul maxim al AAA de peste 50 mm, anevrism iliac > 30 mm sau evoluția rapidă a unui diametru de 45 mm. Rezultatele studiului nu au prezentat diferențe semnificative pentru monitorizarea îndelungată. Per ansamblu, analiza curbei de calitate a vieții relevă superioritatea metodei endovasculare pe termen scurt, reducerea absolută a mortalității pe termen lung fiind nesemnificativă. Tratamentul dificil și costisitor al complicațiilor EVAR, rezervă această metodă centrelor mari, cu dotări suficiente [31, 32, 33]. O alternativă promițătoare pentru EVAR în cazul AAA cu coletul mai mic de 10 mm (juxtarenal), AAA interrenal, suprarenal

și toracoabdominal ar fi: tehnica hibridă – *debranching* prin *by-pass* hepatico-renal și/sau ilio-renal (letalitatea precoce 6,3-13%) [34], tehnica Chimney – tehnica endoprotezelor paralele (letalitatea precoce 5%) [35], tehnica endoprotezelor fenestrate sau celor branșate (letalitatea precoce 2%) [36]. Metoda EVAR trebuie aplicată doar în centrele cu letalitatea postoperatorie precoce în AAA necomplicate < 3% și rata de conversie < 2% [26]. În pofida progresului înregistrat de tehnologia EVAR, costurile acesteia rămân a fi considerabile, iar frecvența reintervențiilor precoce (primele 30 zile) cauzate de complicațiile postoperatorii (*endoleak*-urile de tip I și III) variază în limita 9,8-18% (studiile EVAR I și EVAR II).

Tabelul 1.

#### Rezultate sumare ale tratamentului chirurgical versus celui endovascular [31].

| EVAR                  |      |            |                |
|-----------------------|------|------------|----------------|
| EVAR (n = 626)        | 1,8% | la 30 zile | 23,1% la 4 ani |
| Chirurgical (n = 626) | 4,3% | la 30 zile | 22,3% la 4 ani |
| DREAM                 |      |            |                |
| EVAR (n = 173)        | 1,2% | la 30 zile | 31,1% la 6 ani |
| Chirurgical (n = 178) | 4,6% | la 30 zile | 30,1% la 6 ani |
| OVER                  |      |            |                |
| EVAR (n = 444)        | 0,5% | la 30 zile | 7,0% la 2 ani  |
| Chirurgical (n = 437) | 3,0% | la 30 zile | 9,8% la 2 ani  |

**Cura laparoscopică a AAA** este o metodă alternativă, relativ nouă de tratament, care combină o funcționalitate de durată a protezelor cu confortul oferit de chirurgia minim-invazivă. Varietățile acesteia sunt: reconstrucția total-laparoscopică, minilaparotomia laparoscopic-asistată, reconstrucția laparoscopică robotic-asistată. Metoda este indicată în AAA nepasibile tratamentului endovascular sau lipsa posibilității de supraveghere postoperatorie după EVAR, de asemenea, pacienților tineri cu anevrisme necomplicate și/sau pacienților hiperobezi, care nu acceptă metoda EVAR sau cura clasică. Este accesibilă doar în câteva centre ce dispun de experiența corespunzătoare. Mortalitatea postoperatorie precoce (30 zile) este de 2-6% [37, 38, 39].

#### Rezultate la distanță

Supraviețuirea de 5 ani a pacienților operați clasic este de 60-75%, comparativ cu valoarea de 80% raportată unui lot control tratat prin EVAR, comparabil după vârstă și gen [40]. La 10 ani de la operație, frecvența anevrismelor paraanastomotice aortale este de 10% [41], iar a celor femurale – de 20% [42], ceea ce impune supravegherea acestor pacienți prin scanare duplex și CT cel puțin o dată la 5 ani. În caz de fezabilitate anatomică, anevrismele paraanastomotice pot fi selectiv tratate prin endoprotezare [43], actualmente, majoritatea lor fiind tratate chirurgical deschis. Riscul de infecție a protezei sintetice este de 0,3-6% [44] și este determinat fie de contaminarea intraoperatorie, fie în cadrul procedurilor endoscopice cu biopsie sau a tratamentului stomatologic ulterior. În cazul ultimelor, este recomandată antibioticoprofilaxia

preprocedurală pentru profilaxia contaminării directe sau hematogene a protezei aortale [45]. Tromboza protezei sau branșei se determină în 2,6-5,3% cazuri pe parcursul primilor 10 ani [46] (tab. 1).

Excluderea sacului anevrismatic este scopul de bază al grefării endovasculare, succesul clinic fiind definit drept „excluderea totală” a anevrismului. Uneori, restricționarea fluxului sanguin către anevrismul parietal comportă un succes limitat, constatându-se acumularea sângelui între *stent-graft* și sac. Acest fenomen este sursa principală de complicații în tratamentul endovascular al AAA, denumit prin termenul de împrumut „*endoleak*” [27]. Se deosebesc 4 tipuri de *endoleak*: tipul I – provocat de etanșarea terminală incompletă a grefei; tipul II – cauzat de refluxul prin vasele colaterale; tipul III – suprapunerea incorectă în tehnica *bell-bottom* sau defectul de piesă; tipul IV – cumulara sângelui în sacul anevrismatic prin permeabilitatea sporită a grefei.

Independent de mecanism, se determină reincluderea anevrismului în circuit cu presurizarea parietală. Ruptura poate fi evitată prin reintervenție endovasculară sau conversie [10, 47].

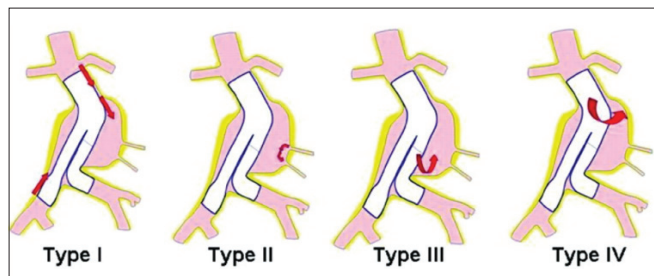


Fig. 2. Tipuri de *endoleak* [33].

Aproximativ 20-30% din AAA implică minim o arteră iliacă comună (AIC), ce influențează negativ rezultatele tratamentului prin abord endovascular. În acest caz, devine necesară etanșarea grefei pe AIC, distal de limita inferioară a sacului anevrismatic. În acest scop, sunt disponibile grefe iliace cu diametrul de până la 28 mm utilizate în tehnica *bell-bottom* indicată în cazul anevrismului iliac până la 24 mm. Diametrul AIC de peste 24 mm necesită extinderea stent-grefei pe artera iliacă externă, cu acoperirea originii arterei iliace interne (AII). Situația complică riscul de *endoleak* tip II, ce poate fi redus sau eliminat prin ligatura AII, *by-pass* sau transpoziția acesteia. Nu există suficiente date despre aplicarea acestor măsuri, majoritatea studiilor fiind focusate asupra embolizării AII însăși. Deși considerată inofensivă, au fost raportate complicații cu grad înalt de seriozitate precum necroza mușchilor glutei, colita ischemică sau ischemia spinală. Totodată, incidența complicațiilor poate fi redusă pe contul embolizării mai proximale a trunchiului AII. Limitarea semnificativă a complicațiilor prin ischemie pelviană este raportată ligaturii prelabile a AII, ce nu condiționează ocluzia ramurilor secundare [10, 48]. Dilatarea colului aortic proximal după EVAR complicat prin *endoleak* tip I reprezintă un subiect continuu de discuție. Lărgirea anastomozei centrale după cura chirurgicală clasică ar putea atinge 43%, totodată, rata anevrismelor false de anastomoză centrală nu depășește 1,3-3% pe un termen îndelungat de monitorizare.

Dilatarea de peste 4 cm a colului aortic după EVAR atinge 15,5% în primul an, 24,9% în al doilea și 36% la al patrulea an de evidență. Unii autori acuză utilizarea *stent-graft*-urilor de mărime exagerată drept factor major de risc. Dilatarea continuă amenință rezultatele EVAR pe termen mediu și îndelungat. Fiind considerată speranța medie de viață > 18 ani pentru un locuitor al SUA, în vârstă de 65 ani, aplicarea tratamentului endovascular implică o decizie ponderată, în special în cazul pacienților tineri [32, 49] (fig. 2).

## Discuții

Introducerea programelor naționale de screening rămâne a fi o practică cazuală, deși a fost demonstrată cost-eficiența și reducerea evidentă a mortalității prin examinarea ultrasonografică profilactică a grupului de risc. În cazul anevrismelor rupte, utilizarea în scop diagnostic a CT-angiografiei permite o rată de eroare variabilă, iar tratamentul, în special cel endovascular, al unui anevrism rupt incorect diagnosticat contribuie la reducerea falsă a mortalității în statistica endovasculară. Studiul realizat de Biancari F. și coat. [23] pe un lot de 97 pacienți cu suspexie clinică pentru aortă acută, a stabilit prin angio-CT ruptura anevrismului în 58 cazuri – diametrul  $79 \pm 20$  mm, intraoperator s-au determinat: 1 diagnostic fals-negativ, 2 fals-pozitive (sensibilitate 98,3%, specificitate 92,3%). Studii anterioare au relevat pentru aceeași metodă indici inferiori de fidelitate, diferența se poate datora limitării accesului la pacient, cu stabilirea diagnosticului pur instrumental. Instalarea complicațiilor precoce după cura deschisă a AAA rupte în raport cu volumul de fluide (cristaloide, coloide, produse de sânge) administrate până la clamparea aortei este minimă la viteza de perfuzie 0,97 l/h, fiecare alt litru/h măbind riscul de deces cu coeficientul 1,57 conform cercetărilor efectuate de Dick F. și coat. [50] și Чшиева И. В. [51]. Studiul realizat de Hardman D. T. și coat. [52] relevă creșterea letalității post-operatorii de 3,54 ori în cazul perfuzării unui volum > 3,5 l preoperator. Ameliorarea rezultatelor în acest sens poate fi obținută prin menținerea pacientului în condițiile hipotensiunii dirijate cu ajutorul nitraților (TA sistolică în limitele 50-100 mmHg) și reducerea infuziei prespalticești până la 500 ml [53]. Totodată, analiza realizată de Bakker EJ și coat. [54] asupra complicațiilor trombotice/trombembolice pe un lot de 4679 pacienți, în perioada 1990-2011 neagă interacțiunea sistemului ABO cu medicația antiplachetară/anticoagulantă (HR = 0,96), evidența medie a subiecților – 4 ani. Rezultatele curei clasice a AAA de către Крутлов Н. Л. [55] indică 6,7% mortalitate în chirurgia planică, variantele de protezare fiind în 62% aorto-bifemurală, 21% protezări liniare de aortă și 17% aortoiliace, în 15 cazuri a fost reimplantată artera mezenterică inferioară. Studiul realizat de Stokmans RA și coat. [10] pe un lot mixt de 32 pacienți cu anevrism aortoiliac, inclusiv 7 rupte, diametru mediu al AIC  $33,5 \pm 16,8$  mm raportează 8 decese la  $14,3 \pm 7,4$  luni de monitorizare. Ocluzia originii AII prin stent-grefa etanșată pe artera iliacă externă fără embolizarea prelabilă a AII a determinat instalarea claudicației glutee în 22,6%, cu rezoluție în 6 luni, *endoleak*-uri tip I/II – absente. Rezecția segmentului aortic dilatat este însoțită de riscul considerabil al instabilității hemodinamice cu decompensarea

patologiei asociate la subiecții tratați. Лосев P. 3. [56] descrie aplicarea carcasi circulare din bandele de fluor-lavsan, tip „Север” pe un lot de 30 pacienți cu aneurisme simptomatice, diametrul 3-7 cm. Pe parcursul monitorizării nu s-au determinat complicații majore. La anul 3 postoperator a fost înregistrat un caz de deces prin IMA, progresia în dimensiuni în 2 cazuri, rezoluția sindromului algic la 26 din 30 pacienți. Minimalizarea traumatismului operator este o tendință cu evoluție continuă. Максимов А. В. [16] prezintă rezultatele activității chirurgicale minimal invazive pe un lot de 509 pacienți cu patologie aortoiliacă de origine ocluziv-stenotică și dilatare aneurismală. Au fost practicate 3 direcții de tratament: minilaparotomie (5-7 cm), tratament videolaparoscopic izolat și minilaparotomie videoasistată. Dezavantajele metodei sunt: durata îndelungată a intervenției (mediu  $287,5 \pm 20$  min), clamparea aortică prelungită (mediu  $91,4 \pm 7,2$  min) și rata înaltă a conversiilor  $30,8 \pm 2,2\%$ . Au fost semnalate complicații în 22,5%, decese în 0,8% cazuri. De menționat, riscul cardiac al acestei proceduri este echivalent curei clasice a AAA, rata de mortalitate perioperatorie se încadrează între EVAR și cura deschisă.

Evaluarea calității vieții după tratamentul deschis și cel endovascular prin intermediul formularului EuroQol-5D este un subiect de maxim interes. Conform studiilor randomizate EVAR I și DREAM calitatea vieții la 4-6 săptămâni a fost mai înaltă după tratamentul endovascular, a fost comparabilă la 1 an în studiul EVAR I și mai mică în studiul DREAM. Astfel, la termenul de 1 an postoperator, avantajul EVAR vs tratamentul deschis după criteriul calității vieții dispăre. Conform aceluși studii, tratamentul EVAR a fost considerabil mai costisitor vs tratamentul deschis, la care se adaugă suplimentar cca 30% din costul procedurii primare în cazul EVAR, pe motivul investigațiilor postoperatorii frecvente și tratamentul complicațiilor [57, 58].

### Concluzii

Screening-ul populației reduce mortalitatea prin AAA, fiind recomandată monitorizarea ultrasonografică pentru AAA cu diametrul cuprins între 3,0 și 5,0 cm. Tratamentul intervențional este indicat aneurismelor cu diametrul  $> 5,0$  cm pentru bărbați și  $> 4,5$  cm pentru femei. Pacienții cu AAA necesită investigații suplimentare pentru identificarea aneurismelor cu alte localizări. Mortalitatea perioperatorie poate fi redusă prin introducerea terapiei medicamentoase cu 1 lună anterior intervenției planificate sau, în cazul aneurismelor rupte, prin administrarea limitată a fluidelor și hipotensiune dirijată până la stabilirea controlului aortic proximal. Pentru moment, aplicarea tehnologiilor endovasculare nu prezintă avantaje în cazul monitorizării la distanță. Progresul substanțial al tehnologiei EVAR, pe parcursul ultimilor ani, sugerează rezultate probabil diferite pentru studiile în derulare, comparativ cu rezultatele studiilor finalizate.

### References

1. Fleming Craig, Whitlock Evelyn P, Beil Tracy L, et al. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: A Best-Evidence Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2005;142(3):203-211.
2. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Treatment of aortic aneurysms;

- removal of the aneurysm; re-establishment of continuity by grafts of preserved human aorta. *Mem Acad Chir*. 1951;77:381-383.
3. DeBakey ME, Crawford ES. Aneurysm of abdominal aorta: Analysis of results of graft replacement therapy one to eleven years after operation. *Ann Surg*. 1964;160:622.
4. Vega de Ceniga M, Gomez R, Estallo L, et al. Growth rate and associated factors in small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(3):231-236.
5. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;126:441-449.
6. Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet*. 2008;40:217-24.
7. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, et al. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2012;99(5):655-665.
8. Nationalnye rekomendatsii po vedeniyu patsientov s aneurismami bryushnoy aorty [National guidelines for management of patients with abdominal aortic aneurysms]. Russian consensus document. Moscow, 2011.
9. UK small aneurysms trial. *The Lancet*. 1999;9150-408.
10. Stokmans RA, Willigendael EM, Teijink JA, et al. Challenging the evidence for pre-emptive coil embolisation of the internal iliac artery during endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(3):220-226.
11. Ferguson CD, Clancy P, Bourke B. Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression. *Am Heart J*. 2010;159:307-313.
12. Thompson AR, Cooper JA, Ashton HA, et al. Growth rates of small abdominal aortic aneurysms correlate with clinical events. *Br J Surg*. 2010;97:37.
13. Conway KP, Byrne J, Townsend M, et al. Prognosis of patients turned down for conventional abdominal aortic repair in the endovascular and sonographic era. *J Vasc Surg*. 2001;33:752.
14. Dimick JB, Stanley JC, Axelrod DA, et al. Variation in death rate after abdominal aortic aneurysmectomy in the United States. *Ann Surg*. 2002;235:579-85.
15. Stather PW, Dattani N, Bown MJ, et al. International variations in AAA screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(3):231-234.
16. Maksimov AV, Plotnikov MV, Neuretdinov RM, et al. Minidostupnye rekonstruktsii aortobedrennogo segmenta s ispolzovaniem politetraetilenovykh protezov «Ekoflon» [Minimally-invasive reconstructions of aorto-femoral segment using polytetrafluoroethylene prosthesis „Ecoflon”]. *Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии*. 2011;53-54.
17. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, et al. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2002;89(6):714-730.
18. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346:1437-44.
19. Crawford ES, Cohen ES, Crawford ES. Aortic aneurysm: a multifocal disease. Presidential address. *Arch Surg*. 1982;117:1393-40.
20. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*. 1982;92:1103-8.
21. Sparks AR, Johnson PL, Meyer MC. Imaging of abdominal aortic aneurysms. *Am Fam Physician*. 2002;65(8):1565-70.
22. Boules TN, Compton CN, Stanziale SF, et al. Can computed tomography scan findings predict «impending» aneurysm rupture? *Vasc Endovascular Surg*. 2006;40-41.
23. Biancari F, Paone R, Venermo M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography in patients with suspected abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(3):227-230.
24. Chiesa R, Tshomba Y, Psacharopulo D, et al. Open repair for infrarenal AAA: technical aspects. *J Cardiovasc Surg*. 2012;53(1):119-133.
25. Durham JR, Hackworth CA, Tober JC, et al. Magnetic resonance angiography in the preoperative evaluation of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg*. 1993;166(2):173-177.

26. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *EJVES*. 2011;41(1):1-58.
27. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, et al. DREAM Study Group. Longterm outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362:1881-1889.
28. Holt PJ, Poloniecki JD, Gerrard D, et al. Meta-analysis and systematic review of the relationship between volume and outcome in abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg*. 2007;94:395-403.
29. Winterborn RJ, Amin I, Lyratzopoulos G, et al. Preferences for endovascular (EVAR) or open surgical repair among patients with abdominal aortic aneurysms under surveillance. *J Vasc Surg*. 2009;49:576-81.
30. Blankensteijn JD, De Bruin JL, Baas AF. Decision making in AAA repair in 2012: open or endo? *J Cardiovasc Surg*. 2012;53(1):101-109.
31. EVAR Trial Participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:843-8.
32. Patterson MA, Jean-Claude JM, Crain MR, et al. Lessons learned in adopting endovascular techniques for treating abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg*. 2001;136(6):627-34.
33. Schanzer A, Messina L. Two decades of endovascular abdominal aortic aneurysm repair: enormous progress with serious lessons learned. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(3):e000075.
34. Zhang HP, Guo W, Liu XP, et al. Hybrid procedures for thoracoabdominal aortic aneurysms and dissections. *Chin Med J*. 2013;126(4):620-625.
35. Antoniou GA, Schiro A, Antoniou SA, et al. Chimney technique in the endovascular management of complex aortic disease. *Vascular*. 2012;20(5):251-261.
36. Ricotta JJ, Oderich GS. Fenestrated and branched stent grafts. *Vasc Surg Endovasc Ther*. 2008;20(2):174-87.
37. Ferrari M, Adami D, Del Corso A, et al. Laparoscopy-assisted abdominal aortic aneurysm repair: early and middle-term results of a consecutive series of 122 cases. *J Vasc Surg*. 2006;43:695-700.
38. Coggia M, Javerliat I, Di Centa I, et al. Total laparoscopic infrarenal aortic aneurysm repair: preliminary results. *J Vasc Surg*. 2004;40:448-454.
39. Coscas R, Coggia M, Di Centa I, et al. Laparoscopic aortic surgery in obese patients. *Ann Vasc Surg*. 2009;23:717-721.
40. Crawford ES, Saleh SA, Babb JW, et al. Infrarenal abdominal aortic aneurysm. Factors influencing survival after operation performed over a 25 year period. *Ann Surg*. 1981;193:699-709.
41. Edwards JM, Teefey SA, Zierler RE, et al. Intraabdominal paraanastomotic aneurysms after aortic bypass grafting. *J Vasc Surg*. 1992;15:344e-50.
42. Ylonen K, Biancari F, Leo E, et al. Predictors of development of anastomotic femoral pseudoaneurysms after aortobifemoral reconstruction for abdominal aortic aneurysm. *Am J Surg*. 2004;187:83-87.
43. Sachdev U, Baril DT, Morrissey NJ, et al. Endovascular repair of paraanastomotic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2007;46:636-641.
44. Lehnert T, Gruber HE, Maeder N, et al. Management of primary aortic graft infection by extra-anatomic bypass reconstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1993;7:301-307.
45. Gelabert HA. Primary arterial infections and antibiotic prophylaxis - a comprehensive review. *Vascular surgery*. 2002;6:179-199.
46. Conrad MF, Crawford RS, Pedraza JD, et al. Long-term durability of open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2007;46:669-75.
47. Sarac TP, Gibbons C, Vargas L, et al. Long-term follow-up of type II endoleak embolization reveals the need for close surveillance. *J Vasc Surg*. 2012;55:33-40.
48. Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. *Circulation*. 2011;123:2848-2855.
49. Diehm N, Dick F, Katzen BT, et al. Aortic neck dilatation after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: A word of caution. *Journal of Vascular Surgery*. 2008;47(4):886-892.
50. Dick F, Erdoes G, Opfermann P, et al. Delayed volume resuscitation during initial management of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Journal of Vascular Surgery*. 2013;57(4):943-950.
51. Chisheva IV. Pokazanya i rezultaty primeneniya metodiki "medlennogo vozvrata krovi" v khirurgii anevrism grudnogo i bryushnogo otdelov aorty. Dissertatsiya [Indications and results of applying the technique "slow blood return" in the thoracic and abdominal aorta aneurysm surgery. Dissertation].
52. Hardman DT, Fisher CM, Patel MI, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: who should be offered surgery? *J Vasc Surg*. 1996;23:123-9.
53. Vliet JA, van Aalst DL, Schultze Kool LJ, et al. Hypotensive hemostasis (permissive hypotension) for ruptured abdominal aortic aneurysm: are we really in control? *Vascular*. 2007;15(4):197-200.
54. Bakker EJ, Valentijn TM, Hoeks SE, et al. ABO blood type does not influence the risk of cardiovascular complications and mortality after vascular surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2013;45(3):256-260.
55. Kruglov N, Makhonin V. Analiz letalnosti pri rezektsiyakh anevrism bryushnoy aorty v rannem posleoperatsionnom periode [Analysis of mortality in the early postoperative period of abdominal aortic aneurysm resection]. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18:220-221.
56. Losev RZ, Hmara MB, Gnilosyr PA, et al. Extravasalnaya korektsiya anevrismy bryushnogo otdela aorty u lits pozhylogo vozrasta [Extravasal correction of abdominal aortic aneurysm in elderly subjects]. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18:253-255.
57. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinszen M, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2005;352:2398-405.
58. EVAR trial participants vs. open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised control trial. *Lancet*. 2005;365:2179-86.



## CLINICAL CASES

### Multiple sclerosis with psychotic impairment

\*V. Cozac<sup>1</sup>, O. Pascal<sup>1</sup>, R. Trofim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Neurology and Neurosurgery, <sup>2</sup>Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: vitaliicozac@gmail.com. Manuscript received December 12, 2013, accepted July 05, 2014

#### Abstract

**Background:** Although previously considered rare, nowadays there are a growing number of reports describing association of psychotic impairment and multiple sclerosis (MS). Still, this connection remains unclear. The etiology of psychosis in MS has also not been explained adequately.

**Material and methods:** The authors report a case of multiple sclerosis evolution with psychotic impairment in a 62-year old male. The patient, who had previously been diagnosed with acute disseminated encephalomyelitis, complained of acute delusional disorder during his rehabilitation course. Magnetic resonance tomography was carried out and revealed progression of the foci of demyelination in fronto-basal lobes, paraventricular and periventricular regions. Mental condition of the patient improved after steroid therapy. The patient was followed up after a period of 2 weeks wherein, improvement in psychotic symptoms was reported.

**Results:** On the grounds of the clinical symptoms and magnetic resonance tomography findings a diagnosis of multiple sclerosis by Revised McDonald Criteria (2010) was made.

**Conclusions:** The present case report describes a psychotic impairment as an isolated clinical manifestation of the second onset of multiple sclerosis. The case demonstrates the importance in considering multiple sclerosis as a cause of acute or progressive severe cognitive impairment even with relative sparing of other neurological deficits. We suggest that the acute psychosis that has been described in the case is associated with the lesions in frontobasal and periventricular area of temporoparietal region and pericallosal area.

**Key words:** multiple sclerosis, psychotic impairment, demyelination.

#### Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system. The core pathological process of MS is affection of the myelin coating of the nervous fibers. According to Milo, 2010 [1] there are about 2.5 million people worldwide suffering of MS. This is the most common cause of neurologic disability in young and middle-aged adults. It affects women twice as common than men. The onset of the disease usually occurs between 20 and 50 years of age with a peak at about 30 years of age [2, 3].

#### Case presentation

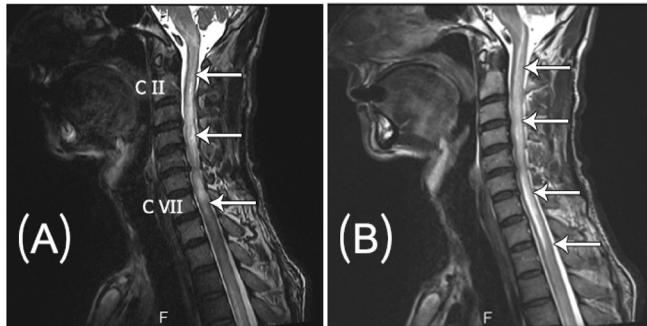
A 62-year-old right-handed, married male was referred and admitted to the Department of Neurorehabilitation for a course of rehabilitation therapy. On admission, he was alert, without particularities on physical examination: temperature 36.8, pulse rate 74/minute regular, blood pressure 112/71 mm Hg, and respiratory rate 17/minute. His higher mental functions, including orientation, memory, judgement and abstract reasoning were normal. Mini mental status examination (MMSE) revealed a score of 26/30. The patient suffered of tetraparesis, flaccid in upper limbs and spastic in lower limbs. He also complained of urinary incontinence. Functional independence measure (FIM) revealed a score of 38 points. A blood test revealed elevated erythrocyte sedimentation rate (21 mm/hour) but was otherwise unremarkable. His medical history revealed that ninety-two days prior to the current presentation, acute tetraplegia, dysphagia and dysphasia developed on the background of upper respiratory tract infection. He,

then, was admitted to an intensive care unit. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spinal cord revealed multiple foci of demyelination and gliosis. A diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) was made as per ICD 10. The patient was treated with corticosteroid therapy (methylprednisolone). On the tenth day after the first admission an improvement was reported, plegia regressed to paresis as well as bulbar impairment was noticeably reduced. The patient was discharged on the fourteenth day.

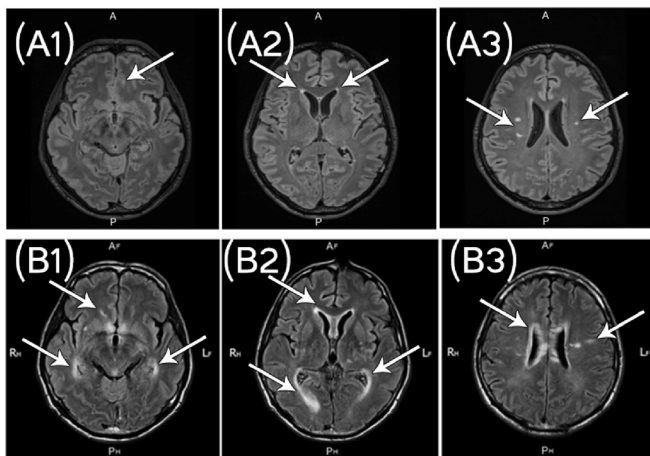
After ninety-two days, in our Department the patient began a course of complex physiotherapeutic and occupational therapy. In the first night after admission – the ninety-third day after the first admission – the patient woke up approximately at 1:15 a.m., he was agitated and aggressive till the morning. During the evaluation on the next day the patient did not recollect the events of the previous night. He was assigned to Clonazepam 0.5 mg per day. In the second night the patient complained of the lack of sleeping, irritability, anger outbursts. He was muttering and gesticulating to himself, he stressed his body was “possessed by dark forces”, he violently scratched his body, he misrecognised his relative persons. An evaluation by the psychiatric service was requested. An acute delusional disorder was diagnosed. Clonazepam was replaced by Quetiapine at 50 mg/initiation dose with 50 mg/day dosage pace until a total dose of 200 mg per day was reached.

Taking into account psychotic disorder as possible relapse of demyelinating disease, further investigations were undertaken. MRI scan of the spinal cord (fig. 1) and brain

(fig. 2, 3) revealed progression of foci of demyelination in paraventricular areas, frontal, temporal and occipital lobes, cerebellum.



**Fig. 1.** MRI dorsal spine sagittal T2-weighted images. Imaging made at the first presentation (A) and ninety-five days after (B). On image A the cervicomedullary lesion appears hyperintense at the level of cervical vertebrae II to VII. On image B the lesion expands to cervical vertebra IX, showing dissemination in time and space.



**Fig. 2.** MRI brain horizontal T2-weighted images. Imaging made at the first presentation (A series images) and ninety-five days after (B series images). On series A hyperintense lesions are depicted in frontal lobes (A1) and paraventricular regions (A2, A3). On series B the lesions' expanding is demonstrated in frontobasal lobes (B1), paraventricular and periventricular regions (B3), occipital lobes (B2) and temporal lobes (B1).



**Fig. 3.** MRI brain sagittal T2-weighted images. Imaging made ninety-five days after the first presentation. There are multiple hyperintense lesions in pericallosal area (A1, A2), occipital lobe (A2), temporal lobes (A3) and cerebellum (A3).

A diagnosis of multiple sclerosis, cerebro-spinal form, relapsing remitting pattern, EDSS 8.5 with tetraparesis, uri-

nary incontinence and mental disorders was established. The patient was assigned to corticosteroid intravenous therapy.

Mental condition of the patient improved on the 3<sup>rd</sup> day after steroid therapy. Delusional psychotic component decreased, though the patient remained depressive and apatic. Minimental state examination showed 13 points' result. Neurological assessment on the discharge day (10<sup>th</sup> day after admission) revealed a slight improvement – FIM 45 points score. His antipsychotic medication was continued in a dose of quetiapine 150 mg per day. He was advised to attend cognitive rehabilitation. The patient was followed up after a period of 2 weeks wherein, improvement in psychotic symptoms was reported.

**Discussion**

The problem of psychiatric disorders associated with MS has not been adequately managed for a long time. Meanwhile, these disorders are very important in the formation of the clinical picture of the disease, and, sometimes they are the cause of diagnostic errors. Recent years, an increasing attention of researchers has been marked. Large-scale hospital-based, epidemiological and case studies have suggested a relationship between psychosis and MS through demonstrating their higher than chance co-occurrence, their temporal relationship, and their association with particular structural abnormalities in the brain. The characteristics of psychiatric disorders in MS may vary widely: from asthenic syndrome to severe dementia and psychotic state. The most of reports of co-occurrence of psychosis and MS is uncommon, mostly these are single case studies [4]. Mental impairment in MS was observed as often as in the general population, but a recent study reported rates of 2-3% compared with 0.5-1% in the general population [5]. These disorders develop independently of the degree and nature of neurological deficit. In some cases, mental disorders are the first and/or dominant symptom [6]. Currently, the factors that predict the development of cognitive impairment in an individual patient are not completely elucidated. They have a significant effect on the performance and effectiveness of the treatment, often exacerbating the disability, but not always taken into account by the specialists.

Short psychotic episodes may occur as manifestations as well as a remission-followed onset relapse in MS. The most severe, but rare mental disorder in MS is a polymorphic psychotic state. This condition may include a very wide range of psychopathological manifestations – from fragmentary perception to severe psychotic episode. Such patients are more likely to be misdiagnosed as suffering of schizophrenia. Psychosis in MS distinctly differs from schizophrenia as it has a later age at onset, quicker resolution, fewer relapses, better response to treatment and a better prognosis [7].

It is important to stress, that, in almost all cases, signs of organic lesions of the nervous system are present. The cause of diagnostic errors in such cases is the underestimation of neurological symptoms due to the prevalence of mental disorders, or insufficient tactics to detect these symptoms.

Patients with acute psychotic disorders in MS have a significantly larger area of periventricular lesions, visualized on MRI, mainly in temporoparietal region [8], especially around temporal horns. These findings were made in comparison with a group of MS patients with the same duration and severity of disease [7]. In a dynamic study (9 months long) of glucose metabolism, made by positron emission tomography and MRI, in a patient with acute behavioral disorders and MS, a progressive decrease of the metabolism in the frontal and temporal cortex bilaterally was observed, as well as in thalamus and hippocampus, on the background of the rapid increase of the demyelinating lesions. These results suggest that the basis for the development of mental disorders, perhaps is a violation of subcortical neuronal interactions (due to demyelination and subsequent deafferentation), which led to metabolism impairment of the above laying cortex [9]. The scarce database on psychosis in MS suggests an involvement of lesions in temporal areas [7, 10]. It may be related to a predominance of lesions in the temporal lobes [11, 12] and with larger lesions in general. In all cases, neurological symptoms preceded the onset of psychosis. The psychotic group also had a later age of onset of psychosis than psychotic patients without brain disease. In another study, flattened affect, delusions and thought disorder were associated with greater pathology in the temporoparietal region in a sample of 116 MS patients compared with a control group with physical disabilities [13].

Neuropsychological testing of patients with multiple sclerosis is a complex task due to the wide range of possible cognitive impairment. Large volume of testing often leads to rapid depletion of the patient. In addition, some neuropsychological tests, such as correction test, cannot be performed at

a patient, suffering from MS, because of neurological deficits (visual impairment, tremor etc.) or mild dementia. The most commonly screening assessment, used for evaluation of these patients, is Mini Mental Status Examination (MMSE) [14] and Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) [15]. BRB-N was designed specially for patients with MS, it considers the most common cognitive impairment associated with MS and the above mentioned difficulties in testing. Its implementation takes a total of 20 minutes and does not require specially trained psychologist. In the Republic of Moldova, similar tests for examination of the patients with MS have not been yet implemented.

### Conclusion

Mental impairment may associate MS during the course of the disease or as a symptom of first onset. Despite the fact, that modern neuroimaging techniques offer a greater insight into prevalence and pathophysiology of many psychometric findings associated with MS, the pathogenesis of these disorders needs further research.

We suggest that the acute psychosis that has been described in the case is associated with the lesions in frontobasal and periventricular area of temporoparietal region and pericallosal area. This localization correlates with most of the reports, relating coincidence of psychotic disorders with MS.

In the case neurological impairment preceded the onset of psychotic one, which also corresponds to most of reports. Notwithstanding, the peculiarity of the presented case is that the relapse of the disease was manifested by an uncommon MS clinical presentation characterized by an isolated severe psychotic disorder in the relative absence of significant progression of neurological deficit (fig. 4).

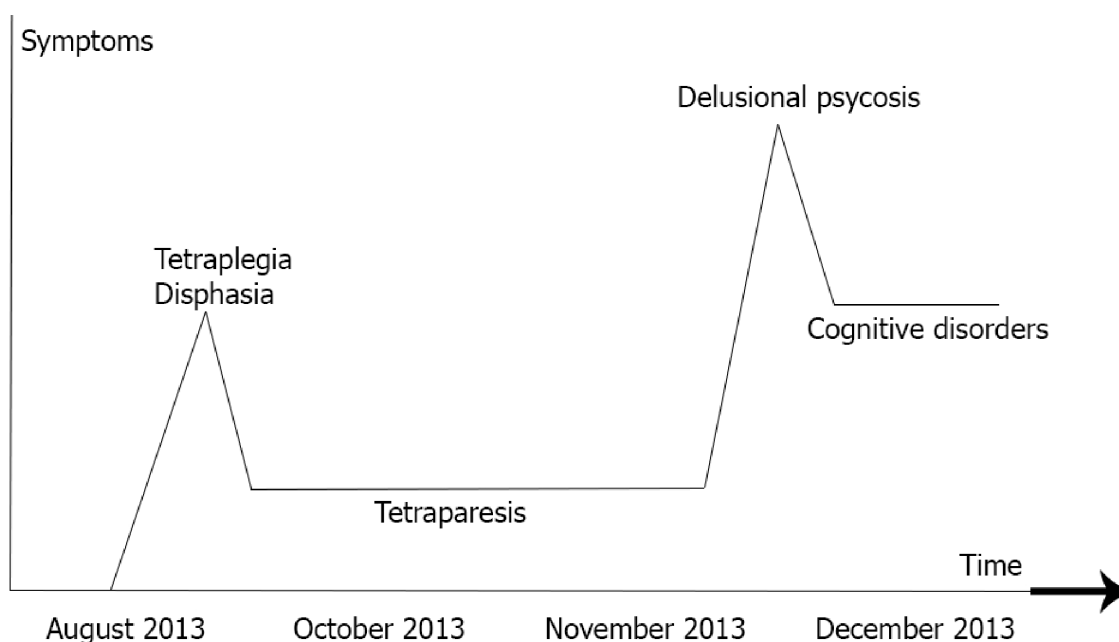


Fig. 4. Clinical evolution of the disease. At the first onset (day 1) the patient presented tetraplegia, bulbar disorders and urinary incontinence. After steroid therapy, clinical symptoms were reduced to tetraparesis and urinary incontinence (day 14). At the second onset (day 94) delusional psychosis was revealed. At discharge (day 102), after steroid and neuroleptics therapy, the patient presented moderate cognitive disorder.

Despite the overwhelming presence of neurological MS symptoms, close attention should be paid to the early diagnosis and sufficient treatment of the psychiatric aspects.

The case demonstrates the importance in considering MS as a cause of acute or progressive severe cognitive impairment even with relative sparing of other neurological deficits. General medical conditions should always be eliminated before diagnosing a primary psychiatric condition, especially in a patient with late-onset or atypical features, peripheral physical findings, a lack of response to standard treatments and cognitive changes. Considering the insufficient number of controlled trials and tested algorithms for the particular population of psychiatrically affected MS patients, the current treatment should be based on general psychiatric treatment guidelines.

### References

1. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A387-394.
2. Ebers G. Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2008;7(3):268-277.
3. Kosmidis M. Psychotic features associated with multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry.* 2010;22(1):55-66.
4. Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2006;12:214-220.
5. Reiss J, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2006;13:282-284.
6. Butler C, Zeman A. Neurological syndromes which can be mistaken for psychiatric conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:31-38.
7. Feinstein A, du Boulay G, Ron M. Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry.* 1992;161:680-685.
8. Ron M, Logsdail S. Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Psychological Medicine.* 1989;19:887-895.
9. Blinkenberg M, Rune K, Jonsson A. Cerebral metabolism in a case of multiple sclerosis with acute mental disorder. *Acta Neurol Scand.* 1996;94:310-315.
10. Amato M, Zipoli V, Goretti B, et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *Journal of Neurology.* 2006;253:1054-1059.
11. Foong J, Ron M. Neuropsychiatry: cognition and mood disorders. Multiple Sclerosis 2. Butterworth-Heinemann Publishers:Philadelphia. 2003;115-124.
12. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry.* 2004;49:157-163.
13. Ron M, Logsdail S. Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Psychological Medicine.* 1989;19:887-895.
14. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198.
15. Amato M, Portaccio E, Goretti B. The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Mult Scler.* 2006;12(6):787-793.
16. Jongen P. Psychiatric onset of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2006;245:59-62.







**Victor  
Ghicavii**

**70 de ani**

La început de august, întreaga comunitate medicală din țară aduce un omagiu dlui Victor Ghicavii, membru corespondent al AȘM, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, șef catedră Farmacologie și farmacologie clinică a IP USMF „N. Testemițanu”, personalitate distinctă, care în decursul activității sale manifestă calități de om curajos, onest, punctual, perseverent, cu energie și forțe nesecate, multă dragoste și mândrie pentru neam și țară.

Prin experiența profesională, dl Victor Ghicavii și-a creat imaginea unui specialist excepțional, care prin vasta sa erudiție, s-a afirmat total în domeniul farmacologiei, fiind un cercetător celebru, pedagog iscusit, clinician consacrat, manager prin vocație.

Copilăria și-a petrecut-o în comuna natală unde, alături de părinți și rude, a cunoscut prețul trudei țărâului. Tot aici și-a făcut studiile medii. Dragostea de cunoștințe a manifestat-o din copilărie, fiind un elev sârguincios, cuminte și deștept. De mic copil nu i-au fost străine suferințele oamenilor, aceasta motivându-l să vină la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, unde a fost înmatriculat în anul 1961.

Fiind student, dorința de a cunoaște cât mai tmeinic lucruri legate de patologiile omului, l-au determinat pe dl Victor Ghicavii să fie prezent permanent la bibliotecă, în aule de studii, la patul bolnavului, pentru ca în scurt timp să se afirme printre cei mai buni studenți.

La finele studiilor universitare, în 1966, absolventul Victor Ghicavii a fost selectat și delegat în subordonatură la catedra Farmacologie, condusă atunci de conferențiarul Constantin Matcovschi, iar apoi de profesorul universitar Efim Muhin (1968-1988), în scopul instruirii speciale pentru o eventuală activitate științifico-didactică.

Astfel, din 1966, manifestând perseverență și spirit analitic de cercetător științific, dl Victor Ghicavii realizează, la sugestia și cu concursul substanțial al profesorilor E. Muhin și S. Selezniiov (Institutul de cercetări științifice în medicina de urgență „I. I. Djanelidze” din Sankt-Petersburg), o amplă și complexă investigație farmacologică, care se finalizează cu teza de doctor în științe medicale „Influența etironului și asocierii lui cu hexametonul asupra circulației sanguine și regimului de oxigenare a organismului”, susținută cu succes în 1971. În anul 1978 devine conferențiar universitar.

Omagiatul, dl Victor Ghicavii, indiferent de postura universitară, pe care o ocupă - asistent, conferențiar, profesor, a dat și a da dovadă de cunoștințe vaste în farmacologie și competență profesională. În baza investigațiilor, a argumentat mai multe concepții, care au servit ca punct de plecare pentru cercetările științifice ulterioare, pe care le-a continuat în colaborare cu Institutul de Cercetări Științifice în domeniul medicinei experimentale din Sankt-Petersburg, sub conducerea renumitului savant, academician al AȘM din URSS, Boris Ivanovici Tkacenko. Prin activitatea sa, a reușit să cristalizeze o nouă direcție de optimizare a corecției medicamentoase a dereglărilor hemodinamicii în stările patologice, asociate cu hipertensiune arterială acută.

Cercetările noi științifice le-a cumulat în teza de doctor habilitat în științe medicale „Corecția farmacologică a dereglărilor hemodinamice și echilibrului de oxigenare în hipertensiunile arteriale acute”, pe care a susținut-o în 1987, la Consiliul Științific Specializat a Institutului Științific de Medicină Experimentală a AȘM din URSS (or. Sankt-Petersburg). Lucrarea a fost apreciată atât în țară, cât și peste hotarele ei. În 1989, Comisia Superioară de Atestare a cadrelor științifico-didactice îi conferă titlul științific de profesor universitar.

Grație pregătirii profesionale excelente, domnul profesor Victor Ghicavii a fost ales prin concurs în calitate de șef al catedrei Farmacologie

clinică (1982), care în 1988 s-a comasat cu catedra Farmacologie a facultății Medicină generală, dl Victor Ghicavii fiind confirmat în funcția de șef catedră Farmacologie și farmacologie clinică.

În 1986, dl Victor Ghicavii a fost numit vice-rector pentru activitate didactică. Profesorul este unul din autorii Concepției de instruire universitară și postuniversitară continuă a cadrelor de medici și farmaciști din Republica Moldova, militant activ al implementării ei în practică, promotor al instruirii postuniversitare prin rezidențiat și masterat.

În activitatea multilaterală și complexă, cercetarea științifică a fost și rămâne prioritară. Domnul Victor Ghicavii a contribuit la realizarea mai multor proiecte și direcții științifice în domeniul farmacologiei și farmacologiei clinice: elaborarea medicamentelor, selectarea și utilizarea lor rațională, optimizarea tratamentului medicamentos al multor maladii și stări patologice, supravegherea și profilaxia complicațiilor tratamentului medicamentos, medicina personalizată.

Profesorul Victor Ghicavii este autor și coautor al peste 500 de lucrări științifice, dintre care 7 monografii, 8 manuale, 14 compendii și ghiduri, 11 indicații metodice, 65 de invenții, precum și a 15 medicamente autohtone, destinate ameliorării procesului instructiv, metodic și curativ. Domnia sa este fondatorul școlii științifice de farmacologie clinică, care studiază și implementează cele mai eficiente metode de utilizare rațională a medicamentelor. Sub conducerea domnului profesor Victor Ghicavii, au fost susținute 20 de teze de doctorat și 6 de doctor habilitat în medicină și farmacie. În 2012, savantul Victor Ghicavii devine membru-corespondent al Academiei de Științe din Moldova.

Domnul profesor Victor Ghicavii este un savant recunoscut nu numai în Moldova, dar și peste hotarele ei. Pentru meritele sale științifice deosebite și contribuția esențială la dezvoltarea farmacologiei, a fost ales Membru de onoare al Academiei Medicale din România (1996) și al Academiei de Științe din SUA, al Societăților Științifice din Ucraina, Rusia și România.

De peste două decenii, exercită funcția de specialist principal al Ministerului Sănătății RM în domeniul farmacologiei. De pe aceste poziții și ca șef al catedrei Farmacologie și farmacologie clinică, dl Victor Ghicavii dirijează serviciul de farmacologie clinică din republică. Spiritul inovator, capacitatea extraordinară de muncă, disciplina exemplară, înaltul profesionalism, îmbinat cu corectitudinea față de colegii de breaslă, l-a făcut pe multstimatul Victor Ghicavii să se bucure de o autoritate extraordinară printre specialiștii de profil și din întreaga comunitate medicală din țară. Domnia sa este președintele Societății Științifice a farmacologilor din Moldova. În această funcție, dl profesor Victor Ghicavii contribuie la perfecționarea continuă a farmacologilor clinicieni, întreținând relații de colaborare cu societățile științifice similare din alte țări.

Domnia sa mai este membru al Senatului și al Consiliului științific ale USMF „Nicolae Testemițanu”, membru al Asambleei AȘM, membru al Colegiilor de redacție ale revistelor: Arta Medica, Info-med, Curierul Medical, Medic+ro (România), Лекарственные средства (Rusia) ș. a.

Pentru participare activă la viața publică și activitatea prodigioasă, dl Victor Ghicavii a fost decorat cu insigna „Eminent ai Ocrotirii Sănătății din Republica Moldova”. Pentru merite deosebite și activitate fructuoasă în domeniul științei medicale publice și de pregătire a cadrelor medicale i s-a conferit titlul „Om Emerit în știință al Republicii Moldova”. Este decorat cu medalia „Pentru muncă eminentă” (1997) și ordinul „Gloria Muncii” (2012). Este Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova în domeniul științei și tehnicii (1996) și Premiului Național în domeniul Științei și tehnicii (2004), Laureat al Premiului AȘM (2007, 2010), Premiului și medaliei de aur OMPI „Inventator Remarcabil”.

Toate aceste rezultate obținute denotă vocația incontestabilă și chemarea, de care dă dovadă Domnia sa în studierea și dezvoltarea medicinei autohtone, o capacitate colosală de muncă, dar și un talent inepeuizabil de a aduna în jurul său discipoli, oameni cu care activează cot la cot și fac lucruri mari, necesare. Este vorba despre discipolii dumisale, care-i duc mai departe ideile, tot împreună constituind o școală științifică bine conturată.

Stimate domnule Victor Ghicavii, întreaga comunitate universitară Vă adresează sincere urări de sănătate, energie nesecată, forțe creative și prosperitate. Să Vă bucurați de viață încă mulți, mulți ani înainte!

**Ion Ababii, dr. h., profesor, academician  
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”**



Profesorul Valeriu Istrati, doctor habilitat în științe medicale, cunoscut specialist în domeniul cardiologiei, savant ilustru, pedagog iscusit, de o aleasă noblete sufletească, stimat de colegi și mentor pentru mulți tineri antrenați în procesul didactic și de cercetare. Îi cunoaștem cu toții frumoasele trăsături, ce-l caracterizează: devotamentul față de profesie, hărnicia, dăruirea, responsabilitatea, mărinimia, cumsecădenia, calități ce-i permit să poarte cu destoinicie prestigiosul nume de Medic.

Născut în 1954, în satul Șoldănești, raionul Rezina. În anul 1977, a absolvit cu eminență facultatea de Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Și-a început parcursul profesional în calitate de medic chirurg-pediatru la spitalul raional Dubăsari și medic angiolog la Spitalul Clinic Republican. Grație calităților sale deosebite de cercetător științific, în anul 1984 a fost înmatriculat la doctoratură în Institutul de Cardiologie din orașul Harkov, sub conducerea profesorului Malaia Liubovi Trofimovna, după care în 1987, a susținut teza de doctor în științe medicale cu tema "Apolipoproteinele plasmatice și sistemul prostanoizilor în ateroscleroza coronariană.

Ulterior, a parcurs calea ierarhică de la asistent până la conferențiar universitar la catedra Medicina internă – semiologie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, manifestându-se prin calitățile sale de iscusit clinician și talentat pedagog. În 1994, a susținut cu succes teza de doctor habilitat în științe medicale în Harkov în domeniul cardiologiei cu tema "Factorul natriuretic atrial în insuficiența cardiacă și metodele contemporane de corecție", iar din anul 1995, prin concurs, este ales în postul de profesor universitar. Începând cu anul 1998, muncește cu dăruire și pricepere în funcția de șef catedră Medicină internă-semiologie, iar din 2005 a fost desemnat în funcția de director al Clinicii de Terapie SCC st. Chișinău.

Rodul activității sale clinice și științifico-didactice îndelungate sunt cele peste 100 de lucrări științifice, printre care 2 monografii și 10 recomandări metodice. A participat activ cu comunicări la numeroase conferințe, simpozioane și congrese naționale și internaționale.

Pe parcursul a toți acești ani, domnul profesor Valeriu Istrati își îndeplinește cu multă demnitate funcția de conducător și consultant științific, pregătind o pleiadă întreagă de specialiști în domeniul medicinei interne. Sub egida Domniei sale au fost susținute 3 teze de doctor în științe medicale și 1 de doctor habilitat.

Pe parcursul anilor 2002-2012, a activat în calitate de șef al Laboratorului de genetică, unde s-au efectuat cercetări științifice, dedicate studierii factorilor genetici în cardiopatia ischemică.

Profesorul Valeriu Istrati muncește cu succes în domeniul didactic și curativ, asigurând coordonarea și standardizarea predării la disciplina Medicină internă-semiologie, elaborează cursuri și materiale didactice ce țin de învățământul universitar și postuniversitar, instruieste cadrul didactic privind metodologia de predare a lecțiilor practice, elaborează programe și planuri de studii la disciplina de care este responsabil, participă la organizarea și desfășurarea procesului de evaluare a cunoștințelor studenților și rezidenților.

În prezent, domnul Valeriu Istrati își concentrează activitatea îndeosebi asupra instruirii studenților anului III, facultatea Medicină generală, a medicilor rezidenți, pregătirii cadrelor științifico-didactice. De asemenea, este membru al comisiilor de atestare a medicilor interniști și medicilor de familie.

Pentru noi, dar și pentru cei mai tineri, domnul profesor Valeriu Istrati reprezintă un model de medic-internist, de clinician desăvârșit. Posedând o inteligență deosebită și profunzime a gândirii, domnul Valeriu Istrati a devenit un medic, care știe să sesizeze, să analizeze, să facă sinteza unui sau altui caz, să ia decizia corespunzătoare. Aceste calități au strălucit doar dublate-triplate fiind de o muncă perseverentă, cu abnegație, cu dăruire exemplară.

Profesorul Valeriu Istrati este un dascăl de excepție prin predarea cursurilor extrem de consistente, întotdeauna la zi, explicite și accesibile, expuse cu multă dăruire. Îi ajută pe studenți nu numai să se apropie cu evlavie de această profesie, ci și să-și descopere și apoi să-și dezvolte propria personalitate. Paralel cu activitatea didactică, curativă și științifică, manifestă o dragoste deosebită pentru sport, participă la numeroase competiții sportive interuniversitare, fiind și campionul universității la badminton între profesori.

Cu ocazia marcantului jubileu de 60 de ani, întreaga comunitate universitară Vă felicită și Vă dorește o viață lungă, trăită intens, cu multă sănătate, optimism, realizări importante și o profundă recunoștință din partea discipolilor. La mulți ani!

**Ion Ababii**, dr. h., profesor, academician  
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

## IN MEMORIAM

**Юрий Танасович Ахтемийчук**  
(1958-2014)

анатомов (АГЭТ) Украины Юрия Танасевича Ахтемийчука.

Ю. Т. Ахтемийчук родился 12 сентября 1958 г. в с. Ставчаны Кицманского района Черновицкой области. В 1978 г. закончил фельдшерское отделение Черновицкого медицинского училища, а в 1984 г. – с отличием окончил Черновицкий медицинский институт. В 1984-1987 гг. обучался в аспирантуре при кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии этого же института, одновременно проходил специализацию по специальности “врач-уролог”. В 1988 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: “Развитие и становление топографии лоханок и мочеточников в раннем периоде онтогенеза человека”. С 1987 года работал в должности ассистента, с 1993 г. – старшего преподавателя, а с 1994 г. – доцента кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии. В 1997 г. был избран на должность заведующего этой же кафедры, которая с 2007 года носит название кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии. В 2000 году защитил докторскую диссертацию на тему: “Развитие и становление топографии органов и структур брюшинного пространства в раннем онтогенезе человека”. В 2002 году Ю. Т. Ахтемийчуку присвоено ученое звание – профессор.

Научное мировоззрение Ю. Т. Ахтемийчука формировалось под влиянием выдающихся учителей-профессоров В. А. Малишевской, В. Н. Круцяка, В. И. Проняева. В его лице удачно соединились качества ученого-исследователя, воспитателя молодежи и талантливого организатора. В своей научно-педагогической деятельности, по совместительству, он был первым деканом факультета подготовки помощников врача (1994-1995), заведующим отделением интернатуры (2000-2003), заведующим отделом докторантуры, аспирантуры, магистратуры и клинической ординатуры (2005-2009), исполняющим обязанности проректора по научно-педагогической работе (2009-2011) Буковинского государственного медицинского университета.

Профессор Ю. Т. Ахтемийчук – основатель и главный редактор научного журнала Украины “Клиническая анатомия и оперативная хирургия” (издается с 2002 года), ответственный секретарь (1997-2002) научного журнала “Буковинский медицинский вестник”. Член редакционной коллегии и редакционного совета научных журналов Украины – “Буковинский медицинский вестник”, “Неонатология, хирургия и перинатальная медицина” (Черновцы), “Вестник морфологии” (Винница), “Морфология” (Днепропетровск), “Вестник проблем био-

логии и медицины” (Полтава), “Научный вестник Ужгородского университета, серия Медицина” (Ужгород); Республики Молдова – “Curierul medical” (Кишинев); Республики Беларусь – “Здравоохранение” (Минск).

Ю. Т. Ахтемийчук был избран председателем Черновицкого областного общества АГЭТ Украины, членом специализированного диссертационного совета Д 58.601.01 Тернопольского государственного медицинского университета имени И. Я. Горбачевского.

Научные исследования Ю. Т. Ахтемийчука объединили вокруг него школу морфологов Буковинского государственного медицинского университета по изучению проблем половозрастных закономерностей строения и топографоанатомических взаимоотношений органов и структур в онтогенезе, особенностей возрастной и половой эмбриотопографии, достигли мирового уровня, а в чем-то и опередили поиски передовых отечественных и зарубежных морфологических центров и лабораторий. Весомым достижением в этом направлении является изучение закономерностей становления перинатального строения и топографии органов и структур, имеющее большое практическое значение в перинатологии, неонатологии, детской хирургии, о чем неоднократно отмечалось на различных научных конгрессах, конференциях, симпозиумах. Именно Ю. Т. Ахтемийчука по праву можно считать основоположником учения о перинатальной анатомии, которое он активно внедрял в научных публикациях на протяжении 2010-2014 годов.

Присущими профессору Ю. Т. Ахтемийчуку чрезвычайными качествами – трудолюбием, мудростью, человечностью и эрудицией, он снискал большое уважение среди коллег и учеников, признание не только в Украине, но и в Республике Беларусь, Республике Молдова, Российской Федерации. Высокой квалификацией и чуткостью заслужил любовь и уважение среди студенчества.

Под руководством профессора Ю. Т. Ахтемийчука защищено две докторских и 14 кандидатских диссертаций, подготовлен один магистр медицины. Он автор более 400 научных работ, в том числе: 10 монографий, 4 учебников, 12 учебных пособий, 250 статей, 30 авторских свидетельств и патентов на изобретения и полезные модели, 1 методических рекомендаций.

Активная общественная и научно-педагогическая деятельность отмечена многими почетными грамотами и благодарностями. Профессор Ю. Т. Ахтемийчук – Лауреат премии Черновицкого городского совета имени Б. Л. Радзиховского (2003).

От имени Черновицкого областного отделения Научного общества АГЭТ Украины выражаем искренние слова соболезнования родным, родственникам, друзьям и коллегам по поводу невозможной утраты. Сотрудники Буковинского государственного медицинского университета всегда будут помнить человека, высокопрофессионального специалиста, талантливого педагога, которого искренне любили и уважали студенты и коллеги.

**И. Ю. Олийнык**, д. м. н., профессор

**Б. Г. Макар**, д. м. н., профессор

**А. В. Цигикало**, к. м. н., доцент

От Черновицкого областного отделения Научного общества анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов Украины

**И. М. Катеренюк**, д. м. н., профессор

От научной ассоциации морфологов Республики Молдова

## GUIDE FOR AUTHORS

The authors are strongly requested to visit our web site [www.curierulmedical.org](http://www.curierulmedical.org), and follow the directions of the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement.

The articles are accepted for publication in Romanian, English and Russian. All articles are double-blind peer reviewed by two independent experts.

The articles must be sent electronically by the authors, responsible for the correspondence, with a cover letter written to the Editor-in-Chief Boris Topor, MD, PhD, Professor. The letter should contain a statement, saying that the manuscript has been seen and approved by all the authors and the article has not been previously published.

The authors are responsible for the content of the articles. The papers describing a research, involving animal or human subjects, should state in the cover letter that the rules of working with animals have been observed and the official consent has been obtained from the patients, and it has been approved by the designated board of the institution involved. The potential conflict of interests should be acknowledged by all the authors and editorial reviewers. If such a conflict is recognized, the reviewer is excluded from the review process and another reviewer is assigned.

#### All papers must be executed in the following manner:

1. **The manuscripts should be typed** in format A4, 1.5-spaced, with 2.0 cm margins, printing type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

2. **The title page** should include the first and last names of all the authors, their academic degrees, the name of the department and institution from which the paper has arrived, the phone number and e-mail address of the corresponding author.

3. **The abstract** should be written on the title page in English and be limited from 220 to 240 words. The abstract should end with 3 to 6 key words.

4. **The text of clinical or experimental articles** (has to be less than 16 pages long) should consist of an Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and be followed by no more than 40 References. The **review articles** must not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.

5. **The tables and figures** must be typed, consecutively numbered and followed by an explanatory text. The figures that have to emphasize a comparison or details are published in colour. If coloured figures are to be placed, the author must pay an additional fee of €100 per page (1-8 figures on a page).

6. **The references** are to be listed in order of their appearance in the text, and the appropriate numbers are to be inserted in the text [in square brackets] in proper places. The references must comply with the general format outlined in the Uniform Requirements for the Manuscripts Submitted to Biomedical Journals developed by the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), chapter IV.A.9. The references in the Cyrillic script should be transliterated into Latin script as follows: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, З-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ and Ь are omitted. Immediately after the transliteration the translation of the title in English [in the square brackets] should follow. For example: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

**Address of the Journal Office**  
192, Ștefan cel Mare Avenue  
Chișinău, MD-2004  
Republic of Moldova  
Telephone: +37322244751  
Fax: +37322295384  
[www.curierulmedical.org](http://www.curierulmedical.org)  
[editor@curierulmedical.org](mailto:editor@curierulmedical.org)  
[secretary@curierulmedical.org](mailto:secretary@curierulmedical.org)

## GHID PENTRU AUTORI

Redacția recomandă insistent autorilor să viziteze pagina web a revistei Curierul Medical [www.curierulmedical.org](http://www.curierulmedical.org) pentru a face cunoștință cu cerințele și respectarea ulterioară a „Regulamentului despre etica editorială”.

Sunt acceptate spre publicare articole în limba română, engleză sau rusă. Toate articolele sunt îndreptate pentru recenzare la 2 experți independenți.

Articolele se expediază prin poșta electronică, în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr. h., profesor, cu o scrisoare de însoțire din partea autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul articolului și că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Pentru conținutul articolelor sunt responsabili autorii. Dacă în articol sunt prezentate date despre rezultatele cercetărilor efectuate pe oameni sau animale, este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experiențelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre această vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointeresate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

#### Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. **Articolele se imprimă** în formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5, cu câmpurile de 2 cm.

2. **Foaia de titlu** conține prenumele și numele autorilor, titlul și gradul științific, instituția, numărul de telefon și adresa electronică a autorului corespondent.

3. **Rezumatul** în limba engleză (220-240 cuvinte) se expune consecutiv pe foaia de titlu, inclusiv cuvintele-cheie, de la 3 până la 6. În rezumat este obligat să fie expus scopul cercetării (dacă nu este clar din titlu), metodologia studiului, rezultatele obținute și concluziile.

4. **Textul articolelor clinice, experimentale** (până la 15 pagini) cuprinde: Introducere; Material și metode; Rezultate obținute; Discuții; Concluzii și Bibliografie până la 40 de referințe. Altă structură se acceptă, dacă aceasta corespunde conținutului materialului. **Articolele de sinteză** nu vor depăși 25 de pagini și bibliografia până la 100 de surse.

5. **Tabelele și figurile** trebuie să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile care necesită contrastare sau evidențierea detaliilor sunt executate color. Figurile color se publică din sursele autorului – 100 €, 1-8 figuri pe pagină.

6. **Referințele**, în conformitate cu cerințele Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Biomedicale ([www.icmje.org](http://www.icmje.org), capitoul IV.A.9), se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului, se traduce în limba engleză, poziționându-se în paranteze pătrate. Referințele bibliografice prezentate în grafie chirilică sunt transliterate în grafie latină, utilizând următoarele semne grafice: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, З-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ și Ь se omit. Immediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

**Adresa redacției**  
Bd. Ștefan cel Mare, 192  
Chișinău, MD-2004  
Republica Moldova  
Telefon: +37322244751  
Fax: +37322295384  
[www.curierulmedical.org](http://www.curierulmedical.org)  
[editor@curierulmedical.org](mailto:editor@curierulmedical.org)  
[secretary@curierulmedical.org](mailto:secretary@curierulmedical.org)

## ГИД ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция настоятельно рекомендует авторам посетить электронную страницу журнала Curierul Medical [www.curierulmedical.org](http://www.curierulmedical.org) для ознакомления с требованиями и последующего соблюдения «Положения об издательской этике».

К публикации принимаются статьи на одном из трёх языков: английском, румынском или русском. Все статьи направляются на рецензию двум независимым экспертам.

Статью подают на имя главного редактора, д. м. н., профессора Б. М. Топор, в электронной форме, с сопроводительным письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием статьи и она нигде ранее не публиковалась.

Ответственность за содержание статьи несут авторы. Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, в сопроводительном письме следует указать, что соблюдались правила работы с животными, было получено согласие пациентов и разрешение администрации учреждения. В случае возникновения конфликта интересов об этом извещаются все авторы и редакционный совет журнала. Если конфликт подтверждается, заинтересованные лица исключаются из процесса рассмотрения статьи, и назначается другой эксперт.

#### Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. **Статью печатают** в формате A4, с интервалом 1,5, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, Microsoft Word.

2. **Титульный лист** включает в себя фамилию, имя и отчество авторов, ученые степени и звания авторов, название учреждения, из которого поступает работа, а также номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за переписку.

3. **Реферат** (220-240 слов) на английском языке должен быть напечатан на титульном листе. За рефератом приводят ключевые слова – от 3 до 6. Текст реферата должен содержать обоснование исследования (если оно не отражено в названии), материал и методы, результаты и выводы. При составлении реферата необходимо использовать активный, а не пассивный залог.

4. **Статья клинического и экспериментального характера** (до 15 страниц) должна содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обоснование, выводы и библиография (не более 40 источников). Иной порядок изложения допустим, если он соответствует содержанию. **Обзорная статья** может содержать до 25 страниц и включать не более 100 ссылок на литературу.

5. **Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Рисунки, которые требуют выделения контраста или деталей по цвету, печатаются в цвете. Цветные рисунки оплачивают авторы: 100 € – от 1 до 8 рисунков на странице.

6. **Список литературы** необходимо печатать в порядке появления ссылок в тексте и в соответствии с едиными требованиями Международного Комитета Издателей Медицинских Журналов ([www.icmje.org](http://www.icmje.org), глава IV.A.9). Библиографические ссылки на кириллице транслитерируют на латиницу следующим образом: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, З-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ и Ь опускают. Сразу же после transliterации приводят в квадратных скобках перевод на английском языке. Например: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

**Адрес редакции**  
Пр. Șтефан чел Маре, 192  
Кишинёв, MD-2004  
Республика Молдова  
Телефон: +37322244751  
Факс: +37322295384  
[www.curierulmedical.org](http://www.curierulmedical.org)  
[editor@curierulmedical.org](mailto:editor@curierulmedical.org)  
[secretary@curierulmedical.org](mailto:secretary@curierulmedical.org)