ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI DIN ROMÂNIA

Membri de onoare: Gl.mr. (r) acad.prof. dr. Victor VOICU
Gl.div. (r) dr. Petru CHERTIC
Gl.mr. (r) prof.dr. Mihai AUGUSTIN
Gl.lt. (r) prof. dr. Şerban MARINESCU
Gl.bg. dr. Viorel BÂTCĂ
Gl.bg. prof. dr. Marian MACRI

CONSILIUL DIRECTOR – BIROUL EXECUTIV

Preşedinte: Gl. mr.prof.univ.dr. Ioan SÎRBU – şeful Direcției medicală

Vicepreşedinți: Col. şef lucr. dr. Dragoş CUZINO – I. M. M.
Col. conf. dr. Vasile DANIEL– S.U.U.M.C.
Col. şef lucrări dr. Ovidiu NICODIM- S.U.U.M.C.

Secretar general: Mr. dr. Constantin ŞTEFANI – Direcția medicală
Trezorier: Cpt.ec. Adriana RADU – Direcția medicală

CONSILIUL CONSULTATIV

Membri: Gl. bg. dr. Mihai MUREŞAN – Direcția medicale
Lt.col.dr. Eugen PREDA – SCUM Craiova
Col.dr. Ioan BARB – SMU Sibiu
Col.dr. Iulian PETRESCU – Direcția Logistică
Lt.col.dr. Doina BĂLTARU – SMU Cluj
Lt.col. farm. Ovidiu KELER – SMU Cluj
Lt. col. dr. Traian CHIRIAC – SCMU Iaşi

Comisia de cenzori: Mr. jur. mil. Carmen IONESCU
Mr. farm. Cristian POPESCU

COLEGIUL DE REDACȚIE AL REVISTEI DE MEDICINĂ MILITARĂ

Redactor şef: Col. şef lucr. dr. Dragoş CUZINO
Redactori şefi adjuncți: Col. conf. dr.Daniel VASILE
Col. dr. Constantin GROZAVU
Lt.col. dr. Aurelian MORARU
Secretar general de redacție: Ing. Vasilica STRICHEA
Secretar adjunct de redacție şi consiliere editorială: Dumitru NICOLESCU
Procesare şi tehnoredactare: Laura COCOŞ

CONSILIUL ŞTIINȚIFIC AL REVISTEI DE MEDICINĂ MILITARĂ

Gl. bg. dr. **Mihai MUREŞAN** (Boli interne);
Col. conf. dr. **Gheorghe MOSCALIUC** (O.R.L.);
Col. şef lucr. dr. **Adrian NISTOR** (Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială);
Col. şef lucr. dr. **Aurelian RANETTI** (Boli endocrino-metabolice);
Col. dr. **Paul OPREA** (Chirurgie Generală);
Col. dr. **Constantin GROZAVU** (Chirurgie toracică);
Col. dr. **Ştefan ION** (Boli Infecțioase);
Col. dr. **Adrian STAN** (Medicină operațională);
Col. dr. **Viorel TRIFU** (Dermatovenerologie);
Col. dr. **Răsvan-Nicolae HRISTEA** (Medicină Aerospațială);
Lt.col. prof. dr. **Dorin MERCUȚ** (Chirurgie generală);
Lt.col. dr. **Aurora COTEA** (Laborator Clinic);
Gl.bg. (r) prof. dr. **Ioan CODOREAN** (Imagistică Medicală);
Gl.bg. (r) prof. dr. **Adrian BARBILIAN** (Ortopedie-Traumatologie);
Gl. bg. (r) prof. dr. **Dan MISCHIANU** (Urologie);
Col.(r) conf. dr. **Viorel ARMAŞU** (Psihiatrie);

REDACȚIA: Str. Institutul Medico-Militar, nr. 3-5, sector 1, BUCUREŞTI, R – 010919, Tel./fax: 021/312.53.86
e-mail: **rev.medmil@gmail.com**
RMM este introdusă în Nomenclatorul Publicațiilor Medicale al CMR şi medicii abonați sunt creditați cu **5 credite**.
RMM este recunoscută de CNCSIS şi inclusă la Reviste categoria „C".

REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ

(REVISTA SANITARĂ MILITARĂ, FONDATĂ ÎN ANUL 1897)

Anul CXIII

Nr. 1

Ianuarie - Martie 2010

EDITATĂ DE DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE ŞI ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI DIN ROMÂNIA

S U M A R

EDITORIAL

O lume în continuă schimbare
Dragoş CUZINO.....3

STUDII CLINICE

Contribuții la studiul biopatogenezei ischemiilor. Cercetări experimentale şi pe biopsii miocardice intraoperatorii
Dezideriu LAKY, Iancu MOCANU.....5

APARIȚII EDITORIALE

Biopatologia miocardului ischemic şi protecția miocardului în chirurgia cardiacă
Ion ȚINTOIU.....12

REFERATE GENERALE

Instalațiile de Rezonanță Magnetică de 3 Tesla
Dragoş CUZINO, Ioan CODOREAN.....14

Interrelația afecțiunilor generale cu stomatita protetică. Studiu de literatură
L. IOSIF, E. PREOTEASA, C. MURARIU-MĂGUREANU.....18

Ecoul somatic al tulburărilor emoționale din perspectiva psihoterapeutică
Diana BĂLAN.....27

Terapia migrenei. Aspecte actuale
Adina ROCEANU, Mihai VASILE, Ovidiu BĂJENARU.....32

Abordări psihofarmacologice ale sistemului melatoninergic în tulburările hipnice
Daniel VASILE, Octavian VASILIU, Andrei Gabriel MANGALAGIU, Denisa Mihaela NĂSTASE, Bogdan VASILE, Elena BĂDESCU, Mihaela VASILE, Mihai TERPAN.....44

Organizarea asistenței medicale în România. Activitatea unităților sanitare în anul 2008
Dumitru COSMESCU.....52

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI.....60
ANUNȚ ABONAMENTE Revista de Medicină Militară.....63

REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ

NR. 1/2010

Kindly send the mail and the review
on an exchange basis to the following address:
REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE
Str.Institutul Medico-Militar Nr.3-5 Sector 1
BUCUREȘTI, ROMÂNIA

C O N T E N T S

EDITORIAL

An ever changing world
Dragoş CUZINO....3

CLINICAL STUDIES

Contribution to the ischaemic biopathogenesis study. Experimental research and intraoperatory myocardial biopsy
Dezideriu LAKY, Iancu MOCANU....5

New publication

Ischaemical myocardial biopathology and myocardial protection in cardiac surgery
Ion ȚINTOIU....12

GENERAL UPDATES

3 Tesla Magnetic Resonance Imaging
Dragoş CUZINO, Ioan CODOREAN....14

Protetical stomatitis and general diseases inter-relationship. Literature review
L. IOSIF, E. PREOTEASA, C. MURARIU-MĂGUREANU....18

Somatical echo of the emotional disorders from the psihoterapeutical perspective
Diana BĂLAN....27

Migraine therapy. Actual aspects
Adina Roceanu, Mihai VASILE, Ovidiu BĂJENARU....32

Psihopharmaceutical approach of the melatoninergical system of the hipnic disorders
Daniel VASILE, Octavian VASILIU, Andrei Gabriel MANGALAGIU, Denisa Mihaela NĂSTASE, Bogdan VASILE, Elena BĂDESCU, Mihaela VASILE, Mihai TERPAN....44

Medical assistance management in Romania. Sanitary units activity during 2008
Dumitru COSMESCU....52

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS....60
ANNOUNCEMENT FOR SUBSCRIPTIONS....63

O lume în continuă schimbare

Într-o lume în continuă schimbare, adaptarea şi evoluţia sistemului medical fie civil, fie militar sunt fenomene constante. Şi, în mod firesc, fiecare dintre noi, cititori ai acestei reviste, reprezentăm o parte componentă a unei organizaţii în care putem să fim obstacole sau motoare ale schimbării.

Zilnic primim mesaje prin intermediul mass media, pentru moment majoritar pesimiste, ceea ce în mod evident ne îndeamnă şi la găsirea unor soluţii pentru depăşirea unei astfel de situaţii. Cu momente de criză am fost mai mereu confruntaţi atât în calitate de pacienţi, cât şi de furnizori ai serviciilor de sănătate. Există o cale pentru a ieşi din impas şi de această dată? Din păcate o modalitate universal valabilă stă sub semnul întrebării, dar în toate vremurile continuarea investiţiei în pregătirea profesională şi predicţia personală asupra oportunităţilor lumii de mâine sunt soluţii general recunoscute. Desigur în acest proces un rol foarte important revine persoanelor care conduc sistemul, modului în care acestea sunt capabile de a proiecta o viziune şi de a orienta sistemul în direcţia dorită, de a avea scopuri eficiente şi bine definite, obiective clare şi cu o largă recunoaştere.

Indiferent de conjunctura de moment, *medicina militară* are de îndeplinit în continuare aceleaşi misiuni clare: să ofere asistenţă medicală şi să efectueze controale medicale periodice şi preventive pentru întreg personalul din armată, să acorde asistenţă medicală de urgenţă pentru toţi cetăţenii, să desfăşoare activităţi de învăţământ, de cercetare medicală şi sanitar veterinară, precum şi de pregătire operativă pentru luptă şi de specialitate, să asigure servicii medicale pentru toţi asiguraţii de la medicina primară la cea de ultraspecialitate. Tot acestui compartiment îi revin atribuţii pe linia misiunilor cu specific medical militar intern şi internaţional, expertizei medicale militare, asistenţei medicale pentru demnitari, asigurării logistice şi cu materiale sanitar farmaceutice, activităţilor de recuperare medicală, identificării factorilor de mediu, inclusiv a celor cu risc profesional şi cu impact direct asupra stării de sănătate, precum şi în elaborarea şi aplicarea măsurilor de prevenţie. Îndeplinirea acestor obiective se face cu un suport logistic şi informatic adecvat. Evident, medicinii militare îi revin o serie de atribuţii şi în situaţiile excepţionale: conflicte militare, cataclisme etc.

Aşa cum aminteam în primele rânduri ale materialului, sistemul economic al ţării noastre, ca şi al altor ţări de pe mapamond, se confruntă în prezent cu o criză cât se poate de gravă, cu repercusiuni evidente şi la nivelul sistemului medical. Limitarea drastică a fondurilor financiare impune căutarea unor soluţii alternative, investigaţii pentru găsirea acelor căi care să permită o utilizare raţională şi nu în exces, uneori chiar în abuz a resurselor medicale. Şi, în acest sens apelul la informaţie se dovedeşte cât se poate de bine venit. Pentru a demonstra rolul benefic al informaţiei este suficient ca fiecare dintre noi să facă recurs la memorie şi să-şi amintească de primii paşi făcuţi în specialitatea pe care o desfăşoară, la cât de utile i-au fost cele câteva sfaturi primite de la mentorul sau de la colegul cu mai mulţi ani de practică.

Experienţa colegilor din alte unităţi spitaliceşti, din ţară sau din străinătate, materializată în cărţi, articole publicate în reviste de specialitate, comunicările ştiinţifice, informaţiile de pe internet etc. sunt în egală măsură tot atâtea surse importante de

îmbogăţire şi de reîmprospătare a cunoştinţelor care, aplicate în practică, pot conduce la rezultate benefice. În acelaşi context, viabilitatea sistemului medical militar impune şi o analiză pertinentă a mediului social, o evaluare atentă a resurselor umane şi financiare necesare şi, totodată, a posibilităţilor de a duce la bun sfârşit proiectele pe care şi le-a asumat. Pentru a răspunde pozitiv unor asemenea deziderate este nevoie de diversificarea serviciilor medicale şi sociale oferite, de redundanţă, adică de asigurare permanentă cu rezerve, cu delegare de competenţe şi responsabilizare cu sisteme de comunicare şi informare comună, cu transparenţă, flexibilizare şi elaborare de prognoze pe termene scurte şi cât de lungi posibile.

Cooperarea şi asumarea unor sarcini complementare cu sistemul medical civil, cu învăţământul universitar, cercetarea, manifestările ştiinţifice la nivelul tuturor structurilor din Armată sunt tot atâtea soluţii spre care îşi îndreaptă atenţia sistemul medical militar. Faţă de provocările actuale ale sistemului medical, medicina militară nu poate rămâne insensibilă. Ea este confruntată cu tendinţele extrem de actuale impuse de modernizare, schimbări la care însă trebuie să răspundă folosind eficient resursele de care dispune.

Informatizarea, precum şi sistemele complementare de valorificare a resurselor materiale şi umane şi accesarea de fonduri prin proiecte de cercetare sunt câteva dintre obiectivele ample vizibile care urmează să funcţioneze în viitorul apropiat iar noua denumire a Spitalului Clinic de Urgenţă Militar Central, de Spital Universitar de Urgenţă Militar Central este în acest sens doar un pas. Extinderea informatizării şi conexiunea structurilor componente prin infrastructura informatică compatibilă cu alte sisteme la nivel naţional reprezintă elemente cheie în vederea interoperabilităţii soluţiilor. Dosarul Electronic al Pacientului, asociat cu proceduri generalizate, precum şi arhivarea cu registre informatice la nivelul întregului sistem medical sunt tot atâtea modalităţi de a veni în sprijinul modernizării şi creşterii performanţei sistemului medical militar.

Prin paginile sale, *Revista de Medicină Militară* a încercat şi va încerca şi de acum înainte să pună la dispoziţia cititorilor săi materiale ce prezintă o cazuistică personală mai deosebită sau referate generale îmbogăţite cu date rezultate din experienţa proprie a autorilor, toate în ideea de a se constitui într-un real sprijin în activitatea pe care o desfăşoară fiecare dintre noi. În acest fel paginile revistei devin un spaţiu prietenos şi colegial de comunicare pentru întreg personalul medical din armată şi chiar pentru colegii din viaţa civilă, un cadru propice pentru un schimb fructuos de idei, de confruntare directă şi verificare a rezultatelor obţinute.

Acestea sunt câteva din gândurile pe care am ţinut să le transmit cititorilor în primul număr din anul 2010 al revistei noastre şi să le urez totodată mult succes în activitatea pe care o desfăşoară, precum şi invitaţia sinceră de a fi alături de noi atât în calitate de colaboratori, cât şi de beneficiari ai materialelor publicate.

Redactor şef
Col. dr. Dragoş CUZINO

Contribuţii la studiul biopatogenezei ischemiilor. Cercetări experimentale şi pe biopsii miocardice interoperatorii

Dr. Dezideriu LAKY∗, Col. dr. Iancu MOCANU∗∗

∗Institutul Naţional "Victor Babeş" - Bucureşti
∗∗Centrul Clinic de Urgenţă de Boli Cardio - Vasculare al Armatei „Constantin Zamfir"- Bucureşti

OBIECTIV: Studiul biopatologiei miocardului ischemic în vederea aplicării metodelor adecvate de protecţie a miocardului în chirurgia cardiacă.
MATERIAL ŞI METODE: Pe material experimental şi pe biopsii miocardice intraoperatorii s-au efectuat studii histologice şi ultrastructurale. Experimental s-au reprodus ischemii miocardice acute, tranzitorii cronice similare sindroamelor ischemice umane, urmărindu-se cronologic evoluţia leziunilor.

Cuvinte cheie: studiu experimental, biopatologia miocardului ischemic

Abstract Purpose: The biopathology of ischemic myocardium was studied for apply the adeguate method of myocardial protections in cardiac surgery.
Matherial and methodes: On experimental matherial and on myocardial intraoperatories biopsies on a effected histological, histoenzimological and ultrastructural studies. Experimental on a reproduced acute, tranzitory and chronic syndroms similas to human pathology, to follow chronological the evolution of lesions. On intraoperatory succesive effeted on accnired and congenital patients, on are follow the consrquences of non physiological extracorporeal circulation and the influence of cardioplegie influence on cardiomyocytes. Intraoperatory biopsies from diskinetic myocardial zones from chronic atherosclerotique coronaropathies, followed the amplitude of evolutives lesions, apoptosis and the adaptative myocardial ischemic new formes as stunning and hibernation for the maintenance of the viability of these zones and theire prognosis and protective treatement. On non produced postoperatory complications after intraoperatory biopsies.

INTRODUCERE

În cadrul cercetărilor multidisciplinare asupra ischemiilor miocardice nu trebuie omise investigaţiile morfopatologice, îndeosebi electronomicroscopice, pentru analiza structurilor mecanismelor subcelulare, în vederea elucidării disfuncţionalităţilor miocardice.

Fundamentarea acestor procese patologice a fost efectuată la Institutul „Victor Babeş", în anii pionieratului acestor studii, în perioada 1971-1979, pe 100 de cazuri necroptice şi 347 de experimente, simulând sindroame ischemice umane, urmărite la intervale scurte, mai ales ultrastructural şi biochimic, în vederea reconstituirii imagistice a evoluţiei tabloului lezional. În baza acestor cunoştinţe, în perioada 1982-2001, am studiat electronomicroscopic şi histoenzimologic, pe biopsii miocardice succesive, efectuate intraoperator de colectivul condus de V. Cândea, pe un număr de 267 de bolnavi cu valvulopatii şi malformaţii cardiace, evoluţia leziunilor cardiomiocitare sub influenţa CEC şi efectele perfuziilor cardioplegice.

În perioada 1997-2000 s-au efectuat intraoperator de către M. Pătruţ, V. Goleanu, I. Mocanu un număr de 30 de biopsii din zonele diskinetice, consecutive coronaropatiilor aterosclerotice, în scopul evidenţierii gradului de viabilitate şi aplicării adecvate a protecţiei miocardului.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pe material experimental şi pe biopsii miocardice intraoperatorii s-au efectuat studii histologice, histochimice şi ultrastructurale. Experimental, s-au reprodus ischemii miocardice acute, tranzitorii, cronice similare sindroamelor ischemice umane, urmărindu-se cronologic evoluţia leziunilor. Pe biopsii miocardice intraoperatorii la bolnavi cu cardiopatii dobândite şi congenitale, înainte şi succesiv, în timpul by-pass-ului cardiopulmonar s-a urmărit, cronologic, influenţa CEC şi a cardioplegiei asupra cardiomiocitelor. Biopsiile intraoperatorii din zonele diskinetice cu ischemii cronice ateromatoase au urmărit ponderea leziunilor şi modificările adaptative siderotice şi hibernarea în menţinerea viabilităţii acestor zone şi utilităţii lor prin by-pass-uri aorto-coronariene şi prognosticului lor.

Atât pe material experimental cât şi uman s-au aplicat, la Institutul ”Victor Babeş”, numeroase tehnici histologice: HE, VG, Lie, PAS – Alcian, tehnici biochimice pe suspensii mitocondriale, privind enzimele-marker mitocondriale precum: SDH, citocrom-oxidaza, şi lizozomale: fosfataza acidă şi catepsina D, şi mai ales electronomicroscopice, de transmisie.

1. Materialul experimental este reprezentat de un număr de 347 de animale, mai ales câini, supuse unor operaţii (ligaturi coronariene) de către N.M.Constantinescu, simulându-se sindroame ischemice umane.

1.1. Ischemii miocardice acute complete 5-60 de minute;

1.2. Ischemii miocardice acute urmate de reperfuzii;

1.3. Ischemii tranzitorii acute (metoda adaptării la ischemie) prin succesiuni scurte de obstrucţii şi revascularizări coronariene;

1.4. Precondiţionări ischemice precoce (ischemii tranzitorii, urmate de ischemii de 10-35 de minute);

1.5. Precondiţionări tardive, ischemii tranzitorii, urmate de ischemii de 20 şi sacrificări după 24 de ore de revascularizare;

1.6. Ischemii cronice prin obstrucţii coronariene incomplete şi sacrificări după 60 de zile.

2. Materialul uman

2.1. Biopsii miocardice succesive intraoperator efectuate la clamparea aortei şi periodic, în timpul CEC şi a perfuziilor cardioplegice (între 5-54 de minute) la un număr de 267 de pacienţi valvulopaţi şi cu malformaţii cardiace. La un număr de 90 de bolnavi cu valvulopatii s-au efectuat concomitent biopsii pulmonare, înainte şi după CEC, iar pe un număr de 62 de bolnavi biopsii hepatice înainte şi după by-pass-ul aorto-pulmonar. Aceste studii publicate sunt priorităţi în literatură.

2.2. Biopsii intraoperatorii din zonele diskinetice viabile la un număr de 30 de bolnavi din lotul de 186 de pacienţi studiat de I. Mocanu, cu cardiopatii ischemice aterosclerotice, supuşi revascularizării prin by-pass-uri aorto-coronariene.

REZULTATE

1. Pe material experimental:

Ischemiile acute

Obstrucţiile coronariene complete determină progresiv leziuni reversibile în primele 20-30 de minute, vizibile ultrastructural, interesând mitocondriile şi enzimele lor care scad şi sistemul tubular (dilatări), parcelar sarcolema, determinând edem sarcoplasmatic, disociind miofilamentele, mitocondriile, depleţii glicogenice, activări lizozomale cu eliberări de enzime hidrolitice.

După 20-30 de minute apar leziuni ireversibile mitocondriale, se accentuează leziunile mitocondriale, tubulare, depleţie glicogenică, numeroşi fagolizozomi, migrări ale granulelor natriuretice, edem marcat şi omogenizări ale miofilamentelor şi structurii sarcomerelor a cărei periodicitate se şterge. Se constată apariţia de corpi mielinici, leziuni nucleare cu depuneri de

granule de calciu şi în mitocondrii, finalizându-se după 60 de minute, când cuprinde şi zona subepicardică. Procesul lezional se poate extinde în vecinătatea unde cardiomiocitele prezintă siderări şi leziuni evolutive până la apoptoze şi necroze care sunt substituite fibros.

Revascularizarea zonelor ischemice agravează tabloul lezional prin disfuncţii metabolice, îndeosebi prin radicali liberi de oxigen.

Ischemiile tranzitorii acute determină iniţial doar leziuni reversibile (figura 1).

Precondiţionările ischemice precoce (figura 10) se soldează cu leziuni reversibile, prin efectul citoprotector determinat de caracterul adaptativ al procesului.

Precondiţionările ischemice tardive induc leziuni heterogene cu limitate necroze în etapele finale, neapărând infarcte.

Ischemiile cronice

Obstrucţiile coronariene incomplete timp de 60 de zile, prin ligaturi parţiale determină imagini lezionale reversibile, la limita reversibilităţii, ireversibile şi modificări adaptative cardiomiocitare de siderare şi hibernare miocardică.

2. Pe material uman:

În condiţii de CEC, biopsiile miocardice succesive indică comparaţia cu zona martor (recoltat în momentul clampării aortei), accentuarea progresivă a leziunilor (figura 8), îndeosebi mitocondriale (figura 1), sarcotubulare (figura 2), depleţia glicogenică, formarea fagolizozomilor (figura 3), agravarea edemului interstiţial, disocierea sarcomerelor prin edem şi lize ale miofilamentelor, apoptoze (figura 14).

Acţiunea benefică a perfuziilor cardioplegice nu a putut jugula aceste leziuni evolutiv, însă a împiedicat în multe cazuri apariţia necrozei. Acest proces s-a realizat doar în cazuri de ICC cl. III, IV NYHA care au depăşit pragul reversibilităţii, instalându-se treptat leziuni ireversibile (figurile 5, 6, 7, 8). Menţionăm faptul că tabloul morfopatologic ischemic miocardic uman este similar cu cel experimental, motiv pentru care nu le mai descriem nici pe cele histoenzimologice.

Biopsiile recoltate din zone diskinetice au prezentat, în funcţie de durata şi gradul obstrucţiei ateromatoase ale coronarelor, leziuni heterogene (figurile 11, 14), intricate şi cu modificări de siderare şi hibernare (figurile 9, 12.a, 12.b), asigurând viabilitatea teritoriului supus grefării. Menţionăm faptul că enzimele lizozomale au fost concordante cu datele ultrastructurale.

Fig.1. Biopsie intraoperatorie de miocard la 5 minute de la instalarea CEC: uşoare leziuni mitocondriale. Imagine electronomicroscopică, 25 000 X.

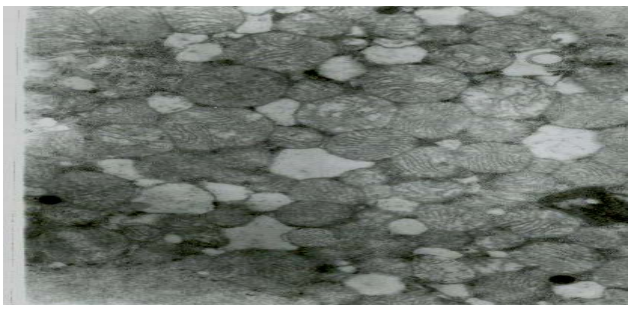


Fig.2. După 7 minute de CEC: apar şi dilatări ale reticulului sarcoplasmatic şi un lizozom activat.

Fig.3. După 15 minute de CEC: mitocondrioză, hiperplazie de lizozomi activați. Imagine electronomicroscopică, 11 000 X.

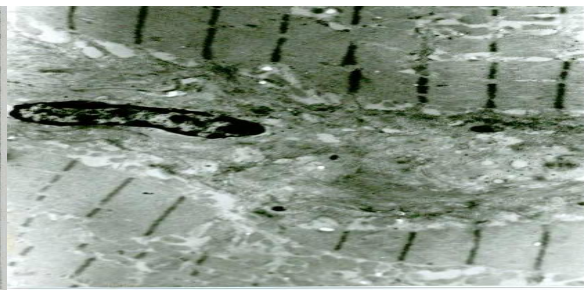


Fig.4. După 20 de minute de CEC: omogenizări ale sarcomerelor perinuclear.

Fig.5. După 30 de minute de CEC: dezintegrări de sarcomere perilizozomal, marginații cromatiniene nucleare, vacuolizări mitocondriale, întreruperi ale liniilor Z, 6 000 X.

Fig.6. După 35 de minute de CEC: numeroşi fagolizozomi într-o zonă dezintegrată, 2 000 X.

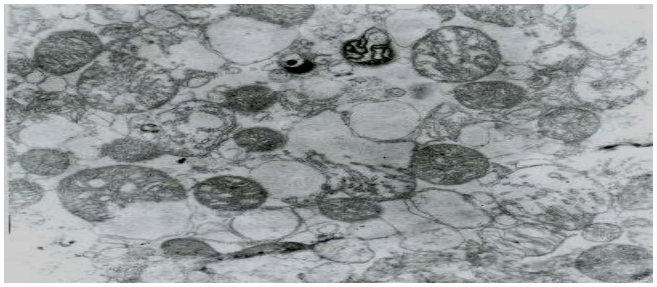


Fig.7. Numeroase mitocondrii cu dezintegrări, balonizări (swelling), după 30 de minute de CEC. Suspensie mitocondrială, 11 000 X.

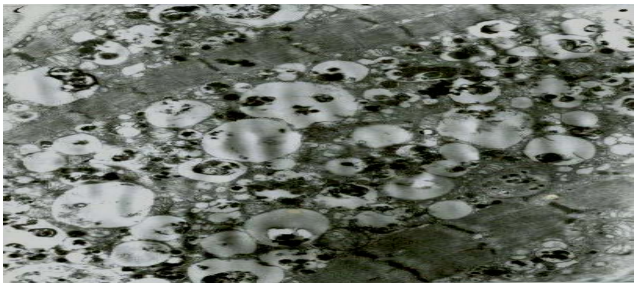


Fig.8. După 40 de minute de CEC: leziuni ireversibile dezintegrând total sarcomerele, cu vacuolizări, depuneri de calciu, fagolizozomi, 11 000 X.

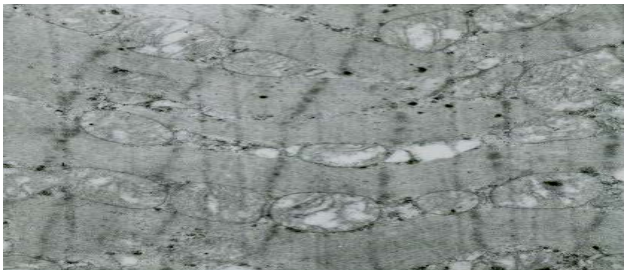


Fig.9. Miocard câine, ischemie tranzitorie acută: leziuni mitocondriale vacuolizante reversibile, 9 500 X.

Fig.10. Miocard câine, precondiționare ischemică precoce: leziuni reversibile cu dilatări tubulare, dezintegrări parcelare ale unor sarcomere, 11 000 X.

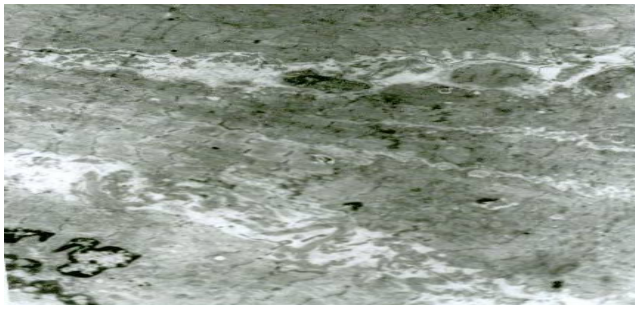


Fig.11. Biopsie miocardică la bolnav cu cardiopatie ischemică dureroasă (CICD) în timpul by-pass-ului aorto-coronarian: leziuni heterogene, 3 400 X.

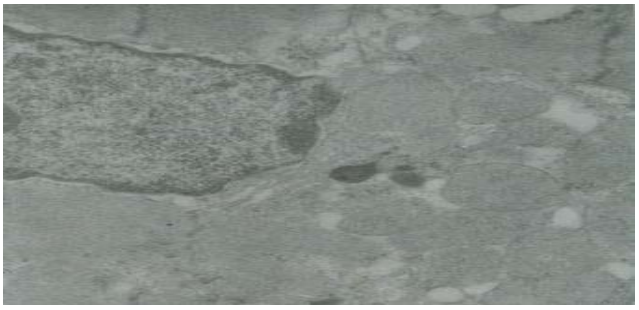


Fig.12a. Zonă din miocard cu modificări adaptative de hibernare miocardică: aspect granular fin al cromatinei nucleare, 11 000 X.

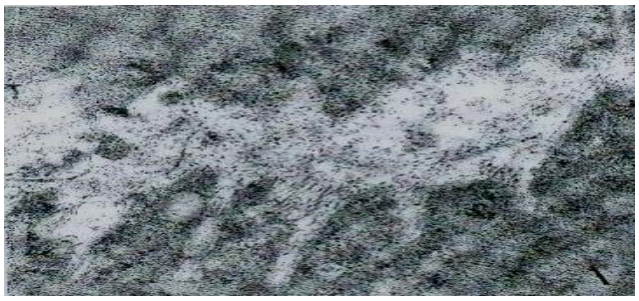


Fig.12b. Altă zonă din miocardul hibernant cu acumulări de granule de glicogen, 500X.

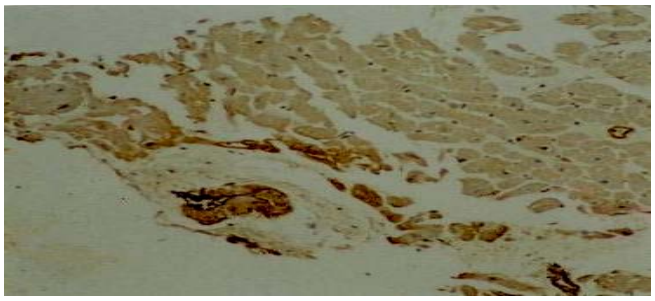


*Fig.13.*Zonă de miocard hibernant investigat imunohistochimic: prezenţa actinei muşchiului neted (colorat brun închis), 400 X.

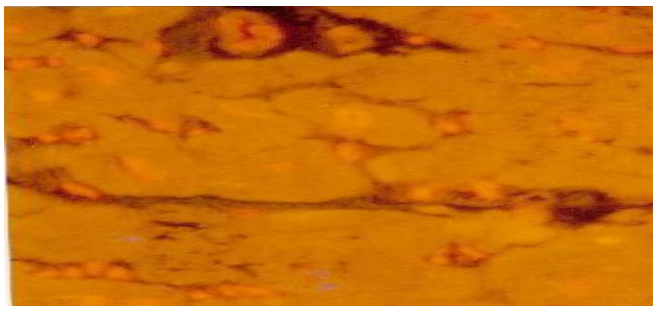


Fig.14. Zonă de miocard cu CICD cu leziuni avansate: prezenţa de apoptoze, corpi apoptotici (coloraţi intens portocaliu). Colorația cu iodură de propidiu, 400 X.

DISCUȚII

Cunoaşterea structurilor subcelulare şi a mecanismelor lor funcţionale, în condiţii de ischemie miocardică, prezintă importanţă nu numai din punctul de vedere al datelor ştiinţifice, ci, mai ales, din aplicarea lor în practica medico-chirurgicală.

Durata scurtă a manifestărilor sindroamelor ischemice, reversibilitatea acestora (1, 2), totală sau parţială, nu permite vizionarea substratului lor patologic decât experimental (7).

De aceea am recurs la efectuarea unei game de studii experimentale similare patologiei umane ischemice pentru descrierea cronologică (prin multiple sacrificări) a tabloului morfopatologic, îndeosebi electronomicroscopic şi biochimic enzimatic (8, 9, 10).

În ocluzii coronariene complete, trecerea la glicoliza anaerobă determină, în primele 20 de minute, leziuni reversibile urmate de alterări ireversibile predominente, între 30-35 de minute, necrozele extinzându-se subepicardic după 60 de minute (8, 10).

În vecinătatea ariei de infarct miocardic acut (IMA) există cardiomiocite cu modificări siderotice şi lezionale evolutive, putându-se, astfel, extinde teritoriul infarctizat, impunând clinicianului monitorizarea bolnavului.

Agravarea leziunilor cardiomiocitare, după revascularizări postischemice, se datorează multiplelor disfuncţii metabolice, îndeosebi formării de radicali liberi de oxigen (1, 2, 7).

Ischemiile tranzitorii acute experimentale simulează sindroamele anginoase, determină leziuni reversibile (7, 11), repetarea ischemiilor după revascularizare inducând precondiţionări ischemice precoce şi tardive, benefice.

Precondiţionările ischemice (15) sunt fenomene adaptative, de citoprotecţie care permit tolerarea mai bună a ischemiilor ulterioare, protejând cordul de aritmii.

Se observă scăderea mai lentă a ATP-ului în raport cu glicoliza anaerobă, acidifierea mai lentă a sarcoplasmei prin scăderea producerii de lactat. La bolnavii cu precondiţionări întârziate, instalarea unui infarct miocardic are, deseori, o evoluţie mai bună, întinderea mai redusă, fapt la care contribuie, probabil, dezvoltarea circulaţiei colaterale (2).

Obstrucţiile experimentale, incomplete ale coronarelor sunt similare celor aterosclerotice umane (12), din cardiopatiile ischemice cronice dureroase. Ele determină leziuni heterogene, intricându-se leziuni reversibile, ireversibile, fibroze, dar şi modificări adaptative embriofetale, de hibernare, menţinând viabilitatea acestor zone, care, în absenţa revascularizării, devin leziuni evolutive (6, 16).

Pe material uman, biopsiile miocardice succesive intraoperatorii efectuate în cursul CEC (3) au trebuit să fie permanent comparate cu miocardul martor recoltat imediat după clamparea aortei. Aspectul acestuia a fost variabil la diverşi bolnavi, în raport cu vechimea cardiopatiei, a clasei de I.C.C. NYHA, a gradului de HTP şi a altor afecţiuni. Repetatele biopsii miocardice, între 5-54 de minute, nu au prezentat complicaţii intra şi postoperatorii. În condiţiile unei circulaţii nefiziologice, respectiv CEC, cardiomiocitele au prezentat leziuni progresive, ajungând, după 20 de minute la limita reversibilităţii lezionale. Au apărut apoi numeroase granule natriuretice în ventricul, leziuni ireversibile diseminate la bolnavi cu I.C.C. cl. III-IV NYHA, şi mai ales IV NYHA, cât şi în valvulopatii septice, malformaţii severe. Perfuziile cardioplegice benefice (3) nu au putut împiedica apariţia şi evoluţia acestor leziuni, cordul oprit fiind în stare de siderare (4) globală şi preoperator, deja, variat lezat (13).

Biopsiile intraoperatorii efectuate în zonele diskinetice (14) supuse grefării aorto-coronariene nu au prezentat complicaţii. Viabilitatea lor, stabilită preoperator, a fost atestată electronomicroscopic prin ponderea leziunilor ischemice reversibile şi ireversibile intricate cu modificări de siderare, de hibernare (6, 16), cu cardiomiocite cu depleţii de miofilamente, aglomerări de granule de glicogen, diminuarea, până la dispariţie, a sistemului tubular, dediferenţierea embriofetală fiind atestată imunohistochimic prin prezenţa actinei muşchiului neted (6, 14, 16).

CONCLUZII

1. Cunoaşterea structurilor şi mecanismelor subcelulare în ischemii miocardice impune studii morfopatologice, cu tehnici moderne, pe material experimental şi uman.

2. Metodele experimentale simulând sindroame ischemice umane evidenţiază cronologic, mai ales, electronomicroscopic, evoluţia leziunilor acute, tranzitorii, de precondiţionare ischemică precoce şi tardivă.

3. Biopsiile intraoperatorii succesive efectuate, fără producere de complicaţii, evidenţiază agravarea progresivă a leziunilor în condiţii de CEC şi importanţa perfuziilor cardioplegice.

4. Biopsiile intraoperatorii din zone diskinetice viabile, de cauză ateromatoasă, permit aprecierea ponderii leziunilor evolutive şi de hibernare în menţinerea viabilităţii acestor teritorii şi rolul salvator al by-pass-urilor aorto-coronariene.

5. Lucrarea este primul studiu complex şi multidisciplinar, furnizând noi date ştiinţifice şi perspective de îmbunătăţire a protecţiei miocardului în chirurgia cardiacă.

Bibliografie

1. BRAUNWALD E., ZIPES D.P., LIBBY (eds): *Heart Disease,a text book of Cardiovascular Medicine*, 6-th ed. Phil. W.B. Saunders 2001.

2. CARP C.*: Tratat de cardiologie*, vol.2, Editura Medicală, Bucureşti, 2003.

3. CÂNDEA V., LAKY D., POPA A., ŢINTOIU I.: *Cercetări electronomicroscopice în intervenţii chirurgicale pe cord deschis sub CEC*. Revista Sanitară Militară, 1987, LXXX, pag.41-47.

4. CÂNDEA V., LAKY D., ILIUŢĂ R.: *Aspects morphologiques dans les etats de sideration myiocardique*. Arch. Balkan Medic, Union 2001, 369:3-13.

5. FERARI A.*: Fac.role of free radicals in ischemic myocardium*. Br. J. Cl. Pract. 1990, 44: 301-305.

6. HENDRICKS SH., WARM S.F., WISING W.: *Stunned, hibernation and preconditioning*, Clinical Pathology, Lippeneat Publ. Philad.1993.

7. JENNINGS C.B., CANOT C.: *Structural changes in myocardium durise acute ischemia*. Circul. Res, 1974, 34-35, suplm: 1956-1968.

8. LAKY D., FILIPESCU G., CONSTANTINESCU S., HĂLĂLĂU F., CONSTANTINESCU N.M.: *Experimental investigations in acute ischemia and restortade coronary circulation*. Morphol. Embryol.1978, 24: 161-169.

9. LAKY D., CONSTANTINESCU S., FILIPESCU C., CONSTANTINESCU N.M., RATEA E., HĂLĂLĂU F.: *Experimental investigations in prolonges myocardial ischemia.* Morphol. Embriol. 1980, 26: 173-179.

10.LAKY D., CÂNDEA V., POPA A., CONSTANTINESCU N.M., FILIPESCU C., RATEA E., HĂLĂLĂU F.: *Morphopathological studies in experimental and human sudden cardiac death* . Sudden cardiac Death , ed.by Somogyi p Sotonzi. Semmlweis Kiado, Budapest, 1994.

11.LAKY D., CONSTANTINESCU S., FILIPESCU G., CONSTANTINESCU N.M., RATEA E., HĂLĂLĂU F.: *Experimental studies intransient myocardial ischemia*. Acta Morphol. Sc. Hung. 1982, 50, 299-306.

12. LAKY D.: *Ateroscleroza coronariană*, în *Tratat de cardiologie*, vol.2, sub red. C. Carp, 2003, pag. 110-121.

13. LAKY D., CÂNDEA V., POPA A., ŢINTOIU I.*: The biology of the myiocardium in chronic hypoxia. Note III: Ultrastructural and biochimical investigation of the myocardo protector of cardioplegia solutions administered during open heart operations under extracorporeal circulation*. Morphol.Embryol. 1987, 33:127-134.

14. LAKY D., MOCANU I.: *Biopatologia miocardului ischemic şi protecţia miocardului în chirurgia cardiacă*, Editura Medicală, Bucureşti. 2008.

15. MURRY.C.P., JENNINGS R.B., RAINER R.A.: *New investigations in potential mechamism of ischemic preconditions*. Circulation, 1991, 84: 442-445.

16. RAHIMTOOLA S.H.: *Hibernating myocardium hes reduced blood flow and at rest that increase with dobutamide*. Circulation, 1996, 94: 30, 55-61.

O LUCRARE ORIGINALĂ PRIVIND STUDIUL ANATOMOPATOLOGIC ŞI CARDIOCHIRURGICAL AL ISCHEMIEI MIOCARDICE:

„BIOPATOLOGIA MIOCARDULUI ISCHEMIC ŞI PROTECŢIA MIOCARDULUI ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ”

Dr. Dezideriu Laky şi Dr. Iancu Mocanu, Editura medicală, Bucureşti 2008

Literatura medicală, inclusiv cea medico-militară, s-a îmbogăţit cu o monografie originală, scrisă, după experienţe de decenii, respectiv ani, de dr. Dezideriu Laky, cercetător principal gr. I la Institutul „Victor Babeş” Bucureşti şi de col. dr. Iancu Mocanu, medic primar la Centrul Clinic de Urgenţă de Boli Cardio-Vasculare al Armatei „Constantin Zamfir”. Cuvântul introductiv aparţine unuia dintre fondatorii Centrului Clinic de Urgenţă de Boli Cardio-Vasculare al Armatei „Constantin Zamfir”: gl.bg. (r) prof. univ. dr. FESC Ion Ţintoiu. Tratând o problemă de actualitate, prioritară în asistenţa medicală internaţională, autorii selecţionează din vasta cazuistică a clinicii, începând cu anul 1982 până în prezent, sute de bolnavi prezentând, pe fondul altor afecţiuni cardiace, valvulopatii, malformaţii, coronaropatii aterosclerotice, bolnavi care au fost supuşi, în cursul intervenţiilor pe cord deschis sub circulaţie extracorporală, unor biopsii cardiace, repetate, intraoperator.

Lucrarea nu se doreşte o monografie didactică dedicată ischemiei miocardice şi protecţiei lui intraoperatorii, ci prezintă aspecte originale, personale ale acestor problematici.

În primele capitole sunt redate rezultatele obţinute, prin îndelungate şi originale studii de către dr. Dezideriu Laky, privind morfopatogeneza acestei afecţiuni. Pornind de la o cercetare efectuată pe material necroptic, studiat histopatologic, prin microscopie optică, la Institutul „Victor Babeş”, încă din anul 1971, s-a continuat din acelaşi an cu diverse cercetări experimentale. Acestea vizau simularea unor sindroame ischemice din patologia umană, pentru a decela cronologic, din primele minute, biopatologia acestor leziuni, care, pe material necroptic, din cauza autolizei, nu puteau fi studiate electronomicroscopic şi histoenzimologic. Este de subliniat faptul că în cursul acestor experimente, de tipul ocluziei-reperfuziei coronariene şi în urmărirea efectelor circulaţiei colaterale, s-a descris doar morfologic ischemia tranzitorie prin siderare, hibernare miocardică, precondiţionare

ischemică. Aceste stări ischemice au fost descrise pe larg, ca entități nosologice, în secolul trecut, la sfârşitul anilor 70 şi începutul deceniului 80, de importante personalități ca Rahimtoola, Brauner, Kloner ş.a., beneficiind de tehnici multidisciplinare moderne.

Autenticitatea acestor cercetări experimentale electronomicroscopice şi biochimice, pe animale, a fost atestată pe material uman, prin studii inițiate de gl.bg. (r) prof.univ.dr. Vasile Cândea, prin biopsii repetate, intraoperatorii, înainte şi după C.E.C., precum şi la bolnavi valvulari şi cu malformații cardiace. Descrierea evoluției acestor leziuni ischemice, precizate prin investigații electronomicroscopice, histoenzimologice, biochimice reprezintă o prioritate pe plan mondial, privind suferința miocardului în cursul circulației extracorporale. Pot fi menționate şi alte aspecte ultrastructurale în cadrul C.E.C., precum modificările matricei extracelulare, prezența granulelor natriuretice atriale dar şi la nivelul ventriculilor, influența unor medicamente cardioprotectoare precum fosfocreatina, a imaginilor de siderare, de hibernare miocardică. Corelându-se datele clinice cu cele morfologice şi cu alte investigații paraclinice, s-a certificat gradul insuficienței cardiace congestive, prognosticul şi terapia postoperatorie.

Acest studiu s-a lărgit, prin inițiativa aceluiaşi vizionar, gl.bg. (r) prof. univ. dr.Vasile Cândea, prin efectuarea de biopsii repetate pulmonare şi hepatice, în cursul operațiilor cardiace, reprezentând, de asemenea, o prioritate ştiințifică pe plan mondial.

S-a demonstrat faptul că, în cursul circulației extracorporale, are loc o intensă activitate fagocitară la nivel pulmonar, în schimb, la nivelul ficatului se produc accentuări progresive ale leziunilor anterioare, generate de staza cronică, impunând, postoperator, o atenționare specială.Studiul, efectuat pe bolnavii cu cardiopatii ischemice cronice, prin biopsii intraoperatorii recoltate din zonele ischemice dischinetice, a decelat modificări viabile precum: siderarea, hibernarea miocardică şi leziuni evolutive intricate ca apoptoze, necroze şi insule de fibroză, cu importanță prognostică şi terapeutică.

Ultimul capitol al monografiei este consacrat, pe baza documentării morfofiziologice, celui mai important factor al studiului, respectiv, protecția miocardului, în timpul intervenției cardiace. Aceasta este prezentată de către col. dr. Iancu Mocanu, care, timp de aproape un deceniu, pe un număr semnificativ de cazuri, pe analiza coronarografiei preoperatorii, prin introducerea algoritmului de calcul al scorului SYNTAX, al indicelui de revascularizare oferă soluții optime intervenționale care, împreună cu circulația colaterală, determină o nouă anatomie a circulației coronariene. Sunt analizate datele privind C.E.C., cardioplegia şi utilitatea metodelor de administrare a substanțelor cardioplegice folosite, precum şi reducerea necesarului energetic, prin hipotermie. Este subliniat rolul monitorizării electrocardiografice, tehnica şi tactica chirurgicală abordată. Această lucrare anatomo-clinică cuprinde 276 pagini grupate în nouă capitole, este bogat ilustrată, având imagini histologice color şi alb/negru şi numeroase imagini electronomicroscopice.

Concluzionând, această inedită monografie se adresează nu numai cardiochirurgilor, cardiologilor, ci şi interniştilor, având obiective diagnostice şi terapeutice redate într-un complex amplu anatomo-clinic mai rar întâlnit în literatura de specialitate.

Prof. univ. dr. Ion ȚINTOIU

Instalaţiile de Rezonanţă Magnetică de 3 Tesla

Colonel dr. Dragoş CUZINO, General bg.(r) prof. univ. dr. Ioan CODOREAN

Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „Dr. Carol Davila", Bucureşti

Rezumat. Tesla (T) este unitatea de măsură a câmpului magnetic. Înaintea instalaţiilor de 3 T, instalaţiile de 1,5 T erau standardul de câmp magnetic. Astfel, dacă o imagine este mai sugestivă decât 1 000 de cuvinte, IRM de 3 Tesla poate fi comparată cu o enciclopedie. Claritatea imaginii oferite de 3 Tesla este foarte utilă în creşterea performanţei în examinarea creierului, măduvei spinale, sistemului musculo-scheletal, şi a screening-ului de tip whole-body. Există şi alte avantaje ale IRM de 3 T, cum este, spre exemplu, angiografia RM, care poate înlocui studiile de cateterism invaziv intervenţional. Timpul mai scurt de scanare permite creşterea confortului pacientului iar calitatea imaginii oferă posibilitatea unei mai bune diferenţieri a tipurilor de leziuni tumorale.

Cuvinte cheie: IRM, 3 Tesla, spectroscopie RM, tractografie RM, IRM a întregului organism

Abstract.Tesla (T) is the unit of measurement quantifying the strength of a magnetic field. Prior to the 3 Tesla Machine, the high-field standard was 1.5 Tesla. Thus, if a picture is worth a thousand words, the 3 Tesla MRI is an encyclopedia. The increased image clarity revealed by 3T is particularly beneficial for pathological conditions involving the brain, spine, musculoskeletal system and for whole body screening. The benefits of the 3T scanner are not confined to Magnetic Resonance Imaging. The increased spatial resolution of the 3T scanner allows for high-quality vascular imaging. Thus, 3 Tesla MR Angiogram studies may often supplant the need for invasive interventional catheter studies. Utilizing shorter scan times, the 3T machine maximizes patient comfort without compromising quality. The superb reliability of high-field MRI allows the radiologists to differentiate between benign and potentially hazardous medical conditions with confidence.

Impactul IRM asupra conduitei clinice şi protocoalelor de diagnostic a început odată cu progresele tehnologice importante din anii „70". La început valoarea cea mai des întâlnită a câmpului magnetic era de 0,6 T şi se credea că va fi utilizată ca metodă doar pentru ţesuturile şi organele care nu produc artefacte de mişcare. A urmat o altă etapă în care instalaţiile de 1T au fost cele mai utilizate datorită preţului convenabil şi calităţii suficiente a imaginilor şi studiilor de rutină. Scăderea preţului instalaţiilor de 1,5 T a continuat, în prezent fiind cele mai vândute, dar viitorul apropiat poate să ne ofere ocazia de le a utiliza pe scară largă pe cele de 3T, pentru început în centrele de cercetare şi în spitalelele universitare.

Neurologii şi neurochirurgii au fost primii care au recomandat beneficiile câmpului magnetic ridicat, urmaţi de ortopezi, chirurgii vasculari şi de oncologi.

Aspectele care la început păreau dificile, legate de producerea antenelor de suprafaţă, limitele de siguranţă ale undelor de radiofrecvenţă, de zgomotul din incinta aparatului au fost depăşite. Se mai menţin însă unele probleme legate de omogenitatea câmpului magnetic, greutatea mai mare a sistemului, artefactele de tip *chemical shift* şi diferenţa de contrast între unele ţesuturi, dar şi acestea sunt în curs de rezolvare.

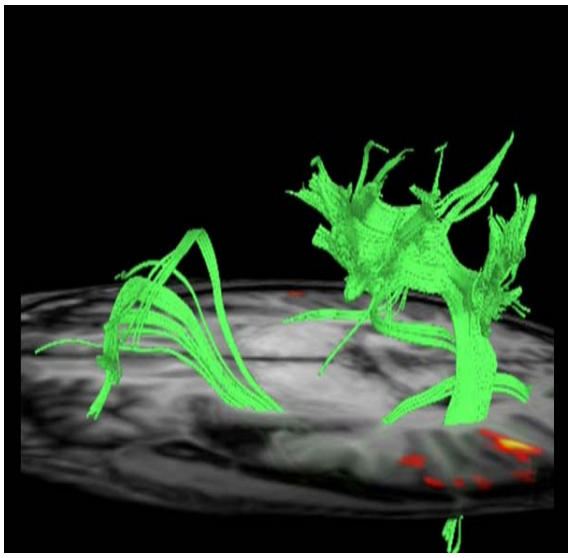
Rata de absorbție specifică - *Specific absorption rate (SAR)* - reprezintă cantitatea de energie eliberată într-o anumită masă sau un țesut. Comisia Tehnică Electrotehnică a impus ca valoare maximă 8 watt per kg W/kg pe țesut pentru fiecare 5 minute de scanare, sau 4W/kg pentru întreg corpul după 15 minute. Energia rezultată din undele de radiofrecvență disipată produce încălzirea tisulară. Dublarea intensității câmpului magnetic va produce o valoare a SAR de 4 ori mai mare. Din acest motiv poate fi uneori alungită perioada de scanare.

Imagistica paralelă este o altă metodă robustă de reducere a expunerii la undele de radiofrecvență prin reducerea paşilor de codare în fază realizați pentru o scanare completă. Aplicații practice pentru acest tip de imagistică sunt: Angiografia prin Rezonanță Magnetică, explorarea cardiacă şi abdominală sau toracică cu respirație blocată.

În **neuroimagistică** cel mai mare impact al instalației de 3 Tesla constă în creşterea calității şi consistenței IRM de tip BOLD şi funcțional. Față de 1,5 Tesla, datorită creşterii susceptilității şi senzitivității şi a valorii raportului semnal/zgomot, poate spori cu până la 40 % în activarea centrilor cerebrali. Aceste proceduri sunt folosite pentru producerea unei hărți - *brain mapping* - pentru identificarea cortexului sensorimotor sau a ariilor de limbaj. Aceste arii identificate şi cuplate cu un scanner şi cu un sistem de transmitere către pacient a paradigmelor pot fi folosite pentru evaluarea unor afecțiuni de tipul demenței şi al maladiilor psihiatrice.

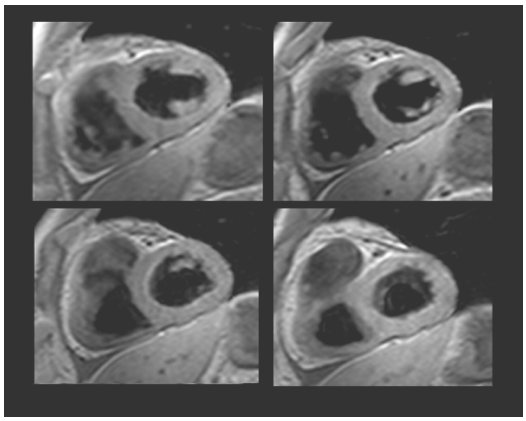
Creierul normal conține diferite concentrații de metale, dintre care cel mai abundent este fierul. În funcție de concentrație sunt clasificate de la I la IV, gradația I având semnificația unei concentrații crescute în fier şi o întâlnim în *globus pallidus* şi în substanța neagră, în timp ce stadiul IV corespunde măduvei spinării şi substanței albe cerebrale. Spre deosebire de imaginea obținută la 1,5 Tesla, la 3 Tesla efectul paramagnetic şi cel diamagnetic sunt mult mai puternice, astfel încât studiile comparative au arătat diferențe ale aspectului cortexului motor între imaginile obținute cu cele două tipuri de instalații.

Tractografia este metoda care evidențiază traiectele nervoase prin utilizarea unor secvențe speciale IRM şi a unor soft-uri dedicate de vizualizare 2D şi 3 D pentru a fi puse în evidență atât fibrele lungi cât şi cele scurte de legătură cortico-subcorticală. Metoda de lucru se bazează pe anizotropie. Aceasta se definește ca proprietatea unui corp de a prezenta caracteristici variate iar în acest caz se referă la proprietatea de a difuza asimetric.

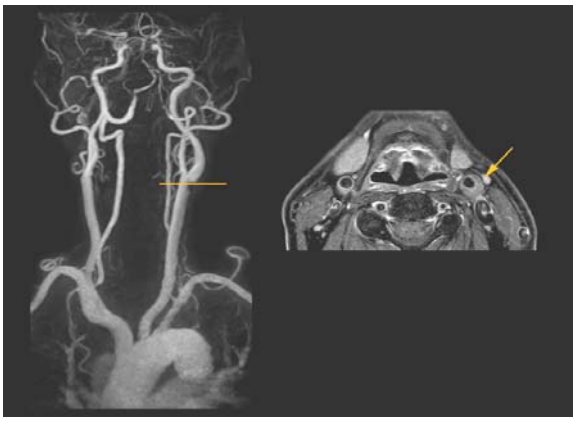


Tractografie RM - conexiune între ariile Wernicke şi Broca.

În privința **Angiografiei prin Rezonanță Magnetică** prin tehnica TOF- *Time of Flight*- la 3 Tesla T1 țesuturilor staționare este mai lung şi se foloseşte un unghi de basculă mai scăzut pentru optimizarea semnalului dat de mişcarea sanguină. De asemenea matricele mai mari cu 512 sau 1 024 pot fi mai eficient utilizate datorită SNR mai mare. Prin cuplarea tehnicii de imagistică paralelă şi a bobinelor îmbunătățite se obține un timp de scanare similar cu cel de la 1,5 Tesla cu o rezoluție mult mai bună.



Imagini cu gating cardiac obținute în axul scurt al inimii.



Angiografie RM după injectarea substanței de contrast Stenoza arterei carotide interne.

Explorarea cardiacă, încă o examinare dificil de realizat datorită contactului dintre țesutul pulmonar plin cu aer cu cel cardiac în mişcare, alături de vase sanguine şi fenomenul de flow-void prin utilizarea tehnicii black-blood şi bright-blood şi de imagistică funcțională oferă, asociate cu valoarea de 3 T a câmpului magnetic, perspective valoroase în evaluarea miocardului, a cineticii cardiace şi a arterelor coronare.

Spectroscopia IRM. Rezoluția spectrală se îmbunătățește atunci când se trece de la 1,5 la 3 Tesla, datorită dublării intensității fenomenului de *chemical shift*. În acest fel sporeşte evaluarea de rutină a metaboliților care nu sunt evidențiați la 1,5 Tesla iar spectroscopia multinucleară poate oferi mult mai multe informații utile în ghidarea diagnosticului histopatologic.

IRM abdomen şi pelvis. Energia eliberată de sistemele 3T prin undele de radiofrecvență este foarte mare, ceea ce limitează numărul de secțiuni care pot fi realizate la o scanare în timpul unei secvențe. Au fost astfel dezvoltate achizițiile multiple cu respirația blocată- *breath hold-,* în special 2D EG. Pot fi obținute şi secțiuni subțiri de tip 3 D EG volumetrice funcționale izotropice ale întregului abdomen cu bobine de tip „high-density" şi la o singură achiziție cu respirația blocată. Imagistica de tip paralel ameliorează restricțiile date de valori crescute ale SAR.

IRM în ortopedie. Sunt responsabile de aproximativ 20% dintre examinările de ansamblu în centrele IRM în care se efectuează investigații de toate tipurile. IRM 3T prezintă şi în aceste cazuri calitate superioară prin raport semnal zgomot ridicat, iar bobinele de suprafață devin tot mai eficiente în a oferi rezoluție spațială crescută cu timp de examinare scăzut şi furnizează detalii anatomice de finețe.

"Whole"- body IRM. Într-un moment în care CT a înlocuit examenul radiografic obişnuit, cei care recomandă această investigație trebuie să pună în balanță riscul potențial al iradierii şi al injectării unei cantități sporite de substanță de contrast iodată. *Whole body CT* este pentru moment metoda de elecție dedicată explorării pacientului politraumatizat şi a celor din secțiile de anestezie şi terapie intensivă. Cerințele tehnologice necesare pentru o astfel de instalație sunt: magnet

principal cu intensitate crescută, sistem de gradienţi rapid şi puteric, sistem de radiofrecvenţă omogen. Mai este necesar un sistem de mişcare a mesei de examinare de tip multistaţii şi "workstation" care să recompună imaginea. Rolul acestei metode este valoros şi indicaţiile în afara oncologiei pentru depistarea metastazelor pentru screening şi chiar pentru autopsie virtuală urmează să fie evaluate.

Concluzii

Faţă de aspectul IRM, considerat până de curând gold- standardul de 1,5 Tesla, instalaţiile de 3 Tesla permit obţinerea unei rezoluţii spaţiale, temporale şi de contrast mult mai ridicate şi astfel studiile morfologice şi funcţionale de difuzie, perfuzie, spectroscopie şi activare corticală oferă informaţii mult mai utile pentru activitatea de rutină şi cea de cercetare. Aplicaţiile sunt complexe şi valoarea imaginilor este foarte bună în explorarea creierului şi a patologiei traumatice, a accidentelor vasculare cerebrale, a bolilor substanţei albe, a bolilor Parkinson şi Alzheimer, în spectroscopia tumorală cerebrală dar şi în toate celelalte tipuri de afecţiuni, inclusiv whole-body.

Bibliografie

1. Atlas SW, Thulborn KR. Intracranial hemorrhage. In: *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:773-832.
2. Bradley WG. Hemorrhage and brain iron. In: *Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. St.Louis, Mo: Mosby; 1992.
3. Bradley WG Jr. MR appearance of the brain. *Radiology*. Oct 1993; 189(1):15-26.
4. International Electrotechnical Commission. Medical Electrical Equipment--Part 2: Particular Requirements for the Safety of Magnetic Resonance Equipment for Medical Diagnosis. Geneva, Switzerland: IEC; 2002; 601-602,633.
5. Foster JR, Hall DA, Summerfield AQ, et al. Sound-level measurements and calculations of safe noise dosage during EPI at 3T. *J Magn Reson Imaging.* 2000; 12:157-163.
6. Kruger G, Kastup A, Glover GH. Neuroimaging at 1.5T and 3.0T: Comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.*2001; 45:595-604.
7. Bradley WG Jr, Schmidt PG. Effect of methemoglobin formation on the MR appearance of subarachnoid hemorrhage. *Radiology*. Jul 1985; 156(1):99-103.
8. Ebisu T, Naruse S, Horikawa Y, Tanaka C, Higuchi T.Fundamental interpretation of MR images based on biochemical and in vitro MR analysis. *Radiology*. May 1989; 171(2):449-53.
9. Fobben ES, Grossman RI, Atlas SW, et al. MR characteristics of subdural hematomas and hygromas at 1.5 T and 3 T. *AJR Am J Roentgenol*. Sep 1989; 153(3):589-95.
10. Gomori JM, Grossman RI, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Goldberg HI. High-field MR imaging of superficial siderosis of the central nervous system. *J Comput Assist Tomogr*. Sep-Oct 1985; 9(5):972-5.

Interrelaţia afecţiunilor generale cu stomatita protetică. Studiu de literatură

Asist. univ. dr. L. IOSIF, Prof. univ. dr. E. PREOTEASA, Conf. univ. dr. C. MURARIU-MĂGUREANU

Catedra MD 09, Disciplina de Protezare Totală,
Facultatea de Medicină Dentară, UMF "Carol Davila", Bucureşti

Rezumat. Stomatita protetică reprezintă o patologie a mucoasei bucale, frecvent asociată pacientului purtător de proteze mobile, existând o multitudine de factori locali şi generali incriminaţi în apariţia ei. O serie de afecţiuni generale, prezente la purtătorii de proteze, sunt asociate stomatitei protetice. Raportat la vârstă, numeroase studii au arătat că o dată cu aceasta creşte numărul afecţiunilor generale, dar şi frecvenţa stomatitei protetice. Stomatita protetică, pe lângă efectul de traumă determinat de proteză, este frecvent corelată cu xerostomia, indusă de medicaţia specifică afecţiunilor generale. Pornind de la aceste observaţii, sunt analizate afecţiunile generale (cu modificările induse), dintre care unele specifice pacienţilor geriatrici, considerate ca favorizante pentru apariţia stomatitei protetice. Cunoscând aceste afecţiuni, medicul generalist sau dentist poate adopta atitudini terapeutice corecte în cadrul tratamentului general la purtătorii de proteze mobile.

Cuvinte cheie: stomatită protetică, proteze mobile, afecţiuni generale

Abstract. Denture stomatitis is a disease of the oral mucosa, associated with the denture wearer, with a multitude of local and general factors that lead to its development. A number of general disorders of the denture wearers is associated with denture stomatitis. Many studies have shown that with age, the number of general affections increases, but also the frequency of denture stomatitis. Adding to the effect of trauma caused by the prosthesis, denture stomatitis is often correlated with dry mouth (xerostomia), induced by drugs specific in general diseases. General medical conditions are analyzed (with the induced changes), some of which are specific to geriatric patients, considered as favorable for the development of denture stomatitis. Therefore, the general practitioner or the dentist can adopt the correct therapeutic attitude in the general treatment of denture wearers.

Introducere

În pofida numeroaselor preocupări şi abordări sub diverse aspecte ale progreselor terapeutice obţinute în ultimii ani, stomatita protetică rămâne o realitate clinică prezentă la un număr mare de pacienţi protezaţi mobil, marea majoritate vârstnici, indiferent de tipul protezării mobile: totală, parţială sau supraprotezare pe dinţi sau pe implante. Raportările legate de frecvenţa cu care este întâlnită în practica medicală prezintă o gamă largă de valori semnificative, de multe ori în relaţie directă cu o serie de afecţiuni generale sau cu medicaţia acestora, prin implicaţii directe asupra calităţii mucoasei sau indirect prin reducerea fluxului salivar (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Etiologia stomatitelor asociate protezelor mobile s-a demonstrat că este extrem de variabilă, de tip plurifactorial, vizând o serie de factori locali, dar şi generali (8). Literatura de specialitate de actualitate priveşte ca factor determinant, în cea mai mare parte, agentul microbian de origine fungică, respectiv specii din genul Candida (6, 9), alături de factori locali, care enumeră xerostomia şi condiţii legate de protezarea mobilă cu pondere dominantă (8). Nu există unanimitate în privinţa rolului protezei ca factor traumatic (10), pe de-o parte sunt studii care incriminează microtraumatismele date de instabilitatea protezelor (8), cu alterarea membranei bazale a epiteliului mucoasei orale (9), cărora li se opun autori ce consemnează contrariul, adaptarea perfectă pe câmpul protetic maxilar şi implicit stabilitatea protezei, privând mucoasa subiacentă de rolul protector al salivei (11). Desigur, există o tendinţă de a studia parametrii la modul individual.

Nivelul ridicat de contradicţii stârnit de etiologia multiplă a stomatitei protetice poate fi explicat prin interpretarea diferită a multiplelor interacţiuni care se stabilesc între numeroşii factori etiologici (12) .

Clinic, există diferite grade de inflamație a mucoasei orale, situată sub baza protezei. Tabloului clinic de stomatită protetică i s-au propus numeroase clasificări, dar clasificarea de referință pentru stomatita protetică rămâne cea sugerată în 1962 de către Newton, bazată exclusiv pe criterii clinice, astfel:

- Tipul I - corespunde inflamației uşoare, localizate. Este prezentă o hiperemie punctiformă, petele roşii, lenticulare, de mărimea acului de gămălie corespunzând orificiilor glandelor salivare inflamate.
- Tipul II - formele generalizate la întreaga zonă de sprijin protetică descriu un eritem difuz (inflamație simplă generalizată).
- Tipul III - formele granulare, papilare includ leziuni de tip hiperplazic, concentrate mai frecvent în 1/3 anterioară a palatului dur (zona rugilor palatine sau papilare).

Stomatita protetică este prezentă numai la purtătorii de proteze mobile. Zonele congestive de la nivelul mucoasei bucale sunt în relație directă cu fața internă a protezei, sau asociate cu modificări la nivelul comisurilor bucale (stomatita angulară), mai ales în prezența Candidei (fig. 1).

Fig. 1. Pacientă în vârstă de 74 ani, protezată total, cu stomatită protetică tip II, asociată cu cheilită angulară.

Afecțiuni generale prezente:

- sindrom depresiv sub tratament cronic antidepresiv cu compuşi din gama benzodiazepinelor (denumire comerciala d.c-bromazepam);
- cardiopatie ischemică sub tratament medicamentos cu vasodilatatoare tip trimetazidin (d.c.preductal);
- TA oscilantă sub tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei - Perindopril (d.c.prestarium);
- sindrom de hipercoagulabilitate cu două AVC - uri în antecedente, sub medicație anticoagulantă (d.c.tromboas).

Stomatita protetică poate fi prezentă şi în cazurile supraprotezării pe implante (fig.2), pe dinți (fig. 3) sau la purtătorul de proteze parțiale (fig. 4).

Fig. 2. Pacientă în vârstă de 58 de ani cu stomatită protetică tip I, cu supraprotezare pe implante

Afecțiuni generale prezente:
- tulburări de coagulare, fără tratament medicamentos;
- hemoleucograma indică: neutropenie, monocitoză, VSH crescut;
- hipercolesterolemie pentru care nu urmează medicație.

Fig. 3. Pacient în vârstă de 77 de ani, cu stomatită protetică tip I, cu supraprotezare pe dinți.

Afecțiuni generale prezente:

- hipertensiune arterială gr. III sub tratament cu medicație din grupa blocantelor canalelor de calciu- lercanidipin (d.c. leridip), betablocantelor selective tip nebivolol (d.c.nebilet), antagoniştilor angiotensinici tip telmisartan (d.c.pritor);
- angină pectorală sub tratament vasodilatator cu medicație din grupa nitraților organici, tip Isosorbid mononitrat (d.c.olicard retard);
- tulburări de coagulare sub tratament anticoagulant cu clopidogrel (d.c.plavix);
- insuficiență circulatorie periferică sub tratament cu alcaloizi ergotaminici, tip nicergolina (d.c.sermion);
- gastrită sub tratament cu medicație din grupa inhibitorilor pompei protonice, pantoprazol (d.c.controloc).

Fig. 4. Pacientă în vârstă de 63 de ani, protezată parțial, cu stomatită protetică tip III.

Afecțiuni generale prezente:

- hipertensiune arterială gradul III grup de risc înalt, sub tratament cronic cu diuretice din grupa sulfonamidelor, respectiv indapamid (d.c. tertensif)/ antagonişti ai angiotensinei, respectiv irbesartan (d.c.aprovel);
- boală artrozică vertebro-periferică sub tratament cronic cu alcaloizi din ergotamine, nicergolina (d.c. sermion);
- ateromatoză difuză sub tratament cronic hipolipidemiant cu rosuvastatina (d.c.crestor);
- sindrom depresiv, osteopenie, pentru care nu urmează tratament medicamentos.

Pacienții cu stomatită protetică prezintă o prevalență crescută a co-morbidităților şi implicit un consum crescut de medicamente, cazurile prezentate anterior spre exemplificare fiind selectate aleatoriu, dintr-un lot mai mare de pacienți cu stomatită protetică. Medicația urmată pentru diferite afecțiuni generale intervine direct, prin inducerea unor dezechilibre microbiene sau indirect, prin modificări cantitative şi calitative ale fluxului salivar. În acest context, cunoaşterea de către clinician a afecțiunilor sistemice, metabolice şi a deficiențelor sistemului imun, ca stări predispozante în producerea afecțiunilor mucoasei orale, reprezintă o necesitate. Omiterea rolului factorilor sistemici, lipsa colaborării interdisciplinare antrenează un risc de recidivă a acestei afecțiuni (13).

Elemente de patologie generală corelate cu creşterea frecvenței stomatitei protetice

Există o varietate de entități patologice raportate în diverse studii de specialitate, care contribuie direct la sensibilizarea mucoasei orale aflate sub baza protezei şi la pregătirea terenului pe care se grefează stomatita protetică, sau indirect, ca efect advers al tratamentului medicamentos, urmat pentru afecțiunea de bază. Acestea includ:

- **Afecțiuni metabolice**

Diabetul zaharat

Diabetul zaharat este o tulburare frecventă, complexă, caracterizată prin diminuarea sau absența secreției de insulină şi cu rezistență la acțiunea metabolică a insulinei asupra țesuturilor țintă (A.J.Garber, 1998). Caracteristic pacientului geriatric este diabetul de tip II, non-insulino-dependent sub tratament cronic cu sulfamide sau biguanide antidiabetice. Alături de complicații precum neuropatiile, nefropatiile, retinopatia diabetică şi afectarea micro - respectiv macrovasculară, favorizarea unor afecțiuni orale prin diabet este raportată de către majoritatea studiilor. Tot acestea

consemnează că vârsta pacientului, durata afecţiunii, precum şi gradul de control metabolic sunt implicate într-o mai mare măsură în apariţia manifestărilor diabetice orale decât tipul propriu-zis al diabetului (14). Acestea includ: gingivite, parodontite, carioactivitate crescută, xerostomie, infecţii fungice candidozice, sindromul de "gură arsă" (stomato- şi glosodiniile), lichenul plan oral, precum şi vindecarea întârziată, defectuoasă a plăgilor de orice natură (15). În privinţa stomatitei protetice determinate de specii de Candida, diabetul acţionează ca stare favorizantă prin mai multe mecanisme. Acesta induce disfuncţii salivare cu instalarea xerostomiei, deficienţe ale sistemului imun oral prin afectarea IgA-ului dimeric salivar, scăderi ale pH-ului salivar (16, 17) şi nu în ultimul rând hiperglicemia salivară, creându-se astfel un mediu favorabil pentru infecţiile fungice (18, 19). De asemenea, s-a constatat o capacitate crescută de adeziune a Candidei faţă de celulele mucoasei bucale la pacienţii cu diabet spre deosebire de cei care nu sufereau de această boală (20).

- **Afecţiuni endocrine**

Hipotiroidismul

Este o condiţie patologică des întâlnită, afectând în special sexul feminine, la care sinteza de hormoni tiroidieni este scăzută. Complicaţiile în sfera orală includ: macroglosie, disgeuzie, erupţie dentară întârziată, status parodontal deficitar, respectiv vindecare întârziată a plăgilor. Literatura de specialitate menţionează o frecvenţă semnificativă a stomatitei protetice la pacienţii geriatrici cu hipotiroidism, comparativ cu cei ce nu suferă de această afecţiune, cel mai probabil datorită medicaţiei hormonale substitutive, care are ca efect secundar neutropenie, respectiv xerostomie, ambele corelate cu scăderea imunităţii mucoasei orale (21). Creşterea capacităţii de adeziune a *Candidei albicans* la suprafeţele acrilice ale protezelor mobile permite transformarea aceluiaşi agent comensal într-unul patogen, prin perturbări profunde în ecosistemul oral (22).

Hipoparatiroidismul

Reducerea secreţiei de parathormon (PTH) survine pe cale iatrogenă, în urma ablaţiei chirurgicale a glandelor paratiroidiene sau ca proces de distrucţie autoimună a acestor glande. Deşi unele studii afirmă o corelaţie cu stomatita protetică, există rare sindroame, precum sindromul DiGeorge sau sindromul endocrino - candidozic, care pot fi asociate acestei condiţii (14).

Boala Addison

Afecţiune rară, cunoscută şi sub denumirea de insuficienţă cronică a glandelor suprarenale sau hipoadrenalism, reprezintă afectarea cortexului suprarenalian şi implicit a secreţiei de glucocorticoizi, mineralocorticoizi, respectiv a hormonilor sexuali. Printre factorii etiologici multipli, incriminaţi în distrucţia cortexului suprarenalian, alături de alte tipuri de infecţii, demnă de menţionat este invazia fungică a glandelor. Simptomatologia este multiplă, incluzând hipoglicemie, hipotensiune arterială, astenie, hipotonie, dezechilibre hidroelectrolitice, iar la nivel oral, caracterizată prin apariţia de leziuni pigmentare la nivelul mucoasei jugale, sau pe faţa dorsală a limbii. O serie de autori citează existenţa unei corelaţii între stomatita protetică de origine candidozică şi boala Addison (6, 23, 24), cel mai probabil interrelaţia datorându-se tratamentului cortizonic de substituţie. Prin deprimarea generală a reacţiilor mezenchimale, glucocorticoizii scad apărarea organismului la infecţie. Sunt inhibate răspunsul prin inflamaţie şi răspunsul imunologic la agenţii infecţioşi iar vindecarea ţesuturilor lezate, cicatrizarea, au loc cu întârziere. Astfel, în condiţii clinice, sub tratament corticoid creşte frecvenţa şi gravitatea multor infecţii (25).

Sindromul Cushing

O endocrinopatie de asemenea puţin frecventă, ce rezultă în urma expunerii organismului la hipercorticism endogen (producţia exagerată a corticoizilor la nivelul corticosuprarenalelor) sau exogen, în urma tratamentelor cronice pe bază de corticoizi. Şi în cazul acestei afecţiuni, prin acţiunea cortizonului în exces s-ar putea explica corelaţia cu stomatita protetică (26, 18), pe fondul

unei imunități precare, a diminuării mecanismelor de fagocitoză (18), respectiv potențării gravității multor infecții şi vindecării deficitare.

- **Afecțiuni neoplazice**

Pacienții geriatrici cu afecțiuni maligne sunt frecvent edentați purtători de proteze mobile. Pe fondul unei imunități generale scăzute, infecțiile fungice orale se dezvoltă în special la pacienții cu forme avansate de cancer. Colonizarea fungică a mucoasei orale se caracterizează printr-o prezență crescută a coloniilor non - Albicans (27), în general rezistente la tratament. Turner, în 1996, afirma că în urma chimioterapiei apar modificări ale mucoasei orale, în sensul subțierii şi ulcerării acesteia, între a 4-a şi a 7-a zi de la inițierea tratamentului. Aceste aspecte se complică prin prezența plăcii microbiene. Mucoasa este invadată microbian, favorizând riscul apariției stomatitei protetice (28). Radioterapia regiunii cervico-faciale afectează direct țesuturile orale, inclusiv structurile mucoase şi glandele salivare, xerostomia fiind o complicație frecventă. Prin scăderea cantității salivei, pacienții cu xerostomie protezați mobil dezvoltă mai frecvent stomatită protetică, pe fondul infecțiilor fungice (29). Pacienții cu neoplasme sunt de cele mai multe ori sub tratament medicamentos analgezic. Analgezicele opioide, dar şi non-opioide, au la rândul lor ca efect secundar reducerea secreției salivare, cu instalarea xerostomiei (30).

- **Afecțiuni imunosupresive**

Modificările imunitare legate de vârstă sunt caracterizate prin pierderea unor funcții ale sistemului imunitar şi hiperactivarea altora. Răspunsul imunitar ineficient induce modificări ale mucoasei orale, în sensul favorizării suprapunerii factorului microbian (31). Imunosupresiile care apar în urma tratamentelor pentru neoplasme, post transplante hepatice, renale sau de măduvă osoasă, favorizează de asemenea dezvoltarea infecțiilor fungice şi apariția stomatitei protetice (6, 23, 32, 33). În cazul H.I.V., imunitatea mediată celular este deficitară: infecții polifungice invadează multiple situsuri la pacienții seropozitivi iar în particular, *Candida albicans* interacționează şi cu alți agenți microbieni, în cadrul stomatitei protetice (34). Majoritatea pacienților purtători de proteze mobile infectați cu H.I.V. prezintă tabloul clasic de stomatită protetică, printre alte manifestări la nivel oral, precum cheilita angulară, candidoza cronică hiperplazică, candidoza pseudomembranoasă sau candidoza eritematoasă (35). Tot la pacienții seropozitivi s-au constatat o frecvență crescută a xerostomiei, modificări în compoziția chimică a salivei, respectiv valori scăzute ale pH-ului salivar (36).

- **Afecțiuni sanguine**

Studii de specialitate enumeră în această grupă de afecțiuni leucemiile acute şi agranulocitoza, ca factori predispozanți pentru stomatita protetică (6). Neutropeniile sunt de asemenea stări favorizante, fagocitoza elementelor microbiene fiind afectată prin scăderea activității candidacide, microbicide a neutrofilelor (37). La vârstnici, scăderea numărului neutrofilelor salivare şi sanguine, alterarea funcționalității acestora predispun către apariția unor afecțiuni orale. În acest context, modificările calitative sau cantitative ale neutrofilelor au ca rezultat o susceptibilitate mai mare în privința stomatitei protetice (38).

- **Afecțiuni cardiovasculare**

Până în prezent nu apar date concrete care să vină în sprijinul unei corelații directe între acest tip de patologie, frecventă la pacientul geriatric, şi stomatita protetică. O relație de cauzalitate se poate stabili însă prin reacțiile adverse induse de medicația cronică de bază. Din această categorie fac parte: antiangiotensinele generatoare de xerostomie, uneori leucopenie sau chiar agranulocitoză,

alfa şi beta blocantele, blocantele canalelor de calciu, diureticele, toate acționând indirect asupra mucoasei orale, provocând xerostomie (30).

- **Afecțiuni psihice**

Pacienții cu patologie de acest tip prezintă o frecvență marcată a stomatitei protetice, pe de-o parte datorită ritmului purtării protezelor, a modului precar de igienizare a acestora şi prin adresabilitatea scăzută la tratamentul stomatologic, iar pe de altă parte datorită medicației psihotrope, generatoare de xerostomie. Din acest grup de medicamente fac parte antipsihoticele, antidepresivele, anxioliticele, miorelaxantele, respectiv sedativele (30).

- **Afecțiuni ale glandelor salivare**

Acestei categorii îi aparțin câteva boli autoimune, rar întâlnite în clinică şi anume sindromul Sjögren şi sindromul Mikulicz. Având o simptomatologie relativ similară, vom prezenta câteva caracteristici ale sindromului Sjögren, datorită frecvenței sale mai crescute. Sindromul Sjögren primar este o afecțiune autoimună caracterizată prin pierderea cronică, progresivă a funcționalității glandelor salivare, respectiv lacrimale, având drept rezultat instalarea xerostomiei şi a xeroftalmiei. Afectarea glandelor exocrine este rezultatul invaziei cu celule inflamatoare mononucleare a regiunilor focale, periductale glandulare şi dispariției celulelor secretoare epiteliale. În sindromul Sjögren secundar este implicată o altă patologie autoimună, respectiv artrita reumatoidă (39). Ambele tipuri afectează predominant sexul feminin de vârstă medie, iar ca frecvență a afecțiunilor reumatoide la nivel mondial se clasează pe al doilea loc (40). Studii recente raportează o frecvență crescută a colonizării cu *Candida albicans* a mucoasei orale la pacienții cu sindrom Sjögren (41), explicată pe fondul scăderii pH-ului şi a capacității de tampon a salivei parotidiene, al alterării compoziției proteice salivare, cu creşterea alfa 2-microglobulinei, a lactoferinei, a lizozimului C, a cistatinei C, respectiv scăderea amilazei salivare şi a anhidrazei carbonice. Mucoasa orală de sprijin se subțiază, devine susceptibilă la infecții, traumatisme, pregătind terenul pentru apariția stomatitei protetice (42, 43).

Discuții

Prin consultarea a 43 de publicații de specialitate, am găsit 15 grupe de afecțiuni generale corelate cu stomatita protetică, dintre care un număr de 7 mai frecvente la persoanele geriatrice. Ca mecanisme incriminate în apariția stomatitei protetice sunt citate xerostomia (7 grupe de afecțiuni: diabetul zaharat, hipotiroidismul, neoplasmele, imunosupresiile, cardiopatiile, bolile psihice, respectiv cele autoimune ale glandelor salivare), modificări ale mucoasei orale (4 grupe de afecțiuni: diabetul zaharat, boala Addison, neoplasme, imunosupresii), ale imunității locale şi generale (6 afecțiuni: diabetul zaharat, hipotiroidismul, neoplasmele, imunosupresiile, afecțiuni sanguine şi ale glandelor salivare) sau scăderi ale pH-ului salivar (3 grupe de afecțiuni: diabetul zaharat, imunosupresii, afecțiuni autoimune ale glandelor salivare). Cea mai frecventă asociere a stomatitei protetice a fost cu xerostomia, în relație directă cu medicația. Din categoria substanțelor care induc scăderea fluxului salivar enumerăm ca relevante în acest context antidiabeticele, diureticele, antihipertensivele, sedativele, antidepresivele, anxioliticele, antipsihoticele, miorelaxantele, respectiv analgezicele (30).

Numeroase afecțiuni de ordin general au manifestări la nivel oral. Cavitatea orală poate fi privită ca o „oglindă“ în care se reflectă o serie de boli sistemice, de care uneori pacientul nu este în cunoştință de cauză. Din acest punct de vedere, între stomatita protetică şi unele afecțiuni de ordin general aduse în prim plan în cadrul acestui articol, medicația specifică, respectiv efectul acesteia asupra țesuturilor orale, se poate stabili o legătură relevantă.

Concluzii

Stomatita protetică este o afecțiune orală caracterizată prin inflamația cronică a mucoasei orale, de diferite grade, strict legată de contactul acesteia cu fața internă a protezei mobile. Frecvența acesteia este variabilă, ea putând fi influențată de prezența unor afecțiuni generale, în primul rând prin intermediul medicației aferente.

Hiposialia, indusă de unele afecțiuni generale şi de medicație, poate fi privită ca un important factor favorizant în apariția stomatitei protetice.

Medicului dentist îi revine rolul de a recunoaşte manifestările orale din cadrul unor dezechilibre sistemice, imunologice, nutriționale, farmacologice. Identificarea grupelor de risc trebuie să ghideze medicul dentist în adoptarea unor atitudini ce pot preveni apariția stomatitei protetice în prezența unor afecțiuni generale sau medicației aferente, ca factori favorizanți.

Bibliografie

1. Wray D., Lowe G., Dagg J H., Felix D. H., Scully C. - *Textbook of general and oral medicine*; Churchill Livingstone (1999); 268- 269.
2. Scully C., Porter S. R. - *Orofacial Disease: Update for the Dental Clinical Team*, Churchill Livingstone (2003), 85-86.
3. Zarb G.A., Bolender C.L.- *Prosthodontic Treatment for Edentoulos Patients*; Mosby (2004); 35- 39.
4. Frenkel H., Harvey Y., Newcombe R.G. - *Oral health care among nursing home residents in Avon*; Gerodontology; Jul. 2000; 17 (1); 33-38.
5. Sitheeque M.A.M., Samaranyake L.P. - Chronic hyperplastic candidosis/Candidal leukoplakia; Crit.Rew.Oral.Biol.Med.; 2003; 14 (49): 253-267.
6. Webb B.C., Thomas C.J., Willcox M. - *Candida associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review.* Part 2.*Oral diseases caused by Candida species*; Aust Dent.J., 1998; 43 (3).
7. Mierzwinska-Natalska E., Jaworska M., Demkow U. - *Concentration of alpha 1-antitrypsinin serum of blood in dependence on the level of intensity of denture stomatitis,* Centr.Eur.J.Immunol, 2006; 31(1-29):11-14.
8. Assad R.A. - *Estudo da prevalencia de Candida spp. e de outras variaveis relacionadas a estomatite protetica em pacientes geriatricos institucionalizados*; Curitiba 2004; 14-20.
9. Regezi J.A., Sciubba J.J., Jordan R.C.K. - *Oral Pathology - Clinical Pathologic Correlations*; W.B.Saunders Company (2007); Fifth Edition.
10. Emami E. , P.de Grandmon T,.Rompre P.H, Barbeau J., Pan S., Feine J.S. - *Favoring Trauma as an Etiological Factor in Denture Stomatitis;* J.Dent.Res.; 2008; 87 (5):440 – 444.
11. Cawson R.A., Odell E.W. - *Essentials of oral pathology and oral medic*ine; Churchill Livingstone; Eight Edition (2008); 177-181.
12. Pereira-Cenci T., Del Bel Cury A.A., Crieelard W., Ten Cate J.M. - *Development of Candida- associated denture stomatitis: new insights*; Journal of applied oral science: revista FOB 2008; vol 16; no.2; Apr.
13. Oksala E. - *Factors predisposing to oral yeast infections*; Acta odontologica 1990; Vol.48; No.1; 71- 74.
14. Long R.G., Hlousek L., Doyle J.L. - *Oral Manifestations of Systemic Diseases*; MS Journal, October/November 1998, no 5-6, volume 65: 308-315.
15. Southerland J.H., Taylor G.W., Offenbacher S.- *Diabetes and Periodontal Infection: making the connection*; Clinical Diabetes; October 2005; vol.23; no.4: 171-178.
16. Banoczy J., Albrecht M., Rigo O., Ritlop B. - *Salivary secretion rate, pH, lactobacili and yeast counts in diabetic women;* Acta diabetologica; 1987; vol.24; Jul; no. 3.
17. Auluck A. - *Diabetes mellitus: An Emerging Risk Faktor For Oral Cancer* ?; JCDA; Jul/Aug; 2007; no. 6 .
18. Akpan A., Morgan R. - *Oral candidiasis;* Postgrad.Med.J.; 2002; 78 (922): 455-459.
19. Rossie K., Guggenheimer J. - *Oral Candidiasis: Clinical manifestations, Diagnosis and Treatment;* Pract.Periodontics Aesthet.Dent., 1997; 9:635-641.
20. Manfredi M., MC.Cullough M.J., Vescovi P., Al-Kaarawi Z.M., Porter S.R. - *Update on diabetes mellitus and related oral diseases;* Oral Dis.; 2004; Jul .; 10 (4):187-200.
21. Rogow S.- *Thyroid disease and oral health*, www.questia.com/Journals, 2009, February.
22. Webb B.C., Thomas C.J ., Wilcox M.D.P., Harty D.W.S., Knox K.W. - *Candida- associated Denture stomatitis. Aetiology and management: a rewiew.* Part 1. *Factors influencing distribution of candida species in the oral cavity;* Australian Dental Journal; 1998; 43(1); 47.
23. Zunt S.L.- *Oral Candidiasis: Diagnosis and treatment*; The Journal of Practical Hygiene, sept/oct.; 2000; 31-36.
24. Budka D. - *The Candida Confusion. The failures of conventional and complementary medicine,* (P) DBR 1701; (2007).

25. Stroescu V. - *Farmacologie;* Editura All (1997); 133-134.
26. Scardina G.A., Fuca G., Ruggieri A., Carini F., Caciopoppo A., Valenza V., Messina P. - *Oral Candidiasis and Oral Hyperplastic Candidiasis: Clinical Presentation*, Research Journal of Biological Sciences 2 (4); 408-412.
27. Davies A.N., Brailsford S.R., Beighton D. - *Oral candidosis in patients with advanced cancer, Oral Oncol; 2006;* Aug; 42 (7):698-702.
28. Preoteasa E. - *Aspecte clinice şi terapeutice în edentaţia totală cu modificări ale statusului oral,* Editura Universitară "Carol Davila"; Bucureşti; 2005; 37-38.
29. Hancock P.J., Epstein J.B., Sadler G.R . - *Oral and Dental Management Related to Radiation for Head and Neck Cancer*; J.Can.Dent.Assoc.; 2003; 69 (9); 585-589.
30. Guggenheimer J., Moore P.A. - *Xerostomia: etiology, recognition and treatment;* J.Am.Dent.Assoc; 2003; vol.134; no.1; 61-69.
31. Budtz-Jorgensen E. - *Prosthodontics for the Elderly;* Quintessence Publ.Co. (1999); 29-30.
32. Budtz- Jorgensen E. - *Ecology of candida associated denture stomatitis*; Microbial Ecology in Health and Disease; 2000; vol.12; no.3; 170-185 (16).
33. Kaufmann C.A.- *Fungal Infections;* American Thoracic Society Journal; 2006; 3:35-40.
34. Brogden K.A., Guthmiller M.- *Polymicrobial Diseases, a Concept Whose Time has Come*; 2003; ASM News; vol.69; no.2; 69-73.
35. Burket L.W, Greenberg M.S., Glick M., Ship J. - *Burket`s oral medicine;* B.C.Decker (2008); Inc.11; 81-81.
36. Wu T., Samaranyake L.P., Cao B.Y., Wang B.Y. - *In- vitro proteinase production by oral Candida Albicans isolates from individuals with or without H.I.V. infection and its attenuation by amtimycotic agents; J.*Med.Microbiol.; 1996; vol.44; 311-316.
37. Wilson R.M., Reeves W.G. - *Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes;* Clin.Exp.Immunol.; 1986; 63: 478-484.
38. Gasparoto T.H., Vieira N.A., Porto V.C., Campanelli A.P., Soares Lara V. - *Ageing exacerbates damage of systemic and salivary neutrophils from patients presenting denture related stomatitis;* Immun Ageing J.; 2009; 6:3.
39. Reijden van der W.A., Vissink A., Veerman E.C.I., Amerongen A.V.N. - *Treatment of oral dryness related compaints (xerostomie) in Sjögren`s syndrome;* Ann Rheum Dis; 1999; 58: 465-473.
40. Yaltirik M., Berberoglu H.K., Ergen K., Aydil B. - *Sjögren`s Syndrome: A Study of Salivary Electrophoresis;* Turk J Med Sci; 2005, 35: 401-405.
41. Radfar L., Shea Y., Fischer S.H., Sankar V., Leankan R.A., Baum B.J. et al. - *Fungal load and candidiasis in Sjögren`s syndrome;* 2003; Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod; 96: 283-287.
42. Mathews S.A, Kurien B.T, Scofield R.H. - *Oral manifestations of Sjögren`s Syndrome*; J Dent Res; 2008 Apr; 87(4) :308-18.
43. Turner M., Jahangiri L., Ship J.A. - *Hyposalivation, xerostomia and the complete denture;* J Am Dent Assoc; 2008; vol.139, no.2; 146-150.

Ecoul somatic al tulburărilor emoţionale din perspectiva psihoterapeutică

Psiholog Diana BĂLAN
Secţia Neurologie
Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central "Dr. Carol Davila", Bucureşti

Rezumat. Numesc tulburare emoţională inhibarea emoţiei, indiferent de natura ei, pozitivă sau negativă, de către forţa raţiunii. Educaţia noastră este cea responsabilă pentru a nu lăsa emoţiile să se exprime. Am fost obişnuiţi să nu dăm curs emoţiilor, în special celor negative (tristeţe, iritabilitate, furie, teamă etc.). Nici în ceea ce priveşte emoţiile pozitive nu putem spune că ne simţim în măsură să le exprimăm deschis. Aşa încât ne hrănim cu ideea că, dacă investim destul în inteligenţă, vom deveni suficient de puternici pentru a face faţă provocărilor vieţii. Uităm deci de hrana pe care ar trebui să o dăm sufletului. Răspundem provocărilor vieţii prelucrând mental esenţa acestora, simţindu-le însă foarte puţin cu inima. Nimeni nu ne-a învăţat că vocea inimii şi cea a raţiunii ar trebui să se împletească pentru a ne putea bucura de o viaţă sănătoasă din punct de vedere psihic şi fizic.
Inima pare să aibă propria ei raţiune. Deschizând poarta către ea, putem păşi într-o lume nouă, cea a cunoaşterii şi dezvoltării interioare, care aduce cu ea întregirea fiinţei. Numai primind emoţiile care curg inevitabil în corpul nostru devenim mai puternici, reuşind să trăim în armonie cu noi şi cu ceilalţi. Adevăratul echilibru interior este asigurat de acest dans permanent între raţiune şi simţire.

Cuvinte cheie: tulburare emoţională, emoţie negativă, emoţie pozitivă

Abstract. I see the emotional disorder like being an emotion inhibition, though it is positive or negative one, due to the power of mind. Our education is responsible for that. We have been told not to let emotions to go free. So, we strongly belive in the ideea that if our mind is powerfull enough, we'll be prepare to face life. We lose contact with our soul. We face life challenges with mind not with the heart. No one have thought us that a healthy life means hearing both voices: mind and heart.
The heart seems to have its own law. Learning it, we will take part of a new world, a world of self growthing.
Only receiving the emotions that are flowing in our body we become much stronger, succeeding to live life in harmony with us and others. The heathy way is to learn some steps of this heart and mind dance.

Numesc tulburare emoţională inhibarea emoţiei, indiferent de natura ei, pozitivă sau negativă, de către forţa raţiunii. Educaţia noastră este cea responsabilă pentru a nu lăsa emoţiile să se exprime. Am fost obişnuiţi să nu dăm curs emoţiilor, în special celor negative (tristeţe, iritabilitate, furie, teamă etc.). Nici în ceea ce priveşte emoţiile pozitive nu putem spune că ne simţim în măsura să le exprimăm deschis. Mă refer aici, în special, la împărtăşirea cu ceilalţi a sentimentelor pe care le simţim vis a vis de ei sau de anumite situaţii pe care le trăim. Cunoaştem cu toţii deja celebra credinţă "sărută copilul când doarme", pentru a nu-i arăta prea multă iubire, ca şi când iubirea ar putea fi nocivă. Să nu mai vorbim despre credinţa că bărbaţii nu trebuie să plângă, această atitudine nefiind altceva decât un semn de slăbiciune din perspectiva sus-menţionată. Purtăm în spate, aşadar, povara slabei disponibilităţi de exprimare emoţională care ne este transmisă din generaţie în generaţie datorită etichetei pe care a primit-o, cu foarte mare uşurinţă, emoţia. În general, suntem tentaţi să interpretăm registrul afectiv în termeni de vulnerabilitate, care ar fi bine să rămână mai puţin cunoscută în exterior, el dând naştere la neplăceri. Uităm de înţelepciunea pe care o ascunde emoţia. Aşa încât ne hrănim cu ideea că, dacă investim destul în inteligenţă, vom deveni suficient de puternici pentru a face faţă provocărilor vieţii. Uităm deci de hrana pe care ar trebui să o dăm sufletului. Răspundem provocărilor vieţii prelucrând mental esenţa acestora, simţindu-le însă foarte puţin cu inima. Nimeni nu ne-a învăţat că vocea inimii şi cea a raţiunii ar trebui să se împletească, pentru a ne putea bucura de o viaţă sănătoasă din punct de vedere psihic şi fizic.

Cu toate acestea, nu puține sunt momentele din viață care ne reamintesc de originea noastră, ce nu se află în mental, ci în simțire. Aşa putem să ne explicăm generozitatea, blândețea, iertarea, iubirea, compasiunea, în primul rând vis a vis de propria persoană şi apoi față de ceilalți, ce îşi găsesc sursa nu în minte, ci în inimă. Tot astfel înțelegem de ce dezvoltăm nenumărate tulburări emoționale, deşi mintea noastră este de-a dreptul sclipitoare.

În virtutea profesiei de psiholog, clinician şi psihoterapeut, sunt martora unor probleme emoționale mai mult sau mai puțin grave ale celor cu care relaționez zilnic în cabinet. Pe parcursul activității pe care o desfăşor în clinică întâlnesc, din nefericire, oameni ale căror manifestări emoționale ajung să se cronicizeze, devenind adevărate tulburări. Şi când fac această afirmație am în vedere în special tulburările depresive şi anxioase. Cum tulburarea depresiv-anxioasă prezintă echivalente somatice, cei care o dezvoltă interpretează aceste simptome ca fiind semnele unor boli serioase de natură organică. Frecvent întâmpin rezistența lor de a înțelege că un simptom (cefalee, amețelă, dificultăți de vorbire, tulburări de echilibru etc.) resimțit în plan somatic poate avea cauza pur psihogenă. De multe ori, am constat preferința oamenilor de a se confrunta cu o suferință fizică mai degrabă decât cu una psihică, pentru că cea din urmă se află pe un tărâm necunoscut. Cum examinarea psihologică este secundară celei medicale, care elimină organicitatea suferinței cu care pacientul se adresează cadrelor medicale, nu mai rămân prea multe de făcut decât acceptarea unei suferințe emoționale. Desigur nu toți receptează această idee cu uşurință, alegând să continue şirul investigațiilor medicale pe care l-au început deja, de multe ori în incinta altor instituții medicale. Cei care însă integrează posibilitatea unei suferințe emoționale aleg să o interpreteze în termenii unei boli psihice ce necesită un tratament adecvat chiar şi atunci când afecțiunea lor nu impune neapărat o intervenție medicamentoasă. Asta pentru că le este foarte dificil să gestioneze lumea lor interioară. Foarte puțini se angajează într-un demers psihoterapeutic. Preferă să fie amorțiți de tratamentul care le oferă confort, prin anestezierea trăirilor emoționale. Deci, putem vorbi despre un fenomen de amorțeală care contribuie atât la cronicizarea suferinței prin reprimarea trăirilor emoționale, cât şi la anestezierea lor prin alegerea medicației atunci când aceste trăiri reprimate dau pe dinafară, manifestându-se din plin. Din propria experiență pot spune că persoanele care solicită ajutorul psihoterapeutic sunt fie cele care au un istoric de tratament medicamentos psihiatric, care le permite să observe că fără nicio schimbare nu pot spera la vindecarea lor, ci numai la o ameliorare a simptomelor, fie aparțin categoriei care tolerează foarte greu ideea unei medicații.

Din perspectiva psihoterapeutică, simptomul care însoțeşte tulburarea nu este decât o expresie a unui conflict interior. Orice încercare a inconştientului nostru de exprimare prin intermediul corpului care nu reuşeşte să pătrundă în câmpul conştiinței poate fi interpretată în termeni de conflict interior. Poate fi vorba de o dificultate de comunicare, de relaționare, de acceptare a unei situații, de exprimare a unor emoții sau orice altă dificultate. În activitatea psihoterapeutică am constatat că toate simptomele care apar în tulburările emoționale au echivalent în comportamentul celui care le resimte vis a vis de situațiile de viață pe care le traversează. Cu alte cuvinte, corpul are propriul său limbaj şi dacă este descifrat se poate păşi pe treptele procesului de vindecare. Aşa încât, senzația de amețeală care apare într-o tulburare emoțională poate fi simbolul unei tendințe de suprarresponsabilizare a individului care nu reuşeşte să-şi delimiteze spațiul personal sau, dimpotrivă, expresia unei dificultăți de a răspunde solicitărilor vieții ce se naşte din tendința de a-i responsabiliza pe ceilalți cu problemele personale. Teama de moarte, care apare foarte des într-un atac de panică, poate fi simbolul unei vieți ce nu e trăită într-un mod satisfăcător. Dificultățile de vorbire de natură psihogenă pot fi indicatorul unei comunicări disfuncționale, fie în sensul unui blocaj în exprimare, fie în sensul unei exagerări în comunicare care este frânată de Inconştient. Aritmia cardiacă, de natură psihogenă, poate fi semnalul tras pentru închiderea individului în sfera raționalului. Şi exemplele pot continua în această ordine de idei. Altfel spus, Inconştientul nostru, sursa noastră creativă, e întotdeauna prezent, călăuzindu-ne paşii întru vindecare. Aşadar, simptomul dezbracă vechea haină patologică şi o îmbracă pe cea nouă, cea a deschiderii spre Sine, care oferă climatul pentru cunoaşterea şi dezvoltarea personală a omului. Psihoterapia, indiferent de forma ei, oferă cadrul în care individul se angajează cu toată ființa în acest drum, al deschiderii către Sine.

Inima pare să aibă propria ei raţiune. Deschizând poarta către ea, putem păşi într-o lume nouă, cea a cunoaşterii şi dezvoltării interioare, care aduce prin sine întregirea fiinţei. Numai primind emoţiile care curg inevitabil în corpul nostru devenim mai puternici, reuşim să trăim în armonie cu noi şi cu ceilalţi. Adevăratul echilibru interior este asigurat de acest dans permanent între raţiune şi simţire.

De cele mai multe ori, în demersul terapeutic în care mă angajez împreună cu pacienţii , cel mai dificil moment este cel al deschiderii către emoţie. Nu suntem obişnuiţi să identificăm emoţiile şi dacă acest lucru se întâmplă, ne este foarte dificil să le acceptăm. Trăim cu impresia falsă că emoţiile negative (frica, furia, tristeţea etc.) fie nu îşi au rostul, fie devin o a doua natură a noastră. Aşa încât, ori ne simţim vinovaţi pentru prezenţa lor, încercând să scăpăm de ele, ori rămânem tributari acestor emoţii pe care le găsim fireşti, şi în felul acesta nu păşim o nouă treaptă pe scara dezvoltării interioare. Aşa înţelegem diferenţele care există între tristeţe şi depresie, între furie şi agresivitate, între teamă şi frica patologică.

Tristeţea este o emoţie absolut firească, care poate fi vindecătoare, dacă e primită şi lăsată să se manifeste cu încredere. În schimb, tristeţea reprimată din motive diverse, cel mai adesea din teamă, poate deveni stare depresivă. La fel stau lucrurile şi cu furia, teama etc. Aşadar, la origini, aceste emoţii sunt absolut naturale şi deloc periculoase, ba dimpotrivă, chiar vindecătoare. Ele ar putea rămâne aşa dacă nu ar interveni forţa minţii, care începe să emită judecăţi: "nu e firesc să plâng aşa", "nu e firesc să simt asta", "dacă mai plâng aşa, poate o să mă îmbolnăvesc" şi exemplele ar putea continua în această ordine de idei. În acest fel, deşi mintea noastră este uneori extrem de preţioasă, alteori poate fi o piedică în calea deschiderii către emoţie.

Calea terapeutică îşi propune să antreneze clientul să primească toate aceste emoţii, să le identifice, să le accepte şi apoi să le transforme nici mai devreme, nici mai târziu decât e momentul dat de procesul interior în care se găseşte el. Este vorba de aşa-numitul proces terapeutic de integrare. Numai reuşind să ne conectăm cu emoţiile noastre, primindu-le, fără a pune nici o judecată asupra lor, neidentificându-ne cu ele, intrăm în contact cu adevărata noastră natură. Teama, furia, tristeţea etc. pot fi adevărate surse de creativitate dacă sunt acceptate, decodate ca mesaj şi integrate. Ele ne pot călăuzi paşii pe calea unei adevărate naşteri simbolice. Această naştere simbolică îşi găseşte originea în principiile de bază ale procesului terapeutic care se referă la dezbrăcarea vechilor modele parentale şi îmbrăcarea unora noi, care să ne permită să vedem viaţa prin ochii noştri şi nu prin cei ai părinţilor noştri. Cu siguranţă, prin aceasta înţelegem sensul evoluţiei spirituale.

Vorbeam la începutul acestui eseu despre slaba disponibilitate de a împărtăşi chiar şi emoţiile pozitive cu cei din jurul nostru. Sunt de părere că, aşa cum Întunericul nu poate exista fără Lumină, nici emoţia pozitivă nu poate respira fără cea negativă. Dacă emoţia negativă se loveşte de teamă şi respingere, tot astfel emoţia pozitivă nu poate fi simţită şi împărtăşită la un nivel profund. Cum poate exista bucurie fără tristeţe? Cum îţi dai seama că simţi fericire dacă niciodată nu ai fost conştient de suferinţă? Cum poţi să oferi dacă nu ştii să primeşti? Cum poţi face pe cineva fericit dacă tu nu ai simţit ce înseamnă fericirea? Cum poţi rezona cu tristeţea celorlalţi dacă tu nu ai simţit ce înseamnă tristeţea?

Deci numai dacă reuşim să primim emoţiile negative vom fi capabili să ne bucurăm şi de cele pozitive. Ele reprezintă un întreg: două feţe ale aceleiaşi monede. Aşadar să avem încredere în ceea ce simţim, să ne bucurăm de emoţiile noastre, să le luăm cu noi şi să le preţuim ca pe nişte adevărate resurse. Să ne obişnuim să ne antrenăm mintea în a primi emoţiile şi în a le prelucra în profunzimea şi autenticitatea lor. Cu alte cuvinte, să începem să exersăm câţiva paşi în acest dans între raţiune şi simţire. Odată ce am învăţat câţiva paşi din acest dans este foarte greu să nu îi simţim ritmul, ori de câte ori vom simţi că am luat ceva distanţă de el.

Dar cum să facem să începem să-i simţim ritmul? Cum ne dăm seama dacă avem suficiente resurse? Cum ne dăm seama că suntem pe drumul cel bun, când deja suntem angajaţi într-un proces terapeutic. Iată câteva întrebări care încearcă a-şi găsi răspuns în rândul clienţilor care se situează într-un cadru terapeutic.

Poate că ar fi bine să începem să privim Inconştientul prin alţi ochi decât am fost obişnuiţi până în prezent. De multe ori ne lovim de sintagma "cine ştie ce ascunde Inconştientul nostru?", "eu nu sunt conştient de asta… dar poate, cine ştie?... în Inconştientul meu lucrurile stau altfel" etc. Ca şi când distanţa dintre noi şi Inconştientul nostru ar fi de neparcurs. Parcă am vorbi de ceva străin de noi. Mai mult, parcă se simte o teamă cu privire la această forţă văzută cam obscură.

Dacă am vedea în Inconştient forţa noastră creativă, care se afla la îndemâna noastră poate că nu am mai fi aşa de străini de noi, de propriile noastre emoţii. În această accepţiune, Inconştientul se transformă într-un adevărat izvor de resurse, altfel spus, devine puterea noastră vindecătoare. Accesul la el este permis de îndată ce devenim deschişi la prezenţa acestuia. Aminteam mai sus de faptul că emoţia pozitivă nu poate respira fără cea negativă. Tot aşa se întâmplă şi cu starea de conştienţă. Nu putem deveni pe deplin conştienţi de ce se întâmplă în jurul nostru dacă nu devenim conştienţi de ceea ce se petrece în interiorul nostru, mai precis în Inconştient. Universul nostru interior dă naştere celui exterior. Vedem lumea înconjurătoare prin lumea noastră interioară iar în lumea noastră interioară se află condensat Întregul Univers. Aşadar cele două Universuri se interconectează reciproc. Privind din acest unghi, devenim conştienţi de faptul că suntem înzestraţi cu toate resursele de care avem nevoie. Tot ce avem de făcut este să ne deschidem către această lume interioară şi să avem încredere în ceea ce vom primi de la ea. Psihoterapia este o cale către această deschidere. Prin intermediul ei omul învaţă să ia contact cu propriile resurse. Aşadar, problema nu se mai pune în termeni de suficiente resurse, ci de deschidere către resursele pe care le avem incontestabil. Aşa putem simţi înţelepciunea vechilor vorbe populare: "Nu ştiu cum am reuşit să trec prin atâtea suferinţe", "Să nu îţi dea Dumnezeu cât poţi să duci", "Nu ştiu de unde mai sunt, după atâtea necazuri" etc. Dacă suntem suficient de atenţi la aceste expresii, vom observa că există şi aci o fină delimitare între raţiune şi simţire: verbul "nu ştiu" conţine în el aspectul cognitiv, specific aşadar minţii, ce nu poate desluşi tainele puterii care a permis ca existenţa să mai fie posibilă.

Probabil că vechile generaţii erau mai bine conectate la Natură. Credinţa lor în Divinitate era foarte puternică. Cine ştie? Să fie asta o explicaţie pentru o incidenţă mai scăzută a afecţiunilor psihiatrice în trecut? Ar putea fi o temă demnă de a fi luată în considerare pentru studiile viitoare. În această viziune, Inconştientul pierde din obscuritatea fabricată de mintea noastră şi prinde un contur ceva mai luminos. Oricum, fie că-i permitem sau nu, Inconştientul nostru îşi face simţită prezenţa în noi. Din nefericire, de cele mai multe ori sub forma unor simptome somatice, care ascund acele conflicte interioare amintite mai sus. Şi asta, pentru că nu suntem conştienţi de forţa lui. Aşa încât, dacă am fi mai deschişi la prezenţa lui, am putea să ne bucurăm de energia lui creatoare, de puterea lui vindecătoare. Am putea vorbi de asemenea de prezenţa forţei Inconştientului în noi, nu numai în sensul unui simptom al cărui mesaj se vrea a fi decodat, ci şi în sensul unor situaţii pe care ni le putem explica foarte puţin, uneori deloc. Mă refer aici la anumite alegeri pe care le facem în viaţă, cum ar fi acceptarea unor persoane şi respingerea altora la o primă întâlnire cu ele, fără a avea mental vreo justificare pentru aceste preferinţe. Singura motivaţie care o avem pentru aceste preferinţe este simţirea. Cui nu i s-a întâmplat măcar o dată în viaţă să perceapă o persoană necunoscută până la acel moment ca fiind agreabilă sau deloc agreabilă fără a înţelege prea bine de ce? Până când relaţia cu acea persoană se derulează, asfel încât să permită integrarea mentală a atracţiei sau a respingerii, nu există, practic, o explicaţie palpabilă din punctul de vedere al prelucrării mentale. Cel mai elocvent exemplu este relaţia de atracţie dintre doi oameni care se îndrăgostesc. În acel moment, suntem mai puţini prezenţi în mental şi mai conectaţi la ceea ce simţim.

Există o întreagă dinamică a simţurilor. Parcă întregul Univers lucrează pentru noi, participă la acea magie a momentului. Poate că de aceea începutul fiecărei relaţii de iubire este fermecător. El se naşte din puritatea simţurilor. Pe parcursul relaţiei, uneori ne deconectăm de la ceea ce a făcut ca relaţia să ia fiinţă. Mintea începe să fabrice, să pună etichete, nouă, partenerului, relaţiei, problemelor cu care ne confruntăm zilnic în relaţie şi, încetul cu încetul, ne îndepărtăm de la ceea ce e consistent şi autentic. Este momentul în care devenim conştienţi de anumite probleme care apar în cuplu. Nu chiar întâmplător, terapia de cuplu îşi propune drept obiectiv conectarea partenerilor de

relație cu resursele fiecăruia în parte şi apoi cu resursele relației. Deci, putem observa cum lumea noastră interioară este prezentă clipă de clipă la realitatea pe care o trăim, fie că suntem sau nu conştienți de acest aspect. Încercând să devenim conştienți de noi, participăm, de fapt, la întregirea ființei. Poate fi un cadou, pe care ni-l facem nouă înşine, pentru că… de ce nu? Chiar merităm!

Astăzi, există o serie de metode terapeutice menite să deschidă poarta către acest Univers Interior: tehnica respirației controlate, terapia prin dans, terapia prin sunet, prin desen, tehnicile de meditație, transele hipnotice etc. Totul e să nu rămânem indiferenți, la noi şi la ceilalți, cu alte cuvinte să ne dorim să deschidem această poartă, să fim curioşi să învățăm câțiva paşi din acest celebru dans al rațiunii şi simțirii. Pentru că am ajuns să cred, din toată ființa, că nimic nu e întâmplător, că şi Universul lucrează pentru noi. Am certitudinea că există un moment pentru fiecare dintre noi pentru a ne deschide inima şi pentru a putea primi ceea ce vine.

Bibliografie

1. Salome, Jacques, *De ce este atât de dificil să fim fericiți*, Editura Ascendent, Bucureşti, 2008.
2. Richard, Bandler; Owen, Fitzpatrick, *Conversații: libertatea este totul, iar iubirea, tot restul*, Editura Elena Francisc, București, 2007.
3. John, Welwood*, Psihologia trezirii: budismul, psihoterapia şi calea transformării personale şi spirituale,* Editura Elena Francisc, Bucureşti,2006.
4. Monique, Fradot & Daniele Chines, *De ce El? De ce Ea? Forța vindecării cuplului*, Editura Elena Francisc, Bucureşti, 2007.
5. Guy Corneau*, Călău şi victimă, Un ghid pentru eliberarea din frică*, Editura Elena Francisc, Bucureşti, 2008.

Terapia migrenei – aspecte actuale

Dr. Adina ROCEANU, Dr. Mihai VASILE, Prof. univ. dr. Ovidiu BĂJENARU

Clinica de Neurologie
SPITALUL UNIVERSITAR BUCUREŞTI

Rezumat: Migrena este o cefalee cronică caracterizată de episoade de durere severă (cu caracter pulsatil, unilateral localizată), asociată cu fenomene de disfuncție a sistemului vegetativ (greață, vomă) şi hipersensibilitate la aferențe de tipul luminii (fotofobie), a sunetului (fonofobie) sau la mişcarea capului (migrena fără aură).
Aproximativ 30% dintre migrenoşi prezintă aură – semne de disfuncție vizuală sau senzitivo-motorie tranzitorii care preced sau acompaniază cefaleea.
Există acum disponibile noi opțiuni terapeutice atât în tratamentul atacului migrenos, cât şi în profilaxia migrenei.

Cuvinte cheie: migrenă, atac migrenos, profilaxie.

Abstract: Migraine is a common, chronic disorder characterised by episodes of severe headache (often throbbing and frequently unilateral), associated with autonomic nervous system dysfunction (nausea, vomiting) and with sensitivity to afferents, such as light, sound and head movement (migraine without aura).
Approximately 30% of migraine sufferers experience aura - transitory visual or sensorio-motor dysfunction that precedes or accompanies the headache (migraine with aura).
New therapeutical options are available for drug treatment of migraine attacks andmigraine prophylaxis.

Migrena este o cefalee cronică caracterizată de episoade de durere severă (cu caracter pulsatil, unilateral localizată), asociată cu fenomene de disfuncție a sistemului vegetativ (greață, vomă) şi hipersensibilitate la aferențe de tipul luminii (fotofobie), a sunetului (fonofobie) sau la mişcarea capului.

Există două forme majore de migrenă după criteriile de definiție ale Societății Internaționale de Cefalee (1):

- migrena fără aură – sindrom clinic caracterizat prin cefalee cu trăsături specifice şi simptome asociate;

- migrena cu aură – care apare la aproximativ 30% dintre pacienți – este caracterizată prin simptome neurologice focale tranzitorii reversibile (vizuale, senzitivo-motorii), care preced şi uneori acompaniază cefaleea .

În terapia migrenei se folosesc atât mijloace farmacologice, cât şi nefarmacologice.

►**Tratamentul nefarmacologic al migrenei** se bazează pe măsuri igieno-dietetice şi de modificare a regimului de viață, în vederea evitării factorilor precipitanți sau agravanți ai cefaleei.

►**Tratamentul farmacologic** al migrenei poate fi **:**

I. acut (simptomatic) - abortiv al atacului migrenos, care utilizează medicaţie:

a) nespecifică (antiinflamatoare nesteroidiene, antiemetice);

b) specifică antimigrenoasă **(**derivaţii de ergot "secară cornută" şi triptanii).

II. preventiv (profilactic) – administrat zilnic, chiar dacă este prezentă sau nu cefaleea (2).

I. TRATAMENTUL ATACULUI MIGRENOS

Conform Ghidurilor Europene de Management Neurologic (3), definiţia succesului terapeutic în tratamentul atacului migrenos – aşa cum reiese din studiile clinice randomizate – se bazează pe:

- lipsa durerii la 2 ore de la administrare;
- ameliorarea severităţii durerii – trecerea de la forma moderată la cea uşoară sau lipsa durerii la 2 ore (Pilgrim, 1993);
- consistenţa eficacităţii la două din trei atacuri;
- lipsa recurenţei sau lipsa administrării ulterioare de medicaţie în decurs de 24 ore după tratament.

a) Medicaţia nespecifică (antiinflamatoare nesteroidiene, antiemetice)

► Analgezicele

Analgezicele reprezintă medicaţia de primă alegere în atacurile uşoare sau moderate. *Atacurile uşoare* pot fi tratate cu analgezice sau antiinflamatoare nesteroidiene, în timp ce atacurile severe răspund mai bine la medicaţie antimigrenoasă specifică (triptani – nivel de evidenţă de clasă A).

Dovezi ale eficacităţii analgezicelor sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabel nr.1. Analgezice folosite în atacul migrenos

Substanţa	Doza (mg)	Nivel	Comentariu
Acid acetil salicilic (ASA)	1 000 (oral) 1 000 (i.v.)	A A	Reacţii adverse gastrointestinale Risc de sângerare
Ibuprofen	200-800	A	Reacţii adverse ca la ASA
Naproxen	500-800	A	Reacţii adverse ca la ASA
Diclofenac	50-100	A	Inclusiv Diclofenac -K
Paracetamol	1 000 (oral) 1 000 (supozitoare)	A A	Atenţie în insuficienţa hepatică şi renală
ASA plus	250 (oral) 200-250	A	Ca la ASA şi paracetamol
Metamizol	1 000 (oral) 1 000 (i.v.)	B B	Risc de agranulocitoză Risc de hipotensiune
Phenazon	100 (oral)	B	Ca la paracetamol
Acid tolfenamic	200 (oral)	B	Reacţii adverse ca la ASA

(R. Hughes, M.Brainin, N.E. Gilhus – *European Handbook of Neurological Management*. First Edition, 2006 , Blackwell Publishing Ltd)

Aspirina trebuie evitată la copiii sub 12 ani. Aspirina intravenous este mai eficientă decât ergotamine subcutanată (Limmroth, 1999).

Combinaţia ASA, paracetamol şi cafeină este mai eficientă în tratamentul migrenei decât substanţele singure sau în asociere fără cafeină (Lipton, 1998; Diener, 2005). Pentru a preveni

cefaleea indusă medicamentos, analgezicele trebuie utilizate nu mai mult de 15 zile pe lună, iar combinaţiile de analgezice nu mai mult de 10 zile pe lună.

Coxibii nu sunt recomandaţi pentru tratamentul acut al migrenei, având în vedere posibilele evenimente adverse cardiovasculare.

Antiinflamatoarele nesteroidiene, rapid absorbabile, sunt deosebit de utile când apare *sensibilitatea scalpului şi a musculaturii cervicale.* Vor fi evitate la pacienţii cu ulceraţii gastrointestinale şi la cei cu diateză hemoragică

Opioizii au o eficacitate minoră şi nu există studii moderne controlate pentru aceste substanţe. Analgezicele opioide (codeina, petidina) sunt rareori folosite. Având în vedere riscul de apariţie a dependenţei, se pot utiliza la pacienţii cu atacuri severe neresponsivi dar care nu pot utiliza triptanii (gravidele).

► Antiemeticele

Folosirea antiemeticelor este utilă în tratamentul simptomelor vegetative asociate atacului migrenos, precum şi datorită efectului acestora de a îmbunătăţii absorbţia gastrică a analgezicelor. Agenţii antiemetici şi prokinetici *favorizează absorbţia antiinflamatoarelor nesteroidiene* la un pacient migrenos cu stază gastrointestinală şi cu o rată scăzută de evacuare gastrică.

Metoclopramid 20 mg este recomandat la adulţi şi adolescenţi; la copii se poate folosi domperidone 10 mg, datorită posibilelor reacţii adverse extrapiramidale ale metoclopramidului. Domperidone nu traversează cu uşurinţă bariera hematoencefalică, astfel încât apar rareori reacţii la nivelul SNC.

Tabelul nr. 2. Antiemetice utilizate în atacul migrenos

Substanţa	Doza (mg)	Nivel	Comentariu
Metoclopramid	10 – 20 (oral) 20 (supozitoare) 10 (i.m.; i.v.; s.c.)	B	Reacţii adverse: diskinezie, contraindicată la copii şi în sarcină.
Domperidone	20-30 (oral)	B	Reacţii adverse mai puţin severe ca la metoclopramid; poate fi folosit la copii.

(R. Hughes, M.Brainin, N.E. Gilhus – *European Handbook of Neurological Management*. First Edition, 2006, Blackwell Publishing Ltd)

b) Medicaţia specifică antimigrenoasă (derivaţii de ergot şi triptanii)

►Derivaţii de ergot

Derivaţii de ergot sunt *agonişti serotoninici neselectivi care au şi efect alfa adrenergic* şi sunt folosiţi în tratamentul atacurilor *moderat-severe* de migrenă în cazul în care analgezicele nu au un efect satisfăcător.

Deşi au fost folosiţi de mult timp în tratamentul migrenei, există puţine studii care să ateste eficacitatea derivaţilor de ergot în tratamentul migrenei (Tfelt-Hansen, 2000). Singurul derivat de ergot la care există dovezi ale eficienţei este ergotamine tartrat 2 mg (oral sau supozitoare).

Întrucât derivaţii de ergot au o absorbţie intestinală foarte scăzută, este preferabilă administrarea rectală sub formă de supozitoare.

Avantajele folosirii derivaţilor de ergot se bazează pe faptul că prezintă un *timp de înjumătăţire îndelungat (>10 ore) şi o legare ireversibilă de receptori,* fiind indicaţi în cazul **atacurilor migrenoase de lungă durată** sau al **existenţei recurenţelor după administrarea de triptani.**

Reacţiile adverse ale derivaţilor de ergot sunt frecvente: greaţă, vomă, diaree, crampe musculare, parestezii şi senzaţie de răcire a extremităţilor. Comparativ cu sumatriptanul determină *un grad mai mare de constricţie coronariană,* fiind contraindicaţi în cardiopatii şi boli vasculare

cerebrale. Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme înainte de prima doză de ergotamină, în special la subiecţii a căror vârstă este peste 40 de ani.

Contraindicaţiile folosirii derivaţilor de ergot sunt: bolile cerebro-vasculare şi cardiovasculare, boala Raynaud, hipertensiunea intraarterială, insuficienţa renală, sarcina şi lactaţia.

Supradozarea acută sau cronică determină o intoxicaţie ("ergotism") manifestată prin vasospasm sever generalizat cu gangrenă.

Folosirea cronică, recurentă a ergoţilor determină apariţia "cefaleei de abuz medicamentos" – indusă foarte rapid şi la doze foarte mici, astfel că folosirea lor trebuie limitată la 10 zile pe lună.

► Triptanii (agoniştii serotoninei 5-HT$_{1B/1D}$)

Triptanii - sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletrip-tan, frovatriptan - sunt medicamente specific antimigrenoase, care nu trebuie folosite în alte tipuri de cefalee (cu excepţia cluster-ului).

Lansat în Europa în 1991 ca prim medicament special conceput pentru tratamentul atacului migrenos, **sumatriptanul** a adus un important beneficiu, comparativ cu clasicii derivaţi de ergot, alte 6 molecule din aceeaşi clasă fiind puse ulterior pe piaţă.

Triptanii sunt derivaţi serotoninici având o acţiune selectivă, de agonişti ai receptorilor 5-HT$_{1B}$, 5-HT$_{1D}$, 5-HT$_{1F}$ şi într-o oarecare măsură 5-HT$_{1A..}$ Există trei **mecanisme farmacologice** distincte care explică efectul lor antimigrenos:

1) *Inhibarea inflamaţiei neurogenice durale* - stimulează receptorii presinaptici 5-HT$_{1D}$ ai fibrelor trigeminale A-delta şi inhibă eliberarea de CGRP şi stimulează receptorii presinaptici 5-HT $_{1D}$ ai fibrelor C, inhibând eliberarea de substanţă P şi neurokinină A.

2) *Vasoconstricţia meningeală, durală, cerebrală sau a vaselor piale, mediată prin stimularea receptorilor 5-HT $_{1B}$* – cu riscul apariţiei *coronaroconstricţiei.*

3) *Atenuarea directă a excitabilităţii celulelor nucleului trigeminal prin stimularea receptorilor 5-HT $_{1B/1D}$ de la nivelul trunchiului cerebral.*

Pentru toţi triptanii există forme de prezentare orale, pentru rizatriptan şi zolmitriptan există şi *comprimate dispersabile*, care se dezintegrează la nivelul cavităţii bucale dar se absorb la nivel intestinal. Sumatriptan şi zolmitriptan se prezintă şi sub formă de *spray nazal.* Sumatriptanul poate fi administrat şi *subcutanat* (autoinjector).

Sumatriptanul ***parenteral*** are cel mai bun profil farmacologic, cu un timp de apariţie a concentraţiei maxime de 10 minute şi o biodisponibilitate de 96%, având cea mai bună eficienţă clinică, cu o rată de răspuns de 76% şi o rată de dispariţie a durerii de 48% la 60 minute de la injectare şi o consistenţă intrapacient a răspunsului la atacuri multiple de 90%. În plus, este **util şi în atacul acut de cluster.** Limitările folosirii lui subcutanate provin de la faptul că pacientul trebuie să se autoinjecteze şi că reacţiile adverse sunt mai intense şi mai frecvente decât la sumatriptanul oral.

Eficacitatea şi tolerabilitatea sumatriptanului administrat rectal sau intranazal sunt similare sumatriptanului oral. **Sumatriptanul administrat sub forma de *spray intranazal* (20 mg) este singurul "triptan" care şi-a demonstrat eficienţa la *adolescenţi,*** la care atacurile migrenoase sunt, de obicei, de scurtă durată, fiind asociate cu simptomatologie gastrointestinală marcată şi o rată înaltă de răspuns la placebo.

Când un anumit triptan nu poate fi tolerat, trebuie încercat un altul!

Triptanii sunt eficienţi la aproximativ 60 % dintre non-responsivii la antiinflamatoare nesteroidiene (Diamond, 2004).

Triptanii pot fi eficienţi în orice moment în timpul atacului migrenos. Există dovezi că triptanii sunt cu atât mai eficienţi cu cât sunt administraţi mai precoce (Burstein, 2004; Dowson, 2004). Datorită aspectelor de siguranţă triptanii nu trebuie administraţi în timpul aurei, deşi nu s-au raportat evenimente adverse specifice.

Folosirea triptanilor este limitată la maximum 10 zile/lună, existând riscul de apariţie a cefaleei induse medicamentos.

Tabelul nr. 3. Triptanii folosiți în atacul migrenos

Substanța	Doza (mg)	Nivel	Comentariu
Sumatriptan	25, 50, 100 (oral – inclusiv forme rapid dispersibile) 25 (supozitor) 10, 20 (spray nazal) 6 mg (subcutanat)	A A	100 mg sumatriptan este referința pentru toți ceilalți triptani
Zolmitriptan	2,5; 5 (oral, inclusiv forme cu dezintegrare orală) 2,5 ; 5 (spray nazal)	A A	
Naratriptan	2,5 (oral)	A	Eficacitate mai redusă dar mai îndelungată decât la sumatriptan
Rizatriptan	10 (oral, inclusiv forma de vafe)	A	Doza este de 5 mg atunci când se administrează cu propranolol
Almotriptan	12, 5 (oral)	A	Probabil cu mai puține reacții adverse decât sumatriptanul
Eletriptan	20, 40 (oral)	A	80 mg permise în cazul în care 40 mg nu sunt eficiente
Frovatriptan	2,5 (oral)	A	Eficacitate mai redusă dar mai îndelungată decât la sumatriptan

(R. Hughes, M.Brainin, N.E. Gilhus – *European Handbook of Neurological Management*. First Edition, 2006 , Blackwell Publishing Ltd)

Reacțiile adverse generale ale triptanilor sunt: simptomele toracice, greața, paresteziile distale, oboseala.

Contraindicațiile generale ale triptanilor sunt: hipertensiune arterială netratată, boala coronariană cardiacă, bolile cerebrovasculare, boala Raynuad, sarcina şi lactația, vârsta sub 18 ani (cu excepția sumatriptan spray nazal) şi peste 65 de ani, insuficiența hepatică sau renală severă.

Într-o ***meta-analiză care a cuprins 24 089 pacienți incluşi în 53 studii clinice*** s-a folosit ca unitate de referință doza de 100 mg sumatriptan oral şi s-au urmărit următorii **parametri:**

- **ameliorarea la 2 ore a cefaleei** – comparativ cu 100 mg sumatriptan oral au fost *mai eficienți 100 mg rizatriptan şi 80 mg eletriptan*, în timp ce au fost mai puțin eficienți 2,5 mg naratriptan, 20 mg eletriptan şi 2,5 mg frovatriptan;
- **dispariția completă a cefaleei la 2 ore** - au prezentat rate mai înalte la *80 mg eletriptan, 12,5 mg almotriptan, 10 mg rizatriptan.* Pentru 2,5 mg naratriptan şi 20 mg eletriptan ratele au fost mai reduse comparativ cu 100 mg sumatriptan;
- **consistența răspunsului** – eficacitatea la cel puțin două din trei atacuri tratate a fost de 67 % pentru 100 mg sumatriptan oral şi de 65% la doza de 50 mg sumatriptan oral.*Cele mai ridicate rate de consistență la 3 atacuri s-au observat la rizatriptan;*
- **tolerabilitatea** – extinderea efectelor secundare supărătoare, dar fără o semnificație clinică importantă (parestezii, senzație de presiune, amețeală) prezintă mici diferențe între diverşii "triptani". Cele mai joase valori ale reacțiilor adverse de acest tip s-au găsit *pentru 2,5 mg naratriptan şi 12,5 mg almotriptan, ratele de apariție a acestor reacții adverse nefiind diferite de placebo*;
- **siguranța** – se referă la apariția unor efecte secundare importante din punct de vedere medical. "*Triptanii" diferă între ei în ceea ce priveşte tolerabilitatea nu şi siguranța.*

II. TRATAMENTUL PREVENTIV (PROFILACTIC)

Migrena produce o importantă *dizabilitate* (conform OMS, ocupă poziția 19 în ierarhia afecțiunilor cauzatoare de dizabilitate), motiv pentru care tratamentul profilactic îşi are justificarea. Migrena este o boală cronică care poate fi progresivă la unii pacienți, ceea ce susține de asemenea necesitatea unui tratament preventiv.

Tratamentul profilactic se administrează în absența cefaleei, pentru a reduce frecvența şi severitatea atacurilor migrenoase anticipate. Decizia de introducere a terapiei preventive se ia în funcție de frecvența, severitatea, durata atacurilor migrenoase, precum şi în funcție de răspunsul acestora la tratament.Tratamentul profilactic al migrenei se recomandă în următoarele situații:

-la pacienții la care calitatea vieții, activitatea profesională sau şcolară sunt sever afectate de către migrenă;

-frecvența atacurilor este de două sau mai multe ori pe lună;

-atacurile migrenoase nu răspund la tratamentul acut medicamentos;

-apariția de aure frecvente, foarte îndelungate care creează disconfort.

Se consideră ca succes terapeutic situația în care frecvența atacurilor migrenoase într-un interval de o lună scade cu cel puțin 50 % în 3 luni. Pentru evaluarea terapiei este necesară completarea unui jurnal. Aproximativ 2/3 dintre pacienții aflați sub tratament preventiv prezintă o reducere de 50% a frecvenței atacurilor migrenoase.

Fiecare medicament va fi început cu o doză minimă care, ulterior, va fi treptat crescută. În introducerea terapiei preventive este util de evaluat comorbiditățile migrenei la un anumit pacient. Pacienților le vor fi explicate reacțiile adverse ale preparatelor folosite. Metisergida va fi evitată datorită complicațiilor fibrotice, iar în cazul valproatului se va atrage atenția asupra riscului de teratogenitate.

Studiile randomizate, dublu-orb, placebo-controlate au arătat ca fiind eficiente în prevenția migrenei următoarele clase de substanțe:

a) beta – blocantele;
b) blocantele canalelor de calciu;
c) antidepresivele;
d) medicația antiepileptică (neuromodulatoare).

Tabelul nr. 4. Medicamente de primă alegere în tratamentul profilactic al migrenei

Substanța	Doza (mg)	Nivel
Beta-blocante		
Metoprolol	50-200 (oral)	A
Propranolol	40-240 (oral)	A
Blocante ale canalelor de calciu		
Flunarizină	5-10 (oral)	A
Antiepileptice		
Acid valproic	500-1 800 (oral)	A
Topiramate	25-100 (oral)	A

(R. Hughes, M.Brainin, N.E. Gilhus – *European Handbook of Neurological Management*. First Edition, 2006, Blackwell Publishing Ltd)

Tabelul nr. 5. Medicamente de a doua alegere în tratamentul profilactic al migrenei

Substanța	Doza (mg)	Nivel
Amitriptilina	50-150 (oral)	B
Naproxen	2x250-500 (oral)	B
Bisoprolol	5-10 (oral)	B
Petasites	2x 75 (oral)	B

(R. Hughes, M.Brainin, N.E. Gilhus – *European Handbook of Neurological Management.* First Edition, 2006, Blackwell Publishing Ltd)

a) Beta-blocantele

S-a demonstrat că sunt eficiente în profilaxia migrenei în studii randomizate, placebo-controlate, cele mai multe dovezi având beta-blocantul selectiv metoprolol.

De asemenea, bisoprolol, timolol şi atenolol pot fi eficiente, dar cu dovezi mai puțin convingătoare comparativ cu propranolol şi metoprolol.

Beta-blocantele acționează prin creşterea tonusului vascular cu creşterea rezistenței vasculare periferice, reducând vasodilatația din procesul migrenos. Sunt de elecție în cazul *atacurilor migrenoase cu frecvență relativ scăzută dar* ***intensitate mare.*** Reprezintă medicația de primă alegere în cazul *asocierii migrenei cu HTA sau angină pectorală şi al comorbidității migrenă – anxietate şi atacuri de panică, sau în cazul asocierii tremorului esențial.*

Sunt contraindicate în bradicardia sinusală, blocul atrio-ventricular, insuficiența cardiacă congestivă, sindromul Raynaud, astmul bronşic. Sunt de evitat la pacienții cu diabet zaharat, depresie. Beta-blocantele prezintă *interacțiuni medicamentoase cu rizatriptanul şi blocantele canalelor de calciu.*

Când unul dintre beta-blocante nu se dovedeşte a fi eficient poate fi înlocuit cu un altul. Doza de la început trebuie să fie mică şi crescută treptat, la interval de o lună. Propranololul tinde să aibă cele mai multe reacții adverse – fatigabilitate, bradicardie, hipotensiune arterială ortostatică, disfuncții sexuale. Fatigabilitatea poate creşte frecvența cefaleei, situație în care doza de beta-blocant va fi redusă.

b) Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu cresc pragul dureros prin afectarea transmisiei sinaptice şi e posibil să interfere cu mecanismele inflamației neurogene. Acestea sunt utilizate în cazul pacienților cu *contraindicații la beta-blocante*, în cazul migrenei cu *aură prelungită*, al *infarctului migrenos* sau al *migrenei vestibulare.*

În câteva studii, s-a demonstrat că blocantul de calciu non-specific flunarizina poate fi eficient, în doză de 5-10 mg, în profilaxia migrenei. Pacientele beneficiază de doze mai mici decât pacienții de sex masculin. Folosirea ei este limitată de apariția efectelor adverse din sfera ganglionilor bazali, durere abdominală şi creştere în greutate. Se poate folosi atât în tratamentul atacului de migrenă cu aură, cât şi în tratamentul profilactic al migrenei hemiplegice familiale sau al migrenei asociate cu hipertensiune.

Cyclandelate – un alt blocant al canalelor de calciu non-specific studiat în profilaxia migrenei - nu este recomandat, rezultatele studiilor fiind contradictorii.

c) Antidepresivele

Antidepresivele triciclice – potențează efectele serotoninei la nivelul SNC, prin urmare inhibă transmiterea durerii, crescând pragul migrenos. Antidepresivele sunt utile în tratamentul profilactic al pacienților cu atacuri migrenoase cu **frecvență mare**, dar nu foarte intense. Antidepresivele sunt de primă alegere în cazul comorbidității migrenei cu depresia, anxietatea, tulburările de somn sau al asocierii cu cefalee de tip tensional.

Singurul antidepresiv cu eficacitate consistentă în profilaxia migrenei este amitriptilina în doze 10-150 mg. Efectele adverse sunt de tip anticolinergic: sedare, uscăciunea gurii şi tulburare cognitivă. Este de evitat la pacienţii supraponderali, întrucât determină creşterea apetitului cu creştere în greutate. Amitriptilina este contraindicată în infarctul de miocard, aritmii, hipotensiunea ortostatică, glaucomul cu unghi închis, adenomul de prostată şi în epilepsie.

Fluoxetina în doze între 10-40 mg a fost găsită ca fiind eficientă în trei studii şi ineficientă într-un studiu placebo-controlat.

d) Medicaţia antiepileptică (neuromodulatoare)

Datele actuale privind patogenia migrenei susţin faptul că aceasta este o afecţiune primară a SNC în care există anomalii atât ale activităţii corticale, cât şi ale trunchiului cerebral, iar din punct de vedere genetic poate fi o canalopatie (migrenă hemiplegică familială).

Folosirea medicaţiei antiepileptice pentru profilaxia migrenei se justifică pornind de la ideea că ambele sunt afecţiuni cronice, caracterizate prin atacuri recurente de disfuncţie a SNC.

Substratul fiziopatologic este existenţa în ambele afecţiuni a unei stări de *hiperexcitabilitate cerebrală* cu modificări EEG între atacuri, subiectul prezentând un prag convulsivant – şi respectiv migrenos scăzut. Acest prag este condiţionat genetic şi poate fi influenţat de factorii de mediu şi de terapia anticonvulsivantă.

În plus, în unele forme de migrenă (sindrom Bickerstaff) poate apărea alterarea tranzitorie a stării de conştienţă.

În cazul migrenelor cu anomalii EEG s-a observat un *răspuns pozitiv al simptomatologiei la tratamentul anticonvulsivant,* ceea ce este o dovadă circumstanţială pentru o asociere între migrenă şi epilepsie. De asemenea, în unele cazuri, *întreruperea tratamentului anticonvulsivant a determinat recrudescenţa atacurilor migrenoase*.

S-au folosit iniţial în profilaxia migrenei fenitoinul şi carbamazepina, abandonate datorită reacţiilor adverse. Cel mai utilizat medicament anticonvlusivant în profilaxia migrenei este **acidul valproic** sub forma de divalproex, dar şi anticonvulsivante de nouă generaţie: topiramat, lamotrigină, gabapentină.

Efectul acidului valproic şi al topiramatului a fost demonstrat prin studii mari de profilaxie a migrenei (nivel de evidenţă clasa I). Recent, topiramatul şi-a demonstrat utilitatea şi în cazul altor cefalee cronice refractare la tratament, precum şi în profilaxia migrenei populaţiei pediatrice. Mecanismul de acţiune al valproatului şi topiramatului în prevenţia migrenei este legat de inhibarea transmisiei centrale a durerii prin potenţarea efectului inhibitor GABA-ergic.

Acidul valproic în doze de cel puţin 600 mg şi topiramatul în doze de 25-200 mg şi-au demonstrat eficienţa în studii placebo-controlate.

Lamotrigina nu reduce frecvenţa atacurilor migrenoase, dar este eficientă în reducerea frecvenţei aurelor migrenoase (Steiner, 1997; Lampl, 1999).

Gabapentin şi-a demonstrat eficienţa într-un studiu palcebo-controlat la doze între 1 200- 1 600 mg (Mathew, 2001).

► **Acidul valproic (***divalproex sodium***)** - Divalproex - este deosebit de util la pacienţii care prezintă *comorbiditate migrenă-epilepsie, migrenă-tulburare anxioasă sau migrenă-boală bipolară*. Mecanismul său de acţiune se explică prin prezenţa receptorilor GABA în trunchiul cerebral şi în ganglionul trigeminal. Administrarea de valproat accentuează efectele GABA-ergice având drept consecinţă blocarea inflamaţiei neurogene şi a celei induse de substanţa P.

Poate fi administrat la pacienţii la care sunt contraindicate beta-blocantele. Acidul valproic în doze de 500-1 000 mg/zi (sub dozele utilizate în epilepsie) reduce frecvenţa atacurilor migrenoase. *Hepatotoxicitatea* este cel mai sever efect advers, fiind necesară dozarea enzimelor hepatice la începutul tratamentului. Este contraindicat în caz de afectare hepatică, pancreatică, de trombocitopenie, precum şi în caz de sarcină, datorită riscului teratogen. Principalele efecte secundare sunt: sedarea, căderea părului, creştere în greutate, dezvoltarea ovarelor polichistice.

►**Topiramatul (Topamax)** - este un medicament antiepileptic de ultimă generaţie, cu multiple potenţiale mecanisme de acţiune: este blocant al canalelor de sodiu, stimulator al transmisiei mediate de GABA şi inhibitor al receptorilor AMPA ai glutamatului. În două studii dublu-orb, placebo-controlate s-a dovedit a fi util în profilaxia migrenei, în doze (75-150 mg) inferioare celor din epilepsie. Reacţiile sale adverse sunt: parestezii, anorexie, scădere în greutate, alterarea memoriei. Este util în special la persoanele obeze şi este contraindicat în sarcină.

Topiramatul a fost utilizat cu succes în profilaxia crizelor la pacienţii cu *migrenă refractară la adulţi* (Krusz and Scott, 1999 – doza medie de topiramat 325 mg/zi; Storey et al, 1999 - doza medie de topiramat 104 mg/zi; Shuab at al., 1999 - doza de topiramat cuprinsă între 25-100 mg/zi). Deoarece frecvenţa reacţiilor adverse creşte odată cu mărirea dozei de topiramat se recomandă o *titrare lentă* a acestuia (25 mg/săptămână).

Hershey at al. a folosit o doză medie de 84 mg +/-38 mg/zi la copii, obţinând o reducere cu 46% a frecvenţei cefaleei. În cefaleea copilului, topiramatul este mai bine tolerat şi este eficient în doze mai mici decât cele necesare în tratamentul epilepsiei (Phillips TM, 2003).

La o doză de Topamax între 100 şi 200 mg/zi s-a observat scăderea frecvenţei crizelor migrenoase, scăderea numărului de zile cu migrenă /lună şi scăderea folosirii medicaţiei pentru terapia acută a migrenei. În plus, s-a remarcat faptul că efectele benefice apar din prima lună de tratament.

Topiramatul a fost studiat în cele mai importante cercetări efectuate pentru profilaxia migrenei (MIGR-001, MIGR-002) – nivel de evidenţă de clasa I. Topiramatul, alături de acidul valproic sunt singurele neuromodulatoare aprobate în SUA de FDA (Food and Drug Administration) în profilaxia migrenei. În plus**, topiramatul poate modula semnalizarea trigemino-vasculară** implicată în patogenia migrenei (Storer RJ, 2003).

Tabelul nr.6. Mecanisme de acţiune ale topiramatului

LOCUL DE ACŢIUNE	MECANISM DE ACŢIUNE
Canale de Na^{+} voltaj dependente	Limitarea descărcărilor repetitive
Receptorii $GABA_A$	Potenţează inhibiţia mediată GABA la nivelul receptorilor $GABA_A$, nivel care nu este influenţat de benzodiazepine sau barbiturice
Receptorii glutamat AMPA/kainate	Blochează neuroexcitotoxicitatea indusă prin glutamat influenţând activitatea receptorilor non-NMDA
Canalele de Ca^{++} voltaj dependente	Uşoară reducere a curentului de calciu la nivelul canalelor voltaj dependente
Anhidraza carbonică	Inhibă izoenzimele II şi IV ale anhidrazei carbonice

Bazil S. Neurolog. 2002 Mar;8(2);71-81; Shank RP et al. *Epilepsia.* 2000;(suppl 1) S3-S9

► **Gabapentinul (Neurontin)** – în doză de 600-1 800 mg, într-un studiu deschis s-a dovedit a fi eficient în reducerea frecvenţei şi a duratei episoadelor migrenoase. Este cunoscut pentru efectele sale analgetice în durerile neuropatice şi în profilaxia migrenei. Din punct de vedere chimic este un analog structural al GABA, mecanismul său de acţiune nu este încă pe deplin elucidat, el creşte rata de sinteză a GABA şi concentraţia acestuia la nivel cerebral, având un loc de legare diferit de GABA la nivelul SNC. Posibil ca în migrenă să acţioneze la nivelul unui component polipeptidic al canalului de calciu voltaj dependent de tip P/Q implicat în apariţia migrenei. Este recomandat în migrena hemiplegică familială (care este sigur o canalopatie), alături de acidul valproic.

După o perioada de 12 săptămâni de tratament scade durata, intensitatea şi severitatea atacurilor migrenoase, în paralel cu diminuarea cantităţii totale de medicamente antimigrenoase, cu prevenirea apariţiei cefaleei induse medicamentos.

► **Lamotrigina (lamictal)** este un nou medicament antiepileptic care inhibă eliberarea patologică a aminoacizilor excitatori de tipul glutamatului şi aspartatului care s-a demonstrat a fi eficient în reducerea aurei migrenoase şi în scăderea frecvenţei atacurilor de migrenă cu aură (D'Andrea, 1999; Lampl,1999, Lampl C., 2005).

► **Levetiracetamul (keppra)** este un medicament antiepileptic de ultimă generaţie cu un profil de siguranţă deosebit de bun, cu un mecanism de acţiune încă incomplet elucidat (se pare că exercită un efect inhibitor asupra canalelor de calciu de tip neuronal) care, recent, s-a dovedit a fi util în profilaxia migrenei cu aură, alături de lamictal (Brighina F., 2006).

Alte terapii utilizate în profilaxia migrenei:

- *metisergida* (6-8 mg/zi) – agonist serotoninic administrat cu pauză de o lună la fiecare 6 luni de tratament datorită riscului de fibroză retroperitoneală şi retrouretrală;
- *antiinflamatoarele nesteroidiene* – utile în asocierea migrenă-artrită; magneziul dicitrat - indicat în profilaxia migrenei în cantitate de 300mg x 2/zi;
- *magneziul* este un stabilizator al pragului migrenos, indicat în profilaxia migrenei în cantitate de 300mg x 2/zi ;
- *riboflavina (vitamina B2) – 200 mg x 2/zi* şi *acidul lipoic* sunt benefice în migrenă prin corectarea disfuncţiei mitocondriale ;
- *cyclandelate* - inhibă acumularea de calciu intraneuronal, contracţia fibrelor musculare netede din peretele arterial, precum şi agregarea plachetară; de asemenea, inhibă eliberarea serotoninei din plachete. Se pare că acesta antagonizează specific chiar canalele de calciu voltaj dependente P/Q implicate în patogenia migrenei;
- *cyproheptadina* este un antihistaminic care are şi proprietăţi antiserotoninice; este folosit ocazional în migrenă. Efectele sale adverse includ sedarea, creşterea ponderală, senzaţia de gură uscată, ameţeală ;
- *clonidina* este un agonist al receptorilor adrenergici α centrali cu valoare limitată în profilaxia migrenei la femeile aflate la menopauză care nu doresc să urmeze tratament hormonal de substituţie;
- *toxina botulinică* – injectarea (25 unităţi) în regiunea glabelei, frontal şi temporal bilateral, reduce frecvenţa şi severitatea atacurilor migrenoase.

Toxina botulinică îşi exercită efectul prin inhibarea exocitozei acetilcolinei (Ach) de la nivelul terminaţiilor nervoase colinergice presinaptice, producând bloc presinaptic.

După injectare, toxina botulinică este preluată prin endocitoză în neuronul presinaptic al joncţiunii neuromusculare şi clivează proteinele esenţiale în exocitoza Ach. Locul de acţiune al toxinei botulinice de tip A este SNAP-25 *(synaptosome-associated protein with a molecular weigt of 25 kD),* care este o proteină a membranei presinaptice, iar pentru toxina botulinică de tip B, locul de acţiune îl reprezintă VAMP *(vesicle-associated membrane protein, synaptobrevin),* care este o proteină localizată în peretele veziculelor presinaptice care conţin acetilcolină.

Toxina botulinică este folosită în tratamentul spasticităţii musculare şi al distoniilor focale. Conform ipotezei de formare a punctelor trigger miofasciale, lezarea muşchiului la nivelul plăcii terminale determină eliberarea excesivă de Ach. Acetilcolina în exces determină contractură locală cu compresia micilor vase sanguine şi ischemie tisulară cu eliberare de bradikinină (BKN) care produce sensibilizarea nociceptorilor. În acest caz toxina botulinică este tratamentul cauzei, stopând eliberarea în exces a Ach.

În spasm şi distonie, toxina botulinică ameliorează durerea prin relaxare musculară. În plus, se pare că toxina botulinică are şi o acţiune analgetică directă, inhibând probabil şi exocitoza altor neuromediatori în afară de Ach, prevenind eliberarea de neuropeptide din terminaţiile nervoase nociceptive. În acest sens toxina botulinică este indicată în cefaleele în care inflamaţia neurogenă

joacă un rol central. Astfel, toxina botulincă inhibă eliberarea de substanţă P şi CGRP din terminaţiile nervoase trigeminale în migrenă, ameliorând cefaleea.

Toxina botulinică este utilă în profilaxia migrenei în cazul migrenei cronice – cu mai mult de 15 zile de migrenă/lună pentru mai mult de 3 luni şi la care celelalte terapii au fost ineficiente. Mecanismul de acţiune al toxinei botulinice în profilaxia migrenei nu este complet cunoscut, folosirea acestei opţiuni trebuie să se alăture măsurilor preventive unanim accceptate.

Bibliografie

1. Headache Classification Subcommitte of the International Headache Society – *The International Classification of Headache Disorders,* 2th Edition" - *Cephalalgia* 2004, 24 (Suppl.1):1-150.
2. A. Roceanu, O. Băjenaru – *Diagnosticul şi tratamentul cefaleelor*, Ed. Medicală AMALTEA, 2005.
3. R. Hughes, M.Brainin, N.E. Gilhus – *European Handbook of Neurological Management.* First Edition, 2006, Blackwell Publishing Ltd.
4. LimmrothV., May A, Diener HC (1999) – "Lysine-acetylsalicilic acid in acute migraine attacks", *Eur Neurol* 41: 88-93
5. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F (1998) – "Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating migrainme headache pain – Three double-blind randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study", *Arch Intern Medl* 160:3486-3492
6. Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L (2005) - "The fixed combination of acethylsalicilic acid, paracetamol and and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headaxhe: a multi-centre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study", Cephalalgia 25(in press)
7. Silberstein D Stephen, Lipton B Richard, Goadsby J Peter – "*Headache in clinical practice"*, Isis Medical Media Ltd., Oxford, UK, 1998
8. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD – "Migraine – current understanding and treatment", *N Engl J Med,* Vol.346, No.4, January 24, 2002, p. 257-270
9. Diener HC – "Acute management of migraine: triptans and beyond" - *Curr Opin Neurol* 1999, 12 (3): 261-7
10. Diener HC, Kaube H, Limmroth V – "Antimigraine drugs" - *J Neurol* 1999, 246 (7) : 515-519
11. Kaube H, May A, Diener HC, Pfaffenrath V – "Sumatriptan" - *BMJ* 1994; 308; 1573
12. Samuels MA – "Manual of Neurologic Therapeutics", seventh edition, 2004, Lippincott Williams&Wilkins
13. MacIntyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, Gemmill JD, Hillis WS – "Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective $5HT_1$ agonist on the systemic, pulmonary and coronary circulation" - *Circulation* 1993; 87: 401-5
14. Catarci T, Fiaco F, Argentino C, Sette G, Cerbo R - "Ergotamine-induced headache can be sustained by sumatriptan daily intake" - *Cephalalgia* 1994; 14:374-375.
15. Gaist D, Hallas J, Sindrup SH, Gram LF – "Is overuse of sumatriptan a problem? A population–based study" - *Eur J Clin Pharmacol* 1996: 50: 161-165.
16. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ – "Oral triptans (serotonin 5-$HT_{1B/D}$ agonists) in acute migraine treatment : a meta-analysis of 53 trials", *Lancet* 2001;358: 1668-75
17. Cady RK – "Early intervention in migraine treatment", *Headache* 2001; 12 [Suppl 1]: 3-8
18. Cady RK, Sheftell F, Lipton RB, Kwong WJ, O'Quinn S – "Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: rertospective analyses of data from treee clinical trials" – *Clin Ther* 2000; 22: 1035-1048
19. Scheftell FD, Feleppa M, Tepper S, Volcy M, Rapoport A, Bigal M – "Patterns of use of triptans and reasons for switching them in a tertiary care migraine population", *Headache* 2004; 44: 661-668
20. TJ Steiner, K Paemeleire, R Jensen, D Valade, L Savi, MJA Lainez, H-C Diener, P Martelletti & EGM Couturier - "European principles of management of common headache disorders in primary care" - *J Headache Pain* 2007; 8 (supplement 1)
21. Burnstein R, Collins B, Jakubowski M (2004) – "Defeating migraine pain with triptans: a race against development of cutaneous allodynia"*Ann Neurol* 55:19-26
22. Diamond M, Hettiarachi J, Hilliard B, Sands G, Nett R (2004) –"Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonrespondres" *Headache* 44:208-216
23. Dowson A, Massiou H, Lainez J, Cabarrocas X (2004) – "Almotriptan improves responses rates when traetment within 1 hour of migraine onset" *Headache* 44:318-322
24. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ – "Oral triptans (serotonin 5-$HT_{1B/D}$ agonists) in acute migraine treatment : a meta-analysis of 53 trials", *Lancet* 2001;358: 1668-75
25. WHO Report ,2001
26. Lane RJM – "Migraine and epilepsy"; *Megrim ,* 1991, 4: 8 – 11
27. Jensen R, Brinck T, Olessen J – "Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura" – *Neurology* 1994; 44 : 647 – 51

28. Silberstein SD - "Divalproex sodium in headache: Literature review and clinical guidelines " - *Headache*, 1996, 36: 547 - 555
29. Storey JR, Calder CS, Potter DL – "Potential role of topiramate (TPM) in the treatment of intractable daily headache: a retrospective pilot study", *Neurology* 1999; 52(suppl 2) P03.055
30. Storey JR, Calder CS, Potter DL – "Role of Topiramate for refractory migraine prophylaxis: a retrospective pilot study", *Ann. Neurol.,* 1999; 46:494
31. Krusz JC, Scott V.- "Topiramate in the treatment of chonic migraine and other headaches", *Headache*, 1999;39:S636
32. Shuaib A, Ahmed F, Muratoglu M, Kochanski P. – "Topiramate in migraine prophylaxis: a pilot study", *Cephalalgia* 1999;19:379-380. Abstract
33. Hershey Ad et al.*Headache* 2002 Sep;42(8): 810-8 25th International Epilepsy congress, Oct 2003, Lisbon, Portugal
34. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE – "An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics and mechanism of action", *Epilepsia.* 2000;41 (suppl 1):S3-S9
35. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D for the MIGR-001 Study Group. – Topiramate in migraine prevention: results of a large, controlled trial. *Arch Neurol.*2004 61:490-495
36. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Candy JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwado S, Jacobs D; MIGR-002 Study Group – "Topiramate for migraine prevention: a randomizate controlled trial", *JAMA* 2004 Feb 25; 291(8):965-73
37. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al. on behalf of the MIGR-003 Study Group. – Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controles trial with propranolol as active control. *J Neurol.* 2004;251:943-950
38. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M – "Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study" - *Cephalalgia* 1999; 19: 64-66
39. Lampl C, Buzath A, Klinger D – "Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura- a pilot study" - *Cephalalgia* 1999; 19: 58 – 63
40. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V – "Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005 Dec; 76 (12):1730-2
41. Brighina F., Palermo A., Aloisio A., Francolini M., Giglia G., Fierro B. – "Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study*", Clin Neuropharmacol.* 2006 Nov-Dec;29(6):338-42
42. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ, - "New therapeutic indication for botulinum toxin", *Movement Disorders,* 2004 Mar; 19 [Suppl 8], S157-61
43. Erbguth F, Brittner W, Fogel H, Herting B, von Lindern JJ, Umstadt HE – "Boulin toxin in migraine", *Journal of Neurology*, 2004, 251 [Suppl] I/31-I/32
44. Göbel H – "Botulinum toxin in migraine prophylaxis", *Journal of Neurology*, 2004, 251 [Suppl] I/8-I/11

Abordări psihofarmacologice ale sistemului melatoninergic în tulburările hipnice

Col. conf. dr. Daniel VASILE[1], Mr. dr. Octavian VASILIU[1], Lt. dr. Andrei Gabriel MANGALAGIU[1], Dr. Denisa Mihaela NĂSTASE[1], Lt-col. dr. Bogdan VASILE[2], Dr. Elena BĂDESCU[1], Dr. Mihaela VASILE[1], Dr. Mihai TERPAN[1]

[1]Clinica Psihiatrie, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „Dr. Carol Davila" Bucureşti
[2]Secţia Psihiatrie, Spitalul Militar Focşani

Rezumat. Sistemul melatoninergic reprezintă o componentă esenţială în cadrul substratului neurofiziologic al ritmului circadian, importanţa sa în reglarea ciclului somn-veghe fiind dovedită de numeroase studii clinice. Agoniştii receptorilor melatoninergici prezintă avantaje farmacokinetice şi farmacodinamice superioare melatoninei, putând acţiona atât în insomnie, cât şi în tulburările ritmului circadian de somn (asociate schimbărilor de fus orar, lucrului în ture etc). Pe lângă un număr de molecule existente astăzi în practica psihiatrică (ramelteon, agomelatina), al căror efect activator asupra sistemului melatoninergic a fost confirmat, există mai mulţi agenţi promelatoninergici aflaţi în diferite faze de cercetare, capabili să indice noi dimensiuni ale implicării acestui sistem în patologia somnului.

Cuvinte cheie: sistem melatoninergic, insomnia, tulburările ritmului circadian de somn, ramelteon, agomelatina

Abstract. The melatoninergic system stands as an essential element in the sleep circadian rhythm neurophysiology and melatonin's importance in regulating the sleep-wake cycle has been proven by many clinical trials. Melatonin receptors agonists have certain pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages over melatonin itself because they could act therapeutically in insomnia, as well as in the circadian sleep rhythm disorders (jet lag, shift work and other similar phenomena). Beside active psychopharmacologic agents used nowadays in psychiatry (ramelteon, agomelatine), which have activating effects over the melatoninergic system validated through clinical research data, there are a number of promelatoninergic drugs, in different stages of controlled investigations, that are able to uncover new dimensions of this system involvement in sleep pathology.

1. Neurobiologia sistemului melatoninergic

Până în prima jumătate a secolului XX, glanda pineală a fost considerată un apendice epitalamic al creierului vertebratelor, cu funcţii necunoscute. Descoperirea unei substanţe organice noi în extractul de epifiză de bovină, precum şi identificarea structurii sale chimice (N-acetil-5-methoxi-triptamină), de către Aaron B. Lerner, au reprezentat un pas major în decelarea funcţiilor glandei pineale. Evidenţiată pentru prima dată în extractul de epifiză, melatonina s-a dovedit a fi o moleculă cvasi-ubicuitară în ceea ce priveşte distribuţia tisulară (fapt ce dovedeşte complexitatea rolurilor ei în organism) şi prezenţa la diverse specii de nevertebrate şi vertebrate.

O caracteristică importantă a acestui hormon cu structură indolică constă în faptul că sinteza sa are loc în timpul nopţii, într-o strânsă legătură cu absenţa stimulului luminos şi cu ritmul circadian, ceea ce i-a făcut pe unii autori să o descrie ca fiind un "hormon al întunericului" sau o „moleculă cronobiotică" [1].

Biosinteza melatoninei are loc în principal în pinealocite, în timpul nopţii, pe parcursul a patru etape. Într-o primă etapă, precursorul L-triptofan este preluat din sânge în pinealocit şi convertit în 5-hidroxitriptofan de triptofan-5-monooxigenaz-hidroxilaza şi, ulterior, decarboxilat de L-aromatic-amino-acid-decarboxilaza, pentru a forma serotonină (5-HT). Serotonina este apoi acetilată în penultima etapă de către serotonin-N-acetiltransferaza (S-NAT)- enzimă cheie în reglarea ratei

biosintezei melatoninei. N-acetil-serotonina este metilată de hidroxiindol-O-metiltransferază pentru a forma melatonina.

Magnitudinea şi durata creşterii nocturne a sintezei melatoninei este dependentă de lungimea fazei de întuneric a ciclului zi-noapte (ciclul geo-fizic extern). Ritmul sintezei hormonului epifizar este dependent de interacţiunea dintre sistemele genelor ritmului circadian localizate în nucleul suprachiasmatic (SCN), pacemaker-ul/generatorul de ritm circadian aflat în hipotalamus. Durata ritmului intern al SCN depăşeşte cu puţin 24 de ore, dar este resetat la 24 de ore pe zi datorită ciclului natural lumină-întuneric, prin stimularea retinei de către stimulul luminos. Acest stimul trimite semnale circadiene de-a lungul unei căi neurale polisinaptice, care include terminaţii simpatice, proiectându-se de la ganglionul cervical superior la glanda pineală şi determinând secreţia pulsatilă a melatoninei. Pigmentul fotoreceptor principal, cu rol în sincronizarea circadiană, se pare că este reprezentat de melanopsina din celulele ganglionare retiniene [2].

Nucleul suprachiasmatic este centrul reglator major al activităţii enzimei S-NAT. Lumina provoacă un declin rapid în activitatea acesteia printr-un mecanism complex, care este asociat cu controlul catabolismului prin intermediul fosforilării enzimei de către proteinkinaza A (PKA), Rho-kinaza, CHK1 şi apoi asocierea enzimei fosforilate cu "chaperon-like 143.3.3 protein", dimerizare care conduce fie la proteoliză mediată proteozomal, fie protejează complexul de disociere. Catabolismul S-NAT este limitat la glanda pineală, în timp ce la nivelul retinei enzima pare să fie protejată împotriva proteolizei în timpul zilei [3].

Fibrele nervoase simpatice post-ganglionare care trimit terminaţii în jurul glandei pineale eliberează noradrenalină, aceasta având, de asemenea, un rol esenţial în controlul sintezei melatoninei. Creşterea stimulării noradrenergice nocturne prin receptorii β şi α1 prezenţi la nivelul pinealocitelor creşte concentraţia AMPc intracelular şi, prin aceasta, activează S-NAT, rezultând niveluri crescute de melatonină [4]. Reglarea secreţiei de melatonină este de asemenea influenţată de serotonină, monoamin-oxidază, cortizol, aldosteron, testosteron şi estradiol - mecanismele moleculare nefiind cunoscute.

Melatonina este produsă în timpul nopţii, în lipsa stimulului luminos şi eliberată de la nivelul pinelocitelor în ventriculul III şi de acolo în lichidul cerebrospinal şi în circulaţie. Nivelurile hormonului la nivelul ventriculului III depăşesc de câteva ori, aşa cum arată date recente, nivelurile aflate în circulaţie [5]. Ulterior, are loc primul pasaj hepatic (timpul de înjumătăţire al melatoninei în serul uman este de mai puţin de o oră) şi peste 80% este excretată în urină ca 6-sulfatoximelatonină (6-SMT). Astfel, hormonul dispare din circulaţie la scurt timp după încetarea secreţiei, fapt care face ca excreţia urinară de 6-SMT şi nivelurile plasmatice ale melatoninei să fie strâns corelate la oameni [6].

În prezent există multe date care arată că melatonina are un rol important în favorizarea somnului la oameni. Nivelurile endogene ale hormonului sunt corelate cu perioadele scurte de somn diurn la nevăzători [7]. Înregistrările electrofiziologice au demonstrat că vârful somnolenţei nocturne este în strânsă legătură cu creşterea excreţiei urinare de 6-SMT [8]. Îmbătrânirea, anumite afecţiuni (neuropatia diabetică, boala Alzheimer etc.) şi anumite medicamente (beta-blocantele, clonidina, naloxona, AINS) diminuează secreţia nocturnă a hormonului epifizar şi sunt asociate cu tulburări de somn [9]. Melatonina exogenă induce toate efectele fiziologice care apar seara, în timpul secreţiei endogene a hormonului: creşte somnolenţa, scade temperatura corporală şi modulează ritmul ceasului biologic (SCN) [10].

Hormonul epifizar acţionează prin intermediul unor receptori specifici, membranari– MT1, MT2, care fac parte din familia receptorilor cu şapte domenii transmembranare asociaţi cu proteinele G şi sunt implicaţi în reglarea ritmurilor circadiene şi funcţiei hipnice. Un locus de legare al melatoninei, de afinitate joasă, denumit MT3, a fost recent identificat ca fiind la nivelul quinon-reductazei 2, dar rolul său fiziologic nu a fost pe deplin elucidat; există teorii conform cărora acesta ar fi implicat în acţiunea antioxidantă a melatoninei [11].

Un alt argument în favoarea rolului central al SCN în reglarea funcţiilor circadiene şi hipnice ale melatoninei este expresia la nivelul său a unei densităţi crescute de receptori MT1 şi MT2. Legarea melatoninei de receptorii MT1 modulează semnalele intracelulare prin inhibiţia adenilat-

ciclazei şi stimularea hidrolizei fosfoinozitolului cauzând inhibiţia activităţii electrice neuronale la nivelul SCN, mediind vasoconstricţia, în timp ce activarea MT2 inhibă formarea a doi mesageri secundari -AMPc şi GMPc- la nivel celular, mediind vasodilataţia şi prin aceasta având rol esenţial în acţiunea reglatoare de ritm a hormonului epifizar [12].

Melatonina este capabilă să defazeze ceasul biologic circadian şi, în absenţa luminii, să întreţină ritmurile somn-veghe şi neuroendocrine. Administrată exogen, ea poate să întreţină sau să defazeze ritmul indus de melatonina endogenă, precum şi să modifice capacitatea fluxului luminos de a defaza ritmul biologic. Aceste efecte se presupune că îşi au sediul tot la nivelul SCN [1].

Circuitele cerebrale care sunt afectate de hormonul epifizar au început să fie mai bine cunoscute în prezent datorită studiilor ce folosesc investigaţii imagistice funcţionale şi moleculare. Efectele melatoniei administrate după-amiaza asupra funcţiilor cerebrale au fost evidenţiate printr-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo cu ajutorul rezonanţei magnetice funcţionale [13]. Respectivul studiu a arătat că melatonina atenuează activarea în zona rostromedială din cortexul occipital în timpul unei sarcini de căutare vizuală şi în cortexul implicat în auz în cursul unei sarcini muzicale; aceste efecte s-au corelat cu aprecierea subiectivă a oboselii. Rezultatele obţinute sugerează că melatonina modulează paternurile activităţii cerebrale la subiecţii vigili într-o manieră asemănătoare cu somnul natural, prin inducerea unei stări ce favorizează adormirea. Aceste efecte ale melatoninei sunt în mod esenţial diferite de cele decelate după deprivarea de somn, deşi ambele au ca efect inducerea unei stări de oboseală [19].

Hormonul epifizar nu creşte cantitativ perioada de somn cu unde lente, care este considerată un marker homeostatic al nevoii subiective de somn, astfel încât efectele de favorizare a somnului par să fie atribuibile componentei circadiene a reglării funcţiei hipnice [14].

2. Tulburările hipnice în care a fost implicat sistemul melatoninergic

Tulburările ritmului circadian de somn

Tulburările de ritm circadian reprezintă afecţiuni cronice determinate de relaţia inadecvată între orarul somn-veghe cerut de ambianţa în care se află persoana respectivă şi tiparul individual al ritmului somn - veghe. Aceste afecţiuni produc un declin important în funcţionarea persoanei respective în diverse arii de activitate (social, ocupaţional, familial), nu survin exclusiv în cadrul evoluţiei altei tulburări de somn sau tulburări psihice şi nu sunt rezultatul efectelor fiziologice ale unei substanţe (drog, medicament) ori al unei condiţii medicale generale. Aceste tulburări se clasifică în mai multe tipuri (conform DSM IV TR): tipul de fază de somn întârziat, tipul asociat cu lucrul în ture, tipul de decalaj de fus orar şi tipul nespecificat, care include sindromul de fază de somn avansat, sindromul de pattern de vigilitate neregulat, sindromul pattern-ului de somn-vigilitate de non-24 de ore (la nevăzători) etc. [14].

Insomnia

Noţiunea de insomnie este utilizată ca termen atât pentru un simptom, cât şi pentru o tulburare. Simptomul "insomnie" este definit ca acuza subiectivă de dificultate în adormire, menţinere a stării de somn sau calitate diminuată a somnului. În DSM-IV-TR insomnia ca simptom este inclusă drept criteriu de diagnostic pentru unele tulburări psihice, dintre care amintim tulburarea depresivă majoră şi tulburarea de anxietate generalizată. Insomnia, ca tulburare primară, este definită în DSM-IV-TR ca simptom de insomnie însoţit de tulburări majore în funcţionarea personală, cu durata de cel puţin o lună. Pentru a susţine diagnosticul de insomnie primară, conform sursei citate, simptomele nu trebuie să coexiste cu o altă tulburare a somnului sau cu alte tulburări medicale sau mentale. DSM-IV-TR include, de asemenea, diagnosticul de "insomnie secundară", categorie în care este cuprinsă insomnia ce produce suferinţă semnificativă sau necesită abordare clinică independentă, dar este în strânsă legătură cu o tulbure mentală, medicală sau este datorată efectelor substanţelor sau medicaţiei [14].

3. Utilizarea în clinică a melatoninei şi a agoniştilor melatoninergici în tulburările de ritm circadian şi insomnie

În prezent, melatonina/agoniştii de melatonină par să fie singurul tratament medicamentos eficient în tratamentul tulburărilor de ritm circadian. În afară de efectul de favorizare a somnului, melatonina exogenă ameliorează funcţia hipnică prin defazarea ceasului biologic [1]. Această acţiune a fost demonstrată în studii clinice la pacienţii cu tulburare de ritm circadian tipul de fază de somn întârziat, caz în care ritmurile endogene ale melatoninei sunt decalate.

În aceste studii melatonina a fost administrată oral în doză unică de 5 mg pe zi timp de 28-30 de zile. Într-unul din studii [15] melatonina a fost administrată la toţi pacienţii seara, la ora 22, în timp ce în celelalte studii pentru fiecare pacient s-a determinat momentul începerii secreţiei de melatonină endogene [16,17]. În toate studiile administrarea melatoninei a avansat debutul somnului şi momentul trezirii, comparativ cu placebo [15-17] şi a îmbunătăţit vigilenţa şi funcţiile cognitive [17].

Melatonina şi-a dovedit eficacitatea, în doze de 3-5 mg pe zi, la pacienţii nevăzători cu tulburări de ritm circadian cu sindromul pattern-ului de non-24 de ore, dovedindu-se utilă în sincronizarea ciclului somn-veghe şi a ritmurilor neuroendocrine la ciclul zi- noapte [18]. Aceeaşi doză a fost propusă pentru îmbunătăţirea somnului în sindromul de fus orar. Există evidenţe sporadice ale eficienţei acestui tratament [1], dar mecanismele implicate, momentul optim de administrare şi doza ramân să fie stabilite prin rezultatele studiilor viitoare.

Mai multe studii au încercat să determine utilitatea administrării de melatonină la bătrâni sau la bolnavii cu insomnie [19,20]. În cele mai multe dintre aceste studii, terapia a scăzut latenţa somnului comparativ cu placebo. Pacienţii de vârstă medie si vârstnicii care au avut niveluri nocturne de excreţie scăzute de 6-SMT sunt mai predispuşi să răspundă la terapia substitutivă cu melatonină [19]. În populaţia adultă cu tulburări pervazive ale dezvoltării, subgrupul la care s-a determinat o secreţie nocturnă scăzută de melatonina a beneficiat mai mult în urma tratamentului substitutiv [21]. Alte dovezi indică faptul că melatonina este benefică pentru îmbunătăţirea calităţii vieţii la vârstnici [22].

Melatonina exogenă este rapid absorbită după administrare orală, cu vârful plasmatic al concentraţiei situat între 20 de minute şi 2 ore. Pentru a menţine concentraţii plasmatice eficiente pe parcursul nopţii a devenit necesară dezvoltarea unei formule cu eliberare prelungită.

În studii clinice în care pacienţii suferind de insomnie primară au primit melatonină cu eliberare prelungită timp de 3 săptămâni au fost demonstrate beneficii comparativ cu placebo, care constau în scăderea latenţei apariţiei somnului şi evaluarea subiectivă superioară a calităţii somnului şi funcţionării diurne, fără efecte la nivelul vigilenţei şi chiar cu unele îmbunătăţiri ale performanţei matinale. Este notabil faptul că nu au fost remarcate modificări la nivelul arhitecturii sau duratei REM a somnului [23].

Efectele melatoninei retard de facilitare a somnului sunt similare în magnitudine cu cele ale altor hipnotice (de exemplu, zopiclona), fără efecte adverse în ceea ce priveşte performanţa psihomotorie, condusul autovehiculelor sau memoria şi fără simptome de sevraj [24]. Melatonina potenţează acţiunile modulatorilor receptorilor GABA-A (hipnotice benzodiazepinice şi non-benzodiazepinice), iar coadministrarea ei pare să faciliteze discontinuarea acestor medicamente. Efectele adverse cele mai citate ale melatoninei retard sunt faringita, durerea de spate şi astenia, fără însă ca amplitudinea acestora să pună probleme majore de siguranţă a administrării [25].

Unele efecte ale melatoninei retard, nedemonstrate la agoniştii melatoninergici, sunt îmbunătăţirea comportamentului după trezire, a atenţiei matinale şi a calităţii somnului. Aceste efecte sunt parţial explicate de acţiunea melatoninei cu eliberare prelungită asupra ritmului secreţiei de cortizol, la pacienţii cu insomnie mai vârstnici de 55 de ani. La acest subgrup, secreţia de cortizol debutează mai devreme în timpul somnului (comparativ cu tinerii) şi îl poate deteriora, melatonina retard având efectele mai sus menţionate prin întârzierea momentului secreţiei de cortizol [26].

În concluzie, melatonina este un hormon produs noaptea, producţia sa fiind continuă pe perioada lipsei fluxului luminos. Melatonina are rol în sincronizarea ceasului biologic la ciclul fizic extern (zi-noapte), produce o stare de anticipare a somnului modulând pattern-urile de activare ale

creierului şi constituindu-se prin aceasta într-un factor reglator endogen al funcției hipnice. Melatonina exogenă este utilă în unele tulburări de ritm circadian, în timp ce forma sa cu eliberare prelungită capătă semnificație în tratamentul insomniei la vârstnici (peste 55 de ani), prin efectele benefice asupra calității somnului, îmbunătățirea capacităților cognitive matinale, lipsa efectelor adverse şi a sindromului de discontinuare, relativă siguranță în administrare.

Ramelteon

Ramelteonul este un agonist selectiv pentru receptorii MT1/MT2 ai melatoninei, indicat pentru tratamentul insomniei. Ramelteonul are afinitate neglijabilă pentru receptorii MT3 şi nu interacționează cu receptorii GABA sau cu alți receptori (adrenergici, dopaminergici, histaminergici, exceptând 5-HT1A, muscarinici sau opioizi) [27].

Doza orală recomandată este de 8 mg/zi, iar compusul se asoarbe rapid, concentrația serică maximă atingându-se după 0.5-1.5 ore şi este echivalentă cu de 20-40 de ori nivelurile nocturne plasmatice ale melatoninei. Deşi se absoarbe în proporție de 84%, biodisponibilitatea sa orală este cu mult mai mică datorită metabolizării extensive la care este supus după primul pasaj hepatic. În plasmă, medicamentul se leagă de proteine în proporție de 82% (70% de albumină) şi este eliminat complet urinar la 96 de ore de la administrarea orală [28]. Unul din metaboliții săi hepatici, denumit M-II, prezintă activitate biologică, legându-se de receptorii MT1, MT2 şi HT-2B; afinitatea sa față de receptorii melatoninei este mult mai slabă decât cea a ramelteonului (1/5-1/10), dar se crede că, datorită concentrațiilor plasmatice ridicate, ar putea contribui la instalarea efectelor biologice ale precursorului său [29].

Subiecții mai în vârstă metabolizează medicamentul semnificativ mai încet decât subiecții tineri, de aceea expunerea lor la orice doză este de două ori mai mare. Expunerea este de 4-10 ori mai mare la cei cu disfuncție hepatică moderată, dar nemodificată la cei cu disfuncție renală [28]. Metabolismul hepatic este legat de complexul enzimatic CYP 1A2 şi de aceea medicamentele care inhibă sau induc CYP 1A2 influențează nivelurile plasmatice ale ramelteonului [29].

Ramelteonul se leagă de receptorii MT1 şi MT2, pe care îi activează, inhibând producția de AMPc în culturi de celule clonate să exprime receptori melatoninici, afinitatea sa pentru receptori fiind mai mare decât cea a melatoninei [27].

Prin administrarea medicamentului în doze terapeutice concentrațiile plasmatice inițiale sunt de sute de ori mai mari decât cele generate de secreția nocturnă de melatonină. Având în vedere potențialul concentrațiilor suprafiziologice ale melatoninei de a desensibiliza receptorul MT1 şi de a cauza o down-reglare a receptorilor MT2 în nucleul suprchiasmatic, ar putea exista posibilitatea apariției desensibilizării receptorilor la cei care iau ramelteon mai mult de câteva zile, având ca o consecință agravarea insomniei [30]. Desigur, aceste considerații teoretice, deşi impun prudență, trebuie documentate riguros din punct de vedere clinic.

Din păcate există foarte puține date din literatură care să susțină sau să dezavueze ideea utilizării ramelteonului pentru tratamentul insomniilor. Într-unul din studii, subiecții sănătoşi au primit o singură doză de medicament [31]; într-un alt studiu, subiecții suferind de insomnie au primit ramelteon doar pentru două zile consecutive [32], în timp ce într-un al treilea studiu au fost descrise doar efectele subiective ale drogului [33]. De asemenea, nu există studii care să compare eficiența ramelteonului cu melatonina sau studii care să documenteze consecințele administrării îndelungate (>35 de zile) a medicamentului.

Având în vedere sărăcia informațiilor referitoare la acest nou medicament şi faptul că acesta interacționează cu receptorii MT1, MT2 ai melatoninei, pare rezonabil să presupunem că mecanismele de acțiune şi efectele clinice ale ramelteonului sunt asemănătoare cu cele ale melatoninei. Ramelteonul are o afinitate de legare de receptori de 3-16 ori mai mare decât hormonul epifizar. Există autori care consideră că această proprietate se traduce într-o potență mai mare față de melatonină [27].

În ceea ce priveşte efectele adverse, ramelteonul pare să aibă un profil favorabil: efectele adverse par să fie minore şi comparabile cu cele ale lotului placebo: somnolență, greață, fatigabilitate, cefalee, insomnie [30]. Nu s-au decelat modificări ale investigațiilor de laborator sau

electrocardiogramei. Totuşi, au fost semnalate efecte asupra sistemului de reproducere la adulţi, de aceea amenoreea, galactoreea, scăderea libidoului sau problemele de fertilitate pot fi puse pe seama modificării nivelurilor serice ale testosteronului sau creşterii prolactinei [34].

Un studiu ce a cuprins 14 subiecţi a comparat ramelteonul cu triazolamul şi placebo în ceea ce priveşte potenţialul de abuz. Nu a existat nici o evidenţă de abuz, nici chiar la doze de până la 20 de ori mai mari decât doza uzuală de tratament [35].

Ramelteonul este un agonist potent al receptorilor MT1 şi MT2 ai melatoninei, cu care împărtăşeşte acţiunea de scădere a latenţei somnului. Profilul clinic favorabil al efectelor adverse şi lipsa potenţialui de abuz îl impun ca o posibilă nouă terapie în tratamentul insomniei, dar nu există suficiente date care să susţină faptul că în administrarea cronică acest medicament îşi va menţine eficacitatea şi spectrul benign al efectelor adverse.

Agomelatina

Agomelatina este un agent antidepresiv recent apărut, cu un mecanism nou de acţiune, fiind agonist potent al receptorilor melatoninergici MT1 şi MT2 şi antagonist slab al receptorilor 5-HT2c. Acţiunea antidepresivă a agomelatinei a fost testată la om prin studii care au inclus mai mult de 2 400 de pacienţi, în cadrul cărora a fost urmărită eficienţa pe termen lung şi scurt a compusului. Toţi pacienţii trataţi cu acest agent farmacologic sufereau de tulburare depresivă majoră.Studiile au arătat că agomelatina administrată o dată pe zi, seara, este cel puţin la fel de eficace în tratamentul tulburării depresive majore ca inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, cum ar fi paroxetina şi inhibitorii recaptării serotoninei şi noradrenalinei, cum ar fi venlafaxina, dar cu efecte adverse mai puţine decât acestea [36].

Folosirea agomelatinei ca tratament al tulburării depresive majore pare cu atât mai oportună cu cât majoritatea pacienţilor depresivi prezintă tulburări de somn cum ar fi insomnia, hipersomnia şi diminuarea calităţii somnului. Această substanţă, în afară de eficacitatea antidepresivă, a îmbunătăţit calitatea şi continuitatea somnului la pacienţii depresivi şi a crescut capacitatea de concentrare diurnă [37]. Agomelatina este bine tolerată şi pare să aibă efecte adverse sexuale mai puţine decât restul antidepresivelor.

Alţi liganzi ai receptorilor de melatonină

TIK-301, β –metil-6-clor- melatonina, este un agonist de înaltă afinitate a receptorilor MT1, MT2, care a fost elaborat pentru a avea o potenţă mai înaltă şi un profil farmacokinetic mai bun ca al melatoninei. Acesta reduce latenţa somnului într-un mod dependent de doză, fără a afecta negativ alţi parametri ai somnului. Spre deosebire de melatonină nu este asociat cu schimbări ale temperaturii corpului, pulsului sau tensiunii arteriale [38]. **VEC-162** este un agonist de melatonină MT1, MT2, aflat în studii de faza III pentru tratamentul insomniei [39]. **BMS-214778** (Tasimelteon) este un agonist de MT1, MT2 care ar putea fi folositor în tratamentul tulburărilor de ritm circadian [40]. **GR 196429** este un agonist MT1, MT2 asemănător ca structură cu ramelteonul, cu afinitate înaltă pentru receptorii de melatonină, având efecte pe activitatea electrică a neuronilor din nucleul suprachiasmatic asemănătoare cu cele ale melatoninei. Efectele asupra ritmului circadian ale **S-22153**, un antagonist nonselectiv al receptorilor de melatonină, au fost evaluate, deocamdată, doar la nivel preclinic.

4. Concluzii

Sistemul melatoninergic deţine un rol central în cadrul mecanismelor de reglare a ritmului nictemeral, astfel încât medicaţia care modulează activitatea acestui sistem prezintă o largă aplicabilitate clinică, atât în cazul insomniilor, cât şi în cel al tulburărilor ritmului circadian. Deşi în prezent există un număr limitat de agenţi farmacologici cu acţiune agonistă la nivelul receptorilor melatoninergici (ramelteon, agomelatină), care să-şi fi dovedit utilitatea în clinica tulburărilor hipnice, un număr important de molecule se află în diferite faze de cercetare, sugerând posibilitatea apariţiei în viitorul apropiat a unui arsenal important pentru combaterea acestei patologii frecvent întâlnite.

Bibliografie

1. Arendt J.&Skene D.J.(2005) – Melatonin as a chronobiotic. *Sleep. Med. Rev*. 9, 25-39.
2. Hattar S, Lucas R J, Mrosovsky N, Thompson S, Douglas R H, Hankins M W, Lem J, Biel M, Hofmann F, Foster RG & Yau K W (2003) Melanopsin and rod cone photoreceptive systems account for all the major accessory visual functions in mice. *Nature* 424, 76-81.
3. Ganguly S, Coon S L & Klein D C (2002) Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the criticalrole of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res* 309, 127-137.
4. Ackermann K & Stehle J H (2006) Melatonin synthesis in the human pineal gland: advantages, implications, and difficulties. *Chronobiol Int* 23, 369-379
5. Rousseau A, Petrén S, Plannthin J et al. Serum and cerebrospinalfluid concentrations of melatonin: a pilot study in healthy male volunteers. *J Neural Transm* 1999; 106: 883–8.
6. Waldhauser F, Waldhauser M, Lieberman HR et al. Bioavailability of oral melatonin in humans. *Neuroendocrinology* 1984; 39:307–13.
7. Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H et al. Relationshipbetween napping and melatonin in the blind. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 16–25.
8. Shochat T, Haimov I, Lavie P. Melatonin – the key to the gateof sleep. *Ann Med* 1998; 30: 109–14.
9. Zisapel N. Development of a melatonin based formulation forthe treatment of insomnia. *Drug Dev Res* 2000; 50: 226–34.
10. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 432–7.
11. Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ et al. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life Sci* 2003; 72: 2183–98.
12. Claustrat B, Brun J & Chazot G (2005) The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9, 11-24.
13. Gorfine T, Assaf Y, Goshen-Gottstein Y et al. Sleep-anticipating effects of melatonin in the human brain. *Neuroimage* 2006; 31: 410–18.
14. American Psychiatric Association: *Diagnostic and StatisticalManual of Mental Disorders*, 4th ed, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
15. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J et al. Delayed sleep phase syndromeresponse to melatonin. *Lancet* 1991; 337: 1121–4.
16. Oldani A, Ferini-Strambi L, Zucconi M et al. Melatonin and delayed sleep phase syndrome: ambulatory polygraphic evaluation. *Neuroreport* 1994; 6: 132–4.
17. Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG et al. Delayed sleep phase syndrome: a placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res* 1998; 7(2): 135–43.
18. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR et al. Entrainment of freerunning circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000; 343: 1070–7.
19. Haimov I, Laudon M, Zisapel N et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ* 1994; 309: 167.
20. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med* 2004; 116: 91–5.
21. Laakso ML, Lindblom N, Leinonen L et al. Endogenous melatonin predicts efficacy of exogenous melatonin in consolidation of fragmented wrist-activity rhythm of adult patients with developmental brain disorders: a double-blind, placebocontrolled, crossover study. *Sleep Med* 2007; 8: 222–39.
22. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1723–9.
23. Garfinkel D, Laudon M, Zisapel N. Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin in benzodiazepinetreated elderly insomniacs. *Arch Gerontol Geriatr* 1997; 24: 223–31.
24. Paul MA, Gray G, Kenny G et al. Impact of melatonin, zaleplon, zopiclone, and temazepam on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74: 1263–70.
25. Summary of positive opinion for Circadin. Committee for Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, 2007. http: //www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/11495407en.pdf
26. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic– pituitary–adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3787–94.
27. Kato K, Hirai K, Nishiyama K, Uchikawa O, Fukatsu K, Ohkawa S, et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology* 2005;48:301–10.

28. Stevenson S, Bryson S, Amakye D et al. Study to investigate the absolute bioavailability of a single oral dose of ramelteon (TAK-375) in healthy male subjects. *Clin Pharmacol and Ther* 2004; 75: P22.
29. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Applicationnumber 21–782: Ramelteon (TAK-375). *Medical Review* [online].
30. Gerdin MJ, Masana MI, Rivera-Bermudez MA et al. Melatonindesensitizes endogenous MT2 eceptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin. *FASEB J* 1004; 18: 1646–56.
31. Roth T, Stubbs C, Walsh JK. Ramelteon (TAK-375) A selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep* 2005; 28: 303–7.
32. Erman M, Seiden D, Zammit G et al. An efficacy, safety, and dose–response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2006; 7: 17–24.
33. Roth T, Seiden D, Sainati S et al. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med* 2006; 7: 312–18.
34. Wurtzman R. Ramelteon: A novel treatment for the treatment of insomnia. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2006; 6(7):957–964.
35. Johnson MW, Suess PE, Griffiths RR. Ramelteon: A novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(10): 1149–1157.
36. Montgomery SA. Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatonergic agonist. *Eur Neuropsycopharmacol* 2006; 16: S633–8.
37. Kupfer DJ. Depression and associated sleep disturbances: patient benefits with agomelatine. *Eur Neuropsycopharmacol* 2006; 16: S639–43
38. Zemlan FP, Mulchahev JJ, Scharf MB et al. The efficacy and safety of the melatonin agonist β-methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: a randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 384–90.
39. http://www.vandapharma.com/development-vec162.html
40. Vachhrajani NN, Yeleswaram K, Boulton DW. Preclinical pharmacokinetics and metabolism of BMS-214778, a novel melatonin receptor agonist. *J Pharm Sci* 2003; 92: 760–72.

Organizarea asistenței medicale în România. Activitatea unităților sanitare în anul 2008

Lt.col. (r) ec. Dumitru COSMESCU

Centrul de Cercetări Ştiințifice Medico-Militare

Sănătatea publică are un conținut diferit de alte discipline, prezentând ca o particularitate obiectul de preocupare: grupul sau grupurile de persoane şi nu persoana (individul). De asemenea, vizează rolul factorilor sociali care influențează sănătatea şi are o tentă preventivă. Sistemul de asistență medico-sanitară a fost pus recent pe noi baze, prin adoptarea legii asigurărilor pentru sănătate, a Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările şi completările ulterioare. Implementarea noului sistem, pe lângă dezvoltările instituționale necesare, implică însă prezența unui corp nou de specialişti, administratori, manageri ai sistemului de sănătate.

Piața serviciilor de sănătate necesită îmbunătățiri şi modificări permanente, determinate de incertitudinea consumului, fluctuațiile cererii şi ofertei, limitele existente atât sub aspectul resurselor, cât şi în apariția mai multor furnizori datorită costurilor ridicate ale echipamentelor medico-sanitare.

În opinia specialiştilor în domeniu[1], restructurarea sectorului sanitar – prin regândirea funcționării acestuia pe principiile eficienței în condițiile accesului tuturor persoanelor la servicii medicale de calitate şi prin extinderea componentei private în domeniul sanitar – presupune nu numai măsuri de ordin organizatoric, ci şi pregătirea personalului pentru a asigura gestiunea resurselor existente în funcție de cerințele eficienței economice şi cele impuse de specificul sectorului sanitar.

În concordanță cu aceste aprecieri, analiza unor indicatori specifici ai serviciilor de sănătate cum sunt: suma alocată de la Bugetul asigurărilor sociale pentru sănătate sau proporția în PIB, numărul unităților sanitare, distribuția principalelor unități sanitare pe categorii de proprietate, evoluția şi structura personalului medico- sanitar pe profesiuni şi nivele de pregătire, baza materială permite direct şi indirect caracterizarea stării de sănătate.

Organizarea asistenței medicale în România este marcată profund de reforma serviciilor de sănătate care a continuat şi în anii 2008-2009 producând schimbări în infrastructura sistemului sanitar şi în structura personalului implicat în asigurarea serviciilor de sănătate, atât în sectorul public, cât şi în cel privat.

Rețeaua unităților sanitare a înregistrat în anul 2008 modificări importante. Astfel, a crescut cu 11 numărul spitalelor, cu 6 numărul policlinicilor, cu 70 al ambulatoriilor integrate spitalului, cu 5 numărul dispensarelor medicale, cu 668 numărul cabinetelor medicale de specialitate, cu 493 cel al cabinetelor stomatologice, cu 231 numărul cabinetelor medicale de familie şi cu 309 numărul farmaciilor şi cel al punctelor farmaceutice. De asemenea, s-au înființat 40 de noi societăți medicale civile, 68 de societăți civile medicale de specialitate şi 82 de societăți stomatologice civile medicale.

Datele statistice prezentate[1] în continuare s-au obținut pe baza informațiilor colectate, printr-o cercetare statistică exhaustivă, de la Autoritățile Județene de Sănătate Publică şi de la unitățile ministerelor care au rețea sanitară proprie. Cercetarea statistică se realizează cu periodicitate

[1] Florian Popa şi colectiv, *Marketingul serviciilor de îngrijire a sănătății*, Editura Universitară "Carol Davila", Bucureşti, 2007, pg.64-65.

[1] Institutul Național de Statistică, *Activitatea unităților sanitare în anul 2007*, Bucureşti, 2008, pag.3.

anuală[1] şi asigură colectarea informaţiilor referitoare la reţeaua sanitară publică şi privată, existentă în anul precedent celui în care se face colectarea.

Comparativ cu anii precedenţi, în anul 2008 distribuţia principalelor unităţi sanitare se prezenta astfel:

Tabelul nr. 1. Numărul unităţilor sanitare pe principalele categorii de unităţi, anii 2006-2008

Unităţi sanitare	**2006**	**2007**		**Anul 2008 faţă de 2006**
			2008	**2007 diferenţe (+/-)**
Spitale	436		458	+11
Policlinici	260	263	269	+6
Dispensare medicale	211	208	213	+5
Sanatorii TBC	7	5	5	-
Preventorii	5	4	4	-
Sanatorii balneare	10	7	6	-1
Unităţi medico-sociale	60	66	66	-
Ambulatorii de specialitate	100	98	69	-29
Ambulatorii de spital	293	305	375	+70
Cabinete medicale de familie	10 969	11048	11 279	+231
Cabinete de medicină generală	1007	1036	1 033	-3
Cabinete stomatologice	9 948	10532	11 025	+493
Cabinete medicale de specialitate	6 878	8370	9 038	+668
Societăţi medicale civile	54	66	106	+40
Societăţi stomatologice civile medicale	95	74	156	+82
Societăţi civile medicale de specialitate	102	156	224	+68
Farmacii şi puncte farmaceutice	6 209	6906	7 215	+309

Sursa: Institutul Naţional de Statistică, *Activitatea unităţilor sanitare în anul 2007*, Bucureşti, 2008, pag.3-39 .
Institutul Naţional de Statistică, *Activitatea unităţilor sanitare în anul 2008,* Bucureşti, 2009, pag.3-37

Unităţile înfiinţate în cursul anului de referinţă au fost incluse în cercetare, numai dacă au acordat asistenţă medicală populaţiei până la sfârşitul anului. Pentru stabilirea gradului de utilizare a paturilor din spitale, a numărului de internaţi şi a numărului zilelor de spitalizare s-au luat în considerare numai bolnavii internaţi, fără însoţitorii acestora. Personalul sanitar a fost înregistrat o singură dată, la unitatea sanitară unde desfăşoară norma de bază. Pentru calculul indicatorilor privind activitatea sanitară s-a utilizat populaţia la 1 iulie 2008.

În *sectorul public,* modificările intervenite în structura reţelei sanitare s-au datorat măsurilor luate în cadrul programului de restructurare, prin transformări ale tipologiei unităţilor sanitare, prin desfiinţarea unora devenite ineficiente şi prin înfiinţarea altora noi. Ca urmare a acestor modificări au apărut 3 spitale noi: unul în Municipiul Bucureşti, unul în judeţul Bihor, format prin transformarea centrului de sănătate Ştei în spital şi cel de-al treilea în judeţul Mureş, prin reorganizarea Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Târgu Mureş în două spitale cu personalitate juridică, cu un număr mai mic de paturi (un spital judeţean de urgenţă şi un spital; clinic). Ordinul Ministrului Sănătăţii nr. 39/2008 privind reorganizarea ambulatoriului de specialitate al spitalului a dus la transformarea a 28 de ambulatorii de specialitate în ambulatorii integrate spitalelor şi la înfiinţarea altor 40 ambulatorii integrate spitalelor. În anul 2008 au funcţionat 274 creşe publice (236 cu regim zilnic şi 38 cu regim săptămânal) cu 13 569 paturi şi 16 664 copii înscrişi; în medie,

[1]Institutul Naţional de Statistică, *Anuarul statistic al României*, Bucureşti, 2008, pag.366-372.

un copil a fost înscris în creşă pe o perioadă de 139 zile din an (cu 7 zile mai mult față de anul anterior).

Rețeaua sanitară din *sectorul privat* a continuat să se dezvolte. Astfel, numărul spitalelor a crescut cu 8 unități, ajungând la 30. Spitale nou înființate sunt în județele: Braşov (trei unități), Cluj (două unități), Constanța (două unități) şi Buzău (o unitate). De asemenea, a crescut cu 189 numărul cabinetelor medicale de familie, cu 514 numărul cabinetelor stomatologice şi cu 520 cel al cabinetelor medicale de specialitate. În anul 2008 au funcționat 246 policlinici (cu 5 mai multe decât în anul anterior), 812 laboratoare medicale (cu 63 mai mult decât în 2007) şi 1759 laboratoare de tehnică dentară (cu 96 mai multe decât în anul precedent). Față de anul 2007, numărul farmaciilor şi cel al punctelor farmaceutice a crescut cu 299 unități, iar numărul depozitelor farmaceutice a scăzut cu 11 unități.

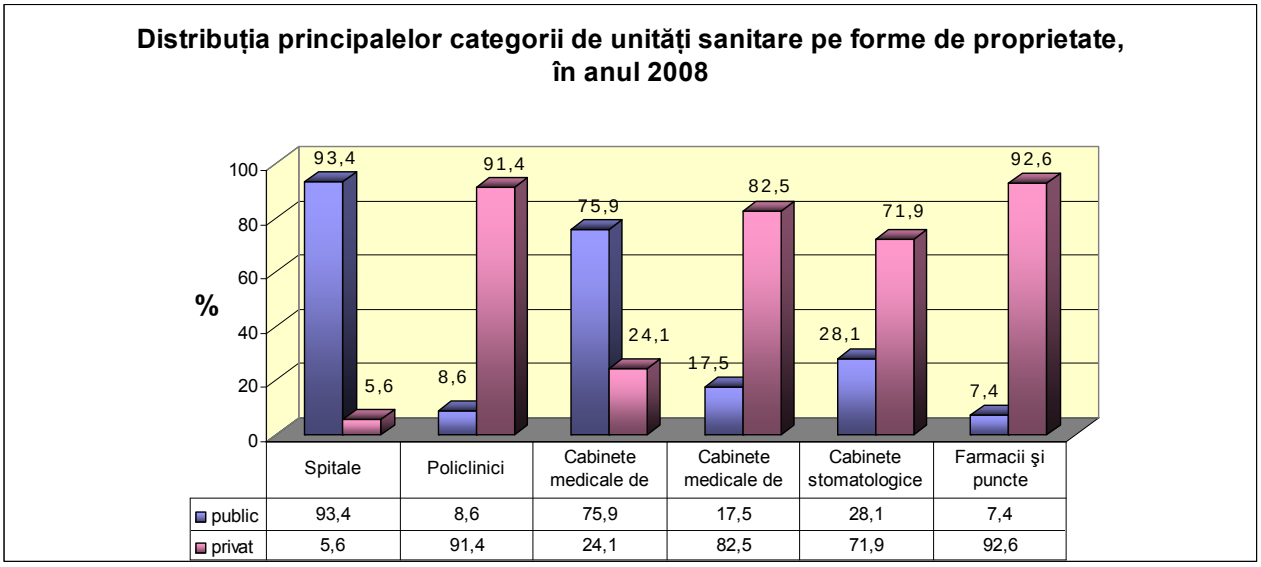


Figura nr.1

Sursa: Institutul Național de Statistică, *Activitatea unităților sanitare în anul 2008*, Bucureşti, 2009, pag.3-14 şi documentarea autorului la Ministerul Sănătății Publice - Centrul Național pentru Organizarea şi Asigurarea Sistemului Informațional şi Informatic în Domeniul Sănătății

Comparativ cu rețeaua unităților din sectorul public, care include 93,4% din totalul spitalelor şi 75,9% din totalul cabinetelor medicale de familie, sectorul privat deține majoritatea policlinicilor (91,4%), cabinetelor medicale de specialitate (82,5%), cabinetelor stomatologice (71,9%), precum şi a farmaciilor şi punctelor farmaceutice (92,6%).

Distribuția *rețelei unităților sanitare pe medii de rezidență* evidențiază faptul că în *mediul urban* se află majoritatea unităților din rețeaua sanitară: 88,6% din numărul total al spitalelor, 83,3% din totalul sanatoriilor balneare, 89,2% din cel al dispensarelor medicale, 90,6% din totalul cabinetelor de medicină generală, 59,3% din cabinetele medicale de familie, 78,6% din cel al farmaciilor, 93,3% din centrele de diagnostic şi tratament, 86,7% din cabinetele stomatologice, 98,3% din cabinetele medicale de specialitate, 94,6% din laboratoarele medicale, 95,8% din laboratoarele de tehnică dentară, toate centrele medicale de specialitate şi policlinicile.

În *mediul rural* funcționează 60,6% din numărul unităților medico-sociale, 75,0% din preventorii, 51,1% din totalul centrelor de sănătate şi două treimi din punctele farmaceutice. Schimbările intervenite în structura şi numărul unităților sanitare au condus la modificări ale *numărului de paturi* din diversele categorii de unități. Astfel, înființarea unor spitale noi a condus la creşterea cu 180 a numărului paturilor de spital. Scăderi ale numărului de paturi s-au înregistrat în: centrele de sănătate (cu 21 paturi de spital), prin transformarea unui centru de sănătate în spital

(judeţul Bihor), în staţionarele de dispensar medical (cu 42 paturi), în sanatoriile de nevroze sau de neuropsihiatrie (cu 20 paturi) şi în unităţile medico-sociale (cu 97 paturi).

Ca urmare a apariţiei creşelor private şi a măririi capacităţii creşelor publice a crescut cu 594 numărul paturilor din aceste unităţi.În *sectorul public* cele mai importante modificări ale numărului de paturi s-au înregistrat la sanatoriile balneare, unde a crescut cu 290 numărul total de paturi, prin înfiinţarea sanatoriului balnear de la Băltăteşti (jud Neamţ) cu 500 paturi, prin desfiinţarea unui sanatoriu balnear cu 185 paturi în judeţul Maramureş şi prin reducerea cu 25 a numărului de paturi din sanatoriul balnear din judeţul Constanţa.

Înfiinţarea a 8 spitale noi în *sectorul privat* a condus la o creştere cu 163 a numărului de paturi de spital. Numărul paturilor de spital destinate pacienţilor internaţi a fost completat de un număr de 4 421 paturi de spital, destinate cazurilor de zi. Dintre acestea, numai 46 paturi pentru cazurile de zi au fost înregistrate în spitalele din sectorul privat.

Tabelul nr. 2. Numărul paturilor din reţeaua sanitară

Paturi în unităţi sanitare	**2006**	**2007**	**2008**	**Anul 2008 faţă de 2007**
				diferenţe (+/-)
Paturi de spital (inclusiv paturile de spital, din centrele de sănătate)	142 034	138 025	138 184	+159
Sanatorii TBC *	1 437	909	918	+9
Sanatorii balneare	1 563	1 275	1 565	+290
Sanatorii de nevroze	-	260	240	-20
Preventorii	495	420	420	-
Unităţi medico-sociale	2 365	2 823	2 726	-97
Creşe	13 220	13 135	13 729	+594

* numai din unităţile din sectorul public

Sursa: Institutul Naţional de Statistică, *Activitatea unităţilor sanitare în anul 2008*, Bucureşti, 2009, pag.14-25 şi documentarea autorului la Ministerul Sănătăţii Publice - Centrul Naţional pentru Organizarea şi Asigurarea Sistemului Informaţional şi Informatic în Domeniul Sănătăţii.

Distribuţia paturilor pe medii de rezidenţă se prezintă astfel: mediul urban dispune de 92,5% din totalul paturilor de spital (inclusiv paturile de spital din centrele de sănătate), 68,1% din totalul paturilor din sanatoriile balneare, de 66,7% din paturile din sanatoriile de neuropsihiatrie sau de nevroze şi de 61,3% din totalul paturilor din sanatoriile TBC. În mediul rural, reţeaua unităţilor sanitare dispune de 85,7% din paturile preventoriilor şi de 57,0% din paturile unităţilor medico-sociale.

Ca observaţie generală numărul de paturi de spital este într-o sensibilă creştere, fenomen care ar trebui să se manifeste invers, în sensul descreşterii proporţionale cu tendinţele de evoluţie a populaţiei active. Reducerea numărului zilelor de spitalizare ca urmare a dezvoltării unor tehnologii moderne, respectiv a tendinţelor europene de scădere a numărului de paturi, ar trebui să fie o preocupare a managementului oricărui spital.

Particularitatea sistemului sanitar românesc prin care numărul de paturi asigură şi crearea/menţinerea unor structuri şi implicit a consecinţelor ce generează drepturi aferente (drepturi salariale sau titluri ştiinţifice).

În anul 2008, repartizarea paturilor de spital, pe specialităţi medicale, se prezenta astfel:

*Tabelul nr. 3.*Numărul paturilor din spitale, pe specialităţi medicale, în anul 2008

Paturi de spital pe specialităţi Medicale	Total		Public		Privat	
	număr	%	număr	%	număr	%
Total, din care:	**138 184**	**100,0**	**137 061**	**100,0**	**1123**	**100,0**
Interne	16 389	11,9	16 216	11,8	173	15,4
Psihiatrie	16 572	12,0	16 554	12,1	18	1,6
Chirurgie	15 074	10,9	14 875	10,8	199	17,7
Obstetrică-ginecologie	10 149	7,3	9 982	7,3	167	14,9
Pediatrie	9 330	6,8	9 270	6,8	60	5,3
Pneumoftiziologie	9 572	6,9	9 572	7,0	-	-
Boli infecţioase	6 190	4,5	6 190	4,5	-	-
Cardiologie	6 456	4,7	6 433	4,7	23	2,1
Neurologie	5 971	4,3	5 971	4,4	-	-
Recuperare medicală fizică şi balneologie	5 663	4,1	5 496	4,0	167	14,9
Neonatologie	4 872	3,5	4 792	3,5	80	7,1
ATI (anestezie, terapie intensivă)	4 768	3,4	4 706	3,4	62	5,5
Alte specialităţi	27 178	19,7	27 004	19,7	174	15,5

Sursa: Ministerul Sănătăţii Publice - Centrul Naţional pentru Organizarea şi Asigurarea Sistemului Informaţional şi Informatic în Domeniul Sănătăţii, Unităţi-Paturi 2008, Bucureşti, 2009, pag.3-8

După specialitatea pentru care au fost alocate, din numărul total de 138 184 paturi de spital, 12,0% au fost folosite la specialitatea psihiatrie, 11,9% pentru interne, 10,9% pentru chirurgie, 7,3% pentru obstetrică-ginecologie, 6,9% pentru pneumologie, 6,8% pentru pediatrie, 4,7% pentru cardiologie, 4,5% pentru boli infecţioase, 4,3% pentru neurologie, 4,1% pentru recuperare, medicină fizică şi balneologie, 3,5% pentru neonatologie, 3,4% pentru ATI, iar 19,7% sunt paturi destinate altor specialităţi: ortopedie-traumatologie, ORL oftalmologie, boli cronice etc.

Distribuţia paturilor de spital pe specialităţi este diferită în sectorul public şi în cel privat. Astfel, în *sectorul public,* cel mai mare număr de paturi de spital a fost alocat următoarelor specialităţi: psihiatrie (12,1%), interne (11,8%) şi chirurgie (10,8%).

În *sectorul privat* numărul cel mai mare de paturi de spital a fost alocat pentru chirurgie (17,7%), interne (15,4%), obstetrică-ginecologie (14,9%) şi recuperare, medicină fizică şi balneologie (14,9%).

În *mediul rural,* din numărul total de 10 413 paturi de spital (sector public şi privat), 49,1% (5116) au fost paturi pentru secţiile de psihiatrie, 21,8% (2272) pentru cele de pneumologie, iar 29,1% (3025) au fost paturi destinate celorlalte specialităţi. Din totalul paturilor pentru cazuri de zi 98,6% au funcţionat în spitale din *mediul urban.*

În anul 2008, la 1 000 locuitori au revenit 6,4 paturi de spital (inclusiv cele din centrele de sănătate), la fel ca în anul precedent. Gradul de utilizare a paturilor de spital (şi centre de sănătate) a fost de 294 zile/an, a paturilor din sanatoriile TBC de 284 zile/an, a paturilor din sanatoriile balneare de 200 zile/an, iar a celor din sanatoriile de neuropsihiatrie sau nevroze de 280 zile/an. În preventorii, gradul de utilizare a paturilor a fost de 231 zile/an, iar a celor din unităţile medico-sociale de 296 zile/an.

Numărul pacienţilor internaţi în spitale a fost de 5 374 026 persoane, iar durata medie de spitalizare a fost de 7,6 zile. Au beneficiat de îngrijire medicală, fiind spitalizaţi cu internare de zi, un număr de 1 841 281 pacienţi.

Reţeaua sanitară publică a acordat asistenţă medicală persoanelor internate în: spitale – 5 333 438 pacienţi (cu 154 393 mai mulţi decât în 2007), cu o durată medie de spitalizare de 7,6 zile, la fel ca în anul precedent; sanatorii TBC – 7 155 pacienţi (cu 547 mai mulţi decât în anul 2007), cu o durată medie de internare de 36,5 zile faţă de 39,4 zile în anul precedent. De asistenţă medicală acordată în sistemul sanitar public au beneficiat şi persoanele internate în preventorii -1 165 persoane (cu 171 mai puţine faţă de anul precedent), durata medie de internare fiind de 83,4 zile faţă de 74,0 zile în 2007 şi în unităţile medico-sociale – 10 645 pacienţi (cu 378 mai mulţi decât anul precedent) şi o durată medie de spitalizare de 75,7 zile faţă de 86,0 zile în 2007. În sanatoriile de neuropsihiatrie sau de nevroze au fost îngrijiţi un număr de 2 251 pacienţi, durata medie de spitalizare fiind de 29,8 zile, iar în sanatoriile balneare un număr de 18 383 persoane, cu o durată medie de internare de 17 zile.

În cele 30 spitale din *sectorul privat* au fost internaţi, în cursul anului 2008, un număr de 40 588 pacienţi (cu 8 531 mai mulţi decât anul precedent) cu o durată medie de spitalizare de 5,9 zile faţă de 6,2 zile în anul precedent.

În anul 2008, sistemul sanitar a fost deservit de 280 863 *cadre sanitare.* Dintre acestea 29,2% (82 060 persoane) au fost cadre sanitare cu pregătire superioară (medici, stomatologi, farmacişti, fiziokinetoterapeuţi, asistente medicale şi alt personal sanitar: biologi, chimişti etc.), 47,2% (132 464 persoane) au fost cadre medicale cu pregătire sanitară medie şi 23,6% (66 339 persoane) a fost personal sanitar auxiliar.

Ponderea personalului sanitar de sex feminin în totalul medicilor a fost de 69,4%, în cel al stomatologilor de 63,5%, iar în al farmaciştilor de 91,5%. Un număr de 593 fiziokinetoterapeuţi şi 2 791 asistente medicale cu studii superioare au asigurat îngrijirea medicală în unităţile din sistemul sanitar public şi privat. Dintre aceştia, 68,1% din fiziokinetoterapeuţi şi 91,7% din asistentele medicale cu studii superioare sunt de sex feminin. Din totalul personalului sanitar mediu 91,5% este de sex feminin, iar din al personalului sanitar auxiliar de 84,6%.

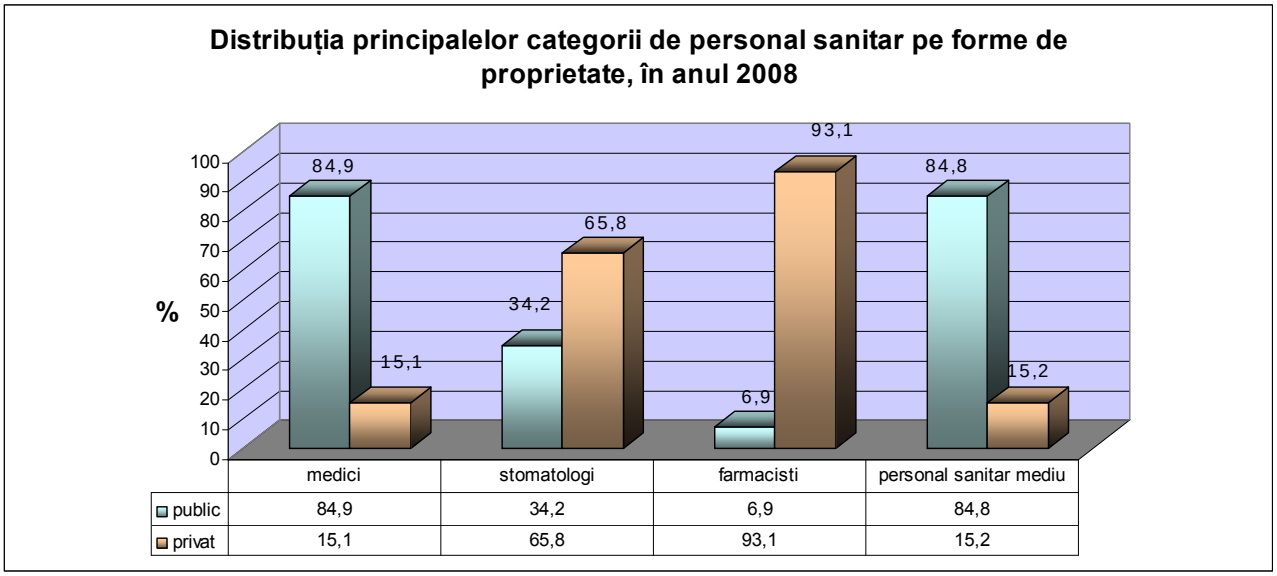


Figura nr.2

Sursa: Ministerul Sănătăţii Publice - Centrul Naţional pentru Organizarea şi Asigurarea Sistemului Informaţional şi Informatic în Domeniul Sănătăţii, Unităţi-paturi 2007, Bucureşti, 2008, pag.3-8

Distribuția personalului sanitar după forma de proprietate a unității sanitare arată că în sectorul public îşi desfăşoară activitatea 86,6% din totalul medicilor, respectiv 77,8% din totalul medicilor de familie.

De asemenea, în sectorul public lucrează şi majoritatea asistentelor medicale cu studii superioare - 88,9%, fiziokinetoterapeuților - 88,9% şi majoritatea personalului sanitar mediu şi auxiliar: 86,9% din personalul sanitar mediu şi 97,6% din personalul sanitar auxiliar.

În sectorul privat îşi desfăşoară activitatea 65,1% din totalul medicilor stomatologi şi 92,4% din totalul farmaciştilor.

Distribuția personalului sanitar pe medii de rezidență este determinată de repartizarea teritorială a unităților sanitare.

Tabelul nr. 4. Distribuția principalelor categorii de personal sanitar pe medii de rezidență şi după forma de proprietate a unității, în anul 2008

Personalul sanitar	Total	Public	Privat
Medici	50 267	42 699	7 568
- urban	44 697	38 037	6 660
- rural	5 570	4 662	908
din care: medici de familie	11 567	8 825	2 742
- urban	6 993	4 822	2 171
- rural	4 574	4 003	571
Stomatologi	11 901	4 067	7 834
- urban	10 427	3152	7 275
- rural	1 474	915	559
Farmacişti	11 704	808	
- urban	10 099	780	9 319
- rural	1 605	28	1 577
Personal sanitar mediu	132 464	112 321	20 143
- urban	118 948	101 623	17 325
- rural	13 516	10 698	2 818
Personal sanitar auxiliar	66 339	64 405	1 934
- urban	58 109	56 459	1 650
- rural	8 230	7 946	284

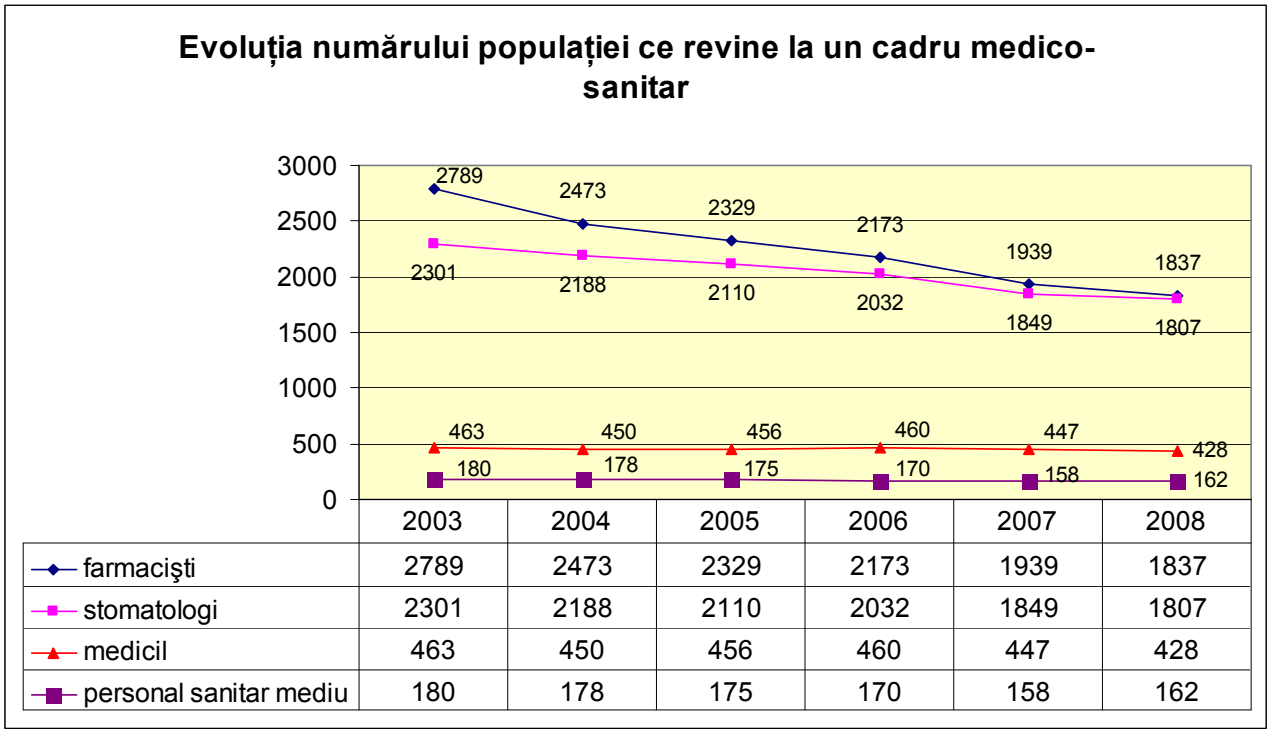
Sursa: Institutul Național de Statistică, *Activitatea unităților sanitare în anul 2008,* Bucureşti, 2009, pag.3-10 şi documentarea autorului la Ministerul Sănătății Publice - Centrul Național pentru Organizarea şi Asigurarea Sistemului Informațional şi Informatic în Domeniul Sănătății

Unitățile sanitare din *mediul urban* dispun de 88,9% din totalul medicilor, 87,6% din totalul stomatologilor, 86,3% din farmacişti, 89,8% din personalul sanitar mediu şi 87,6% din personalul sanitar auxiliar.

Din totalul medicilor 23,0% sunt medici de familie, dintre aceştia 60,5% îşi desfăşoară activitatea în mediul urban şi 39,5% în mediul rural.

În ultimii cinci ani numărul populației ce revine la un cadru medico-sanitar (sector public şi privat) s-a redus semnificativ. Astfel, în anul 2004 reveneau 450 locuitori la un medic; 1 882 locuitori la un medic de familie, 2 188 locuitori la un stomatolog; 2 473 locuitori la un farmacist; 178 locuitori la un cadru sanitar mediu.

În anul 2008, numărul populației ce revine la un cadru medico-sanitar (sector public şi privat) se prezintă astfel: 428 locuitori la un medic; 1 859 locuitori la un medic de familie; 1 807 locuitori la un stomatolog; 1 837 locuitori la un farmacist; 162 locuitori la un cadru sanitar mediu.



	2003	2004	2005	2006	2007	2008
farmacişti	2789	2473	2329	2173	1939	1837
stomatologi	2301	2188	2110	2032	1849	1807
medicil	463	450	456	460	447	428
personal sanitar mediu	180	178	175	170	158	162

Figura nr.3

Sursa: Institutul Naţional de Statistică, *Activitatea unităţilor sanitare în anul 2007*, Bucureşti, 2008, pag.3-18 şi documentarea autorului la Ministerul Sănătăţii Publice - Centrul Naţional pentru Organizarea şi Asigurarea Sistemului Informaţional şi Informatic în Domeniul Sănătăţii.

În medie la 1 000 de locuitori revin: 5 farmacişti, 6 stomatologi, 23 medici şi 62 persoane cu pregătire sanitară medie.

La sfârşitul anului 2008, reţeaua instituţiilor de ocrotire medico-socială pentru persoanele adulte cu handicap înregistra un număr de 331 unităţi specializate care ofereau îngrijire pe timpul zilei sau cu spitalizare. Aceste unităţi au funcţionat în principal în sectorul public, în sectorul privat înregistrându-se numai două unităţi. În aceste unităţi pacienţii au dispus de un număr de 18 386 paturi. Pe parcursul anului 2008 au beneficiat de asistenţă medicală specială cu internare un număr de

18 030 persoane, fiecare dintre aceste persoane beneficiind în medie de asistenţă de specialitate 339 zile/an.

Personalul sanitar din unităţile de asistenţă medico-socială pentru persoane adulte cu handicap a fost format din: 242 medici, 8 stomatologi, 4 farmacişti; numărul personalului sanitar mediu a fost de 2 802, iar cel al personalului sanitar auxiliar de 5 874 persoane.

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Revista de Medicină Militară este o publicaţie de prestigiu, cu o vechime de peste 100 de ani. În scopul integrării revistei în circuitul internaţional al publicaţiilor ştiinţifice, autorii sunt rugaţi să respecte *Cerinţele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi: *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal*, 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992, 1/4, 1996, 5/1).

Revista de Medicină Militară este creditată de Colegiul Medicilor din România ca publicaţie ştiinţifică (2,5 credite pentru abonament), creditarea autorilor făcându-se la solicitarea acestora după prezentarea reprintului obţinut ca dovadă a editării lucrării (solicitările vor fi adresate personal de autori Colegiului Medicilor din România – Bulevardul Timişoara nr. 15, sector 6, Bucureşti)

TRIMITEREA MANUSCRISELOR

Manuscrisele vor fi trimise redacţiei pe adresa: *Revista de Medicină Militară* – Direcţia Medicală, Str.Institutul Medico-Militar Nr. 3-5, sector 1, Bucureşti, tel. 021.319.60.06.

Manuscrisele vor fi însoţite de o *scrisoare* în care se menţionează poziţia şi calificarea tuturor autorilor, semnată de toţi autorii şi conţinând următoarele declaraţii:

1. Lucrarea este originală, nu a mai fost acceptată pentru publicare, nu este în prezent în atenţia vreunei alte reviste pentru publicare şi nu va fi publicată în altă parte fără permisiunea redacţiei.

2. În cazul articolelor cu mai mulţi autori, trebuie menţionat că toţi au contribuit în mod direct la programarea, executarea sau analiza lucrării raportate, sau la redactarea acesteia. Autorii sunt rugaţi să facă aceste declaraţii cu multă grijă şi responsabilitate. Publicarea precedentă sub formă de rezumat va fi, de asemenea, menţionată.

Studiile pe pacienţi umani sau studiile experimentale trebuie să respecte reglementările internaţionale de etică. Sursele de finanţare sau suportul financiar se vor menţiona cu mulţumirile de rigoare.

În caz de litigiu este util ca autorii să menţioneze numele şi adresa a *doi experţi* pe care îi recomandă pentru a evalua manuscrisul respectiv.

Lucrările vor fi examinate de către doi revizori de specialitate din comitetul editorial. Dacă opiniile lor diferă, articolul este analizat de un alt revizor. Evaluarea articolelor se face fără ca revizorii să cunoască numele autorilor lucrării.

Comitetul editorial poate solicita autorilor să modifice manuscrisul, în funcţie de recomandările revizorilor. Comitetul editorial are dreptul să editeze (modifice) manuscrisele.

Autorii poartă întreaga responsabilitate pentru conţinutul ştiinţific al lucrărilor lor.

Articolele neconforme cu stilul revistei sunt returnate autorilor fără a fi analizate de comitetul editorial.

Timpul de editare va fi cât mai scurt posibil, în funcţie de necesităţile ştiinţifice şi editoriale ale revistei.

Manuscrisele trimise spre publicare nu pot fi returnate. Când se primeşte un manuscris, autorii vor fi informaţi în scris, într-un interval de cinci-şase săptămâni, cu privire la acceptarea, nevoia de revizuire sau respingerea articolului.

După publicare materialele devin proprietatea revistei.

După publicare, primul autor va primi zece reprinturi ale articolului, în mod gratuit, pentru a fi distribuite celorlalţi autori.

FORMATUL MANUSCRISULUI

Manuscrisul trebuie redactat în conformitate cu *Cerinţele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal,* 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992,1/4, 1996, 5/1).

Articolele se redactează în Microsoft Word, Normal+Justf., Times New Roman, Font Size – 16 Bold pentru titlu, Font Size – 12 pentru text, iar rezumatul Font Size – 10 Bold.

Pagina trebuie setată din Page setup la 2cm marginile, format letter.

Autorii sunt rugaţi să trimită articolul pe dischetă şi două exemplare listate de manuscris (inclusiv pentru tabele şi figuri), *rezumatul fiind scris atât în limba română, cât şi în engleză*, pe adresa Redacţiei, tipărite pe o singură faţă a hârtiei A4, la un rând (inclusiv pentru tabele şi referinţe bibliografice), cu margini largi. Pentru textul editat în limba română vă rugăm utilizaţi setarea de limbă („*Romanian"*) pentru tastatură (în „*Control Panel* "din *Windows*) şi să nu utilizaţi alte tipuri de caractere româneşti. **Nu trimiteţi manuscrisul în limba română fără caracterele specifice româneşti** (diacritice). Toate paginile trebuie numerotate consecutiv, începând cu pagina de titlu, jos pe centrul paginii.

MANUSCRISUL VA FI PREGĂTIT ASTFEL:

1. **PAGINĂ DE TITLU**

- Titlul lucrării (nu mai mult de 100 de caractere cu spaţii), fără abrevieri;
- Prenumele, iniţiala celui de al doilea prenume, numele de familie al autorilor
- Numele complet al locului de muncă (instituţie şi departament) pentru fiecare autor;
- Adresa de corespondenţă (cu detalii: grade ştiinţifice didactice şi militare, persoana de legătură, telefon, fax, e-mail etc.)

2. **PAGINĂ DE REZUMAT**

- Rezumatul trebuie să aibă 150, până la 250 de cuvinte şi să cuprindă: obiectivul studiului, material şi metodă, rezultatele fără interpretarea datelor şi concluzii.
- Cuvintele-cheie: 3-4 cuvinte-cheie, după *Index Medicus.*

3. **ARTICOLUL PROPRIU-ZIS**

a. **Articol original** – cel mult 800-1 000 de cuvinte (4 pagini).

b. **Prezentare caz –** cel mult 600-800 de cuvinte (2 pagini).

c. **Referat general –** cel mult 2 000 de cuvinte (10 pagini).

- **INTRODUCERE**: prezentarea problemei, plasarea în context, scopul şi obiectivele studiului, ipoteza de lucru.

- **MATERIALE ŞI METODE**: pacienţi, procedee, echipament (inclusiv indicaţii cu privire la producător), metoda de lucru, analiză statistică, tehnici operatorii, medicamente etc. (în funcţie de specificul articolului), toate acestea fiind descrise în detalii suficient de amănunţite pentru a permite reproducerea studiului de către alţi investigatori. În tot textul trebuie folosite aceleaşi nume pentru produse (cu specificarea numelui de marcă între paranteze la prima utilizare). Nu se recomandă numele pacienţilor.

- **REZULTATE**: fără interpretări.

- **DISCUŢII**:

1 – analiza rezultatelor prin prisma obiectivelor propuse ale studiului cu comentarii cu privire la aspectele lămurite (pozitive sau negative) sau nelămurite prin acest studiu;

2 – comparaţie între rezultatele obţinute de autori şi alte studii din literatură, cu explicaţii, eventual ipoteze cu privire la diferenţele observate, accentuând asupra progresului pe care cercetarea de faţă îl aduce;

3 – comentarii privind importanţa studiului de faţă, precum şi o punere la punct a situaţiei actuale a subiectului investigat atât în literatură, cât şi în practică; eventual se vor prezenta aici cele mai importante studii sau aspecte din domeniu;

4 – probleme nerezolvate, întrebări la care nu s-a răspuns şi care rămân deschise în viitor pentru studiile ce vor urma, eventuale direcţii propuse pentru investigare în domeniul respectiv.

CONCLUZII

La nevoie, capitolele mari pot fi împărţite în subcapitole, după necesităţi.

Se recomandă utilizarea precaută a *abrevierilor* şi menţionarea numelui complet la prima apariţie în text a abrevierii respective. Toate referinţele bibliografice vor fi citate în text cu cifre arabe, la exponent, fără paranteze, în ordinea apariţiei (de exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Toate figurile şi tabelele vor fi citate în text în locul în care ele urmează să apară (de

exemplu: *Fig. 3*, *Tab. 2*). Datele care apar în tabele, legendele tabelelor şi figurilor trebuie să fie rezumate, nu duplicate în text.

4. TABELELE

Tabelele trebuie să fie procesate la două rânduri, pe o pagină separată, *numerotate* consecutiv (cu referire în text în locul unde ele trebuie să apară) şi *cu un titlu* (exemplu: *Tabelul 1*. Distribuţia pe vârste şi sex a pacienţilor). Capetele de tabel se scriu cu caractere *italice.* Nu trimiteţi fotografii sau imagini ale tabelelor. Utilizaţi tasta „Tab" pentru a separa coloanele (nu bara de spaţiu) şi utilizaţi tasta „Enter" la terminarea liniei. Toate căsuţele goale din tabel trebuie să aibă o liniuţă. Dacă este nevoie, pentru cuvintele sau frazele lungi din căsuţe se vor utiliza abrevieri, însă cu explicarea acestora în subsolul tabelului. Asiguraţi-vă că toate tabelele sunt citate în text.

5. FIGURILE

Toate figurile (ilustraţiile), fie fotografii, diagrame sau grafice, trebuie să fie de calitate. Ele se *numerotează* în ordinea apariţiei în text (cu referire în text la numărul figurii în locul în care aceasta ar trebui să apară) şi *vor purta un titlu* (de exemplu: *Figura 1***.** Distribuţia pe vârste şi sexe a pacienţilor).

Pe această pagină referitoare la figuri, se va face o *listă* a tuturor numelor figurilor, în ordine numerică (la nevoie, cu legende explicative; identificaţi, în această legendă, orice literă sau săgeată utilizată pe figură).

Toate figurile vor purta pe verso o *etichetă*, pe care se vor regăsi numele figurii, numele primului autor şi o săgeată care indică marginea de sus a imaginii. Nu scrieţi direct pe spatele fotografiilor. Nu îndoiţi, nu ştergeţi, nu lipiţi, nu prindeţi cu agrafe şi nu mototoliţi ilustraţiile. Fotografiile preparatelor histologice trebuie să aibă menţionate mărimea şi coloraţia. Ilustraţiile preluate din alte publicaţii vor fi însoţite de permisiunea autorului. Ilustraţiile color nu pot fi reproduse color decât cu susţinere financiară din partea autorului.

PAGINA DE BIBLIOGRAFIE

Referinţele bibliografice se numerotează consecutiv, în ordinea în care ele sunt menţionate pentru prima oară în text şi se vor redacta cu Font Size – 10. Asiguraţi-vă că aţi identificat toate referirile bibliografice în text, tabelele sau legendele tabelelor ori figurilor prin cifre arabe scrise la exponent (exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Numele prescurtate ale jurnalelor sunt cele conforme cu *Index Medicus.* Pentru articolele obişnuite de jurnale medicale, veţi menţiona toţi autorii atunci când sunt şase sau mai puţini. Atunci când sunt mai mulţi de şase veţi menţiona trei, urmaţi de et al. Stilul în care vă rugăm să faceţi referirile bibliografice rezultă din exemplul de mai jos. Pentru articole din reviste:

1. Blann D.W., Prien S. D.: *Estemation of fetal....*, Am J of Obst and Gynec, 2000, 182 (5): 1117-1120.

ATENŢIE: Referinţele bibliografice vor fi proporţionale ca număr cu mărimea articolului.

ANUNȚ ABONAMENTE

ROMÂNIA
MINISTERUL APĂRĂRII NAȚIONALE
DIRECȚIA MEDICALĂ
ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI

Revista de Medicină Militară
Direcția Medicală a Ministerului Apărării Naționale
Str. Institutul Medico - Militar, Nr.3-5, Bucureşti, sector 1, cod 010919

Abonamentul la **REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ** pentru anul 2010 este de 25 RON exemplarul/trimestru.

Un abonament anual costă 100 RON (4 x 25 RON).

Abonamentele se vor face pentru toate cele 4 numere ale revistei şi la depunerea banilor în contul de mai jos se va specifica: abonament la RMM/2010.

Pentru abonare se va proceda astfel: sumele se vor depune în contul Asociației Medicilor şi Farmaciştilor Militari din România:

RO52ARBL200000101314RO01
ANGLO-ROMANIAN BANK LIMITED, Bucureşti.

Codul fiscal al AMFMR este: **18375607**

După virarea banilor, **se vor trimite adrese la redacția Revistei de Medicină Militară** în care se va specifica numărul de abonamente, anexându-se obligatoriu în copie şi documentul care să ateste virarea banilor în contul de mai sus (chitanță F 16, ordin sau dispoziție de plată).

Revista de
Medicină
Militară

CERTIFICAT
DE CREDITARE

Prezentul certificat atestă calitatea
de abonat la REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
pentru anul 2007

a dnei/dnului

_____

Conform normelor Colegiului Medicilor din România din cadrul Programului pentru Educație Medicală Continuă, abonamentul este creditat cu 5 credite CMR

5
CMR