



Galenus

SE DISTRIBUIE PE BAZĂ DE ABONAMENT

Publicație de informare medico-farmaceutică

Nr. 72, Septembrie 2013 - 76 de pagini

www.revistagalenus.ro

În curs de acreditare CMDB

NOU

Autorii articolelor
de pe www.revistagalenus.ro
primesc **5 credite CMR**

**MICROÎNCAPSULAREA –
O NOUĂ MODALITATE
DE ABORDARE A
MEDICAMENTULUI**

**METODE DIRECTE DE
REALIZARE A RESTAURĂRIILOR
UNIDENTARE PROVIZORII**

**RELAȚIA DINTRE OXIDUL
NITRIC ȘI FIBRINOGEN
LA PACIENȚII SENESCENTI
CU ATEROSCLEROZĂ
CAROTIDIANĂ**

INTERVIU

FARM. DIANA IACOB

**Farmacist diriginte în cadrul
farmaciilor**



Autorii articolelor
primesc **15 credite EMC**

Abonații medici
primesc **5 credite EMC**

Abonații farmaciști
primesc **10 credite EFC**

Te-a tras curentul și ai gât de lup?



Fără durere, e plăcere!

MOD DE ADMINISTRARE: copii peste 15 ani și adulți: 2 aplicații pe zi.

INDICAȚII: Sindolor® gel este eficient în tratamentul afecțiunilor inflamatorii sau posttraumatice ale articulațiilor și țesuturilor moi: contracturi musculare (ex: torticolis), întinderi musculare, dureri articulare, entorse, luxații, contuzii.

Numai prin completarea acestui talon și plata abonamentului puteți beneficia de:

10 credite EFC, 5 credite EMC

Talon de abonament **Galenus**

Nume: _____

Prenume: _____

Profesie/funcție: _____

Nume farmacie/Spital: _____

Adresă farmacie/Spital: _____

Telefon: _____ Fax: _____ Email: _____

10 apariții - 130 lei/an

Începând de la nr./lună/an _____ Inclusiv _____

Completați și trimiteți talonul de abonament alăturat împreună cu o copie a chitanței de plată a abonamentului, pe adresa S.C. GALENUS S.R.L., O.P. 55, C.P. 21, București, menționând pe plic "Abonament revista Galenus". Redacția noastră vă eliberează o adeverință, cu care trebuie să vă deplasați la Colegiul Farmaciștilor, unde vi se vor acorda cele 10 credite EFC. Fiecare credit (punct) EFC corespunde unei luni.

Contravaloarea abonamentului se va achita prin mandat poștal sau OP în contul RO63BACX0000000031329310, deschis la UNICREDIT ȚIRIAC - Sucursala Alba-Iulia, București, CUI 11906760, număr de înregistrare la Registrul Comerțului J40/5916/1999 pentru S.C. GALENUS S.R.L.

Creșterea ulterioară a prețului de vânzare al revistei nu va afecta valoarea abonamentelor deja contractate. Pentru informații suplimentare sunați la numărul de telefon 0742 220 742.

GALENUS S.R.L. se obligă să păstreze confidențialitatea datelor personale ale abonaților. Toate datele înscrise în taloanele de abonament vor deveni proprietatea GALENUS S.R.L., cu toate drepturile care decurg de aici. Abonații sunt de acord ca datele personale să fie folosite de editură pentru acțiuni promoționale viitoare, fără alte obligații sau plăți. Abonații au dreptul de a solicita, printr-o cerere scrisă adresată editurii, ștergerea sau actualizarea datelor, în conformitate cu prevederile Legii 677/2001. Taloanele necompletate sau incorect completate nu pot fi luate în considerare. Orice modificare a datelor din acest talon trebuie anunțată în timp util.

Sondaj de opinie **Galenus**

1. Cât de utilă vă este revista Galenus din punct de vedere editorial?

☐ eficientă

☐ necesară

☐ deloc utilă

2. Ce materiale considerați că sunt necesare pentru a fi introduse în structura editorială a revistei Galenus?

3. Care este părerea dumneavoastră privind conținutul și forma grafică a revistei Galenus?

Aspectul grafic

☐ excelent

☐ satisfăcător

☐ mediocru

Conținutul și calitatea informației

☐ excelentă

☐ satisfăcătoare

☐ mediocră

Observații

4. Ce surse de informare folosiți în activitatea dumneavoastră?

☐ reviste de specialitate

☐ internet

☐ expoziții, târguri, simpozioane, conferințe

5. Ce alte reviste din domeniu din țară și străinătate consultați?

Completați sondajul de opinie al revistei Galenus și trimiteți răspunsurile dumneavoastră pe adresa: Str. Islaz nr. 3, sector 1, București sau la numărul de fax 021 207 9141 (în atenția redacției Galenus)

Nume: _____

Prenume: _____

Profesie/funcție: _____

Nume farmacie /Spital: _____

Adresă farmacie /Spital: _____

Telefon: _____ Fax: _____ Email: _____

Recomandări pentru potențialii colaboratori

În vederea acreditării revistei Galenus de către CNCS în anul 2013, autorii sunt rugați să trimită, odată cu materialele, și un rezumat amplu, într-o limbă de circulație internațională.

- Vor fi trimise două exemplare tehnoredactate A4, corectate, cu margini libere S/D de 3 cm, fontul utilizat fiind Cheltenham R, min. 10 pct, precum și CD-ul corespunzător cu documentul salvat sau pe e-mail la adresa office@e-galenus.ro.

- Articolul nu va depăși 3 pagini pentru referate generale, 2 pagini pentru studii și cercetări și o pagină pentru tehnici de laborator etc.

- Articolele pot fi scrise în limba română sau într-o limbă de circulație internațională. Cele în limba română vor fi însoțite de un rezumat într-o limbă de circulație internațională.

- Titlul va fi concis și va avea maxim 50 de caractere (inclusiv spațiere, se acceptă abatere $\pm 5\%$). Autorii, în ordinea aportului, vor fi nominalizați astfel: numele va fi precedat de inițiala prenumelui, iar pentru autoare numele precedat de prenumele scris în întregime, precizând instituția/unitatea unde își au locul de muncă fiecare autor și colaboratorii.

- Textul va fi redactat în sistemul internațional: introducere (stadiul actual

al problemei, premisele și scopul studiului); materialele și metodele de lucru; rezultatele obținute; discuții; concluzii. Utilizarea inițialelor se face numai după o primă prezentare a întregii denumiri, urmată în paranteză de inițiale. Este de dorit ca rezultatele să fie redactate în unități de măsură convenționale.

- Iconografia: Tabele - numerotate prin cifre latine și grafice, scheme, fotografii și figuri - numerotate prin cifre arabe (dimensiunea maximă fiind de 13/18 cm). Iconografia va fi inserată în textul lucrării imediat sub alineatul în care se face referire la ea.

- Bibliografia va fi selectivă și exclusiv cea cercetată în mod nemijlocit și se menționează în text prin indici numerici în paranteze mari, ex. [1] sau [2-4].

- Recenziile de cărți, referatele despre articole și informațiile despre manifestările științifice nu trebuie să depășească o pagină.

- Responsabilitatea privind modul de exprimare și structura articolelor științifice aparține autorilor.

Transmiterea articolelor

Lucrările propuse pentru publicare vor fi trimise pe adresa str. Islaz, Nr. 3, sector 1, București; e-mail: office@e-galenus.ro. Autorii sunt rugați să transmită, de asemenea, și o adresă de e-mail pentru comunicări operative referitoare la lucrare. După analiza lucrărilor în comitetul științific și admiterea lor pentru publicare, redacția își rezervă dreptul de a solicita autorilor unele modificări ale articolelor în scopul rezolvării problemelor legate de tehnoredactare.

Comitetul științific al revistei GALENUS:

Prof. Dr. Dumitru Lupuliasa

Președinte al Colegiului Farmaciștilor din România -

Director onorific

Prof. Dr. Ana Carata

Președinte al Societății Române de Istoria Farmaciei

Dr. Cătălina Monica Pena

Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie

„Ana Aslan”

Dr. Bogdan Păltineanu, M.D. Ph.D. - Manager

INGG „Ana Aslan”

Conf. Dr. Gabriel Ioan Prada, M.D. Ph.D. UMF „Carol

Davila” Director Medical INGG „Ana Aslan”

Dr. Farm. Speranța Prada, B.Sc. Ph.D. INGG „Ana Aslan”

Dr. Flory Revnic, B.Sc. (KCI Univ. of London) Ph.D

Cercetător științific gradul I. Specialist în Biologie

Celulară și moleculară INGG „Ana Aslan”

Dr. Dinu Gabriel Ovidiu M.D. Ph.D. Floreasca

Emergency Hospital

Conf. Dr. biochim. Daniela Grădinaru

Conf. Dr. Valentina Sorocanu

Dr. Cristian Revnic,

Dr. Marcela Covic

Dr. Ileana Răducanu

Dr. med. spec. Carolina Negrei

Cercet. șt. Claudia Borșa

Biolog Cristina Ionescu,

Biolog Simona Opreș

Conf. Dr. Doina Miere

Facultatea de Farmacie

UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Conf. Dr. Adriana-Elena Tăerel

Șef lucrări **Dr. Farm. Denisa Margină,**

Facultatea de Farmacie UMF „Carol Davila”, București

Dr. Farm. Radu George

Dr. Mariana Răchită

Dr. Biolog Gabriela Diaconeasa

Șef lucrări UMF **Dr. Camelia Diaconu**

Trustul de presă GALENUS

Coordonator științific revista Galenus:

Farm. Mihai GHERGHICEANU

Editor coordonator revista Galenus:

Cătălina BUZDUN

Colaboratori: Dr. Mădălina GEANTĂ,

Dr. Corina-Aurelia ZUGRAVU

Producție, DTP:

Dragoș DOBRESCU

Corectură:

Oana ANGHEL

Director general: Otilia OSTROȚKI

Director DTP: Dan IVĂNESCU

Distribuție: Marius PARASCHIV

Foto: Shutterstock

Ne puteți contacta la:

Strada Islaz, Nr. 3, sector 1, București;

Tel.: 021 207 9136, int. 131

fax: (021) 207 9141.

Correspondență: O.P. 55, C.P. 21, București;

e-mail: office@e-galenus.ro;

Concept & creație: TONICA GROUP

Editor revistă: S.C. GALENUS SRL

Notă copyright:

Drepturile de autor pentru conținutul și forma revistei

GALENUS aparțin în exclusivitate S.C. GALENUS

SRL. Este interzisă reproducerea parțială sau

totală a materialelor cuprinse în această revistă.

S.C. GALENUS SRL nu răspunde pentru conținutul

materialelor publicitate.

Galenus este marcă înregistrată a

S.C. GALENUS SRL.

ISSN: 1842-1970

Tipar: MegaPress S.A.

Următoarea apariție: Octombrie 2013

Galenus

SUMAR

6

**MOLECULAR MECHANISMS
OF BONE REMODELLING**

**Factori de risc cardiovascular:
anemia, hipertensiunea și diabetul**

10



25

**NEW TRENDS IN DIAGNOSIS
AND MANAGEMENT OF
EARLY GASTRIC CANCERS**

32



**Opțiuni terapeutice în
managementul neoplasmului de
sinus maxilar.**

Aspecte chirurgicale.

38

**CONDUITA MEDICALĂ
ÎN EPILEPSIE**

41

**Principii de diagnostic și
management în diabetul
zaharat gestațional**

45



**RELAȚIA DINTRE OXIDUL NITRIC
ȘI FIBRINOGEN**

**LA PACIENȚII SENESCENTI
CU ATEROSCLEROZĂ
CAROTIDIANĂ**

50

**PROTEINELE DE ȘOC TERMIC -
MARKERI DE
STRES OXIDATIV ÎN
ÎMBĂTRÂNIRE**

54

**Elementele minerale
și copilul de 4-13 ani**

58

**Alegerea
metodei contraceptive
potrivite**

58



**NEW TRENDS IN BETA AMILOID
PEPTIDES RESEARCH**

73

**COLLABORATION
SCIENTIFIQUE FRANÇAISE
-ROUMAINE. Note 1. INDEX
MÉDICO-PHARMACEUTIQUE**

MOLECULAR MECHANISMS OF BONE REMODELLING

Dr. Gabriel Ovidiu Dinu
Floreasca University Emergency Hospital

Rezumat:

Remodelarea osoasă este definită ca un proces activ care se bazează pe echilibrul perfect între resorbția osoasă de către osteoclaști și formarea osului de către osteoblaști. Când echilibrul este dereglat, depunerea masei osoase este compromisă, conducând la numeroase patologii scheletice. De exemplu, pierderea masei osoase și osteoporoza sunt rezultatul unei funcții crescute a osteoclaștilor asociată cu o activitate redusă a osteoblaștilor. Articolul face trecerea în revistă a datelor recente din literatură privind mecanismele moleculare care reglează funcțiile celulei osoase, care evidențiază o relație complexă între sistemele imune și scheletice care au în comun numeroase proteine reglatoare precum citokinele, receptorii și factorii de transcripție. Aceste date deschid o nouă cale pentru identificarea moleculelor-țintă pentru terapiile alternative mai eficiente privind boala osoasă.

Cuvinte-cheie: remodelarea osoasă, osteoblast, osteoclast, osteoporoză, osteopetroză.

Abstract:

Bone remodelling is defined as an active and dynamic process that relies on the correct balance between bone resorption by osteoclasts and bone deposition by osteoblasts.

When the coupling is lost, the correct bone mass could be compromised, leading to several skeletal pathologies. For example, bone loss and osteoporosis are the result of an increased osteoclast function associated with a reduced osteoblast activity. In contrast, other pathologies are related to osteoclast failure to resorb bone, such as osteopetrosis, a rare genetic disorder characterized by an increased bone mass and also linked to an impairment of bone marrow functions. This review of recent literature data concerning molecular mechanisms regulating bone cell functions which evidenced a complex interplay between the immune and skeletal systems, which share several regulatory molecules including cytokines, receptors and transcription factors. These data could open new avenue to identify target molecules for alternative therapies more efficacious against bone diseases.

Keywords: bone remodeling, osteoblast, osteoclast, osteoporosis, osteopetrosis

Introduction

Bone is a dynamic tissue characterised by its renewal during the life by a process of remodelling which relies on the correct function of two principal cells of the bone tissue: the osteoclasts, multinucleated cells that destroy the bone matrix, and the osteoblasts, having osteogenic functions. The osteocytes, another important cell type arising from the osteoblasts, are also involved in the remodelling process as they have a mechano-sensorial function[1].

In order to maintain a constant bone mass there is necessary a correct balance between bone resorption and osteogenic functions[1]

There are four phases engaged in bone formation known as: activation phase, resorption phase, reverse phase and formation phase.

Activation phase. Different inputs, such as a micro-fracture, an alteration of mechanical loading sensed by the osteocytes or some factors released in the bone microenvironment, including insulin growth factor-I (IGF-I), tumour necrosis factor- α (TNF- α), parathyroid hormone (PTH) and interleukin-6 (IL-6), activate the lining



cells which are quiescent osteoblasts. As a consequence, lining cells, increase their own surface expression of RANKL (Receptor Activator of Nuclear κ B Ligand), which in turn interacts with its receptor RANK (Receptor Activator of Nuclear κ B), expressed by pre-osteoclasts. RANKL/ RANK interaction triggers pre-osteoclasts fusion and differentiation toward multinucleated osteoclasts.

Resorption phase. Once differentiated, osteoclasts polarize, adhere to the bone surface and begin to dissolve bone. This function requires two steps: i) acidification of the bone matrix to dissolve the inorganic component, and ii) release of lysosomal enzymes, such as cathepsins K, and of MMP9, both in charge for the degradation of the organic component of bone. Once accomplished their function, osteoclasts undergo to apoptosis. This is a physiological consequence needed to avoid an excessive bone resorption.

Reverse phase. The reverse cells, whose role has not been yet completely clarified, perform this phase. Indeed, it is known that they are macrophage-like cells with a likely function of removal of debris produced during matrix degradation.

Formation phase. Bone matrix resorption leads to the release of several growth factors herein stored, including bone morphogenetic proteins (BMPs), fibroblast growth factors (FGFs) and transforming growth factor β (TGF β), which are likely responsible for the recruitment of the osteoblasts in the reabsorbed area. Once recruited, osteoblasts produce the new bone matrix, initially not calcified (osteoid) and then they promote its mineralization, thus completing the bone remodelling process. Unbalance between the resorption and formation phases mirror an incorrect bone remodelling, which in turn affects the bone mass, eventually leading to a pathological condition.

Osteoblasts arise from mesenchymal stem cells (MSCs), which are pluripotent cells that following a specific program of gene expression may give rise to different tissue specific cells including osteoblasts, chondrocytes, fibroblasts, myocytes and adipocytes [2]



The initial step of osteoblastogenesis is the commitment of MSCs towards an osteo/chondro-progenitor.

A recent report [3] showed that Wnt10b not only shifts the commitment towards an osteo/chondro progenitor, but also inhibits preadipocyte commitment.

This is due to the suppression of the adipogenic transcription factors CCAAT enhancer binding protein α (C/EBP α) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) along with to an induction of transcription factors Runx-related transcription factor 2 (Runx2), distal-less homeobox 5 (Dlx5), and Osterix (Osx), the latter downstream of Runx2 [4].

Conversely, high levels of Wnt signalling with the presence of Runx2 promote osteoblastogenesis at the expense of chondrocyte differentiation [5]. Committed pre-osteoblasts are identifiable as they express Alkaline Phosphatase (ALP), one of the earliest markers of osteoblast phenotype. As the pre-osteoblasts cease to proliferate, a key signalling event occurs for development of the large cuboidal differentiated osteoblasts. The active osteoblast is highly enriched in ALP and secrete bone matrix proteins such as collagen I and several non-collagenous proteins including osteocalcin, osteopontin, osteonectin and bone sialoprotein II (BSP). As a rule, ALP and the type 1 parathyroid receptor (PTH1R) are early markers of osteoblast progenitors that increase as osteoblasts mature and deposit matrix, but decline again as osteoblasts become osteocytes, whereas

osteocalcin is a late marker that is up-regulated only in post-proliferative mature osteoblasts associated with mineralized osteoid [6].

Principal mechanisms of osteoblast regulation

Runx-related transcription factor 2 (Runx2). This transcription factor plays a key role in skeletal development as it is a master gene for osteoblast differentiation, driving the early steps of mesenchymal commitment toward the pre-osteoblast phenotype [7]. Indeed, in Runx2 null mice lack of osteoblast differentiation results in the absence of bone formation, and chondrocytes of cartilages templates fail to undergo hypertrophy, while overexpression of a dominant-negative form of Runx2 in osteoblasts inhibits bone formation [8].

Interestingly, Runx2 overexpression also leads to osteopenia, thus indicating that this factor at inappropriately high levels can inhibit the process of osteoblast maturation [9]. In humans, haploinsufficiency of Runx2 causes cleidocranial dysplasia (CCD), an autosomal-dominant disease with abnormalities in bones formed by intramembranous ossification [10].

Among the molecules able to regulate Runx2, BMPs, TGF β , PTH and FGFs promote its activation, while the transcription factor Twist is a negative regulator [11].

Osterix (Osx). This factor is downstream of Runx2 and, like the latter, is necessary for skeletal formation [12]. To accomplish this

function Osx needs to interact with activated NFAT2 [13].

Wnt/ β -catenin signalling. Recent reports evidenced a pivotal role of this pathway in bone biology [14]. Indeed, the great interest for Wnt signalling in bone field came after the discovery that loss and gain-of-function mutations in the Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5), a putative Wnt co-receptor, led to the osteoporosis-pseudoglioma syndrome [15] and to high bone mass (HBM) [16] respectively in humans. LRP5 is a transmembrane receptor, which interacts with the frizzled receptor.

Binding of Wnt to frizzled and LRP5/6 receptor complex triggers a signal involving the proteins Disheveled (Dvl), Axin and Frat-1, thus inhibiting the activity of the Glycogen synthase kinase 3β (GSK3 β) [17]. This inhibition prevents β -catenin phosphorylation. Indeed, hypophosphorylated β -catenin is more stable, thus accumulating in the cytoplasm. Upon reaching a certain concentration level, β -catenin translocates to the nucleus where it interacts with the Tcf/Lef family of transcription factors to regulate the expression of Wnt target genes. In contrast, in the absence of Wnt, GSK3 β phosphorylates β -catenin, thus targeting the protein to proteasome ubiquitination [18].

Wnt signalling is subjected to a fine tune regulation by several factors. Among them, the members of the secreted frizzled-related protein (sFRP) family and Wnt inhibitory factor 1 (Wif-1). These molecules are soluble decoy frizzled receptors that prevent interactions between Wnt and frizzled. A second group of inhibitors includes dickkopf (Dkk) and sclerostin (Sost) proteins, which bind to LRP5/6 receptors. Moreover, interaction of the Dkk/LRP complex with kremen internalises the complex for degradation, thus reducing the availability of Wnt receptors [19].

Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) Except for BMP-1, all these proteins belong to the TGF- β superfamily. Identification of skeletal abnormalities in animals and patients with mutations in the BMP genes has highlighted the role of these proteins in bone metabolism [20]. *In vitro* studies demonstrated that treatment with BMPs enhances the expression of ALP, parathyroid hormone related peptide (PTHrP) receptor type I, collagen I and osteocalcin [20] and stimulated the formation of mineralized bone-like nodules [21]. ■

REFERENCES

1. Nijweide PJ, Burger EH, Klein Nulend J, et al. The osteocyte In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA eds. Principles of bone biology London UK: Academic Press; 1996. 115-126.2.. Grigoriadis AE, Heersche JN, Aubin JE. Differentiation of muscle, fat, cartilage, and bone from progenitor cells present in a bone derived clonal cell population: effect of dexamethasone. J Cell Biol. 1988;106:2139–2151.
2. Bennett CN, Longo KA, Wright WS, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt 10b. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:3324–3329.
3. Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H, et al. Canonical WNT signalling promotes osteogenesis by directly stimulating RUNX2 gene expression. J Biol Chem. 2005;280:33132–33140.
4. Glass DA II, Karsenty G. Minireview: In vivo analysis of Wnt signalling in bone. Endocrinology. 2007;148:2630–2634.
5. Nakashima K, de Crombrughe B. Transcriptional mechanisms in osteoblast differentiation and bone formation. Trends Genet. 2003;19:458–466.
6. Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. Dev Cell. 2002;2:389–406.
7. Ducy P, Starbuck M, Priemel M, et al. Cbfa1-dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. Genes and Development. 1999;13:1025–1036.
8. Liu W, Toyosawa S, Furuichi T, et al. Overexpression of Cbfa1 in osteoblasts inhibits osteoblast maturation and causes osteopenia with multiple fractures. J Cell Biol. 2001;155:157–166.
9. 10. Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. Nat Genet. 1997;16:307–310.
10. Kaneki H, Guo R, Chen D, et al. TNF promotes RUNX2 degradation through up-regulation of SMURF1 and SMURF2 in osteoblasts. J Biol Chem. 2006;281:4326–4333.]
11. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell. 2002;108:17–29.
12. Koga T, Matsui Y, Asagiri M, et al. NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. Nat Med. 2005;11:880–885.
13. 14. Rawadi G, Roman-Roman S. Wnt signalling pathways: a new target for the treatment of osteoporosis. Exp Opin Ther Targets. 2005;9:1063–1077.
14. Gong Y, Slee RB, Fukui N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. Cell. 2001;107:513–523.
15. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related proteins (LRP5) gene in different conditions with increased bone density. Am J Human Genet. 2003;72:763–771.
16. Clevers H. Wnt/ β -catenin signalling in development and disease. Cell. 2006;127:469–480.
17. Baron R, Rawadi G. Minireview: targeting the Wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. Endocrinology. 2007;148:2635–2643.
18. Mao B, Wu W, Davidson G, et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/ β -catenin signalling. Nature. 2002;417:664–667.
19. Thomas JT, Kilpatrick MW, Lin K, et al. Disruption of human limb morphogenesis by a dominant negative mutation in CDMP1. Nat Genet. 1997;17:58–64.
20. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. Endocr Rev. 2000;21:393–411.

LUTINUS

Atingere de Mătase cu Efect Predictibil Imediat²
în Susținerea Sarcinii cu Progesteron !



Lutinus®
progesteron - comprimate vaginale 100mg

- administrare locală¹
- efect predictibil imediat²
- dizolvare și absorbție rapide^{3,4,5}

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală P-6L. Pentru informații suplimentare, consultați rezumatul caracteristicilor produsului, disponibil la cerere. Acest material publicitar este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.
Referințe: 1. (RCP Lutinus, Iulie 2010); 2. (Blake EJ et al. Fertil Steril 2010; 94(4): 1296-1301); 3. Check JH. Ther Clin Risk Manag 2009; 5:403-407; 4. Levy T. et al., Hum Reprod 1999; 14(3):606-610; 5. Data on file (study GMDRH 20100115) 2010;

FERRING PHARMACEUTICALS SA Reprezentanta în România
Str. C. Brediceanu nr. 10, clădirea C, et. 6, Timișoara
Tel. 0356 113 270 Fax 0356 113 278
www.ferring.ro

FERRING
PHARMACEUTICALS

MEDICINA ABORDĂRII INDIVIDUALIZATE

F/164/02/13v2



Factori de risc cardiovascular: anemia, hipertensiunea și diabetul

Dr. Alin Popescu

Medic primar medicină sportivă, F.R. Rugby

1. Anemia și sănătatea cardiovasculară

Anemia este o afecțiune extrem de frecvent întâlnită în special la copii, femei și vegetarieni, care se caracterizează prin scăderea hemoglobinei și a hematocritului. Anemia odată instalată, are loc oxigenarea deficitară a sângelui cu apariția unei simptomatologii supărătoare și nu de puține ori înșelătoare. De cele mai multe ori, această boală este cauzată de deficitul de fier fie datorită unei alimentații sărace în acest oligoelement, fie secundar pierderilor (sângerări). Nu numai deficitul de fier este responsabil pentru apariția acestei afecțiuni, ci și cel de vitamina B 12 și de acid folic. Oricare ar fi cauza, este clar că anemia trebuie tratată cu seriozitate sub atenta îndrumare a medicului.

Anemia este ușor de diagnosticat

Din fericire, anemia intră în categoria afecțiunilor care se diagnostichează relativ ușor. O simplă analiză de sânge poate pune în evidență o cantitate insuficientă de hemoglobină care indică

prezența anemiei. Următorul pas în diagnosticarea corectă a anemiei se referă la aflarea cauzei exacte a anemiei și corectarea acesteia. Spre exemplu, dacă hemoglobina este scăzută, se impune dozarea fierului sanguin (sideremiei). Dacă și acesta este sub limitele normale, se poate pune cu ușurință diagnosticul de anemie feriprivă, iar măsurile terapeutice presupun administrarea de fier pe o perioadă de 2-3 luni. Chiar și așa, investigațiile medicale nu trebuie să se oprească aici deoarece un deficit de fier poate fi secundar pierderilor de sânge. Boala hemoroidală, ulcerul gastro-duodenal, menstruațiile abundente și problemele din sfera ginecologică (de ex. fibromul uterin) sunt doar câteva dintre cauzele de sângerare care pot avea drept consecință anemia feriprivă. În acest sens vrem să atragem atenția asupra faptului că anamneza pacientului este extrem de importantă în elucidarea cauzei unei anemii.

Simptomatologia anemiei

Anemia ușoară poate trece de multe ori neobservată deoarece nu

este simptomatică. Există situații în care o anemie severă lent instalată poate fi silențioasă din punct de vedere clinic deoarece organismul a avut timp să se obișnuiască. De cele mai multe ori, persoanele care suferă de anemie se plâng de oboseală cronică, tulburări digestive (greață, constipație), lipsa poftei de mâncare, amețeli, răceli frecvente, scăderea capacităților intelectuale, scăderea randamentului fizic și dureri de cap. De asemenea, pacienții cu anemie prezintă paloare cutanată, extremități reci, tahicardie, creșterea frecvenței respiratorii, inflamații și dureri la nivelul limbii, păr friabil și unghii casante. Nici unul dintre simptomele sau semnele de mai sus nu este specific pentru anemie, însă în fața unui pacient care se plânge de oboseală, de lipsa poftei de mâncare, de slăbiciune musculară și care este palid, medicul are obligația să ceară o hemoleucogramă pentru a stabili nivelul hemoglobinei și al globulelor roșii. Este foarte important diagnosticul precoce al anemiei deoarece o astfel de afecțiune netratată la timp poate avea repercusiuni asupra întregului

organism putând chiar pune viața în pericol.

Metode de prevenție

Înainte de toate, efectuarea unei hemoleucograme anual este obligatorie. În cazul oricărei anemii, trebuie diagnosticată și cauza, fie că este vorba de o alimentație deficitară în principii nutritive, fie că se pune problema unor pierderi. Femeile, copiii și vârstnicii sunt predispuși la apariția acestei afecțiuni. Aceștia trebuie să aibă un regim alimentar care să includă carnea (sursă importantă de fier și de vitamine din familia B-urilor), legumele cu frunze verzi (urzici, spanac), fasole, mazăre, linte și broccoli. De asemenea, consumul alimentelor bogate în vitamina C ajută la absorbția și asimilarea corectă a fierului. Printre acestea se numără: citricele, căpșuni, pepene, papaya. Și, nu în ultimul rând, trebuie redus consumul de cafea, fumatul și alcoolul deoarece acestea conțin substanțe care interferează cu asimilarea fierului.

Implicațiile cardiovasculare ale anemiei

Anemia neglijată din punct de vedere terapeutic are repercusiuni majore asupra sănătății cardiovasculare. Atâta timp cât nu se mai face transportul oxigenului corect este clar că mușchiul cardiac este printre primele structuri afectate. Cu cât celulele aduc mai puțin oxigen (datorită nivelului scăzut de hemoglobină), cu atât inima este nevoită să lucreze mai mult acest lucru reprezentând un stres ce suprasolicitează și obosește în timp mușchiul cardiac. Toate aceste lucruri se traduc din punct de vedere clinic prin creșterea frecvenței cardiace, atât în timpul efortului fizic, cât și în repaus.

2. Hipertensiunea arterială - generalități și prevenție

Hipertensiunea arterială este o afecțiune serioasă care, dacă este neglijată din punct de vedere terapeutic, poate afecta în mod negativ toate organele ajungându-se la boala coronariană, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și chiar la afectarea rinichilor.

Hipertensiunea arterială (HTA) este definită ca: presiunea exercitată

la trecerea sângelui asupra pereților vasculari fiind unanimă decizia de a pune diagnosticul de HTA în cazul unor valori tensionale repetate mai mari de 140/80 mm Hg. Aproximativ 1 din 3 persoane cu vârsta peste 55 de ani prezintă valori crescute ale tensiunii arteriale. Din păcate, în foarte multe cazuri, diagnosticul de hipertensiune arterială se pune destul de târziu, când deja apar complicațiile deoarece această afecțiune este de cele mai multe ori asimptomatică.

Stadializarea tensiunii arteriale (TA)

Categorie TA	Sistolică	Diastolică
Normală	≤ 120 mm Hg	≤ 80 mm Hg
Prehipertensiune arterială	120-139 mm Hg	80-89 mm Hg
Hipertensiune arterială stadiul I	140-159 mm Hg	90-99 mm Hg
Hipertensiune arterială stadiul II	≥ 160 mm Hg	≥ 100 mm Hg

Tensiunea arterială variază de la o zi la alta și de la un moment la altul. În timpul nopții, tensiunea arterială are tendința de a scădea pentru ca dimineața să aibă valori ceva mai mari. De asemenea, tensiunea arterială poate crește în momentul în care sunteți tensionat, stresat sau după un efort fizic intens. Chiar și așa, în cazul în care vă monitorizați tensiunea arterială zilnic și constatați în mod repetat niște valori peste 140/80 mm Hg, trebuie să vă adresați medicului curant pentru a preîntâmpina efectele negative ale valorilor tensionale ridicate.

Cum prevenim apariția hipertensiunii arteriale

Menținerea unei greutate corporale în limite normale poate ajuta la prevenirea apariției valorilor ridicate ale tensiunii arteriale. Este dovedit științific faptul că persoanele supraponderale sau obeze au un risc de până la 6 ori mai mare de a face hipertensiune arterială decât cele normoponderale.

Efortul fizic regulat este o altă modalitate eficientă de a preveni sau chiar de a menține tensiunea între valorile normale (la cei deja diagnosticați cu HTA). Practicarea unei activități fizice zilnice (30 de minute pe zi) ajută la păstrarea siluetei, la menținerea unui tonus bun și la scăderea șanselor de a dezvolta în timp HTA.

Reducerea aportului de sare este una dintre recomandările de bază pe care le fac medicii atât pentru populația sănătoasă cât și pentru cei care deja au valori mai mari ale tensiunii arteriale.

Alcoolul trebuie consumat cu moderație! Persoanele care consumă alcool în mod regulat (indiferent de cantitate) sunt predispuse la apariția valorilor crescute ale tensiunii arteriale.

Stresul zilnic (fie că este vorba de stresul de la serviciu fie de situațiile conflictuale de acasă) este un factor declanșator al crizelor hipertensive.

Calciul și potasiul ajută la prevenirea hipertensiunii arteriale

Medicii nutriționiști au observat că persoanele care consumă alimente bogate în calciu și potasiu sunt într-o oarecare măsură protejate împotriva valorilor ridicate ale tensiunii arteriale. Astfel: produsele lactate degresate, fructele (banane, portocale, kiwi, curmale, prune, avocado, caise) și unele legume (spanacul, cartofii, fasolea boabe) sunt surse importante de calciu și potasiu fiind, fără doar și poate alegerea alimentară ideală pentru cei care vor să ducă o viață sănătoasă.

3. Diabetul zaharat și afecțiunile cardiovasculare

Numeroase studii au demonstrat legătura clară între diabetul zaharat și problemele cardiovasculare fiind cunoscut faptul că o persoană care suferă de diabet are un risc de 2 până la 4 ori mai mare de a dezvolta o afecțiune cardiovasculară. Asociația Americană de Diabet a mers mai departe afirmând că 65% din cazurile fatale de accident vascular cerebral și infarct miocardic au fost înregistrate în cazul persoanelor diabetice (mai exact diabet de tip II). Toate aceste informații trebuie privite ca un semnal de alarmă ajutând populația să înțeleagă că diabetul este o afecțiune complexă care afectează



întreg organismul și în mod special inima și vasele de sânge.

Pentru o mai bună înțelegere a felului în care diabetul zaharat afectează aparatul cardiovascular, să analizăm câteva aspecte fiziologice. Astfel, diabetul zaharat este o afecțiune caracterizată fie printr-o secreție inadecvată de insulină, fie printr-o utilizare defectuoasă a acesteia, ambele situații având drept rezultat creșterea nivelului de zahăr din sânge (glicemia) care, pe termen lung, afectează vasele mari, mici și teritoriile deservite de acestea (inimă, rinichi, ochi etc).

Ateroscleroza-inamicul inimii

Pe de altă parte, este cunoscut faptul că persoanele care suferă de diabet tip II sunt predispuse la ateroscleroză, obezitate și hipertensiune arterială, toate acestea având repercusiuni grave asupra organismului. Din cauza creșterii nivelului de colesterol din sânge, se formează în timp plăci de grăsime la nivelul pereților vaselor, acest lucru ducând la îngustarea acestora și la îngreunarea fluxului sanguin. Cu toții am auzit de "colesterolul bun și colesterolul rău" însă nu toată lumea știe cum să le deosebească și că, în cazul unui pacient cu diabet zaharat, pe lângă monitorizarea colesterolului total, este nevoie și de acești doi parametri. Un nivel crescut de LDL colesterol (colesterol „rău”) crește incidența apariției aterosclerozei și a bolilor cardiace spre deosebire de HDL colesterol (colesterolul „bun”), care acționează ca un factor protector pentru aparatul cardiovascular. Persoanele diabetice, datorită perturbărilor metabolice induse de

această afecțiune, sunt predispuse către o creștere a LDL colesterolului, și o scădere a HDL colesterolului acest lucru ducând în timp la apariția diverselor afecțiuni cardiovasculare.

Nivelul de colesterol recomandat

- LDL colesterol <100 mg/dl
- HDL colesterol >50 mg/dl
- Trigliceride <150 mg/dl
- Colesterol total <200 mg/dl

Din păcate, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială se asociază frecvent. Marea majoritate a persoanelor diagnosticate cu diabet tip II au câteva (dacă nu mai multe) kilograme în plus, valori mari ale colesterolului sanguin și tensiunea arterială peste valorile normale. O

persoană diabetică cu hipertensiune arterială are un risc dublu de a face un accident vascular cerebral sau un infarct de miocard decât o persoană care are tensiune arterială dar care are valori ale glicemiei normale. Recomandarea actuală prevede ca în cazul persoanelor diabetice tensiunea arterială să fie menținută **sub 130/80 mm Hg.**

Măsurile de prevenire a bolilor cardiovasculare

- Controlul nivelului de zahăr din sânge (al glicemiei). Acest lucru se poate realiza fie cu ajutorul unei diete echilibrate întocmite de un medic diabetolog, fie cu ajutorul medicamentelor sau a injecțiilor cu insulină. Menținerea glicemiei în valori normale protejează vasele și deci scade riscul de apariție a bolilor cardiovasculare.
- Controlul indexului de masă corporală și al valorilor colesterolului sanguin este extrem de important în cazul diabeticii. O dietă echilibrată cu evitarea grăsimilor de origine animală, a dulciurilor și a produselor lactate grase, corelată cu 30 de minute de exerciții fizice zilnic ajută la atingerea unei greutate corporale optime și la menținerea colesterolului între valorile normale. ■

Bibliografie:

1. Anemia as a risk factor for ischemic heart disease. Zeidman A, Fradin Z, Blecher A, Oster HS, Avrahami Y, Mittelman M. Isr Med Assoc J. 2004 Jan;6(1):16-8.
2. Prevention of ventricular fibrillation, acute myocardial infarction (myocardial necrosis), heart failure, and mortality by bretylium: is ischemic heart disease primarily adrenergic cardiovascular disease? Bacaner M, Brietenbucher J, LaBree J. Am J Ther. 2004 Sep Oct;11(5):366-411. R
3. Erythropoietin in heart failure. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A, Sheps D, Keren G, Schwartz D. Semin Nephrol. 2005 Nov;25(6):397-403. Review.
4. Gerick JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. Endocr Rev. 1998;19:491-503
5. Chisholm DJ, Campbell LV, Kraegen EW. Pathogenesis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). Clin Exp Pharmacol Physiol. 1997;24:782-784.
6. Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R. The effect of age on insulin resistance and secretion: a review. Semin Nephrol. 1996;16:289-298.
7. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara P. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 74: 1, 1971
8. Kinch SH, Doyle JT, Hilleboe HE: Risk factors in ischemic heart disease. Am J Public Health 53: 438, 1983



Sănătatea reproducerii
INFERTILITATE, OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

FERRING

PHARMACEUTICALS

Împreună obținem mai Multe Sarcini/Nașteri!

Menopur®

**Rata nașterilor semnificativ mai mare cu
Menopur vs rFSH (27% vs 21%)¹**

**Șansa de a obține o naștere printr-un ciclu IVF
cu Menopur este cu 36% mai mare decât cu rFSH¹**

**MENOPUR are eficacitate similară dar
îmbunătățește dezvoltarea foliculară și profilul
de siguranță comparativ cu rFSH²**



Menopur®
menotropin

MENOPUR 75 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PR.
Pentru informații suplimentare, consultați rezumatul caracteristicilor produsului, disponibil la cerere.
Acest material publicitar este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Ferring Pharmaceuticals SA
Boschstrasse 10, 41064 Berlin
Dr. C. Brücknerstr. 10, 41064 Berlin C. et. 6, Timișoara
Tel: 0236 413 270, Fax: 0236 313 278
www.ferring.ro

Referințe:
1. Ferring H. Human Recombinant Ovarian 2008, 17(2):190-8
2. Hatzos P et al. Hum Reprod 2006; 21(7):1798-1804

F-163-02/13v2

Metode directe de realizare a restaurărilor unidentare provizorii

Cristina Hăineală - medic specialist în ortodonție și ortopedie dento-maxilară
Șef de Lucrări Universitatea "Titu Maiorescu", București,
Doctor în științe medicale.

Rezumat:

Restaurările coronare provizorii reprezintă o soluție esențială intermediară în etapele parcurse pentru obținerea lucrării protetice definitive, atât pentru protejarea și stabilizarea structurii dentare cât și pentru refacerea cât mai exactă a funcțiilor estetice, fonetice și masticatorii. Restaurarea provizorie trebuie să protejeze bontul dentar de rigorile mediului oral, necesitând folosirea unor materiale de calitate. În stomatologie, termenii „temporar” și „provizoriu” sunt sinonimi.

Abstract:

Temporary crown restorations are essential interim solutions that stabilize and protect tooth structure, accurate restoration functions as aesthetic, phonetic and masticatory during the time span from final impression through the final laboratory-fabricated crown restoration. The temporary restoration must protect the tooth structure from the rigors of the oral environment and demand high quality materials. "Temporary" and "provisional" are terms that are synonymous in dentistry.

Restaurările coronare provizorii reprezintă o soluție esențială intermediară în etapele parcurse pentru obținerea lucrării protetice definitive, atât pentru protejarea și stabilizarea structurii dentare cât și pentru refacerea cât mai exactă a funcțiilor estetice, fonetice și masticatorii. Restaurarea provizorie trebuie să protejeze bontul dentar de rigorile mediului oral, necesitând folosirea unor materiale de calitate. În stomatologie, termenii „temporar,” și „provizoriu,” sunt sinonimi.

Coroanele provizorii se pot obține fie prin metoda directă (în cabinetul stomatologic), sau prin metoda indirectă, ce presupune colaborarea cu laboratorul de tehnică dentară. Primă metodă este mai rapidă, dar prezintă dezavantajul realizării unor lucrări provizorii mai puțin rezistente comparativ cu cele obținute în laborator. Astăzi însă, datorită inovațiilor realizate în domeniul biomaterialelor, acest lucru nu mai este un inconvenient.

Materialele folosite pentru realizarea coroanelor provizorii prin metoda directă pot fi clasificate în materiale chimice și coroane prefabricate.

Coroane prefabricate cum ar fi cele de celuloid acetat de celuloză(a) din policarbonat(b), metalice anatoforme(c), sau din material compozit (d)



a



b



c



d

Din categoria materialelor chimice, cel mai utilizat este cel format din sistemul acrilic pudră/lichid. Acesta este folosit încă din 1930 pentru restaurările uni/pluridentare provizorii, azi existând două tipuri de materiale acrilice comercializate

● Cel mai vechi – polimetil metacrilatul (PMMA)/metil metacrilatul (MMA), ce

prezintă dezavantajul eliminării unei cantități mari de monomer, fapt ce nu trebuie neglijat, mai ales dacă se aplică pe dinți vitali. De asemenea, reacția de priză fiind una exotermă, impune îndepărtarea precoce a restaurării de pe bontul dentar (pentru a preveni afectarea pulpară). Acest lucru poate duce la o adaptare incorectă a restaurării.

- Pentru a elimina unele dintre dezavantajele sistemului polimetil metacrilatului, au fost gândite materiale acrilice cu molecula monomerului mai mare. Aceste materiale sunt tot sub formă de pudră/lichid (fig.1,fig2), mixabile manual și constau din amestecuri de pulbere de polimetil metacrilat și rășină metacrilică. Aceste au o temperatură mai mică de priză și o mai bună rezistență, iar aspectul estetic este mai bun comparativ cu cel al sistemului mai vechi. Pot fi însă, distruse de cimenturile ce conțin eugenol.



Fig.1



Fig.2

Tot din categoria materialelor chimice fac parte și materialele compozitelor pe bază de rășină, alcătuite din două componente- o rășină și un sistem de umplutură. Rășina reprezintă matricea organică în care se dispersează sau se dizolvă celălalte componente (particulele sistemului de umplutură). Dimensiunile acestor particule pot



varia de la particule fine 0.5-3 μm mmicroni la micoparticole 0,04-0,2 μm , cu forma regulată sau nu. Proporția în care se amestecă aceste particule de dimensiuni și forme diferite determina și proprietățile materialului.

Cel mai utilizat material la ora actuală este compozitul bisacrilat (fig 3), comparabil fiind cu compozitul utilizat în restaurările coronare directe. Acesta conține un sistem organic rășinic reprezentat de metacrilat bisphenol-A-glicidil (bis-GMA), dimetacrilate trietilen glicol (TEGDMA). Sistemul de umplutură anaorgan reprezintă 40% din greutatea materialului. Compozitul bisacrilic prezintă proprietăți mecanice superioare, temperatura de priză este mică, gradul de contracție în urma polimerizării este nesemnificativ, din punct de vedere al esteticii se apropie de dinții naturali, având posibilitatea de a fi lustruit cu instrumentar specific. În anii 90 sistemul sistemul a devenit automixabil, mărind viteza de aplicare dar și gradul de omogenizare al materialului.



Fig.3

Compozitele folosite pt restaurările provizorii dețin un grad mare de rezistență la rupere, prezentând proprietăți mecanice superioare, reacția de polimerizare cu eliberare mică de căldură, fidelitate mare și estetică deosebită. Sunt ideale pentru realizarea restaurărilor uni sau pluridentare pe dinții anteriori sau posteriori, a fațetelor, a inlay-urilor și onlay-urilor sau pentru căptușirea coroanelor.

Cea mai nouă inovație în domeniul restaurărilor provizorii o reprezintă coranele prefabricate din compozit pt restaurările unidentare (fig 4 Donald M. Erickson, DDS). Acestea combină avantajele materialelor automixabile pentru coroane provizorii (adaptarea fidelă, estetica deosebită) cu avantajele coroanelor prefabricate (ușurința realizării, lipsa unei amprente). Coroanele prefabricate din compozit, în starea lor inițială sunt

forte maleabile (la fel ca și ceara), putând fi modelate cu ajutorul unui instrument. În această fază, coroana poate fi adaptată cu ușurință pe bontul dentar, cervical și proximal. De asemenea, pacientul mușcă ușor pe coroană pentru a crea contactele ocluzale corespunzătoare. După fotopolimerizare se obține o coroană rezistentă, radioopacă și lustruibilă.

Într-un studiu, au fost comparate reconstituiri provizorii unidentare realizate din coroane prefabricate din compozit, cu cele obținute din sistemul pudră lichid și automix din punct de vedere a ușurinței de realizare, a rezistenței la uzură și esteticii finale. Pentru acesta s-a ales un lot de 24 de pacienți identici ca tip de masticăție (tocători), la care reconstituirea s-a realizat la nivelul molarului. Analiza s-a realizat la o săptămână după cimentarea provizorie, când s-a observat că atât coroanele din rășini acrilice (s-au fracturat a doua zi), cât și cele din compozit automixabil nu a rezistat (6 s-au deformat și 2 s-au fracturat), pe când în cazul coranelor prefabricate

din compozit toate au rămas intacte. În comparație cu celelalte tipuri reconstituiri, coroanele prefabricate s-au dovedit rezistența mecanică.

Timpul necesar realizării unei microproteze provizorii din coroane prefabricate este de două ori mai mic comparativ cu formulele automixabile sau metoda scutan, nefiind necesară o amprentă în prealabil.

Estetica restaurărilor provizorii din compozit este asemănătoare cu cea a dinților naturali. Coroanele pot fi cosmetizate și/sau reparate folosind un flow obișnuit. Materialele compozite se pot lustui, obținându-

se un luciu natural.

În urma studiului realizat, coroanele prefabricate din compozit au dovedit o adaptabilitate clinică excelentă și certifică utilizarea lor în cazul protezării provizorii unidentare în dentiția permanentă. ■



Fig.4

Bibliografie

1. Aspecte specifice în conservarea vitalității bonturilor dentare- Bechir Anamaria, edit. Printech, 2011, Bucuresti, ISBN 978-606-521-806-2
2. IOS Form-Premolar and ISO Form Molare 3M
3. C. J. Kleverlaan, A. Werner, A. J. De Gee, și A. J. Feilzer, ACTA, Universiteit van Amsterdam și Vrije Universiteit, Olanda
4. Protemp™ Crown M. Rosentritt, R. Lang și G. Handel, Universitatea din Regensburg, Germania

De ce trebuie să alegeți un abonament Galenus

Publicație de informare medico-farmaceutică

**Abonații farmaciști
primesc 10 credite EFC**

**Abonații medici
primesc 5 credite EMC**

**Autorii articolelor
primesc 15 credite EMC**

**Câștigați o carte cu titlul
„Ne vedem în vârf!”**



**Preț abonament 2013
130 lei pe an**



CADOU

www.revistagalenus.ro

OMEGAVITA

Asigură un plus de energie, vitalitate, rezistență la stres fizic și psihic, întărește imunitatea.



Valoarea nutrițională a produsului

Informații nutriționale	Pentru o capsulă gelatinoasă moale (1x20mg)	Pentru 100 g produs	%DZR*/capsulă gelatinoasă moale
Vitamina A	800,00 mcg	56,94 mg	100%
Vitamina B1 (tiamină)	1,10 mg	79,29 mg	100%
Vitamina B2 (riboflavină)	1,40 mg	99,65 mg	100%
Niacină (vitamina B3)	16,00 mg	1,138 g	100%
Acid pantotenic (vitamina B5)	6,00 mg	427,05 mg	100%
Vitamina B6 (piridoxină)	1,40 mg	99,65 mg	100%
Biotină (vitamina B7)	50,00 mcg	3,559 mg	100%
Acid folic (vitamina B9)	200,00 mcg	14,234 mg	100%
Vitamina B12	2,50 mcg	177,93 mcg	100%
Vitamina C	80,00 mg	5,693 g	100%
Vitamina D3	5,00 mcg	355,87 mcg	100%
Vitamina E	12,00 mg	854,092 mg	100%
Vitamina K1	75,00 mcg	5,338 mg	100%
Grăsimi (g)	0,815 mg	58,00 g	-
Acizi grași Omega 3 (g)	0,240 mg	17,08 g	-
Glucide	0	0	-
Proteine	256,00 mg	18,220g	-
Calorii	8,719Kcal=36,50KJ	629,569Kcal=2597,86KJ	-

* %DZR = procent din doza zilnică recomandată

Omegevita (capsule gelatinoase moi) este un supliment alimentar care reunește în aceeași formulă acizii grași Omega 3 EPA și DHA din ulei de pește și 13 vitamine esențiale pentru creșterea, dezvoltarea și sănătatea organismului.

EPA și DHA sunt necesari pentru o bună funcționare a creierului și a ochilor, reduc riscul de boli cardiovasculare, riscul de diabet sau cancer și au efect antiinflamator. Au efecte protectoare față de depresie, schizofrenie, maladia Alzheimer, îmbunătățesc creșterea și dezvoltarea neuronală și funcțiile cognitive. Reduc riscul de cancer de colon, cancer de prostată sau cancer mamar.

Vitaminele A, C și E au proprietăți antioxidante și efecte protectoare. Contribuie la menținerea sănătății mucoaselor și a pielii, a sistemului imunitar, a ochilor, stimulează metabolismul energetic.

Vitamina B contribuie la funcționarea normală a inimii, a sistemului imunitar, nervos, endocrin și a metabolismului energetic.

Vitamina D contribuie la menținerea și funcționarea normală a sistemului osos și muscular, stimulează sistemul imunitar, modulează răspunsul inflamator al organismului, intervine în prevenirea cancerului și a hipertensiunii arteriale.

Vitamina K e importantă în coagularea sângelui, previne ateroscleroza și calcifierea plăcii ateromatoase, inhibă creșterea celulelor canceroase, fiind în același timp cofactor în metabolismul osos.



Cu drag, Natura!

www.mundoverde.ro

www.facebook.com/MundoVerdeRomania

Mundo Verde.

Gama Expert de suplimente alimentare.



Omegevita face parte din gama Mundo Verde. Aceste suplimente alimentare nu pot înlocui un regim alimentar variat.

Se recomandă citirea cu atenție a prospectului și a informațiilor de pe cutie. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.

MICROÎNCAPSULAREA – O NOUĂ MODALITATE DE ABORDARE A MEDICAMENTULUI

Cristina Dinu-Pîrvu, D. Lupuleasa, Facultatea de Farmacie, Universitatea de
Medicină și Farmacie “Carol Davila” - București

Rezumat:

Odată cu apariția unor polimeri biodegradabili potriviți, microîncapsularea a permis dezvoltarea unor sisteme cu eliberare controlată. Aceste sisteme revoluționare permit controlarea vitezei, duratei și distribuției medicamentului. Cu aceste sisteme, microparticulele sensibile la mediul biologic sunt concepute pentru a ceda un medicament activ într-o anumită zonă (stomac, colon, anumite organe). Unul dintre principalele avantaje ale acestor sisteme este de a proteja medicamente sensibile la modificări bruște ale mediului (pH) și de a crește complianța prin reducerea numărului de administrări pentru pacient.

Abstract:

After designing the right biodegradable polymers, microencapsulation has permitted controlled release delivery systems. These revolutionary systems allow controlling the rate, duration and distribution of the active drug. With these systems, microparticles sensitive to the biological environment are designed to deliver an active drug in a sitespecific way (stomach, colon, specific organs). One of the main advantages of such systems is to protect sensitive drug from drastic environment (pH,) and to increase the compliance by reducing the number of drug administrations for patient.

Introducere

Microîncapsularea poate fi gândită ca un proces tehnologic în care substanțe în stare solidă, lichidă sau gazoasă de mici dimensiuni sunt înconjurate complet de învelișuri individuale polimerice. În sens mai larg, microîncapsularea poate fi definită ca un proces prin care entități individuale de solid, lichid sau gaz sunt înglobate într-un material polimeric, astfel încât substanțele încorporate să fie cedate într-un anumit ritm și/sau în anumite condiții.

Microîncapsularea substanțelor medicamentoase a fost propusă ocazional în anii 1957-1962 în scopul obținerii unor forme dozate cu cedare modificată. În afara modificării cedării substanțelor medicamentoase, microîncapsularea oferă și alte avantaje: o stabilitate chimică crescută în perioada stocării substanței active încorporate, mascarea gustului neplăcut al unor substanțe medicamentoase, încorporarea unor substanțe în orice stare de agregare, toxicitate redusă, toleranță imunologică sporită, o manipulare mai ușoară a substanțelor medicamentoase incompatibile, o

acțiune terapeutică întârziată sau chiar controlată, o posibilitate de conversie a lichidelor în forme solide (se pot încorpora lichide într-un înveliș solid), o administrare ușoară, indiferent de calea propusă. Există și o serie de dezavantaje mai ales datorate dificultăților tehnologice ce pot conduce la microcapsule cu învelișuri defectuoase, cu aspect neuniform, care, după administrare, pot produce fie concentrații ineficiente terapeutic, fie concentrații ce pot trece în domeniul toxic.

În cazul substanțelor ușor solubile, pentru obținerea unor forme farmaceutice cu cedare modificată, procedeele galenice propun acoperirea cu diverse filme polimerice, cu diferite biomacromolecule, cu ceruri. Din contră, pentru substanțele greu solubile se apelează la substanțe hidrotrope, la dispersii moleculare pentru a obține o modificare a cedării din formele farmaceutice destinate administrării orale (1).

Scurt istoric

Conceptul de „microîncapsulare” a fost dezvoltat începând cu anii



1930 de către National Cash Register (o companie americană din Ohio) la realizarea hârtiei copiative fără folosirea carbonului ca agent de imprimare (4).

În prima generație de substanțe microîncapsulate, dimensiunile variau în domeniul 5 μm - 2mm. Începând cu anii 80 a apărut o a doua generație de asemenea produse, cu dimensiuni mult mai mici, cu diametre de 1-10 μm , iar ulterior, nanoparticulele, cu diametre în domeniul 10 - 1000 nm. Principalele substanțe medicamentoase microîncapsulate care au intrat în circuitul comercial sunt reprezentate de aspirină, teofilină și derivați, progesteron, combinații de hormoni contraceptivi, lipaza pancreatică, antihipertensive, vitamine, citostatice, clorura de potasiu, antiacide.

Tipuri de microcapsule

Microcapsulele sunt particule sferice fine (diametru < 1000 μm), ce pot fi împărțite în:

- microcapsule omogene sau monolitice (**microsfere**) în care substanța activă este dizolvată sau dispersată în toată rețeaua polimerului;
- microcapsule de tip rezervor (**microcapsule propriu-zise**), în care substanța activă este înconjurată de matricea polimerului în stare monomoleculară sau polimoleculară și reprezintă miezul care este agregat cu câteva molecule, cristale sau lichide (figura 1).

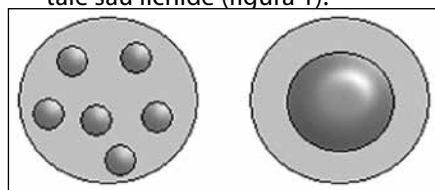


Figura 1: Tipuri de microcapsule:

- a. microsfere; b. microcapsule propriu-zise (2)

a

b

Structura microcapsulelor este extrem de diversă și depinde în majoritatea cazurilor de tehnologia folosită (figura 2).

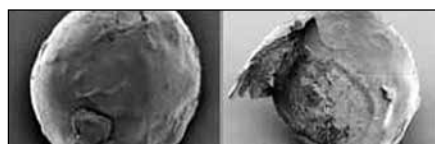


Figura 2 – Imagini vizualizate cu microscopul electronic (a - morfologia unei microcapsule; b - straturile componente)

Loturile de microcapsule preparate după diferite tehnici prezintă fie o distribuție după dimensiuni "monodispersă", fie o distribuție normală sau log-normală. Frațiunea cu dimensiunea dominantă variază în funcție de tehnica de preparare folosită.

Nanosferele și nanocapsulele sunt particule submicronice care conțin substanțe active și sunt echivalente morfologic cu microsferile și respectiv cu microcapsulele și care, datorită dimensiunii lor mai mici, prezintă o scară mai largă de aplicabilitate.

Aplicații ale microîncapsulării

Microîncapsularea a constituit obiectul unor cercetări amănunțite până la sfârșitul anilor '50. În prezent, este un proces utilizat în proporție de peste 45% pentru toate formele farmaceutice. Cercetarea microcapsulelor și apoi utilizarea lor în practică au urmărit anumite direcții: protejerea față de mediul extern a principiilor active, eliminarea incompatibilităților, mascarea gustului, condiționarea facilă a unui lichid, cedarea susținută. De asemenea, ca avantaje ale utilizării microcapsulelor mai pot fi menționate: reducerea toxicității, reducerea volatilității și/sau a inflamabilității, mascarea culorii, stabilizarea emulsiilor, creșterea perioadei de valabilitate, facilitarea dispersării, îmbunătățirea proprietăților de curgere.

Microîncapsularea s-a folosit pentru a proteja substanțele active de mediul extern. Tehnicile de microîncapsulare nu furnizează încă o barieră perfectă pentru materialele care se degradează în prezența oxigenului, a umidității sau a căldurii. Dispersarea unei substanțe într-alta și stabilizarea emulsiilor au fost de asemenea realizate prin microîncapsulare. În ceea ce privește îmbunătățirea proprietăților mecanice, microîncapsularea a fost folosită pentru a ajuta la încorporarea uleiurilor medicinale în forme dozate în vederea depășirii problemelor

inerente care apar la producerea comprimatelor în alt mod decât prin granulara pe cale umedă. Aceasta s-a realizat prin îmbunătățirea proprietăților de curgere. De exemplu, amestecul fără proprietăți de curgere format din niacină, riboflavină, clorhidrat de tiamină și fosfat de fier poate fi încapsulat și devine astfel direct compresibil.

Produsele microîncapsulate își găsesc utilitate în domenii variate, în acest fel atingându-se o serie de **obiective** cum ar fi: eliberarea lentă, prelungită a substanței active; o manipulare mai ușoară a unor produse; simplificarea problemelor legate de formulare prin separarea componentelor ce ar putea interacționa; protejerea materialelor ușor degradabile de acțiunea factorilor de mediu; trecerea unui lichid în stare solidă; mascarea gustului neplăcut al unor substanțe; posibilitatea de realizare a unor sisteme multiparticulate prin încapsularea componentelor (3, 4).

Conform unei liste publicate de "Chemical Engineering Division" din cadrul Southwest Research Institute, San Antonio, Texas, aplicațiile microîncapsulării pot fi grupate astfel:

- **în domeniul farmaceutic:** medicamente cu administrare orală cu cedare controlată folosind acoperiri enterice; eliberare controlată în cazul unor forme farmaceutice cu administrare injectabilă sau prin implantare; mascarea gustului neplăcut al unor substanțe; controlarea dimensiunii unor particule, reducerea efectelor adverse, creșterea complianței, a biodisponibilității.
- **în domeniul agricol:** eliberare susținută a unor pesticide; eliberare lentă a unor agenți de fertilizare; izolarea aditivilor folosiți pentru hrana animalelor; pesticide cu acțiune asupra unui anumit dăunător, cu reducerea cantității de substanță folosită și, implicit, reducerea impactului negativ asupra mediului înconjurător.
- **în domeniul alimentar:** extinderea duratei de conservare a aromelor condimentelor în amestecuri uscate; eliberarea sub acțiunea căldurii a unor ingrediente în amestecuri pentru

cuptorul cu microunde; izolarea aditivilor folosiți pentru produsele de patiserie, aditivi care se eliberează numai sub influența căldurii; protejarea vitaminelor; mascarea gustului, mirosului sau culorii;

- **comerciale:** eliberarea la țintă a aromelor; eliberarea la momentul dorit în deodorante și antiperspirante; izolarea aditivilor în detergenți; separarea reactivilor de culoare în sisteme indicator.
- **industriale:** izolarea componentelor adezivilor; protejarea agenților biologici folosiți ca antipoluanti; izolarea materialelor radioactive; protejarea catalizatorilor.

Aplicații în domeniul farmaceutic

În domeniul farmaceutic, microcapsulele au apărut și au evoluat rapid după 1970. În industria farmaceutică s-a urmărit în mod deosebit evitarea efectelor adverse nedorite, realizarea unor forme doze cu eliberare susținută, creșterea complianței. Astfel, aspirina a fost încapsulată folosind etilceluloza sau hidroxipropilmetilceluloza pentru evitarea sângerărilor produse la nivelul mucoasei gastrice. *Killios*® este un preparat farmaceutic conținând acid acetilsalicilic tamponat. Fiecare comprimat este constituit din microgranule învelite într-o membrană foarte fină din etilceluloză, care nu disociază și nu este digerată în tractul gastrointestinal, dar care permite o eliberare gradată a acidului acetilsalicilic, în strictă corelație cu pH-ul mediului ambiant. Au fost obținute comprimate de aspirină prin microîncapsularea acidului acetilsalicilic (*Levius*® - Farmicala, Marea Britanie; *Colfarit*® - Bayer, Germania). Acestea seamănă cu tabletele convenționale de aspirină, dar sunt cu cedare susținută și mult mai bine tolerate în tractul gastrointestinal.

Gustul amar al paracetamolului a fost mascat prin microîncapsulare în hidroxipropilmetilceluloză.

Pentru a proteja substanțele de acțiunea oxigenului și a umidității, ele

au fost microîncapsulate (vitaminele A, K).

Disopiramida a fost microîncapsulată prin metoda evaporării solventului folosind acetobutirat de celuloză. Dihidralazina a fost acoperită cu etilceluloză pentru a obține un produs cu cedare susținută.

Medicamentele antitumorale (adriamicina, epirubicina, 5-fluorouracilul, cisplatinul) au fost formulate ca microcapsule sau microsfele obținute din albumină sau etilceluloză prin metoda emulsionării. S-a realizat microîncapsularea acestora pentru a evita efectele toxice și pentru a îmbunătăți activitatea lor farmacologică. Microsfele de albumină cu prednisolon sau metotrexat determină o reducere accentuată a eliberării enzimelor lizozomale răspunzătoare de degradarea țesutului în artrita reumatoidă față de formele convenționale clasice. Microsfele de gelatină cu metotrexat cu diferite dimensiuni ale particulelor (1-5, 5-10, 15-20 μm) au fost preparate prin tehnica dispersării într-un polimer (polimetilmetacrilat) și reticulate cu ajutorul glutaraldehidei. În jur de 80% din metotrexat a fost înglobat în microsfele și cedat după o cinetică de ordin 0. Gradul de cedare a crescut proporțional cu scăderea dimensiunilor microsferelor.

Cercetătorii Andrew V. Schally și Tommie W. Readding au studiat efectul combinării tratamentului hormonal ce constă în acțiunea prelungită a microcapsulelor cu D-triptofan-6, analog al hormonului luteinizant, cu ciclofosfamidă, un agent chimioterapic, în modelul

de cancer de prostată la șobolan. Pentru vectorizarea medicamentelor antitumorale sau a celor ce conțin antibiotice se utilizează cu mai mult succes nanoparticulele, care reduc mult efectele toxice ale substanțelor conținute.

Un mare succes comercial l-au avut microsfele injectabile-depot cu LH-RH-agoniști, folosind acid poli(lactic-glicolic) biodegradabil pentru tratamentul cancerului de prostată în stadiu avansat și al endometritei. Produsul *Lucron*® Depot (acetat de leuporelin) este un preparat injectabil (i.m. sau s.c.) administrat o dată pe lună și care menține nivelurile sanguine constante în acest interval datorită cineticii de ordin zero de cedare a medicamentului. Avantajele acestei formulări sunt: eficacitate terapeutică remarcabilă, înlăturarea inconvenientelor și durerilor provocate de injectarea zilnică, îmbunătățirea complianței.

La Universitatea din Illinois, profesorul Kevin Kim și profesorul de inginerie chimică Daniel Pack au dezvoltat o metodă de fabricare a medicamentelor încapsulate, microsfele de polimeri biodegradabili, care realizează un control precis asupra mărimii și grosimii capsulei. Cu aceste microsfele, cercetătorii au capacitatea de a controla cinetica de transport a substanțelor medicamentoase și de a crea vaccinuri unidoză care îmbunătățesc complianța și confortul pacientului. Astfel de microsfele au fost testate pentru două substanțe: rodamina B și piroxicamul - care urmează în acest caz o cinetică de cedare de ordinul 0.



În oftalmologie au fost studiate microcapsule cu pilocarpină, tobramicină, dexametazonă. S-a constatat că acestea realizează o cedare susținută a substanței medicamentoase conținută, ceea ce îmbunătățește mult efectul terapeutic.

Microsferele cu albumină au fost folosite pentru diagnosticarea anomaliilor sistemului reticuloendotelial și pentru estimarea acțiunii macrofagelor.

Alte substanțe medicamentoase microîncapsulate în scopul obținerii unor forme dozate cu cedare prelungită sunt: acidul valproic, acidul mefenamic, ketoprofenul, ibuprofenul, nifedipina, metronidazolul, tiabendazolul, oxprenololul, furosemidul, diazepamul. Teofilina a fost condiționată sub formă de microcapsule de etilceluloză cu cedare întârziată. La fel a fost condiționat și fenobarbitalul, chinidina, carbamazepina.

Tratamentul pacienților cu insuficiență renală cronică, cu intoxicații acute sau insuficiență hepatică severă se face cu microcapsule semipermeabile, ce conțin o soluție de urează sau o suspensie de cărbune activ.

Au fost folosite și succedane artificiale ale globulelor roșii constituite din microcapsule umplute cu hemolizat de globule roșii de la ovine.

O altă aplicație interesantă o reprezintă "microcapsulele naturale" conținând enzime deficitare (ureaza, asparaginaza, glucozidaza, galactozidaza). Acestea se pot obține prin acțiunea unui câmp electric de intensitate variabilă sau a unor soluții hipotonice asupra stromei de globule roșii.

Sistemele microspungioase destinate aplicațiilor topice prezintă o cedare controlată a principiului activ. Se reduce mult toxicitatea acestor preparate topice și se menține eficacitatea o perioadă mai lungă de timp. Fiecare sistem microspungios este compus din mii de microsferă unite între ele și care sunt capabile să lege, suspen-de sau înconjoare o serie de substanțe active.

În domeniul analizei radiologice

după 1970 microsferă radioactive au cunoscut o mare dezvoltare atât în ceea ce privește prepararea cât și aplicațiile lor. Microsferele de albumină sau polistiren, marcate cu elemente radioactive se folosesc ca mijloc de diagnostic al maladiilor pulmonare sau pentru examinarea anumitor regiuni din organism.

O serie de preparate speciale au fost realizate pentru a preîntâmpina incompatibilități de bază existente între substanțele medicamentoase încorporate și un mediu extern lichid. Astfel *Diffugran* este probabil cea mai simplă formă dozată obținută din produse microîncapsulate. În acest caz, substanța medicamentoasă microîncapsulată (cel mai frecvent antibiotice) este amestecată cu un edulcorant și ambalată în flacoane multidoză. Se urmărește mascarea gustului neplăcut al substanțelor medicamentoase încorporate. Un alt produs de acest gen, *Diffugel*, se prezintă sub formă de plicuri unidoză ce conțin substanța medicamentoasă microîncapsulată alături de excipienții necesari. În momentul utilizării, conținutul pachetului este amestecat cu 5 ml de apă în scopul obținerii unui jeleu plăcut aromatizat. Se folosește de regulă în pediatrie pentru a obține forme dozate ce conțin antibiotice, vitamina C, aspirină. *Diffusip* este un produs similar celui descris anterior ce conține substanțe medicamentoase decongestionante, antitusive sau antiacide. Un dezavantaj al formelor dozate de acest tip este costul de fabricație relativ crescut.

Aplicațiile microîncapsulării în domeniul cosmetic sunt deosebite. Astfel, firma *La Danza* pune la dispoziția clienților o serie de produse cosmetice ce au în compoziție și microcapsule :

- *Masca cu dublă acțiune pe bază de fructe* - este îmbogățită cu

extracte de mango, papaya, ceai verde, Kigali african, iederă, mure precum și ceramide și vitaminele A și E, stocate ca microcapsule în lipozomi. Acestea devin active numai la contactul cu pielea. Ea îmbunătățește imunitatea pielii, activitatea barierei hidrolipidice și structurile proteice. Trebuie să fie aplicată într-un strat subțire și lăsată să acționeze timp de 10 minute, iar apoi îndepărtată cu apă caldă și ulterior aplicată o loțiune tonică. Se recomandă folosirea o dată sau de două ori pe săptămână.

- *Laptele Demachiant La Danza* este simplu de folosit și are rezultate incredibile. El îndepărtează complet impuritățile, secrețiile naturale și urmele de machiaj. Luptă eficient împotriva îmbătrânirii prin intermediul vitaminelor C și E încapsulate, care sunt cunoscute pentru efectele lor în combaterea radicalilor liberi.
- *Blugii, noua armă împotriva kilogramelor* - Doamnele obsedate de propria siluetă au de acum înainte un aliat de nădejde în lupta lor împotriva kilogramelor: blugii. Compania franceză Lytess a lansat pe piață un model care, odată îmbrăcat, promite să acționeze asupra punctelor inestetice de pe corp. Ideea este extrem de simplă. Cercetătorii au introdus în interiorul materialelor o serie de microcapsule pline cu esențe aromatice pentru slăbit, cum ar fi ceaiul verde. Singura condiție pe care clienții trebuie să o respecte pentru a beneficia de calitățile blugilor este ca, după ce îmbracă articolul, să facă puțină mișcare, astfel încât să se spargă milioanele de capsule prezente în material. Particulele rămân active și își conservă calitățile pentru circa 30 de spălări. ■

Bibliografie:

1. Lupuleasa D.- Tehnologie farmaceutică, vol 1, Editura Polirom Iași, 1997.
2. Max Donbrow – Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy, CRC Press, USA, 1992.
3. Gopal Venkatesh Shavi et al., Multiparticulate drug delivery system of Aceclofenac: development and in vitro study, Drug Dev. Ind. Pharm., 35: 252-258, 2009
4. Leucuța S.E., Tehnologie farmaceutică industrială, Editura Dacia, 2001.



THE RELATIONSHIP BETWEEN MMP-9 GENE POLYMORPHISM AND CORONARY ARTERY DISEASE SYNDROMES

Dr. Cristian Romeo Revnic*, Dr. Gabriel Prada**, Dr. Gabriel Ovidiu Dinu**, Dr. Cătălina Pena***, Dr. Speranța Prada***, Dr. Bogdan Păltineanu***

*Ambroise Pare Hospital, University of Medicine, Paris, France

**UMF "Carol Davila"

***NIGG "Ana Aslan"

Rezumat:

Ateroscleroza reprezintă un factor de risc crucial în patologia cardiovasculară. Sindroamele coronariene acute sunt cauzate de ruperea sau eroziunea plăcii aterosclerotice, reprezentând cauza principală a morbidității și mortalității în întreaga lume.

Sindroamele coronariene acute constau în angină pectorală instabilă, infarctul de miocard fără elevarea segmentului ST și infarctul de miocard cu elevarea segmentului ST. Mecanismul patogenetic al sindroamelor coronariene acute este, de cele mai multe ori, bazat pe tromboza secundară ruperii plăcii în ateroscleroză (AS). Matrix metaloproteinaza-9 joacă un rol principal în ateroscleroza timpurie, în remodelarea și dezvoltarea leziunii aterosclerotice. Polimorfismul genic potențial funcțional al Matrix metaloproteinazei-9 poate contribui la susceptibilitatea sindroamelor coronariene acute. Lucrarea prezintă datele din literatură privind asocierea dintre polimorfismul a două nucleotide ((-1562C>T, R279Q) ale genei MMP-9 la pacienții cu ACS.

Cuvinte-cheie: ateroscleroză, sindroame coronariene acute (ACS), Metaloproteinază matriceală-9, (MMP-9), polimorfism genic al MMP-9, ruperea plăcii aterosclerotice

Abstract:

Atherosclerosis is a crucial risk factor in cardiovascular pathology and Acute coronary syndromes caused by coronary atherosclerotic plaque rupture or erosion, is a main cause of morbidity and mortality worldwide.. Acute coronary syndrome (ACS) consists of unstable angina pectoris, non-ST segment elevation myocardial infarction and ST segment elevation myocardial infarction. The pathogenic mechanism of ACS is most often based on thrombosis secondary to plaque rupture in atherosclerosis (AS). Matrix metaloproteinase-9 (MMP-9) plays a pivotal role in early atherosclerosis, vascular remodeling and development of atherosclerotic lesion. The potentially functional MMP-9 gene polymorphism may contribute to the susceptibility of acute coronary syndrome (ACS).

This paper presents the literature data on association between two single nucleotide polymorphism (-1562C>T, R279Q) of the MMP-9 gene in patients with ACS .

Key words: atherosclerosis, acute coronary syndromes, matrix metaloproteinase-9, MMP-9 gene polymorphism, atherosclerotic plaque rupture

Introduction

Certain risk factors such as smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, obesity and sedentary lifestyle are reported to be associated with ACS,[1] but the exact mechanism of ACS is still not clear. There is a genetic association between polymorphic variants in candidate genes and atherosclerosis. The matrix metalloproteinase (MMP) family is one of the potential candidate gene systems.

Proteins of matrix metalloproteinases (MMP) family are involved in the breakdown of the extracellular matrix in normal physiological processes, such as embryonic development, reproduction, and tissue remodeling, as well as in disease processes, such as arthritis and metastasis.[2] Most MMPs are secreted as inactive proproteins which are activated when cleaved by extracellular proteinases. Henney et al[3] reported that genetic change which affects the expression of MMPs may contribute to the occurrence of cardiovascular disease. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), also known as 92 kDa type IV collagenase, 92 kDa gelatinase or gelatinase B (GELB), is an enzyme that in humans is encoded by the MMP9 gene.

MMP-9 is highly expressed in the vulnerable regions of atherosclerotic plaques. For this reason, MMP-9 plays a key role in vascular remodeling and development of atherosclerotic lesion, and plays a potential role in arterial plaque rupture.[4] Epidemiological studies[5] showed that MMP-9 levels increased in the circulation of patients

with ACS. The potentially functional MMP-9 gene polymorphisms may contribute to the susceptibility of ACS. Two polymorphisms of MMP-9 (–1562C>T, R279Q) were included in this study.

The investigation concerning the association between MMP-9 gene polymorphism and ACS

Coronary artery disease (CAD) was defined as the presence of ≥50% stenosis in at least one major coronary artery. The extent of ACS was defined according to the number of major coronary arteries affected, namely, one-vessel, two-vessel, and three-vessel disease. The number of stenotic coronary vessels was used for assessing the severity of coronary atherosclerosis.

MMP-9 possesses proteolytic activity on type IV collagen, a major constituent of the basement membrane that surrounds every vascular smooth muscle cell and underlies the endothelium in the blood vessel wall.[6] The human MMP-9 gene is located on chromosome 20q12.2-13.1, and Zhang et al[7] found a number of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the promoter, coding and untranslated regions. Of these, two polymorphisms, namely promoter –1562C>T. Functional studies indicate that the –1562C>T polymorphism has an allele-specific effect on MMP-9 transcription. DNA-protein interaction assays have revealed that the sequence between nucleotide position –1567 and –1559 relative to the transcription start site of the MMP9 gene, which encompasses the –1562 polymorphic site, can interact with a nuclear protein, but its mechanism is still unknown.

[8] And codon 279 polymorphism is located in the gelatinase-specific fibronectin type II domain, and can cause an amino acid exchange (arginine [R] to glutamine [Q]) in the catalytic domain, which presumably enhances substrate binding.[9] It is possible that the amino acid conversion is associated with this polymorphism, and affect the activity of this enzyme. Functional studies indicate that the –1562C>T polymorphism has an allele-specific effect on MMP-9 transcription. In this study we found that –1562CT/TT genotypes were associated with a significantly increased risk of ACS. A genetic epidemiological study[10] indicated that T-1562 allele carriers are predisposed to the development of coronary atherosclerosis, which causes coronary stenosis. Zhang et al [7] reported a functional 1562C>T polymorphism in the promoter region of MMP-9.

Transfection experiments and DNA-protein interaction assays indicated that the T allele had a higher activity. In addition, Blankenberg et al[11] reported that plasma MMP-9 levels were also higher in –1562T allele carriers than in non-carriers. A study [12] on aortic tissues showed that MMP-9 mRNA levels, MMP-9 protein levels and MMP-9 activity were higher in –1562 T allele carriers than in non-carriers. MMP-9 knockout studies[13] in mice also demonstrated a role of MMP-9 in the development of atherosclerosis. Compared with MMP-9 wild-type mice, MMP-9 deficient mice had fewer and smaller atherosclerotic lesions.[14] Thus, increased vascular smooth muscle migration and macrophage infiltration are likely to explain increased coronary atherosclerosis in carriers of the MMP-9 high expression –1562T allele in humans.

Conclusion

These findings suggest that the –1562 C>T polymorphism not only affect the MMP-9 promoter activity *in vitro* experiments, but also influence the MMP-9 transcription *in vivo*, and this effect is translated into differences in MMP-9 protein level and activity between individuals with different MMP-9 genotypes and it could be associated with susceptibility to ACS. –1562 C>T allele carriers might be at high risk of development of ACS. However, this mutation apparently seems not to be related to the severity of coronary arterial stenosis ■



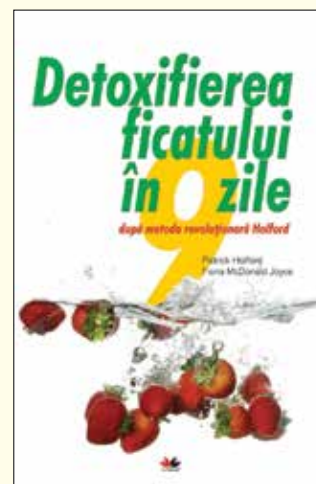
REFERENCES:

1. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
2. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827-839.
3. Henney AM, Ye S, Zhang B, Jormsjö S, Whatling C, Eriksson P, et al. Genetic diversity in the matrix metalloproteinase family. Effects on function and disease progression. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 902: 27-38.
4. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002; 90: 251-262.
5. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2001; 141: 211-217.
6. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev* 2005; 85: 1-31.
7. Zhang B, Henney A, Eriksson P, Hamsten A, Watkins H, Ye S. Genetic variation at the matrix metalloproteinase-9 locus on chromosome 20q12.2-13.1. *Hum Genet* 1999; 105: 418-423.
8. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, Eriksson P, de Maat M, Evans A, Arveiler D, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1788-1794.
9. O'Farrell TJ, Pourmotabbed T. Identification of structural elements important for matrix metalloproteinase type V collagenolytic activity as revealed by chimeric enzymes. Role of fi bronectin-like domain and active site of gelatinase B. *J Biol Chem* 2000; 275: 27964-27967.
10. Morgan AR, Zhang B, Tapper W, et al. Haplotypic analysis of the MMP-9 gene in relation to coronary artery disease. *J Mol Med* 2003; 81: 321-326.
11. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Collins A, Ye S. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 1579-1585.
12. Medley TL, Cole TJ, Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA. Matrix metalloproteinase-9 genotype influences large artery stiffness through effects on aortic gene and protein expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1479-1484.
13. Johnson C, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-2 and-9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 54-60.
14. Lutun A, Lutgens E, Manderveld A, Maris K, Collen D, Carmeliet P, et al. Loss of matrix metalloproteinase-9 or matrix metalloproteinase-12 protects apolipoprotein E-deficient mice against atherosclerotic media destruction but differentially affects plaque growth. *Circulation* 2004; 109: 1408-1414.

Detoxifierea ficatului în 9 zile

Organismul omului modern, solicitat constant de regimul de viață agresiv și alert, are nevoie de perioade de relaxare și de curățire. Metoda Holford pentru detoxifierea organismului în doar nouă zile vă oferă soluția perfectă, bine ținută și ușor de aplicat, pornind de la cele mai recente descoperiri în domeniul medicinei. Rezultatele sunt garantate: pierdere în greutate, mai multă energie, un ten mai luminos, dar și o minte mai limpede – și nu în ultimul rând, o stare generală excelentă, atât la nivel fizic, cât și psihic. Metoda este simplă și foarte eficientă: renunțați la cele cinci obiceiuri proaste, adoptați alte cinci obiceiuri bune și urmați o dietă de nouă zile,

cu mese ușoare, dar gustoase. În finalul cărții veți găsi și rețete recomandate de autori pentru cele nouă zile, alături de suplimente speciale care pot contribui la detoxifiere. Patrick Holford, unul dintre cei mai cunoscuți nutriționiști din Marea Britanie, a fondat în 1984 Institute for Optimum Nutrition din Londra. Cărțile lui, 22 la număr, s-au vândut în peste un milion de exemplare în 30 de țări. Printre cele mai cunoscute se numără *New Optimum Nutrition Bible* și *The Holford Low-GL Diet*. Fiona McDonald Joyce este terapeut nutriționist și consultant gastronomic. Împreună cu Patrick Holford a publicat *The Holford Low-GL Diet Cookbook* și *Smart Food for Smart Kids*.



CONCURS

Revista GALENUS împreună cu Editura LITERA oferă 10 premii constând în cărți cu titlul „Detoxifierea ficatului în 9 zile”. Primii 15 abonați care vor suna la redacție până pe data de 10 octombrie 2013 vor primi câte o carte cu acest titlu.

Carte disponibilă pe www.litera.ro

Câștigătorii din ediția trecută sunt:

Litera – **Imbunătățește-ți digestia**

1. Ștefan Doina - București
2. Enache Maria - Brad
3. Tănăsescu Mariana - București
4. Puiu Gabriela - București

5. Mihai Corina - Cluj Napoca
6. Zaharia Constanța - Ploiești
7. Dumitru Emilia - Satu Mare
8. Cercel Loredana - Arad
9. Ștefanescu Mariana - București
10. Dumitrascu Maria - București

NEW TRENDS IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF EARLY GASTRIC CANCERS

Dr. Bogdan Păltineanu, Dr. Flory Revnic NIGG "Ana Aslan"

Rezumat:

Cancerul gastric încă reprezintă o cauză semnificativă a deceselor în întreaga lume, în ciuda eforturilor făcute pentru a limita această patologie. Prevalența infecției cu *helicobacter pylori* prezintă o variație geografică largă și este strâns legată de apariția cancerului gastric. Leziunile care conferă un mare risc pentru dezvoltarea cancerului gastric sunt: gastrita cronică, atrofia și metaplazia intestinală, în vreme ce leziunea precursoră directă a adenocarcinomului este displazia gastrică, etapa penultimă a cascadei carcinogenetice.

Cuvinte-cheie: cancerul gastric, *Helicobacter pylori*, gastrita cronică, displazia gastrică, metaplazia intestinală

Abstract:

Gastric cancer still represents a significant cause of death worldwide, despite the efforts made to cut down the progress of this disease..

The prevalence of *Helicobacter pylori* infection shows a wide geographic variation and is closely related to gastric cancer. Lesions that confer a high risk for the development of gastric cancer are: subsequent chronic gastritis, atrophy, and intestinal metaplasia, while the direct precursor lesion of adenocarcinoma stems is gastric dysplasia, the penultimate stage of the carcinogenetic cascade.

Moreover, dysplasia is also a marker of increased risk for cancer elsewhere in the gastric mucosa.

Key words: gastric cancer, *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, gastric dysplasia, intestinal metaplasia

INTRODUCTION

Literature data report high grade dysplasia (HGD) in close proximity to 45-100% of early gastric cancers and to 6-85% of advanced adenocarcinomas[1].

The prevalence of dysplasia shows wide geographic variations as with gastric cancer, taking into account variations in the genetic makeup of the population, as well as variations in environmental factors, such as the prevalence of *Helicobacter pylori* infection (and subtype) as well as the age at which the infection is acquired[2]. The frequency of dysplasia is related with different etiologies—for example in patients with pernicious anemia the prevalence rates up to 42% but the disease confers only a moderate increase in risk of developing gastric cancer[3]. In 2-50% patients with familial adenomatous polyposis (FAP), flat or polypoid dysplasias, typically antral in location, are frequently multiple[4]. Also at an increased risk are patients with a gastric remnant status post gastrectomy, Menetrier's disease, or Peutz-Jegher's syndrome.

The WHO recommends the terminology of non-invasive

low-grade and high-grade intraepithelial neoplasia, and defines carcinoma as invasion into the lamina propria or beyond[34]. However, the terminology of adenoma/dysplasia is widely entrenched, and continues to be used, particularly in North America.

A lot of debate has been made around the classification of dysplastic lesions, with various diagnostic criteria used across the world. Japanese authors refer to these as borderline (Group 3 or 4) lesions, while the terms gastric adenoma (for raised lesions) and gastric dysplasia (for flat/depressed lesions) have been widely used in the Western literature.[5]

Vienna classification was developed as a consensus between



Western and Asian investigators.⁷⁸ This consensus takes into account the discrepancies in the reporting of dysplasia between Japanese and Western pathologists. In such a way, non-invasive intramucosal neoplastic lesions with high-grade cellular and/or architectural atypia are classified as „intramucosal carcinoma” in Japan, whereas similar lesions are diagnosed as high-grade dysplasia by most Western pathologists. In the Vienna classification, high-grade lesions without invasion of the lamina propria and adenocarcinomas with invasion confined to the lamina propria, are now placed into a single diagnostic category, a rationale supported by current endoscopic management.

As far as phenotyping of gastric dysplasia is concerned, most examples of dysplasia have an „intestinal” phenotype, i.e., resembling colonic adenomas. These lesions are commonly referred to as *adenomatous* (or type I) *dysplasia*. The histologic characteristics include crowded glands lined by tall columnar cells with pencillate, overlapping, and hyperchromatic nuclei which show pseudostratification and inconspicuous nucleoli.⁴² Other less common histologic variants of include *foveolar* (type II or non-adenomatous) dysplasia and *pyloric* type dysplasia.⁴² The distinctive feature of Type II dysplasia is the presence of glands lined by either low cuboidal or columnar epithelium with pale-clear cytoplasm, round-oval, vesicular nuclei and variably prominent nucleoli. Although prior studies have suggested that this form of dysplasia is almost always low-grade,¹ more recent studies indicate that Type II dysplasia may be associated with distinct clinico-pathological characteristics and is more often high-grade when evaluated in a high-risk population.⁶³ Some authors have indicated that Type II dysplasia is more commonly associated with poorly-differentiated adenocarcinoma.^[6]

Pyloric type dysplasia is a recently recognized type of dysplasia. Frequently observed in the body fundus, it is commonly seen in the older population. Some series indicate that it is commonly shows high grade dysplasia.^[7]

Tubule neck (or globoid) dysplasia is exceedingly rare and is believed to be a precursor of diffuse-type gastric

carcinoma.³⁰ It occurs in non-metaplastic gastric epithelium and appears as enlarged, clear cells occupying the gland neck region and confined within the basement membrane.

In the setting of inherited germline E-cadherin/CDH1 gene mutation, prophylactic gastrectomies have shown examples of „signet ring cell carcinoma in situ,” often with a „pagetoid” spread between the gastric foveolar and glandular epithelium within the basement membrane^[8]. These changes are often multifocal and have a predilection for the proximal stomach and the body-antral transitional zone.

In all the classification schemes the two-tiered scheme of low and high grade is widely used.

From practical point of view, gastric biopsies need to be categorized into one of several categories: negative for dysplasia, indefinite for dysplasia, low grade dysplasia/adenoma, high grade dysplasia/adenoma, intramucosal carcinoma or an invasive adenocarcinoma.

Indefinite for dysplasia

There are cases for which one cannot establish a diagnosis with certainty. Commonly it means differentiating between reactive epithelial changes and dysplasia. It should be seen as a provisional designation that emphasizes the need to follow up the patient and to obtain additional biopsies. Alternatively, it should not be used as a wastebasket term for all cases with reactive atypia which are obviously in response to inflammatory or direct mucosal injury. Clues to the reactive nature of the epithelial changes includes the presence of vascular congestion and a gradual rather than abrupt transition between the atypical and adjacent normal cells.

Low-grade dysplasia (Adenoma; Non-invasive intraepithelial neoplasia-low grade)

The term „adenoma” is used for elevated mucosal lesions and low grade dysplasia for flat lesions that show minimal architectural disarray and cytological atypia^[9]. As had been mentioned earlier, in most cases, the morphological appearance is reminiscent of colonic adenomas and the lesions often occur in a background of intestinal metaplasia. The criteria for separating Type II dysplasia into low and high grade categories are not well

established. The presence of gastric foveolar type epithelium with elongated, hyperchromatic nuclei that show some degree of pseudostratification is categorized as low-grade Type II dysplasia. Although a designation of low-grade implies a comparatively reduced risk of malignant transformation, it must be recognized that low-grade dysplasia occurring in a background of extensive intestinal metaplasia may be associated with a higher risk of malignancy.

High-grade dysplasia (Adenoma with high-grade dysplasia; Non-invasive intraepithelial neoplasia-high grade)

Marked cytological atypia or architectural complexity deserve a diagnosis of high-grade dysplasia. High grade dysplastic glands are commonly lined by rounded, pleomorphic nuclei that show prominent nucleoli and loss of polarity. Marked irregularities of the nuclear membrane and clumping of chromatin are also features often associated with high grade dysplasia. However, marked glandular crowding, budding, and intra-luminal bridges should raise the question of early gastric cancer. Typical or atypical mitoses may be present in either low grade or high grade dysplasia, but are more often and more easily discernible in the latter category^[9]

Intramucosal adenocarcinoma belong to the category of early gastric cancers (EGC), which are defined as invasive adenocarcinomas confined to the mucosa or submucosa, whether lymph node metastasis is present or not. In Western series, EGCs represent between 15% and 21% of all newly diagnosed cancers, while in Japan, they account for over 50% of the cases^[10]

The Paris classification divides EGCs into 3 types based on the endoscopic macroscopic appearance (figure 2): Protruded (type I), superficial (type II), and excavated (type III). Type II is further subdivided into IIa (elevated type), IIb (flat type), and IIc (depressed type). Superficial (type II) EGCs account for about 80% of the cases, with type IIc being the most common subtype.⁹⁰ Type IIb accounts for 58% of small tumors measuring less than 5 mm.⁴⁵ Notably, this endoscopic classification has shown to be a good indicator of the risk for nodal metastasis, reportedly low in type Ia or IIa EGC.^[11]



The majority of EGCs are well differentiated glandular carcinomas. Tubular and papillary variants represent 52% and 37% of cases, respectively, and can be difficult to differentiate from dysplasia (see above). Signet ring cell carcinoma and poorly differentiated carcinoma represent 26% and 14% of the cases, and are usually depressed or ulcerated (types IIc and III)[12] Diffuse type EGCs tend to have a greater depth of invasion.[11]

The demonstrated low rate of malignant transformation of low grade dysplasia and the development of newer endoscopic imaging techniques, such as chromoendoscopy, annual endoscopic surveillance with re-biopsy is typically performed and surgical resection is not necessary. [13]. Similarly, a diagnosis of indefinite for dysplasia should also prompt endoscopic surveillance and biopsy.

Conclusion:

Although a diagnosis of high-grade dysplasia in years past was the indication for surgery, nowadays, this diagnosis as well as a diagnosis of intramucosal adenocarcinoma (provided deep submucosal invasion is ruled out with certainty with endoscopic ultrasound) will be managed endoscopically since *endoscopic mucosal resection* and *submucosal dissection* offer definitive therapy.

Endoscopic mucosal resection has rapidly become the treatment of choice in association with endoscopic ultrasound for staging.

The primary criteria of EGC ame-

nable to EMR are elevated lesions less than 2 cm in size, depressed lesions less than 1 cm in size without ulcera-

tion, and the absence of lymph node metastasis.

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a more recent method developed in order to increase the en bloc and R0 resection rate, especially for lesions larger than 20 mm in diameter. Drawbacks of endoscopic submucosal dissection include the fact that it is technically a substantially more difficult procedure and that it is associated with a higher perforation rate.^{35, 59, 65, 92}

Finally, the eradication of *H. pylori* improves prognosis of patients with early neoplasms. In a study of 132 patients with EGC who underwent EMR, no new cases of gastric cancer were observed after resection when *H. pylori* was eradicated; in contrast, 13.5% of untreated patients had new early-stage intestinal-type gastric cancer.⁸⁵ ■

REFERENCES

1. Lewin K, Appleman H. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the esophagus and stomach. Third series. Washington, D. C.: Armed Forces Institute of Pathology; 1996
2. Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, et al. What role does Helicobacter pylori play in gastric cancer? Gastroenterology. 1997;113:S56-60.
3. Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, et al. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. Pathol Res Pract. 1994;190:61-68.
4. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, et al. Dysplastic changes in gastric fundic gland polyps of patients with familial adenomatous polyposis. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31:192-197.
5. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and 58. 6. Murayama H, Kikuchi M, Enjoji M, et al. Changes in gastric mucosa that antedate gastric carcinoma. Cancer. 1990;66:2017-2026.
6. Western pathologists. Journal of gastroenterology. 2001;36:445-456
7. Chen ZM, Scudiere JR, Abraham SC, et al. Pyloric gland adenoma: an entity distinct from gastric foveolar type adenoma. Am J Surg Pathol. 2009;33:186-193.
8. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. J Pathol. 2004;203:681-68732.
9. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. Hum Pathol. 1997;28:127-133.
10. Everett SM, Axon A50. Lynch HT, Grady W, Suriano G, et al. Gastric cancer: new genetic developments. J Surg Oncol. 2005;90:114-133; discussion
11. Craanen ME, Dekker W, Ferwerda J, et al. Early gastric cancer: a clinicopathologic study. J Clin Gastroenterol. 1991;13:274-283
12. Lewin KJ, Appleman HD. Carcinoma of the stomach. Tumors of the esophagus and stomach. Chapter 11. Atlas of Tumor Pathology (Third Series Fascicle 18). Washington: Armed Forces Institute of Pathology.; 1996:245-330.
13. Rugge M, Nitti D, Farinati F, et al. Non-invasive neoplasia of the stomach. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:1191-1196.

„Numărul specialiștilor nu acoperă cererea pieței farmaceutice, mai ales în mediul rural“

FARM. DIANA IACOB, farmacist diriginte în cadrul lanțului de farmacii Catena, ne-a vorbit în acest interviu despre ce presupune meseria sa, despre modul în care abordează situațiile dificile cu care se confruntă prin prisma profesiei pe care o are, despre cele mai populare medicamente din țara noastră, dar și despre ce este de făcut atunci când ești proaspăt absolvent al Facultății de Farmacie.



GALENUS: De ce ați ales farmacia ca profesie? V-a tentat vreodată să deveniți medic și dacă da, de ce ați preferat totuși farmacia?

Opțiunea pentru Facultatea de Farmacie a venit după o adolescență în care lunar aspiram la altă carieră: avocat, contabil sau profesor, însă niciodată medic pentru că mi-a fost și-mi este în continuare frică de sânge și seringi. Astfel, din dorința de a ajuta oamenii, de a contribui la creșterea speranței de viață a societății românești, am ales să rămân în sistemul de sănătate prin asigurarea asistenței farmaceutice a populației.

G: Fiecare profesie are plusuri și minusuri. Care sunt plusurile și minusurile în cazul profesiei dumneavoastră?

Nu aș spune că e tocmai un minus, dar interacțiunea cu diverși oameni și cu atâtea probleme poate fi uneori copleșitoare, dar partea bună e că suntem acolo să-i ajutăm. Intrăm permanent în contact cu persoane a căror stare de sănătate este precară, dar avem satisfacții când putem să-i ajutăm cu medicamente eficiente și sfaturi pentru îmbunătățirea sănătății și a modului de viață.

G: Ce sfaturi le-ați da absolvenților Facultății de Farmacie care își caută acum un loc de muncă?

Proaspeților absolvenți ai Facultății de Farmacie le-aș spune să-și exercite profesia cu conștiințiozitate și să

împiedice farmacia românească să devină o afacere strict comercială. O carieră de succes în acest domeniu se face respectând normele de etică și deontologie farmaceutică, dar presupune și un grad mare de empatie și dorința de a ajuta bolnavii. În același timp, le-aș sublinia faptul că, deși abia au ieșit din școală, această meserie presupune o informare profesională continuă pentru a cunoaște noutățile din domeniu și pentru a răspunde cât mai bine nevoilor pacienților.

G: Ce presupune, în opinia dumneavoastră, o informare corectă a pacientului asupra tratamentului medicamentos?

O informare corectă a pacientului asupra tratamentului medicamentos presupune explicarea mecanismului de acțiune a medicamentului pe înțelesul bolnavului, prezentarea contraindicațiilor, a reacțiilor adverse cel mai frecvent întâlnite, a posibilelor interacțiuni în cazul unor asocieri, a modului corect de administrare și a măsurilor igienico-dietetice de respectat.

G: Care sunt cele mai căutate și cumpărate medicamente de către români?

Cele mai cumpărate medicamente de către români sunt cele care se eliberează fără prescripție medicală, iar în acest sezon, la mare căutare se află OTC-urile destinate tratării simptomelor de răceală și gripă. Nurofen se află pe primul loc în topul celor mai populare

și vândute medicamente eliberate fără rețetă iar explicația ține, pe de-o parte, de eficiența medicamentului, de prețul avantajos, iar pe de altă parte, de promovarea intensă prin publicitate.

G: Cum abordați situațiile în care clienții, deși nu au rețetă, încearcă să vă persuadeze să le vindeți totuși un RX?

Nu există loc de negociere în astfel de situații. Pacienților li se explică de ce medicamentele respective se eliberează doar cu rețetă medicală și că este în folosul lor vizita la medicul specialist sau de familie care este în măsură să le prescrie un tratament individualizat pentru afecțiunile de care suferă. Este extrem de important să ne implicăm în educarea populației prin controlul automedicației deoarece aceasta poate duce la abuzul de medicamente, întârzierea stabilirii unui diagnostic exact, riscul intoleranței sau al interacțiunii dintre medicamente, posibile intoxicații, agravarea stării de sănătate. Ca specialiști în domeniul sănătății, nu putem rămâne indiferenți la acest fenomen răspândit la peste 73% dintre români.

G: Cum apreciați faptul că medicamente precum Algocalminul sau Piafenul, pe care înainte oamenii le foloseau foarte des, în general fără să consulte medicul, se eliberează acum doar pe bază de rețetă?

Consider benefică pentru țara noastră eliberarea metamizolului sodic pe bază de rețetă, deoarece la intrarea în farmacie, primele cuvinte rostite de

pacient erau: „o cutie de Algocalmin”, fapt ce a dus la explozia vânzărilor acestuia și situarea în anul 2009 pe locul 2 în topul celor mai vândute OTC-uri. Este importantă tratarea durerii, dar atunci când aceasta se repetă este imperios să aflăm cauza ei și să nu abuzăm de calmante. Măsura decisă de Agenția Națională a Medicamentului este bine-venită și poate duce pe termen lung la o scădere a complicațiilor induse de consumul necontrolat de analgezice și antiinflamatorii.

G: De când tehnologia a avansat și s-a înmulțit și numărul companiilor producătoare de medicamente, farmaciștii prepară din ce în ce mai rar medicamente. Totuși, ce fel de remedii se mai prepară încă direct în farmacii?

Este adevărat că, datorită dezvoltării industriei de medicamente, se apelează din ce în ce mai puțin la formulele magistrale și oficinale. Există numeroase afecțiuni pentru care se pot utiliza preparatele magistrale, cele mai frecvente sunt: afecțiuni ale mucoasei bucale, probleme dermatologice, afecțiuni ginecologice. Preparatele magistrale acoperă o gamă largă de forme farmaceutice și anume: soluții de uz intern sau extern, suspensii pentru uz intern sau extern, unguente, ovule, emulsii, creme și pulberi. Deși medicamentele magistrale se prepară în cantități mici, au o durată de păstrare mică și sunt destinate utilizării imediate, avantajul constă în posibilitatea individualizării tratamentului pentru fiecare pacient în parte, acesta fiind motivul pentru care această practică nu ar trebui să dispară niciodată indiferent de cât de avansată este tehnologia.

Dintre medicamentele oficinale care se prepară în farmacie după o formulă bine stabilită și înscrisă în Farmacopee, frecvent sunt folosite: apa oxigenată, rivanolul, tinctura de iod, alcoolul iodat 1%, mixtura mentolată.

G: Cum sunt priviți farmaciștii la noi în țară, au oamenii încredere în sfaturile dumneavoastră, au prejudecăți? Am observat că uneori un farmacist poate să fie chiar mai bine informat decât un medic în ceea ce privește cele mai eficiente modalități de tratament, cele mai noi și cele mai bune medicamente.

Oamenii au încredere în sfaturile unui farmacist, dar acest lucru se întâmplă abia după o perioadă de adaptare, de cunoaștere, de obținere a unor rezultate bune în urma tratamentelor recomandate. Este posibil ca un farmacist să afle

G: Povestiți-ne câteva situații dificile în care ați fost pusă de-a lungul timpului prin prisma profesiei pe care o aveți...

Au fost câteva situații dificile, dar marcantă a fost o întâmplare din primele zile de carieră când o pacientă epileptică a avut crize în farmacie și am fost nevoită împreună cu o colegă să o imobilizăm pentru a nu se lovi și să apelăm în același timp și serviciul de urgențe 112. Ne-a fost foarte greu să o protejăm deoarece cântărea peste 90 kg, iar scuturarea întregului corp era destul de violentă. Este esențial ca în aceste situații să-ți păstrezi calmul și să nu faci nimic nerațional.

câteodată mai repede de apariția unui nou medicament cu formulă și efect îmbunătățite și asta-l face pe pacient mai receptiv la sugestiile noastre.

G: Ce faceți în cazul în care observați pe o rețetă cu care se prezintă un client că medicul i-a prescris un medicament despre care dumneavoastră știți că este „depășit” și că ar avea un echivalent mai eficient sau că i-a prescris un tratament într-o doză prea mare?

Există, într-adevăr, cazuri în care pacienții ajung în farmacie cu un medicament prescris într-o doză mai mare decât cea uzuală, dar nu pentru că medicul nu ar fi corect informat, ci pentru că unii bolnavi au nevoie de modificarea dozelor pentru a răspunde la tratamentul respectiv. Între medic și farmacist a existat întotdeauna o strânsă relație de colaborare, de aceea se ia legătura cu doctorul respectiv, se discută schema de tratament și se ajunge la soluția cea mai bună pentru pacient fără eliberarea unor doze care să-i pună sănătatea în pericol.

G: Ce părere aveți despre sistemul de prescripție electronică implementat de CNAS și ce modificări ați vrea să vedeți în legislația farmaceutică românească?

Inițial, sistemul de prescripție electronică a fost privit cu scepticism, însă la scurt timp s-au observat avantajele: scade timpul de eliberare a medicației deoarece preluarea și transcrierea conținutului întregii rețete durează câteva secunde și al doilea avantaj îl constituie faptul că toate rețetele „urcate” în sistem, dacă nu prezintă erori la eliberare, sunt recunoscute pentru plată.



În ceea ce privește legislația, susțin propunerea președintelui CNAS, domnul Cristian Busoi, care dorește înființarea unei structuri mult mai eficiente care să controleze casele de asigurări, miile de farmacii și cabinetele de medicină de familie, astfel încât acțiunile de verificare să aibă rezultate. Această structură de control cu resurse umane bine pregătite va avea atribuții necesare pentru ca activitatea de monitorizare și control în cheltuirea banilor din fondul unic de asigurări de sănătate să fie mult mai eficientă și astfel sper să fim puși din ce în ce mai rar în postura de a refuza rețetele bolnavilor din cauza epuizării bugetului pentru sănătate.

G: Este ceva ce nu v-am întrebat și doriți să adăugați?

Da, și doresc de acesta dată să mă adresez atât farmaciștilor, cât și medicilor prin a-i îndruma pe tinerii absolvenți să rămână în țară după finalizarea studiilor de specialitate. Școala medicală și farmaceutică românească este una de elită, dar se constată că numărul specialiștilor nu acoperă cererea pieței mai ales în mediul rural unde aceștia sunt foarte puțini sau lipsesc cu desăvârșire. Este știut faptul că sistemul de sănătate românesc mai are de parcurs multe etape până ce-l va ajunge pe cel din țările occidentale unde specialiștilor li se acordă un confort psihic din punct de vedere material care să nu le distragă atenția de la problemele pacienților. Trebuie să rămânem uniți pentru a realiza aceste schimbări în sistemul actual.

Text: Bianca Bădescu

PROTOCOL TERAPEUTIC dcî ERDOSTEINUM în BPOC

cu modificările și completările publicate în
MONITORUL OFICIAL AL ROMÂNIEI, PARTEA I, Nr. 525 bis/21.VIII.2013, Anexa 35

DCI ERDOSTEINUM

A) ADULȚI > 40 ANI

I. Definiția afecțiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene și parenhimului pulmonar ce determină obstrucție difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările și bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumiți pacienți. Diagnosticul de BPOC necesită prezența obstrucției difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferența dintre cele mai mari două valori ale VEMS și CV fiind < 150 ml;
- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7

II. Stadializarea afecțiunii

Stadializarea afecțiunii se face în principal în funcție de severitatea obstrucției bronșice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

Stadiu	VEMS post - bronhodilatator (% din valoarea prezisă)
GOLD 1	> 80%
GOLD 2	50-79%
GOLD 3	30-49%
GOLD 4	< 30%

Alte elemente ce influențează deciziile terapeutice sunt:

- prezența bronșitei cronice definită prin prezența tusei și expectorației în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;
- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectorație) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezența bolilor cronice concomitente.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.) Se recomandă tratamentul cu erdosteina la pacienții □ - cu vârstă > 40 de ani (rezultă din definiția BPOC); □ - cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiției de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;

- cu simptome de bronșită cronică (conform definiției de la pct. II);

- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiției de la pct. II);

- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puțin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acțiune (tiotropium), beta-2- agonist cu durată lungă de acțiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistența criteriului anterior.

PROTOCOL TERAPEUTIC dcî ERDOSTEINUM în BPOC

cu modificările și completările publicate în
MONITORUL OFICIAL AL ROMÂNIEI, PARTEA I, Nr. 525 bis/21.VIII.2013, Anexa 35

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obișnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni și maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);
- VEMS postbronhodilatator;
- numărului de exacerbări severe în ultimul an;
- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienții cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluție și în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienții care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greață, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absența efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei și expectorației cronice, scăderea numărului de exacerbări)

VII. Prescriptori: medicii specialiști pneumologie, medicină internă inițiază tratamentul, care poate fi continuat pe bază de scrisoare medicală de medicii de familie pentru o perioadă de maxim 3 luni.

B) COPII ȘI ADOLESCENȚI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

DCI ERDOSTEINUM (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

I. Indicații terapeutice:

Tratament secretolitic în afecțiunile acute și cronice bronhopulmonare care sunt însoțite de o tulburare a producției și transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecțiunile acute și cronice ale căilor respiratorii.

II. Doze și mod de administrare:

- copii cu greutatea cuprinsă între 15-19 kg : 5 ml suspensie orală x 2/zi
- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20-30 kg : 5 ml suspensie orală x 3/zi
- copii cu greutate corporală peste 30 kg și adolescenți : 10 ml suspensie orală x 2/zi

III. Medici prescriptori : Medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie medicină internă și medicină de familie.

Opțiuni terapeutice în managementul neoplasmului de sinus maxilar.

Aspecte chirurgicale.

Dr. M. Stamate, Medic primar ORL

Doctor în științe medicale

Dr. C.C. Soreanu, Medic rezident ORL

Clinica ORL, Spitalul Clinic Colțea, București

Rezumat:

Introducere: Patologia tumorală rinosinusală este rară, 0,2-1% din totalul neoplaziilor și 2-4% din neoplasmale din sfera ORL. Cel mai frecvent este carcinomul scuamos (45-80%). 80% dintre pacienți fac parte din grupele de vârstă între 45 și 90 de ani. Factorii de risc cei mai frecvent incriminați sunt expunerea la rumeguș, nichel, hidrocarburi volatile și fumatul.

Management terapeutic: Managementul terapeutic nu reprezintă încă un consens, însă majoritatea ghidurilor citează intervenția chirurgicală cu viză oncologică ca primă intenție, însoțită de radio și chimioterapie. Stadiul tumoral T4b este singurul în care se recomandă doar tratament oncologic.

Discuții și Concluzii: Pentru tumorile T1 și T2, supraviețuirea la 5 ani se ridică la 70-83%. Majoritatea (80-90%) pacienților se prezintă în stadii avansate, astfel încât literatura de specialitate raportează supraviețuire la 5 ani de 30-42% pentru pacienții cu tumori T3 și T4. Gradul de invazie tumorală în momentul punerii diagnosticului și mai puțin strategia terapeutică aplicată dictează evoluția pacientului.

Cuvinte-cheie: neoplasm, maxilar, mezostructură, chirurgie, sinusuri paranazale.

Abstract:

Introduction: Rhinosinusal tumor pathology is rare, 0.2-1% of all malignancies and 2-4% of ENT neoplasms. The most common is squamous cell carcinoma (45-80%). 80% of patients are in the age group between 45 and 90 years. Risk factors most commonly incriminated as exposure to wood dust, nickel, volatile hydrocarbons and smoking.

Therapeutic Management: Therapeutic management is not yet a consensus, but most guidelines cite the surgical resection as the first line of treatment, followed by radio and chemotherapy. T4b tumor is the only one that receives only oncological treatment.

Discussions and Conclusions: For the patients with T1 and T2 tumors, the 5-year survival is up to 70-83%. Most patients (80-90%) present with advanced malignancy, so literature reported 5-year survival of 30-42% for patients with T3 and T4 tumors. The tumor invasion at the time of diagnosis dictates patient evolution more than the therapeutic strategy applied.

Keywords: cancer, maxillary, mesostructure, surgery, paranasal sinuses.

Introducere

Sinusurile paranazale sunt în mod fiziologic cavități pline cu aer ce se deschid la nivelul foselor nazale, fie în meatul superior, fie în cel mijlociu. Ele se împart în sinusuri anterioare (sinusurile maxilare, frontale și celulele anterioare etmoidale) și sinusuri posterioare (celulele etmoidale posterioare și sinusul sfenoid). Sinusurile anterioare se deschid în meatul mijlociu în timp ce cele posterioare comunică cu fosele nazale prin meatul superior.

Sinusul maxilar (antrumul lui Highmore) este situat în grosimea osului maxilar și este cel mai voluminos sinus paranasal (aproximativ 15-20 ml). El comunică cu cavitatea nazală, deschizându-se la nivelul meatului mijlociu prin intermediul hiatusului semilunar (situat între bula etmoidală și procesul uncinat). Tavanul sinusului maxilar este reprezentat de podeaua orbitei, podeaua este formată din procesele alveolare ale maxilarului și palatul dur, peretele anterior este reprezentat de fosa canină, peretele medial îl desparte de cavitatea nazală, iar peretele lateral este format de osul zigomatic și peretele posterior îl separă de fosa pterigomaxilară și spațiul infratemporal. Primul și al doilea molar superior și al doilea premolar superior sunt considerați a fi dinți



sinusali, având contact intim cu podeaua sinusului maxilar și putând sta la originea diseminării infecțiilor dentare intrasinusal.

Cavitatea sinusului maxilar este tapetată cu o mucoasă ciliată, ce se continuă cu mucoasa nazală. Mișcarea cililor transportă mucusul format spre fosa nazală, ajutând la eliminarea acestuia.[1]

Patologia tumorală rinosinusală este rară, cumulând mai puțin de 0,2-1% din totalul neoplaziilor și aproximativ 2-4% din neoplazmele din sfera ORL, însă de o importanță imensă. Majoritatea tumorilor rinosinusale sunt maligne, iar dintre cele benigne cele mai frecvente sunt papiloamele (fungiform, invertit și cu celule cilindrice). Papilomul invertit se poate transforma malign în 5-15% din cazuri. [1,3,5]

Dintre tumorile maligne cel mai frecvent sunt carcinoamele epiteliale, în special carcinomul scuamos, procentul mergând la până peste 80% (incluzind aici și carcinomul verucos, carcinomul scuamos bazocelular, carcinomul cu celule cilindrice etc), în literatura de specialitate. Alte tipuri histologice frecvent întâlnite sunt carcinoamele glandulare (4-15%), dintre acestea adenocarcinoamele și carcinoamele adeno-chistice fiind cele mai dese. Mult mai rar apar limfoame (aproximativ 18% din tumorile non-scuamoase) sau tumori neuroectodermale precum melanomul nasosinusal (mai puțin de 4%) și neuroblastomul olfactiv. Mai sunt citate tumorile neuroendocrine, sarcoame și carcinoame nediferențiate sau metastaze la distanță ale altor cancere (renal, intestinal, tiroidian, etc). [1,2,3,4,5]

Grupele de vârstă cel mai frecvent afectate sunt între 45 și 70 de ani, în unele studii extinzându-se vârsta maximă până la 90 de ani. Deși aproximativ 80% dintre pacienți se găsesc în acest interval de vârste, se citează și cazuri de neoplazii la vârste tinere, prognosticul fiind cu atât mai sumbru. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile (2-3/1).[1,2,3,4]

Aproximativ 60-80% dintre aceste tumori apar în sinusul maxilar, 20-33% în fosele nazale și 9-15% în sinusul etmoid.[1,2,4]

Factorii de risc cei mai frecvent

incriminați sunt fumatul și mediul toxic, atât industrial cât și poluarea. Expunerea profesională la rumeguș este des asociată cu adenocarcinomul (crește riscul de 540 până la 874 de ori) și carcinomul scuamos (creștere a riscului de 21 de ori). Alți compuși implicați în patogeneză sunt nichelul, hidrocarburi volatile, cromul și izopropilul. Infecțiile virale, în special cu Human Papilloma Virus (HPV) și virusul Epstein-Barr, par a avea o legătură cu transformarea malignă a papilomului invertit (prin influențarea receptorilor pentru factorul de creștere și transformarea factorului de creștere alfa). [1,4]

Neoplazmele rinosinusale au un prognostic prost. Paucisimptomatice la început, tumorile sinusurilor paranazale sunt greu de descoperit precoce și foarte greu de tratat în stadiile avansate.[1,2,3,4,5] Literatura citează perioade de peste 8 luni între momentul apariției și cel al prezentării la medic, 80-90% dintre cazuri sunt diagnosticate în stadiile T3 și T4. Simptomele pot fi foarte variate. Atunci când neoplasmul are debut sinusal, simptomele pot apărea foarte târziu, creșterea tumorală intrasinusală rămânând nedetectată.

Cel mai frecvent, pacientul se prezintă la medic pentru obstrucție nazală, epistaxis, rinoree, durere sau simptome ce mimează un abces dentar sau alte patologii rinosinusale comune sau minore – astfel încât există riscul ca atât pacientul, cât și medicul să ignore sau să minimizeze primele semne ale bolii. Acuzele tardive includ tumefacție malară sau chiar de hemifață, exoftalmie, ptoză palpebrală, tulburări de motricitate ale globilor oculari, epiforă, anosmie, cecitate și trismus, complicațiile tratamentului venind tocmai din partea unor structuri importante cum sunt baza craniului, orbita, nervii cranieni și vase de importanță vitală. [1,4]

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe examenul clinic cât și pe explorările paraclinice, ce cuprind radiografia de sinusuri anterioare ale feței (cu rol orientativ), tomografia computerizată, RMN, PET-CT. Diagnosticul de certitudine nu se poate obține însă fără biopsie și analiza anatomo-patologică a fragmentului de țesut.



Fig.1.Neoplasm de mezo- și infrastructură (imagini CT – colecție personală Dr. Marian Stamate)

Stadializare

Conform lui Sebileau, neoplazmele de maxilar au fost împărțite în tumori de suprastructură, implicând etmoidul, de mezostructură (sinusul maxilar) și de infrastructură, cu invazia arcadei dentare superioare.[6]

Conform American Joint Committee on Cancer (AJCC) [4,7]:

Tumora primară este clasificată după cum urmează (T):

- Tis: carcinom *in situ*.
- T1: tumoră limitată la mucoasa sinusului maxilar, fără eroziune sau distrucție osoasă.
- T2: tumora produce eroziune sau distrucție osoasă, inclusiv invazie a palatului dur și/sau a meatului mijlociu, exceptând extensia la peretele posterior al sinusului maxilar și procesele pterigoide.
- T3: tumora invadează: peretele posterior osos al sinusului maxilar, țesutul subcutanat, podeaua sau peretele medial al orbitei, fosa pterigoidiană, sinusurile etmoide.
- T4a: tumora invadează conținutul orbitei, tegumentul obrazului, pro-

ceșele pterigoide, fosa infratemporală, lama ciuruită a etmoidului, sinusurile frontal sau sfenoid.

- T4b: tumora invadează: vârful orbitei, dura, creierul, fosa craniană mijlocie, nervii cranieni (alții decât ramul maxilar al trigemenului – nV2), nazofaringele sau clivusul.

Adenopatiile laterocervicale (N):

- Nx: nu poate fi determinat.
- N0: fără metastaze limfo ganglionare.
- N1: metastază limfoganglionară într-un singur ganglion ipsilateral, 3 cm sau mai puțin.
- N2a: metastază limfoganglionară într-un singur ganglion ipsilateral, între 3 și 6 cm.
- N2b: metastază limfoganglionară în mai mulți ganglioni ipsilateral, toți mai mici de 6 cm.
- N2c: metastază limfoganglionară în mai mulți ganglioni ipsilateral sau contralateral, toți mai mici de 6 cm.
- N3: metastază limfoganglionară cu ganglion mai mare de 6 cm.

Metastaze la distanță (M):

- Mx: nu poate fi determinat.
- M0: fără metastaze la distanță
- M1: cu metastaze la distanță.

Stadializarea clinică:

- Stadiul 0 – Tis, N0, M0
- Stadiul I – T1, N0, M0
- Stadiul II – T2, N0, M0
- Stadiul III
 - T3, N0, M0
 - T1, N1, M0
 - T2, N1, M0
 - T3, N1, M0

- Stadiul IVA
 - T4a, N0, M0
 - T4a, N1, M0
 - T1, N2, M0
 - T2, N2, M0
 - T3, N2, M0
 - T4a, N2, M0

- Stadiul IVB
 - T4b, orice N, M0
 - orice T, N3, M0
- Stadiul IVC – orice T, orice N, M1

Management terapeutic

Managementul terapeutic optim nu reprezintă încă un consens. Majoritatea autorilor și ghidurilor indică intervenție chirurgicală asociată cu radio și chimioterapie. Optimal,

decizia terapeutică se ia într-o echipă multidisciplinară: chirurg ORL, radiolog, oncolog, radioterapeut, chirurg plastic, neurochirurg, chirurg vascular, chirurg OMF.

NCCN Clinical Practice Guidelines recomandă ca abordarea terapeutică să se facă în funcție de stadiul bolii și timpul anatomopatologic.[8] Pentru tumori T1-T2, fără adenopatie sau metastaze și cu orice tip histologic, mai puțin carcinom adenoid chistic, prima intenție este chirurgia deschisă; dacă marginile de rezecție sunt negative, acesta fiind unicul gest terapeutic. În cazul în care se suspicionează invazie perineurală sau dacă marginile de rezecție sunt infiltrate tumoral (fără posibilitatea de extindere a exerezei), se continuă cu radio și/sau radiochimioterapie. Pentru carcinomul adenoid chistic de suprastructură, se indică intervenție chirurgicală și radioterapie, iar pentru cel de infrastructură, intervenție chirurgicală însoțită sau nu de radioterapie.

Pentru tumorile T3-T4a, fără adenopatii sau metastaze la distanță, se indică intervenție chirurgicală radicală urmată de radioterapie. Radioterapia va fi ținută atât asupra tumorii primare cât și laterocervical. În cazul prezenței unei adenopatii, pentru tumori între T1-T4a, alături de protocolul deja formulat se va practica și evidare ganglionară.

Pentru tumori T4b, indiferent de prezența sau absența adenopatiilor, se recomandă radioterapie însoțită sau nu de chimioterapie. Stadiul tumoral T4b este singura contraindicație absolută pentru intervenția chirurgicală.

Contraindicațiile relative sunt aceleași ca în cazul oricărei intervenții chirurgicale; comorbidități ce fac imposibilă anestezia generală, infecțiile netratate, etc.

Dozele de radioterapie vor fi de 66-70 Gy în cazul în care radioterapia este de primă intenție și de 60-66 Gy dacă este administrată postoperator.[8]

Chirurgia tumorilor de sinus maxilar este deschisă, cu excizia largă a tumorii. Chirurgia endoscopică poate fi încercată în eventualitatea unor cazuri de papilom inversat transformat malign sau pentru excizia unor recidive de dimensiuni mici.[4,9]

Neoplasmele cu origine în sinusul maxilar, în funcție de nivelul de invazie tumorală, pot necesita

rezecție parțială sau totală a maxilarului superior, asociată sau nu cu exenterație de orbită.

Deglovingul mediofacial este o metodă chirurgicală care permite accesul larg în cazul tumorilor de mezostructură. Are marele beneficiu de a nu lăsa cicatrici inestetice, incizia realizându-se sublabial. Indicațiile sunt însă restrânse la cazurile de neoplasm de sinus maxilar care nu sparg peretele sinus, nu invadează tegumentul, nu infiltrază etmoidul sau frontalul, nu sparg podeaua orbitei sau arcada dentară.[9,11,12]

Rinotomia laterală (paralateronazală) este o metodă transfacială de abord a neoplasmelor de sinus maxilar. Intervenția descrisă de Seibeleu generează o expunere largă și o direcție de lucru paralelă cu baza craniului și cu podeaua orbitală, permițând o excizie în bloc a tumorii și control asupra limitelor de rezecție. Incizia se realizează paralateronazal de la rădăcina piramidei nazale până sub cloazon și secționează buza superioară pe linie mediană. Se ridică lamboul și se decolează osul. Prin secțiunea apofizei frontonazale, a apofizei zigomatice, a suturii pterigo-maxilare, a masivului incisiv și a palatului dur până la vălul palatin, se îndepărtează fragmentul osos. Se dezinseră vălul de pe palat. Excizie în bloc a formațiunii tumorale. Se fixează un opercul sau proteză temporară de arcada dentară contralaterală. Se introduce sondă nazo-gastrică pentru alimentație. Defectul de substanță se acoperă cu o grefă sau poate fi lăsat deschis în vederea unei intervenții reparatorii ulterioare.[1,4,9,10]

În cazul infiltrării bazei de craniu dovedite clinico-imagistic sau al lamei ciuruite a etmoidului se impune o rezecție cranio-facială, intervenție realizată în colaborare de către o echipă de chirurghi ORL, OMF și de Neurochirurgie.[1,4,9,10,11]

Instrumentarul necesar include, printre altele: bisturiu, foarfece, pense anatomice, chirurgicale, Pean și Kocher, depărtătoare Farabeuf, electrocauter mono și bipolar, aspirație, chiurete, decolator, dăți, răzuse de os, depărtător autostatic de gură, etc.

Complicațiile cel mai des citate sunt sângerarea, infecția, anosmia, epifora, lezarea nervului infraorbital, diplopia, fistula LCR și lezarea unor nervi cranieni. De asemenea, o provocare este reconstrucția facială,

adesea neputându-se păstra nici măcar orbita, deficitul de ordin estetic fiind de neevitat.[4] În funcție de extinderea tumorală și de disponibilitățile tehnice reconstrucția poate fi realizată în același timp operator sau la distanță de momentul chirurgiei cu viză oncologică.



Fig.2. Neoplasm de mezo- și infrastructură (aspecte preoperatorii și exemplificare inciziei) - Colectia Dr. Marian Stamate



Fig.3. Neoplasm de mezo- și infrastructură (aspect intraoperator) - Colectia Dr. Marian Stamate

Discuții și Concluzii

În literatura de specialitate se citează procente de supraviețuire globală la 5 ani de 40-64% și recidivă de 31%, pentru carcinomul scuamos. Pentru adenocarcinom procentul este de 80-82% și pentru carcinomul adenochistic de 63-70%. Unele studii însă raportează că nu există diferențe în durata vieții în funcție de tipul histologic.[1,4]

Pentru tumorile T1 și T2 supraviețuirea la 5 ani se ridică la 70% și chiar 83%. Majoritatea pacienților

se prezintă însă în stadii avansate, astfel încât literatura de specialitate raportează supraviețuire la 5 ani de 30-42% pentru pacienții cu tumori T3 și T4.[1,2,3,4].

Merită subliniat că neoplasmul de sinus maxilar a fost tratat diferit în diversele studii, intervenția chirurgicală, dozele de radioterapie și de citostatice reprezentând încă o controversă la nivel mondial. Cu toate acestea supraviețuirea la 5 ani și rata de recurență a bolii sunt la valori comparabile.

Gradul de invazie tumorală în momentul punerii diagnosticului și mai puțin strategia terapeutică aplicată dictează evoluția pacientului. ■

Bibliografie:

1. Snow JB, Ballenger JJ, et al – Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 16th Edition, Ed. BC Decker Inc, Hamilton, Ontario, 2003, pg. 547-825
2. Jham B.C., Mesquita R.A., Ferreira Aguiar M.C., Vieira do Carmo M.A. – A case of maxillary sinus carcinoma, Oral Oncology EXTRA (2006) 42, 157– 159;
3. Popović D., Milisavljević D. – Malignant tumors of the maxillary sinus. A ten-year experience, Medicine and Biology Vol.11, No 1, 2004, pp. 31 – 34.
4. Klem C. – Malignant Tumors of the Sinuses, <http://emedicine.medscape.com/article/847189-overview>;
5. National Cancer Institute: PDQ® Paranasal Sinus and Nasal Cavity Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/paranasalsinus/HealthProfessional>;
6. Gârbea Șt, et al – Patologie O.R.L., Ed II, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1980, pg. 166-171;
7. Deschler D, Day T, Sharma A, Kies M, Et al – Pocket guide to neck dissection classification and tnm staging of head and neck cancer – 3rd ed; Committee for Head and Neck Surgery and Oncology; American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery; Neck dissection classification committee; American Head and Neck Society, American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation, Inc., K. Thomas Robbins, MD; editor Third Edition 2008;
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Head and Neck Cancers, version 1.2011, <http://www.nccn.org>;
9. Bacalbașa A, et al – Tratamentul în O.R.L., Ed. MedicArt, București, 2007, pg.55-56;
10. Gârbea Șt, et al – Chirurgie O.R.L., Ed II, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1983, pg. 405-412;
11. Plinkert PK, Zenner HP. – Transfacial approach, craniofacial resection and midfacial degloving in surgery of malignant tumors of the anterior cranial base and adjacent paranasal sinuses. HNO. 1996 Apr;44(4):192-200;
12. Alberty J, Hermann W, Mueller C, Rudack C, Stoll W. – Aesthetic Outcome of Transfacial Sinus Surgery: The Patient's View. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132(11):1190-1195.

„Dintre pacienții mei, 1 din 5 are un început de boală parodontală”

DR. NICOLAE KRILOVICI

Am stat de vorbă cu dr. Nicolae Krilovici, medic stomatolog și specialist, în estetică dentară și parodontologie, colaborator al clinicii City Dent, despre una dintre cele mai frecvente afecțiuni dentare – paradontoza- și despre îmbunătățirea zâmbetului prin cele mai noi proceduri de cosmetică dentară.



GALENUS: De ce ați ales să studiați stomatologia și mai apoi să profesați în România?

Știm că, până în 2005, v-ați desfășurat activitatea în Dusseldorf...

Am ales să fac medicina pentru că tatăl meu a fost medic, iar decizia de a face stomatologia mi-a aparținut în totalitate. Acum, și după 20 de ani, fac această meserie din plăcere. În 2005, m-am întors definitiv în România și am fost hotărât să continui să fiu medic pentru că și aici am găsit mediu prielnic în care să pot exercita tot ceea ce am făcut acolo.

G: Ce presupune cosmetică dentară?

Din punct de vedere al pacientului, estetica dentară presupune tot ce se poate face medical pentru a îmbunătăți frumusețea dinților, ca aceștia să fie albi și frumoși. Pentru mine ca medic, estetica dentară este mult mai complexă pentru că, în afară de partea care „se vede”, este partea

medicală pe care eu sunt obișnuit să o fac la cel mai înalt nivel și care, pentru mine, este esențială deoarece îmi place ca tot ce fac să fie durabil. În general, când spunem „cosmetică dentară” ne referim la îmbunătățirea zâmbetului prin tratamente stomatologice și aici ne referim la fațete, coroane de diferite tipuri, albiri, obturații (plombe) fizionomice, ideal realizate sub microscop.

G: Ce ne puteți spune despre coroanele de zirconiu, în ce cazuri se apelează la această tehnică și ce avantaje oferă? Există și riscuri?

Coroanele de zirconiu sunt acele coroane care nu au metal, acesta fiind înlocuit de zirconiu peste care există ceramică. În general, pacienții apelează la coroanele de zirconiu pentru a le înlocui pe cele cu metal, pentru că s-a demonstrat că sunt durabile, sunt mult mai fizionomice, elimină gustul de metal dat de vechile coroane cu metal și ceramică peste. Nu în ultimul rând,

pacienții apelează la varianta cu zirconiu oriunde este nevoie, atât pentru dinții din față cât și pentru cei laterali. Există foarte multe cazuri în care gingia din jurul coroanelor cu metal și ceramică își schimbă culoarea și atunci pacienții îmi cer rezolvarea acestei situații pentru a însănătoși gingia și deci schimbarea coroanelor cu unele fără metal, respectiv zirconiu cu ceramică peste. Acestea sunt cazuri complexe, greu de rezolvat datorită gingiei bolnave, dar în care medicul și coroanele de zirconiu au rolul de a rezolva situația existentă.

G: Ce presupune aplicarea reușită a coroanelor de zirconiu, din postura medicului?

Haideți să spunem din postura mea... Cred că, pentru cel care privește persoana care și-a îmbunătățit zâmbetul, trebuie să nu fie nicio diferență, să nu iasă în evidență dantura, ceva care nu ar trebui să fie acolo, cum ar fi dinți prea mari, prea albi sau prea închiși. Sunt o mulțime de factori

externi, de tipul „arată foarte bine, ce o fi făcut?“, pentru mine, însă, reușita este ca din punct de vedere medical, să se lucreze la o coroană până sunt perfect mulțumit. În consecință, sunt foarte pretențios pentru că îmi doresc ca pacientul să beneficieze de ceea ce fac cât mai mult timp.

G: Ce alte tehnici noi în estetica dentară oferiți pacienților?

Tehnica de lucru este aceeași în cazul tratamentelor de estetică dentară, însă ceea ce este diferit cu adevărat față de alți medici este tipul de tratament folosit pentru a îmbunătăți un zâmbet și aici medicul are un rol foarte important în a oferi pacientului consultanța necesară în alegerea tipului de tratament care i se potrivește cel mai bine pentru ca rezultatul să fie maxim.

G: Care sunt serviciile de estetică dentară cele mai căutate de către clienți?

În general, pacienții mei mă întreabă ce li se potrivește pentru dantura lor, însă împreună cu ei iau deciziile viitorului tratament, pe baza unor simulări luăm deciziile finale și, în funcție de ceea ce dorim să schimbăm, abordăm tipul de tratament: albire, fațete, coroane etc.

G: Unde le recomandați medicilor stomatologi să se specializeze în estetică dentară?

Din câte știu, există cursuri în România pe diferite teme privind tratamentele stomatologice, însă eu, fiind obișnuit cu limba germană și cu ceea ce se face acolo, le prefer pe cele din Germania.

G: Care sunt factorii de risc în apariția parodontozei și cum poate fi prevenită?

În general, parodontoza este ereditară, însă alți factori declanșatori sunt: fumatul, coroanele vechi care accentuează retragerea gingiei și periajul incorect.

G: Sunt cu adevărat eficiente pastele de dinți care susțin că

G: Cât la sută dintre români au parodontoză și care este categoria cea mai expusă acestei afecțiuni? Se poate estima vârsta de apariție a parodontozei analizând starea sănătății dentare a unui pacient?

Nu am o cifră exactă pentru România, însă vă pot spune că, dintre pacienții mei, 1 din 5 are un început de boală parodontală. Nu există vârstă în apariția bolii parodontale, am întâlnit paciente care la 30 ani au o stare avansată de parodontoză, însă nu trebuie să dramatizăm pentru că există soluții de tratament.



previn apariția acestei afecțiuni?

Sunt eficiente după ce am ajuns la un rezultat satisfăcător de stopare a evoluției parodontozei, dar desigur, împreună cu o igienă optimă sunt bune și pentru prevenirea apariției ei.

G: Ce este de făcut în cazul în care parodontoza s-a instalat deja?

În primul rând, trebuie identificat acest lucru de către medicul specialist și apoi se recurge la soluții de tratament mai ușoare, precum detartraje/surfasaje, sau mai complexe, cum ar fi operații.

G: La final, vrem să vă întrebăm despre administrarea tratamentului cu fluor la copii, care a fost în vogă până nu de mult. Este eficient acest tratament pentru prevenirea apariției cariilor pe parcursul vieții? Există efecte adverse în cazul acestei terapii?

Cu siguranță, acest tratament trebuie făcut de către un medic specializat în tratamentele pentru copii (pedodont - medic pentru copii) sau de către pediatru. Administrat corect și în doze normale, acesta ofera viitorului

adult o dantură sănătoasă.

G: Ce oferă clinica City Dent special clienților săi?

Îmi place să spun „pacienților mei“, pentru că relația medic-pacient este una specială care trebuie să reprezinte încredere în primul rând. În cei 12 ani de existență, City Dent a încercat an de an să aducă noutăți în domeniu, în primul rând prin aparatura de ultimă generație recunoscută la nivel internațional. Însă nu s-a neglijat nicio secundă echipa care oferă tratamente stomatologice, de la cele simple până la cele complexe. Este foarte important să poți oferi unui pacient asistența unui chirurg în timpul tratamentului și deci, în consecință, să ai la dispoziție medici care să acopere toată gama de servicii stomatologice. City Dent are medici vizitatori din străinătate, care vin în România pentru pacienții noștri și suntem onorați ca de fiecare dată să punem la dispoziția lor cele mai recunoscute tratamente, ca de exemplu implanturi cotate în toată lumea ca fiind cele mai durabile, prin studiile existente.

Text: Bianca Bădescu



CONDUITA MEDICALĂ ÎN EPILEPSIE

Dr. GEORGE POPESCU-TISMANA- Medic primar neurolog;
Electroencefalografie Centrul Medical MEDICLASS

Rezumat:

Epilepsia este o reacție fiziologică a creierului la o agresiune patologică. Succesul în tratamentul și îmbunătățirea calității vieții pacientului depinde în mare măsură de precocitatea și acuratețea diagnosticului clinic și electroencefalografic al afecțiunii.

Tipul de medicație și dozajul se adaptează întotdeauna la forma clinică a bolii și la evoluția în timp a acesteia, urmărindu-se dispariția completă a simptomelor.

Persoanele de sex feminin care suferă de epilepsie pot rămâne însărcinate și pot naște copii sănătoși dacă respectă dozele prescrise de către specialist astfel încât să nu aibă crize în timpul sarcinii.

Tratamentul durează în medie 5 ani, iar dozele de medicamente sunt reduse treptat de către medic sub control clinic și electroencefalografic.

Abstract:

Epilepsy is a brain physiological reaction to a pathological aggression. Success in treatment and improved the life quality, largely depends on the precocity and accuracy of clinical diagnosis of the disease and of the electroencephalography.

The type of medication and dosage always must be adapted to the clinical presentation of the disease and its evolution in time, aiming to complete resolution of symptoms.

Females with epilepsy could become pregnant and born healthy children only by respecting the drug doses prescribed by specialists to not have attacks during pregnancy.

Treatment lasts about five years and drugs dosage must be reduced by the physician after clinical and electroencephalographic periodic control.

Epilepsia este o boală neurologică care modifică transmiterea semnalelor electrice în interiorul creierului. În cele mai multe cazuri, cauza este necunoscută, însă există și numeroase îmbolnăviri secundare-produse de boli organice (modificări metabolice, malformații ale creierului, traumatisme sau tumori etc).

Referitor la principalii factori favorizanți în apariția bolii, cauza genetică poate fi discutată mai ales la copiii care provin din părinți cu potențial genetic epileptogen: oligofreni, malformați general, traumatizați, alcoolici, diabetici sau pacienți cu malformații vasculare (angioame, anevrisme cerebrale etc).

Totuși, prevalența genetică este destul de scăzută.

Cele mai multe cazuri idiopatice și destul de frecvente sunt cele secundare.

Loviturile la cap sunt responsabile de multe cazuri de epilepsie.

Accidentele vasculare sau alte boli vasculare pot determina leziuni la nivelul creierului, care să declanșeze epilepsia.

Alți factori de risc sunt infecțiile cerebrale (meningita și encefalita) sau convulsii prelungite în copilărie netratate corespunzător.

Declanșarea epilepsiei poate avea loc în copilărie, dar ea poate apărea la orice vârstă.

Debutul epilepsiei poate fi datorat unui stimul nociv intern, a unui accident extern, unor leziuni medicale (cum ar fi accidentele vasculare cerebrale, tumorile) care "rănesc" creierul sau îl privează de aportul de oxigen, dar în cele mai multe cazuri epilepsia nu are cauză identificabilă (epilepsia idiopatică).

Cu cât debutul epilepsiei apare la un pacient mai în vârstă, cu atât mai mult ne gândim la o cauză organică în declanșarea bolii (accidente vasculare, tumori cerebrale, infecții cerebrale, etc).

Declanșarea epilepsiei poate avea loc în copilărie, dar poate apărea la orice vârstă.

Uneori, ea are o manifestare singulară (simptomatică), alteori crizele se repetă cu regularitate (epilepsia boală).

O criză de lungă durată (absență) poate să dureze uneori săptămâni întregi, timp în care uneori se produce și o dedublare a personalității pacientului.

Crizele epileptice se manifestă diferit, în funcție de vârsta bolnavului.

Simptomele sunt complet diferite la copiii în primii doi ani de viață, la copiii până la 10 ani, la adolescenți sau la adulți.

În general, o persoană cu boală epileptică tinde să facă același tip de criză de fiecare dată, astfel că simptomele sunt asemănătoare.

Există însă și pacienți care dezvoltă forme diferite de crize și au simptome diferite de la o criză la alta (crizele polimorfe).

În situația în care crizele rezultă din activitatea anormală a unei porțiuni a creierului, ele sunt numite crize parțiale sau de focar și se manifestă doar pe jumătate de corp. Crizele care implică tot creierul sunt numite crize generalizate.

Crizele parțiale simple nu duc la pierderea conștienței, dar pot afecta starea emoțională sau simțurile pacientului: văzul, mirosul, simțul tactil, gustul sau auzul.

Crizele parțiale complexe afectează conștiența, iar pacientul pierde contactul cu realitatea o anumită perioadă de timp (crize de absență temporală).

Ele se concretizează adesea și prin privire fixă, în gol, sau prin mișcări fără scop cum ar fi frecatul mâinilor, mișcări incontrolabile ale picioarelor, mișcări de masticăție, vocalizări sau înghițire "în sec".

Uneori pot apărea doar simple contracturi ale musculaturii feței ori mișcări tonice sau/și cronice (convulsii) ale membrelor superioare sau inferioare.

Crizele generalizate au, la rândul lor, mai multe forme:

- Crizele de absență (petit mal) apar adesea la copii și sunt caracterizate prin privire în gol, ieșirea din mediu și scurte întreruperi de conștiență, uneori însoțite de căzături.
- Crizele atone se manifestă prin căderi bruște din picioare.
- Crizele tonico-clonice (grand mal) sunt cele mai intense și se manifestă prin pierderea conștienței, contractura corpului și convulsii, uneori cu mușcarea limbii sau incontinență urinară sau de materii fecale.
- În crizele de epilepsie adversivă, ochii și fața sunt orientate într-o anumită direcție (de obicei spre partea în care este leziunea în creier), iar membrele din partea opusă se zbat.
- Pot fi întâlnite și crize succesive, una după alta, pe care le numim "status epilepticus" - o stare de epilepsie continuă, din care bolnavul nu mai iese și poate chiar deceda. Cauza o constituie faptul că apneea repetată (lipsa respirației) poate să ducă la slaba oxigenare a creierului.
- O criză de lungă durată (absență) durează uneori ore, zile sau săptămâni întregi, timp în care uneori se produce și o dedublare a personalității pacientului.

De obicei epilepsia modifică personalitatea bolnavului, iar grav este faptul că, uneori, acesta poate săvârși acte de agresiune, chiar și

crime pe care pacientul să nu știe că le-a înfăptuit.

Există criterii foarte clare de diagnostic în epilepsie.

Trebuie să fie corelate: anamneza amănunțită, simptomele pacientului, examinarea clinică și electroencefalograma.

Efectuarea electroencefalografiei este absolut obligatorie în stabilirea diagnosticului și urmărirea pacientului.

Aceasta se efectuează la intervale mai scurte la începutul bolii, iar apoi mai rar, în funcție de aspectul clinic și evolutiv al bolii.

Nu tratăm însă niciodată „electroencefalograma”, ci tratăm pacientul!

La copii, numai 5-10% din cazuri pot avea o cauză organică.

Trebuie să punem accent pe epilepsia petit mal, a copilului în primii ani de viață. Este o formă de epilepsie blajină, care în general dispăre de la sine, odată cu creșterea copilului.

Lipsa de somn este un factor de antrenare a crizelor, mai ales la copiii care folosesc în exces calculatorul.

Din păcate, mulți părinți o ignoră, interpretând-o ca pe o lipsă de atenție din partea copilului, deoarece criza este de scurtă durată, copilul nu cade și nu are convulsii.

Însă, dacă boala nu este tratată corespunzător, în timp poate să degenereze într-o epilepsie temporală sau una de tip grand mal.

Așadar, copilul trebuie observat și, la cea mai mică manifestare, chiar dacă pare normal („doar neatent”, „uituc”), se impune consultul medicului neurolog și examinarea electroencefalografică.

Există criterii foarte clare de diagnostic în epilepsie.

Pornind de la faptul că o criză epileptică este determinată de descărcarea anormală de impulsuri la nivelul neuronilor cerebrali, putem măsura activitatea electrică a creierului prin electroencefalograma și să corelăm rezultatele cu simptomatologia bolnavului.

În caz că se confirmă boala, tratamentul trebuie început după cea de-a doua criză, însă trebuie ales exact acel medicament care se potrivește cu forma clinică de epilepsie.



Cele mai frecvente complicații sunt legate de lovirea la cap în urma căderii sau înecului; o criză care determină pierderea conștienței poate fi periculoasă dacă bolnavul se află la volan sau lucrează la înălțime în acel moment.

De altfel, pacienții diagnosticați cu epilepsie nu au voie să conducă vehicule și nici să-și desfășoare activitatea profesională la locuri de muncă unde ar pune în pericol viața lor și a colegilor.

Este foarte important să îi descrie medicului tipul de criză și modul de manifestare al bolii deoarece tratamentul în epilepsie este complet diferit de la o formă la alta.

Bolnavii trebuie să ia medicația prescrisă de medic în mod corect și să nu își modifice singuri dozajele.

Medicamentele administrate pentru controlul crizelor pot să cauzeze amețeli, ceea ce afectează capacitatea bolnavilor de a conduce vehicule.

Se recomandă ca pacientul epileptic să își tina un "jurnal" al crizelor epileptice, să poarte asupra lor un bilet care specifică boala, persoanele de contact în caz de urgență, dar și un medicament antiepileptic în buzunar (cu instrucțiunile de utilizare la vedere).

În cazul crizelor cu "absență" bolnavii sau aparținătorii acestora pot obține detalii de la persoanele din anturaj care au observat criza (familie, prieteni, colegi de serviciu)

– iar acestea să poată reține toate amănunțele (ora la care a intervenit criza, tipul ei și cât timp a durat.

Orice circumstanțe favorizante ale apariției crizei (cum ar fi stresul crescut sau alte evenimente), îl pot ajuta pe medic să înțeleagă mai bine afecțiunea și să ajusteze corespunzător tratamentul.

Tratamentul trebuie administrat în medie încă 5 ani după momentul în care pacientul nu mai face crize, cu posibilitatea de a înjumătăți dozele la mijlocul perioadei de tratament, sub control periodic clinic și electroencefalografic.

Majoritatea femeilor care suferă de epilepsie pot rămâne însărcinate și pot naște copii sănătoși dar, de regulă,

trebuie să le fie ajustată medicația și să fie urmărite de medicul neurolog pe tot parcursul sarcinii.

Ca și în cazul altor boli cronice, este importantă menținerea unei bune stări generale de sănătate, a unui program de viață și lucru echilibrat.

Important de menționat este faptul că, la pacienții cu epilepsie, trebuie evitate: efortul fizic epuizant, lucrul la înălțime, ascensiunile, sevrul de somn, expunerea la soare și căldura mare.

Privarea de somn este un factor care favorizează apariția crizelor.

Părinții nu trebuie să lase copii să se culce mai târziu de ora 23 și să nu stea prea mult în fața televizorului sau a calculatorului.

Dieta alimentară trebuie să fie echilibrată, fără excese, fără bauturi cu conținut de cofeină, fără produse din ciocolată-care sunt excitante pentru sistemul nervos.

Sunt indicate exercițiile fizice moderate (plimbările în aer liber-preferabil însoțiți) și eliminarea stresului.

Consumul de alcool în exces poate declanșa sau agrava crizele și de aceea acesta trebuie exclus complet.

Epilepsia nu este o fatalitate. Dacă își înțeleg boala, epilepticii o pot suporta mult mai ușor.

Depistată precoce, urmărită regulat și sub un tratament adecvat, boala poate fi ținută sub control și chiar vindecată. ■

Bibliografie:

1. -Beaussart M. -1972 "Bening epilepsy of childhood with Rolandic (centrotemporal paroxysmal foci: a clinical entiry."
2. Study of 221 cases. Epilepsia 13: 795-811
3. -Bishop D V M. - 1985 "Age of onset and outcome in acquired aphasia with convulsive disorder (Landau – Kleppfner syndrome)"
4. Developmental Medicine and Child Neurology 27: 705-712
5. -Brett E M. "The Prognosis of seizures in the first three years of life"
6. In William D(ed) Modern trends in neurology , 6 th edn.Butterworth, London
7. -Gupta A. K.; Jeavons P.M.- 1985 "Complex partial seizures : EEG foci and reponse to carbamazepine and sodium valporate."
8. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 48: 1010-1014
9. -Heijbel J; Blom S. ; Rasmuson M- 1975 "Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci : a genetic study."
10. Epilepsia 16: 285-293
11. -Hallowach J.; Thurston D. L.; Larry J.- 1958 "Jacksonian seizures in infancy and childhood." Journal of Pediatrics 52 :670-686

Principii de diagnostic și management în diabetul zaharat gestațional

C. Ionescu Tîrgoviște, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice "N.C. Paulescu"

Definiție:

De peste 15 ani, diabetul zaharat gestațional (Diabetul Gestațional - DG) a fost definit de Organizația Mondială a Sănătății (WHO) și Asociația de Diabet din SUA (American Diabetes Association - ADA) ca reprezentând orice formă de hiperglicemie/toleranță alterată la glucoză care a fost recunoscută și diagnosticată în timpul sarcinii [1]. Deși în multe cazuri alterarea metabolismului glucidic dispare sau se atenuează după naștere, această definiție se aplică indiferent dacă tulburările glicemice persistau sau nu după naștere, și nu excludea posibilitatea ca aceste tulburări să fie preexistente sarcinii sau să fi debutat deodată cu sarcina. Această definiție a fost ușor de utilizat și a permis diagnosticul și clasificarea DG.

În ultimii ani am asistat pe plan mondial la o adevărată "epidemie" de obezitate și diabet zaharat de tip 2 (DZ tip 2), consecința directă a obezității. Ca o consecință directă a crescut considerabil și numărul femeilor de vârstă fertilă cu DZ tip 2 preexistent sarcinii precum și al femeilor însărcinate cu DZ tip 2 preexistent sarcinii dar încă nediagnosticat [2]. De aceea, au apărut numeroase propuneri pentru redefinirea DG precum și a criteriilor de diagnosticare a acestora [3-5]. Ca urmare, din anul 2013, în cadrul ghidului standard al ADA pentru îngrijirea diabetului zaharat, DG este definit ca fiind diabetul apărut în timpul sarcinii, care nu este clar diagnosticat anterior ca diabet zaharat [6]. În cadrul acestui ghid se concluzionează că DG este acela care debutează după săptămâna 24-28 de sarcină și care se diagnostichează prin prezența unei singure valori patologice a glicemiei în cursul Testului de Toleranță la Glucoză Oral (TTGO). Testul este efectuat între săptămânile 24-28 de sarcină cu 75 g de glucoză, nemaifiind necesare cel puțin 2 glicemii patologice, cum se considera anterior [5,6].

Cauze de apariție:

Sarcina normală este descrisă ca fiind un eveniment diabetogen caracterizat printr-un fenomen fiziologic de insulinorezistență, manifestat în special începând cu trimestrul 3 de sarcină (după săptămâna 24-28). Cauza insulinorezistenței din cursul sarcinii este reprezentată de secreția în cantități din ce în ce mai mari a hormonilor placentari (estrogen, progesteron, cortizol, somatotropină corionică umană, hormon lactogen placentar) care au rolul de a asigura dezvoltarea normală a fătului. Insulinorezistența atrage după sine o creștere compensatorie a secreției de insulină din celulele beta pancreatice. De cele mai multe ori, acestea pot compensa cererea crescută de insulină a organismului prin insulinosecreție crescută și astfel pot asigura menținerea normoglicemiei [7].

La gravidele care vor dezvolta DG există însă un defect genetic moștenit al celulelor beta pancreatice. Datorită acestui defect, celulele beta nu își pot crește suficient de mult insulinosecreția pentru a compensa gradul crescut de insulinorezistență asociată sarcinii. În mod asemănător cu diabetul zaharat de tip 2, deficitul funcțional al celulelor beta pancreatice este multifactorial și poligenic. De altfel, mulți cercetători susțin că DG reprezintă de fapt doar o altă față a DZ tip 2, acesta fiind demascat la gravide de prezența insulinorezistenței crescute. La gravidele care vor dezvolta DG, alterarea funcționării celulelor beta pancreatice duce inițial la o creștere a depozitelor adipoase ectopice, în special în celulele hepatice, celulele musculare și chiar și în interiorul celulelor beta pancreatice [8]. Aceasta are drept consecință scăderea

suplimentară a sensibilității la insulină [8]. Insulinorezistența este mai marcată în trimestrul III de sarcină, acesta fiind și motivul pentru care se recomandă ca screeningul pentru DG să fie făcut în această perioadă a sarcinii.

Dacă factorul ereditar/genetic joacă un rol important în patogenia acestei forme de diabet, nu este mai puțin adevărat că anumiți factori de mediu dobândiți (în special prezența obezității și stilul de viață nesănătos) vor contribui în mare măsură la apariția bolii. Dintre factorii de risc pentru apariția DG amintim [3,6,9]: istoricul familial de obezitate sau diabet zaharat; vârsta mai mare de 35 de ani (datorită scăderii fiziologice a rezervei funcționale beta pancreatice odată cu vârsta); prezența excesului ponderal sau a obezității (care duc la creșterea suplimentară a insulinorezistenței); antecedentele de toleranță alterată la glucoză sau diabet gestațional la sarcinile anterioare; antecedentele obstetricale de naștere a unor feți macrozomi (poate indica prezența DG la sarcinile anterioare); excesul de





lichid amniotic (poate indica instalarea hiperglicemiei la mamă); prezența sindromului de ovare polichistice (se asociază cu insulinorezistență și obezitate); fumatul (poate contribui la creșterea insulinorezistenței); creșterea ponderală excesivă în timpul sarcinii; sedentarismul; și dieta bogată în alimente hipercalorice, cu exces de glucide și lipide și deficit de fibre alimentare.

Consecințe ale diabetului zaharat gestațional:

Femeile cu DG netratat au risc crescut de apariție a unor complicații obstetricale, incluzând macrosomia fetală, hidramniosul, nașterea prematură, pierderea sarcinii, hipertensiune arterială, preeclampsie, eclampsie etc. În plus, copiii proveniți din mame diagnosticate cu DG au șanse sporite de apariție a unor complicații precoce precum macrosomia fetală, distocie de umăr, leziuni ale plexului brahial, sindrom de detresă respiratorie, hipoglicemie neonatală și mortalitate perinatală crescută. De asemenea, hiperglicemia din trimestrul III de sarcină se poate asocia cu hipoglicemia, hiperbilirubinemia și hipocalcemia neonatală [7,10,11]. În plus, copiii născuți de mame cu istoric de DG prezintă riscul instalării unor complicații pe termen lung, incluzând riscul crescut ca pe termen lung să dezvolte, la rândul lor, obezitate și diabet zaharat tip 2 [6]. S-a arătat că până și creșteri ușoare ale glicemiei materne pot duce la creșterea riscului pentru macrosomia fetală și consecințele acesteia menționate mai sus.

De asemenea, femeile cu istoric de DG prezintă un risc semnificativ crescut ca pe termen lung să dezvolte afecțiuni metabolice definitive. Astfel, există un risc de 50-70 % de apariție a diabetului zaharat de tip 2 în următorii 5 - 10 ani după naștere la gravidele care în timpul sarcinii au fost diagnosticate cu DG [6,9].

Screening și diagnostic în diabetul gestațional

În anul 2013, ADA a stabilit ca screeningul pentru diabet zaharat tip 2 să se facă la primul consult obstetrical din cursul sarcinii la toate femeile care au factori de risc pentru diabet zaharat [6]. Lista acestora a fost prezentată în paragraful anterior. Acesta se face conform metodelor standard valabile pentru populația generală în afara sarcinii și cuprind determinarea glicemiei a jeun, a hemoglobinei glicate sau efectuarea testului de toleranță la glucoză cu 75 g. Dacă femeile întrunesc criteriile standard de diabet zaharat, se va pune diagnosticul de diabet zaharat tip 2 preexistent sarcinii. În acest caz, diabetul nu va fi considerat ca fiind diabet zaharat gestațional.

În plus, s-a recomandat ca toate gravidele nediagnosticate cu diabet zaharat înaintea sarcinii (sau la primul consult prenatal efectuat înaintea trimestrului 3 de sarcină) să efectueze între săptămâna 24-28 de sarcină un test de toleranță la glucoză standard cu 75 g. Testul se face dimineața pe nemâncate (după o perioadă de cel puțin 8 ore de post alimentar și în absența unor factori stresanți majori) folosind 75 g de glucoză pulvis. Glicemia plasmatică va fi determinată înaintea administrării glucozei (a jeun), la o oră și respectiv la 2 ore după administrarea glucozei. Diagnosticul de diabet gestațional se va pune în situația în care oricare dintre cele trei determinări are o valoare anormală, folosind următoarele valori limită:

- a jeun >92mg/dl (5,1mmol/l)
- 1 oră >180mg/dl (10,0mmol/l)
- 2 ore >153mg/dl (8,5mmol/l)

În anumite cazuri, pe parcursul sarcinii dar înainte de vârsta de 24 de săptămâni de gestație, femeile gravide pot prezenta semne clinice patente de hiperglicemie (poliurie, polidipsie), glicozurie, infecții de tract urinar, candidoze vulvovaginale. La acestea se recomandă determinarea de urgență a glicemiei, de preferat a jeun, dar posibil și în orice alt moment al zilei. Depistarea unor valorilor glicemice a jeun >126mg/dl sau oricând în timpul zilei >200mg/dl și pune diagnosticul de diabet zaharat și

face inutilă efectuarea TTGO cu 75 g ca la gravidele asimptomatice. [6].

Managementul diabetului zaharat gestațional

Diagnosticarea DG și măsurile terapeutice ce urmăresc atingerea unor ținte glicemice stricte sunt importante, deoarece valorile glicemice crescute peste normal pot avea, după cum am arătat, consecințe nefavorabile atât pentru mamă cât și pentru făt. În ceea ce privește țintele de glicemie ce trebuie urmărite în timpul sarcinii, acestea sunt sub 95 mg/dL a jeun, sub 140 mg/dL la 1 oră postprandial și sub 120 mg/dL la 2 h postprandial [3]. Determinarea glicemiei se face prin automonitorizare glicemică la domiciliu cu ajutorul aparatelor portabile – glucometre. Accentul este pus în mod deosebit pe această automonitorizare la domiciliu deoarece HbA1c nu este un marker fidel al controlului metabolic la femeia gravidă (datorită prezenței „anemiei” de sarcină care scade validitatea acestui test la gravide).

În ceea ce privește managementul diabetului zaharat în timpul sarcinii, acesta se referă la un întreg sistem de măsuri de îngrijire individualizate, pornind de la măsuri de prevenție a lui și continuând cu menținerea țăintelor glicemice pe tot parcursul sarcinii iar apoi cu măsuri de prevenție a reapariției lui, cu ocazia unei noi sarcini sau prevenția instalării diabetului zaharat definitiv. Tratamentul DG se bazează pe măsurile de optimizare a stilului de viață (incluzând intervenția medicală nutrițională – măsurile dietetice și promovarea activității fizice în limitele toleranței la efort din timpul sarcinii) și, la nevoie, folosirea insulinei. Deocamdată nici un preparat antidiabetic oral nu a primit indicație fermă de utilizare în sarcină în ciuda unor date promițătoare în cazul metforminului.

Intervenția nutrițională contribuie la obținerea și menținerea în țintă a valorilor glicemice, precum și la asigurarea unui câștig ponderal optim în sarcină. Dieta va trebui individualizată și bazată pe principiile unei alimentații sănătoase, cu scopul de a obține un echilibru caloric și nutrițional simultan cu evitarea cetozei materne și asigurarea micro- și macronutrienților adecvați necesari creșterii și dezvoltării fetale normale [6,7,9]. În cazul femeilor gravide obeze diagnosticate cu DG, o restricție cu 30% a necesarului caloric poate reprezenta o soluție pentru

atingerea echilibrului glicemic, restricție ce nu determină o creștere a acizilor grași liberi și /sau inducerea cetozei materne [6,7,9].

Exercițiul fizic a fost desemnat de către Colegiul American al Obstetricienilor și al Ginecologilor și ADA ca formă de terapie adjuvantă în managementul DG [6,7,9]. Activitatea fizică regulată aduce multiple beneficii printre care: reduce insulinorezistența, crește insulinosensibilitatea, crește captarea celulară de glucoză, reduce câștigul ponderal, scade creșterile glicemice postprandiale, scade necesarul de insulină ducând la reducerea dozei zilnice totale de insulină (la gravidele aflate deja în tratament insulinic) sau poate întârzia instituirea tratamentului cu insulină la celelalte. Se recomandă în general un minimum de 30 minute/zi de exercițiu fizic de intensitate moderată, dar în limita toleranței individuale, cel puțin 5 zile pe săptămână [6,7,9]. Tipul de efort fizic preferat este cel aerob de duranță (mers pe jos, înot, bicicletă) dar va fi stabilit numai cu avizul medicului obstetrician în funcție de particularitățile evolutive ale sarcinii.

Tratamentul medicamentos al DG. În cazul în care metodele de optimizare a stilului de viață nu pot duce singure la atingerea țintelor glicemice, este necesară asocierea tratamentului medicamentos. Deocamdată, singurul tratament care are indicație fermă de folosire în sarcină este cel cu insulină. Pot fi folosite preparatele de insulină umană de tipul Insulină Rapidă (Regular), Insulină NPH. De asemenea pot fi folosiți unii dintre analogii de insulină, fie cu acțiune rapidă (insulina aspart, insulina lispro) sau cu acțiune lentă (insulina detemir) [6]. Schema de insulinoterapie va fi fixată doar de către medicul diabetolog în funcție de particularitățile profilului glicemic al fiecărei gravide cu DG (depășirea țintelor preprandiale, postprandiale sau a amândorura). În ceea ce privește tratamentul cu antidiabetice orale, deocamdată niciun astfel de preparat nu are aprobare și indicație fermă de folosire în sarcină (lipsesc încă studiile care să valideze), deși există date concludente privind posibilul efect benefic al tratamentului cu metformin [12] ca agent de ameliorare a insulinorezistenței specifice DG.

Nașterea

Nu au fost identificate dovezi clare care să impună momentul optim

al nașterii, astfel încât data nașterii trebuie stabilită pentru fiecare caz în parte. Acest lucru ar trebui realizat prin cooperarea întregii echipe de îngrijire a gravidei cu DG care trebuie să cuprindă: medicul de familie, medicul diabetolog, medicul obstetrician, medicul anestezist precum și neonatologul. Nașterea ar trebui să se desfășoare pe cale naturală și la termen, dacă nu există riscuri obstetricale sau metabolice, dacă diabetul zaharat este echilibrat și sarcina evoluează normal, fără semne de suferință fetală [6,7,9]. Nu se recomandă de rutină operație cezariană ca și practică curentă dar aceasta poate fi necesară în următoarele situații: starea generală a mamei afectată, dezechilibru glicemic greu controlabil, HTA severă, preeclampsie, hidramnios important,

istoric de mortalitate fetală, suferință fetală, macrosomie severă [6,7,9].

În timpul nașterii, valorile glicemice trebuie menținute între 70-126 mg/dl. În cazul în care este necesară, intervenția cezariană se va programa dimineața. Nu se va administra tratamentul antidiabetic dimineața și se va monitoriza glicemia din oră în oră cu adaptarea permanentă a tratamentului insulinic/perfuzabil în funcție de glicemii.

Post-partum, femeia cu DG trebuie urmărită pentru a monitoriza evoluția metabolică. Astfel, se va face un screening al persistenței DZ prin efectuarea TTGO cu 75 de g glucoză între 6-12 săptămâni după naștere. În plus, femeile cu istoric de DG ar trebui monitorizate pentru eventuala apariție a tulburărilor de glicoreglare cel puțin la fiecare 3 ani [6]. ■

Bibliografie:

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-1197.
2. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 2008; 31:899-904
3. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(2):S251-60
4. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33:676-682.
5. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, et al. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med*. 2011;28(9):1074-7
6. ADA Standards of Medical Care in Diabetes - 2013. *Diabetes Care* 2013;36(1):S11-66
7. Kim C, Ferrara A. *Gestational Diabetes During and After Pregnancy*, Springer-Verlag London Limited 2010.
8. Forbes S, Godsland IF, Taylor-Robinson S et al. A history of previous gestational diabetes mellitus is associated with adverse changes in insulin secretion and VLDL metabolism independently of increased intrahepatocellular lipid. *Diabetologia*. 2013;56(9):2021-33.
9. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(1):S103-5
10. Sperling MA, Menon RK. Infant of the diabetic mother. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1994;5:372-6
11. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, et al; Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia*. 2011;54(7):1670-5.
12. Feig DS, Moses RG. Metformin therapy during pregnancy: good for the goose and good for the gosling too? *Diabetes Care*. 2011 34(10):2329-30.

RETINOFORT

PENTRU TINEREȚEA VASELOR TALE

*Dr. Loreta Guja, Medic Specialist Endocrinolog
Lotus Medical Center, București*

În ultimele decenii, stresul oxidativ a devenit un subiect de mare interes pentru diferitele specialități medicale. Stresul oxidativ determină o dereglare majoră a metabolismului și funcțiilor celulare. În acest context din ce în ce mai multe dovezi arată că stresul oxidativ este asociat cu apariția diabetului, obezității, cancerului, bolilor cardiovasculare, neurodegenerative și a îmbătrânirii premature în general. Date experimentale dar și studii la om au arătat că stresul oxidativ reprezintă „calea finală comună” prin care factorii de risc pentru diferite boli cronice își exercită efectele negative.

Sunt mai sensibile: celulele endoteliale (care tapetează la interior vasele de sânge), celulele din pancreas care produc insulină, celulele nervoase și celulele retiniene, stresul oxidativ fiind în mod particular implicat în apariția complicațiilor cronice ale diabetului zaharat: retinopatia, neuropatia și nefropatia diabetică.

Pentru prevenirea afectării vasculare datorată stresului oxidativ, în mod particular vaselor retiniene, a fost creat produsul RETINOFORT pe baza mai multor plante indigene cu multiple proprietăți antioxidante :

1) Afینul: Foarte bogat în tanin, flavonoide, săruri de mangan și crom. Are efect antioxidant, hipoglicemiant, protector capilar, crește acuitatea vizuală.

2) Coacăzul negru: conține antocianozide, flavone, tanin, vitamina C (10-15%), pectine și minerale. Are efect protector venos și capilar, antiinflamator și antioxidant.

3) Măceșul: Bogat în vitamina C, provitamina A, vitaminele B1, B2, PP, K, P, taninuri. Are efect antioxidant, vasoprotector și tonic asupra organismului.

4) Dud alb: folosit de sute de ani în tratamentul diabetului zaharat datorită compușilor săi care scad glicemia. Recent, împreună cu cercetătorii de la Institutul De Biologie și Patologie Celulară “Nicolae Simionescu” din București, am efectuat un studiu referitor la efectele extractului de dud asupra celulelor endoteliale. Rezultatele studiului (publicat în renumita revistă *Fitotherapy Research* din Marea Britanie) arată că are efect protector pe celulele endoteliale prin diminuarea stresului oxidativ, menținând troficitatea vaselor sanguine.

5) Ardei iute: Conține alcaloizi (în special capsaicină), carotenoide, capsantină și capsorubină, uleiuri volatile, vitamine C, A, B1, B2, PP, și flavone. Are efect antiinflamator și antioxidant.

Bogat în vitamina A, are efect benefic asupra retinei.

RETINOFORT a fost conceput după o formulă a Acad. Prof. Dr. Constantin Ionescu-Tîrgoviște, fiind produs de Plantavorel, o companie de produse farmaceutice cu o îndelungată tradiție în domeniu.

Bogat în antociani, flavone, flavonoizi, carotenoizi, rutozide, acid retinoic, vitamine C și B și numeroase

oligominerale, produsul are o puternică acțiune antioxidantă, contribuind la prevenirea complicațiilor legate de bolile cronice degenerative precum diabet, obezitate, cancer, boli cardiovasculare precum și a îmbătrânirii premature în general. Are un efect pozitiv asupra vaselor de sânge, nutriției nervilor, ficatului și aparatului beta celular pancreatic care secretă insulina.

La pacienții diabetici, RETINOFORT are un rol de prevenire în primul rand a retinopatiei diabetice precum și a complicațiilor vasculare cardiace sau cerebrale. De asemenea, datorită efectului hipoglicemiant al afinului și dudului, ajută la un mai bun control glicemic.

RETINOFORT poate fi luat pentru prevenirea îmbătrânirii precoce, mai ales la fumători. ■



Bibliografie:

1. Acta Diabetologica Română 20:112-118, 1994
2. Memorator de Fitoterapie, Ediția I/2012, Profesor Doctor Dumitru Dobrescu
3. Pîrvulescu MM, Gan AM, Stan D, Simion V, Călin D, Butoi E, Ionescu Tîrgoviște C, Măndruțeanu I. Curcumin and a Morus alba Extract Reduce ProInflammatory Effects of Resistin in Human Endothelial Cells. *Phytotherapy Research* 25: 1737–1742, 2011.

RELAȚIA DINTRE OXIDUL NITRIC ȘI FIBRINOGEN LA PACIENȚII SENESCENTI CU ATEROSCLEROZĂ CAROTIDIANĂ

*Biochim. pr., cerc.șt.III, Simona Opreș
Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie "Ana Aslan", București*

REZUMAT:

Oxidul nitric (NO) este implicat în patogeniza aterosclerozei prin multiple mecanisme, iar fibrinogenul este un factor de risc independent cardiovascular. S-au luat în studiu pacienți senescenti (65-84 ani) cu ateroscleroză carotidiană (ATS): un lot ATS1 și un lot ATS2 cu grad de stenoză avansată (70-90%) vs control. Datele noastre au evidențiat pentru fibrinogen o creștere semnificativă statistic la ATS1 vs C (523.3 vs 360.89 ; $p < 0.001$). Ecuațiile de regresie liniară au arătat o corelație puternică între nivelurile de fibrinogen și aria ateroamelor la lotul ATS2 ($p < 0.05$). Între NO și fibrinogen din analiza de regresie reiese la lotul ATS1 o corelație puternică, inversă ($p < 0.05$). Din punct de vedere al ariei totale de ateroame se observă o creștere înalt semnificativă la ATS1 față de ATS2 ($p < 0.005$). Rezultatele studiului sugerează că posibilele alterări ale nivelurilor plasmatic de NO cât și fibrinogen sunt asociate cu ateroscleroza. Fibrinogenul ca marker pentru procesele cronice inflamatorii ce reflectă atherogeneza ar putea juca un rol activ în dezvoltarea și progresia leziunilor aterosclerotice.

ABSTRACT:

Nitric oxide (NO) is implicated in the pathogenesis of atherosclerosis by varied mechanisms and fibrinogen is a cardiovascular independent risk factor. We have studied senescent patients (65-84 years) with carotidian atherosclerosis (ATS): ATS1 and ATS2-with advanced stenosis (70-90%) vs control. Our data revealed a statistically significant increase in fibrinogen to ATS1 vs. C (523.3 vs 360.89, $p < 0.001$). Linear regression equations showed a strong correlation between levels of fibrinogen and the ATS2 atheroma area ($p < 0.05$). Between NO and fibrinogen there is a strong negative correlation ATS1 ($p < 0.05$). From the point of view of the total atheroma area there is a highly significant increase in ATS1 to ATS2 ($p < 0.005$). Study results suggest that the possible alterations of plasma levels of NO and fibrinogen are associated with atherosclerosis. Fibrinogen as a marker for chronic inflammatory processes that reflect atherogenesis could play an active role in the development and progression of atheromatous lesions.

INTRODUCERE

Procesul de ateroscleroză este multifactorial și este pe deplin acceptat astăzi rolul important al stresului oxidativ în promovarea și dezvoltarea plăcilor aterosclerotice [1]. Dintre radicalii liberi, oxidul nitric (NO) este factorul-cheie de relaxare endotelială care joacă un rol important în menținerea reactivității și tonusului vascular [2]. Disfuncția endotelială și diminuarea bioactivității NO ar putea fi importante în inițierea, progresia și expresia clinică a aterosclerozei (ATS).

Natura disfuncției endoteliale legată de îmbătrânire poate implica mecanisme ca: intensificarea epuizării totale a NO datorată sporirii producerii de superoxid, alterarea sistemelor defensive antioxidante și/sau creșterii leziunilor oxidative [3], scăderea biodisponibilității L-Arg [4] sau schimbările în activitatea sau expresia eNOS [5]. În îmbătrânire, creșterea expresiei eNOS poate, de asemenea, reflecta scăderea cAMP asociată îmbătrânirii, o nucleotidă care poate supresa expresia genică a eNOS [6].

Concentrațiile crescute de fibrinogen în obezitate, diabet și bolile cardiovasculare au condus la ideea că fibrinogenul este un factor de risc independent [7] pentru creșterea morbidității cardiovasculare și mortalității acestor boli, care ar trebui adăugat la profilul factorilor de risc cardiovasculari. De asemenea, o creștere legată de vârstă a fibrinogenului a fost raportată în numeroase studii epidemiologice [8].

În aceste condiții, ne-am propus să studiem la pacienții cu ATS carotidiană modificările care apar în patologie ale nivelurilor plasmatic de NO și fibrinogen odată cu îmbătrânirea, precum și corelațiile dintre acestea.

SELECȚIA PACIENȚILOR ȘI PRELUCRAREA PROBELOR

S-au luat în studiu 2 loturi cu ateroscleroză carotidiană ATS1 (n=15) și lot ATS2 de pacienți

(n=12) cu grad de stenoză avansată (70-90%) vs control.

Subiecții au fost selectați din I.N.G.G. "Ana Aslan" și Institutul Clinic Fundeni (Secția de Cardiologie). Pacienții (exclus cei cu diabet zaharat, afecțiuni inflamatorii acute și cronice, boli neoplazice) cu leziuni semnificative de ateroscleroză, evidențiată prin Doppler carotidian (considerate ateroame cu suprafața totală minimum 6 mm²), au fost comparați cu subiecți control. Determinarea fibrinogenului s-a realizat cu un coagulometru optic, utilizând metoda Clauss. Probele de plasmă au fost diluate cu tampon de reacție, ultrafiltrate și concentrația plasmatică de NO s-a determinat prin detecție spectrofotometrică la 540 nm.

REZULTATE

Din tabelul 1 se observă pentru nivelurile plasmatiche NO o creștere nesemnificativă pentru toate loturile cu ATS vs control. Datele obținute în experiment par să contrazică mecanismul patofiziologic de reducere a bioactivității NO în disfuncția endotelială. Aceasta se poate explica prin faptul că nu doar cantitatea, dar și sursa NO este importantă în acțiunea biologică. Producția totală de NO poate fi crescută - arată de altfel și de alți autori [9] - în ateroscleroză, deoarece NO nu este produs doar de eNOS, dar și de nNOS și mai ales de iNOS în macrofage și alte tipuri de celule din placa ateromatoasă.

TAB1. Parametri studiați la loturile ATS vs control

Valorile sunt prezentate ca medii±D.S. p^{**}<0.001 vs C, p⁺<0.05 vs ATS2, p[†]<0.005 vs ATS2

Datele noastre relevă pentru fibrinogen o creștere semnificativă statistic la ATS1 vs C (523.3 vs 360.89; p<0.001). Asocierea dintre nivelurile crescute de fibrinogen

și ATS observate în studiul prezent este în acord cu alte studii [10]. Alții [11] au relevat o asociere pozitivă a nivelurilor ridicate de fibrinogen cu aria ateroamelor. Analiza de regresie a datelor noastre a arătat de asemenea o corelație puternică (Fig.1) între nivelurile de fibrinogen și aria ateroamelor la lotul ATS2 (p<0.05).

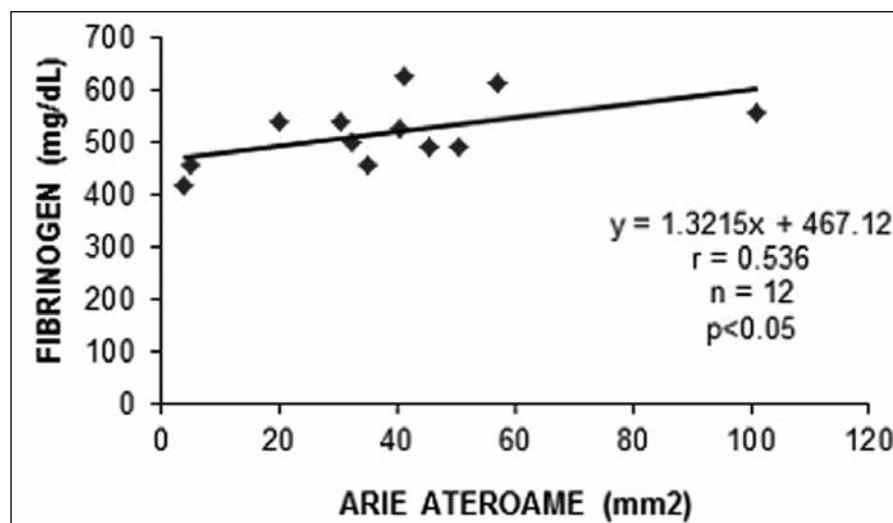


Fig.1 Corelația dintre nivelurile plasmatiche de fibrinogen și aria totală a ateroamelor la lotul ATS2

y = ecuația de regresie liniară ; r = coeficientul de corelație

Tot din analiza de regresie reiese la lotul ATS1 (Fig. 2) o corelație puternică, inversă între NO și fibrinogen (p<0.05).

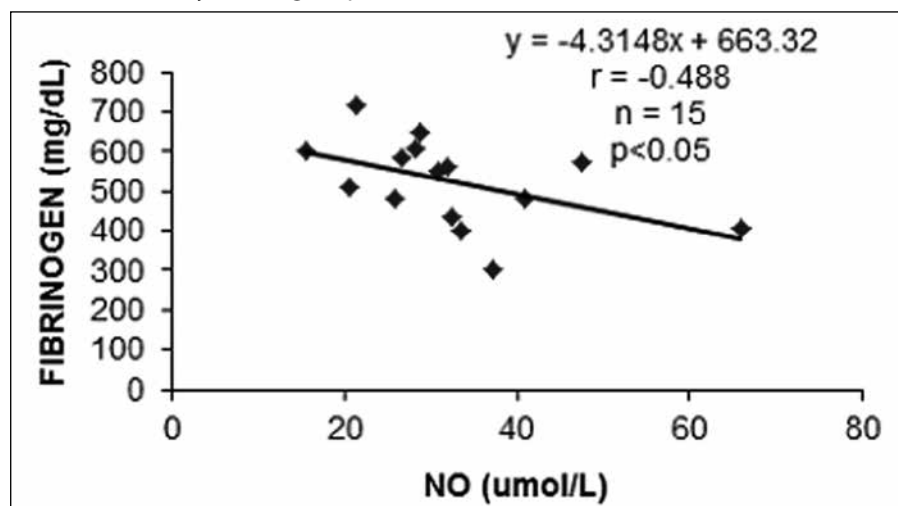


Fig.2 Corelația dintre nivelurile plasmatiche de fibrinogen și NO la lotul ATS1

y = ecuația de regresie liniară; r = coeficientul de corelație

Din punct de vedere al ariei totale de ateroame, se observă o creștere înalt semnificativă la ATS1

față de ATS2 (p<0.005). Aceasta subliniază importanța unor examene timpurii pentru a observa din timp apariția bolii și luarea unor măsuri profilactice înainte de instalarea și progresia ATS.

Rezultatele studiului sugerează că posibilele alterări ale nivelurilor plasmatiche de NO cât și de fibrino-

gen sunt asociate cu ATS, dar sunt necesare studii amănunțite pentru a evalua mecanismele și interacțiunile dintre acestea ce duc la schimbările biochimice în această boală. De asemenea, rămâne de stabilit de ce producția fiziologică normală de NO poate preveni formarea ateroamelor iar supraproducția după

TABEL 1

	LOTUL ATS 1	LOTUL C	LOTUL ATS 2
FIBRINOGEN (mg/dL)	523.33±108.57 ^{**}	360.89±101.08	517.91±63.09
NO (μmol/L)	32.44±486.64 ⁺	28.68±11.33	44.07±15.32
NR. PLĂCI	2.4±1.05	neevidențiată	2.91±1.16
ARIE TOTALĂ ATEROAME (mm ²)	14.33±13.44 [†]	neevidențiat	38.43±25.6



inducerea iNOS este vătămătoare. Dacă fibrinogenul este acceptat ca factor de risc independent și marker pentru procesele cronice inflamatorii ce reflectă aterogeneza, ar fi de mare importanță de știut ce factori influențează nivelurile acestuia. ■

BIBLIOGRAFIE

1. Mimić-Oka J, Simić DV, Simić TP. Free radicals in cardiovascular diseases. Facta universitatis Series: Medicine and Biology, 1999, 6, 11-22.
2. Verma S, Anderson TJ. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. Cardiol Rev, 2001, 9, 250-252.
3. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91, 10771-10778.
4. Reckelhoff JF, Kellum JA, Blanchard EJ, Bacon EE, Wesley AJ, Kruckeberg WC. Changes in nitric oxide precursor, L-arginine, and metabolites, nitrate and nitrite, with aging. Life Sci, 1994, 55, 1895-1902.
5. Barton M, Cosentino F, Brandes RP, Moreau P, Shaw S, Lüscher TF. Anatomic heterogeneity of vascular aging role of nitric oxide and endothelin. Hypertension, 1997, 30, 817-824.
6. Belhassen L, Kelly RA, Smith TW, Balligand J-L. Nitric oxide synthase (NOS3) and contractile responsiveness to adrenergic and cholinergic agonists in the heart. J Clin Invest, 1996, 97, 1908-1915.
7. Ernst E. Plasma fibrinogen—an independent cardiovascular risk factor. J Intern Med, 1990, 227, 365-72.
8. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor a meta-analysis and review of the literature. Ann Int Med, 1993, 118, 956-963.
9. Wever RM, Luscher TF, Cosentino F et al. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. Circ, 1998, 97, 108-112.
10. Berderly M, Graff E, Reicher-Reis H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996, 16, 351-356.
11. Small M, Lowe GDO, Beattie JM. Severity of coronary artery disease and basal fibrinolysis. Haemostasis, 1987, 17, 305.

CATENA



Calciu cu Vitamina D₃ Complex Forte

Are efect antioxidant

menține:

- buna funcționare a **inimii**
- sănătatea **oaselor**
- **tonusul general**

www.catena.ro



Psoriazisul - Eczemele și terapia topică cu Mometazona Atb

Dr. Aura VLĂDUȚI

Doctor în științe medicale, Medic specialist dermatolog

- membru EADV

Eczema este o afecțiune cutanată, alergică, pruriginoasă, foarte frecventă, caracterizată clinic prin pusee eruptive, inflamatorii, superficiale, cu eritem, edem, papule, vezicule, exudație, crustificare, descuamare, uneori chiar lichenificare, cu tendință la extindere, cronicizare și recidivă. Din punct de vedere clinic - evolutiv, eczemele pot fi: acute (eritem, edem, veziculație, exudație), subacute (spre "uscarea"), cronice (eritem, scuame, grataj, lichenificare). Etiopatogenia eczemelor presupune acțiunea unui alergen eczematogen, exo sau endogen și prezența unui teren eczematos. În funcție de alergenul cauzal, eczemele pot fi clasificate în: eczeme exogene, endogene (dermatita atopică - DA) și mixte. În cadrul eczemelor locul cel mai important îl dețin cele endogene, care frecvent sunt trenante, recidivante, cronice, rebele la tratament. Dermatita atopică, caracterizată în primul rând prin prurit, apare frecvent la indivizii care au o predispoziție genetică de a dezvolta afecțiuni alergice, predispoziție care poartă numele de atopie. Eczema atopică este una dintre cele mai comune afecțiuni cutanate, care azi afectează 20% dintre copii și 1- 3% dintre adulții țărilor lumii și reprezintă adesea primul pas în dezvoltarea altor afecțiuni atopice, ca rinita și astmul.

Această afecțiune are o frecvență crescută în țările industrializate, este cronică,

recidivantă și prezintă următoarele stadii: DA infantilă între 3 luni și 2-3 ani, DA juvenilă, DA a adolescentului cu trecere spre DA a adultului. 60 % dintre cazurile de DA sunt tipice și 40% atipice, mai puțin caracteristice, care nu pot fi etichetate ca DA decât după precizarea existenței terenului atopic. Psoriazisul, dermatoză cronică, plurifactorială, inflamatorie, eritemato-scuamoasă tipică, reacțională, frecventă la adult, afectează egal ambele sexe. Psoriazisul poate îmbrăca frecvent forme uscate, dar există și forme exudative. În funcție de localizarea leziunilor există: psoriazis actinic, inversat (pliuri), scalp, palmo-plantar, unghial, mucoase și universal.

Atât în psoriazis, cât și în eczeme (dermatita atopică etc.), tratamentul local implică utilizarea dermato-corticoizilor (DCT), care includ Mometazona Atb cremă/unguent 1mg/g (în funcție de forma umedă sau uscată), care este un glucocorticoid de grupa a III-a, cu potență mare și o importantă activitate antiinflamatoare, emolientă, calmând durerea și pruritul, putându-se aplica atât pe față, cât și pe corp, sau la nivelul pliurilor cutanate, asigurând hidratarea zonei afectate. Substanța activă, furoat de mometazonă, este un glucocorticoid de sinteză, nefluorinat, cu un ester furoat în poziția 17.

În cazul DA, poate fi aplicat după vârsta de șase ani, o aplicație/zi în strat subțire. Pentru obținerea

unor rezultate rapide și de durată, Mometazona Atb poate fi asociată cu emoliente, antihistaminice antiH1 cu și fără efect sedativ, vitaminoterapie, regim igienodietetic, climato-terapie. Trebuie reținut că DCT își găsesc în DA o indicație majoră, Mometazona Atb (furoat de mometazonă), fiind un preparat nefluorinat, este preferată, având o eficacitate deosebită.

În formele suprainfectate se asociază și agenți antimicrobieni sau antimicotici. MometazonaAtb cremă se utilizează pentru leziuni acute, umede, unde se obține remisia procesului inflamator, iar Mometazona Atb unguent se utilizează pe leziuni cronice, asigurând hidratarea zonei afectate, unguentul fiind mai potent decât crema, datorită efectului ocluziv. În cazul psoriazisului, Mometazona Atb se poate asocia cu substanțe keratolitice, gudroame, substanțe reductoare, coloranți și antiseptice. În psoriazis, la fel ca și în DA, leziunile umede beneficiază de Mometazona Atb cremă, iar cele uscate de unguent. În mod particular, în psoriazisul inversat se folosește de la început crema, datorită absenței scuamelor.

Atat în DA, cât și în psoriazis, Mometazona Atb cremă/unguent poate fi utilizată și ca tratament de întreținere, în combinație cu emoliente sau alte topice indicate, pentru a preveni recidivele.

Atinge momentele fericite din viața ta, folosind Mometazona Atb cremă/ unguent, atât în psoriazis, cât și în dermatita atopică. ■

PRIM GENERIC DE MOMETAZONĂ FUROAT PE PIAȚA FARMACEUTICĂ ROMÂNEASCĂ PENTRU FORMELE FARMACEUTICE CREMĂ ȘI UNGUENT

Mometazonă Atb®

Atinge
MOMEntele
fericite
din viața ta!



**cremă
1 mg/g**



**unguent
1 mg/g**



Se utilizează pe **leziuni acute**, cu apariție recentă.

Acestea se manifestă prin inflamații și/sau vezicule. Sunt caracterizate prin leziuni umede, deci un proces eritematos exudativ. Prin evaporare, apa răcorește pielea și astfel suprimă temporar pruritul și tensiunea locală; poate provoca o vasoconstricție locală și poate scădea fluxul sanguin intensificat în zona inflamată. Astfel, va conduce la remisia procesului inflamator.

- Emolient
- Calmează durerea și pruritul
- Antiinflamator
- Se poate aplica pe față (tratament de maxim 5 zile)
- Se poate recomanda pentru utilizare pe pliurile cutanate

Se utilizează pe **leziuni cronice**, care ca abordare terapeutică necesită alegerea unei forme farmaceutice care să reducă pierderile endogene de apă.

- Asigură hidratarea zonei afectate
- Datorită efectului ocluziv, unguentul este mai potent decât crema
- Se aplică o dată pe zi

INDICAȚII:

Afecțiuni cutanate de natură inflamatorie care răspund la tratament extern cu glucocorticoizi, cum sunt dermatita atopică și psoriazisul.

Antibiotice **at+**
Știință și suflet

www.antibiotice.ro



PROTEINELE DE ȘOC TERMIC - MARKERI DE STRES OXIDATIV ÎN ÎMBĂTRÂNIRE

Biochim. pr., cerc.șt.III, Simona Opreș
Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie "Ana Aslan", București

Rezumat:

Proteinele de șoc termic (chaperone, HSP) sunt proteine abundente, foarte bine conservate filogenetic, responsabile pentru menținerea homeostaziei conformaționale a proteinelor celulare și a ARN-ului și facilitează *in vivo* împachetarea, asamblarea oligomerică, transportul la diferite compartimente subcelulare, schimbarea între conformațiile active și inactive. Rolul lor protectiv este factor-cheie în supraviețuirea și repararea leziunilor celulare. Sunt molecule extrem de versatile și potente iar importanța lor la procesele biologice este dată de gradul ridicat prin care structura și funcția lor sunt conservate filogenetic. Proteinele de șoc termic sunt tot mai implicate în îmbătrânire și controlul duratei de viață. Prin urmare, HSP oferă o măsură a stresului și a îmbătrânirii și fiind potențiale ținte în prevenția și managementul îmbătrânirii și bolilor asociate acesteia.

Abstract:

Heat shock proteins (chaperone, HSP) are abundant proteins, highly conserved phylogenetically conformational responsible for maintaining homeostasis of cellular proteins and RNA and facilitates *in vivo* packaging, oligomeric assembly, transport to another subcellular compartment, switch between active and inactive conformations. Their protective role is a key factor in cell survival and repair cellular damage. They are extremely versatile and potent molecules and their important biological processes on high level that their structure and function are conserved phylogenetically. Heat shock proteins are increasingly involved in aging and lifespan control. Therefore, HSP provides a measure of stress and aging and are thus potential targets for prevention and management of aging and age-related diseases.

INTRODUCERE

Celulele conțin un set complet, competent, funcțional de proteine normale care, în prezența injuriilor, utilizează mecanisme de protecție ca proteinele de șoc termic (chaperone, HSP) a căror funcție tipică este de a asista lanțul polipeptidic nascent pentru a obține o conformație nouă proteică, dar și la transportul acesteia. La nivel molecular, HSP protejează împotriva agregării, solubilizează agregatele proteice, asistă la împachetare/reîmpachetare, la degradarea proteinelor modificate, sechestrează supraîncărcarea proteinelor modificate în agregate mari [1]. Rolul lor protectiv este factor-cheie în supraviețuirea și repararea leziunilor celulare. Sunt molecule extrem de versatile și potente, iar rolul lor în procesele biologice este dat de gradul ridicat prin care structura și funcția lor sunt conservate filogenetic.

Definiție. Nomenclatură. Familii HSP

Proteinele de șoc termic sunt proteine abundente, foarte bine conservate filogenetic, responsabile pentru menținerea homeostaziei conformaționale a proteinelor celulare și a ARN-ului. Ele pot fi definite ca proteine care asistă asamblarea corectă

necovalentă a altor structuri proteice *in vivo*, dar care nu sunt componente permanente ale acestora [1,2]. HSP mai pot fi definite ca proteine care se leagă și stabilizează un conformer instabil al unei alte proteine și prin acest control facilitează *in vivo* împachetarea, asamblarea oligomerică, transportul la alt compartiment subcelular, schimbarea între conformațiile active și inactive [3].

Clasificarea diferitelor HSP pe familii se bazează pe funcții și dimensiuni (între 10-170 kDa). Nomenclatura și clasificarea pentru HSP similare în organisme procariote și eucariote sunt diferite, deși secvența de acizi nucleici în gene și a aminoacizilor în proteine este adesea extrem de asemănătoare. Unele gene-HSP sunt bine conservate în timpul evoluției.

Numele de familie sunt convențional scrise cu majuscule. De exemplu, familia HSP70: proteinele au greutate între 70 și 78 kDa; toți membrii familiei HSP70 lega ATP; membrii constitutivi sau înrudiți sunt Hsc70, Hsp75 și Grp75, în timp ce membrul inductibil este Hsp72, de obicei numit Hsp70 [4].

Funcția HSP în condiții de non-stres

Principala funcție a HSP este de a-și îndeplini activitatea de supraveghere proteică: mediază plierea corectă a altor proteine, dar nu iau parte la asamblarea finală a noilor structuri. Deși fiecare proteină nou sintetizată conține în secvența de aminoacizi informațiile necesare pentru o pliere corectă, acest proces poate fi împiedicat de mai mulți factori. De exemplu, în timpul sintezei lor, secvențe incomplete de aminoacizi se pot asocia cu alte părți nefinisate ale lanțurilor peptidice sau cu peptide total finalizate.

Pentru asocierea și/sau plierea corectă, lanțurile de aminoacizi trebuie să fie sintetizate în întregime și, prin urmare, trebuie să fie păstrate în stare nepliată de monomer [5]. În al doilea rând, proteinele care trebuie să fie translocate la alte compartimente celulare ar trebui să fie, de asemenea, păstrate într-o stare nepliată sau semipliată pentru a trece membrana intracelulară. O

astfel de stare poate fi realizată prin legarea la proteinele chaperone.

Funcția HSP în condiții de stres

Comparativ cu situația non-stres, mult mai puțin se știe despre diferitele HSP care exercită funcția lor în timpul și după stres. Aceasta se datorează faptului că, în aceste condiții, sinteza proteinelor este complet perturbată și apar noi HSP în diferite compartimente celulare. Rolul de translocare mediată de stres a HSP este încă puțin înțeles, dar pare a fi esențial [6].

HSP – marker de îmbătrânire

Îmbătrânirea poate fi definită ca un proces multicausal ce duce la o diminuare gradată a mecanismelor de autoapărare și la o acumulare exponențială a modificărilor la nivel molecular și celular. Aceasta duce la o scădere a răspunsului adaptativ, atenuază "supravegherea celulară" a HSP de a recunoaște proteinele degradate și activează proteozomul. Pe lângă declinul în activarea sistemului proteazic, unele proteine oxidate, cross-linkate sunt substraturi mai slabe dar inhibitori înalți efectivi ai proteozomului. Toate aceste evenimente cauzează masive acumulări de proteine posttranslaționale modificate.

Stabilitatea proteinelor este abrogată prin numeroase modificări ca oxidările din lanțul respirator, glicări, deamidizarea resturilor de asparaginil și glutaminil cu formarea

ulterioară de legături isopeptidice [7,8]. Susceptibilitatea la diverse deteriorări proteotoxice este crescută datorită erorilor transcripționale și translaționale, ducând la defecte în pliere. Îmbătrânirea este caracterizată astfel de o rată crescută a proteinelor modificate, agravând astfel homeostazia împachetării proteice.

Mai mult decât atât, proteinele cross-linkate și glicozilate sunt inhibitori eficienți ai funcției proteasomale *in vitro* [9]. Agregarea, de asemenea, duce la o inhibare proteasomală aproape cantitativă [10]. Degradarea proteinelor lizozomale este, de asemenea, afectată în șobolani în vârstă [11], probabil din cauza inhibării autofagiei, mediată de lipofuscină. Acumularea de proteine greșit împachetate și atenuarea mecanismelor defensive duc la acumularea de agregate proteice, cu efecte dăunătoare asupra funcției celulare, reprezentând un factor causal în bolile îmbătrânirii.

Numeroase studii au demonstrat o vulnerabilitate crescută a persoanelor în vârstă la provocările inflamatorii și capacitatea lor scăzută de a răspunde la stres. Studiile *in vitro* și pe modele animale au demonstrat că răspunsul la stres și capacitatea de a produce HSP scad cu înaintarea în vârstă [12,13], însă gradul modificărilor variază de la chaperone la chaperone.

Prin urmare, HSP oferă o măsură a stresului și a îmbătrânirii fiind astfel potențiale ținte în prevenția și managementul îmbătrânirii și bolilor asociate acesteia. ■



BIBLIOGRAFIE:

1. Soti C, Csermely P. Molecular chaperones and the aging process. Biogeront, 2000, 1, 225-233.
2. Ellis JR. Stress proteins as molecular chaperones. In Stress Proteins in Medicine (van Eden, W. and Young, D., eds), 1996, 1-26, Marcel Dekker Inc, New York, USA.
3. Hendrick JP, and Hartl FU. Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. Annu Rev Biochem, 1993, 62, 349-384.
4. Hightower LE, and Hendershot LM. Molecular chaperones and the heat shock response at Cold Spring Harbor. Cell Stress Chaperon 2: 1-11, 1997
5. Sanchez C, Padilla R, Paciucci R, Zabala JC, and Avila J. Binding of heat-shock protein 70 (hsp70) to tubulin. Arch Biochem Biophys 310: 428-432, 1994
6. Knowlton AA. Mutation of amino acids 246-251 alters nuclear accumulation of human heat shock protein (HSP) 72 with stress, but does not reduce viability. J Mol Cell Cardiol 31: 523-532, 1999
7. Wright HT. Nonenzymatic deamidation of asparaginyl and glutaminyl residues in proteins. Crit Rev Biochem Mol Biol. 1991;26:1-52.
8. Stadtman ER, Berlett BS. Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. Drug Metab Rev. 1998;30:225-243.
9. Bulteau A-L, Verbeke P, Petropoulos I, Chaffotte A-F, Friguet B. Proteasome inhibition in glyoxal-treated fibroblasts and resistance of glycated glucose-6-phosphate dehydrogenase to 20S proteasome degradation in vitro. J Biol Chem. 2001;274:45662-45668.
10. Bence NF, Sampat RM, Kopito RR. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. Science. 2001;292:1552-1555.
11. Cuervo AM, Dice JF. Age-related decline in chaperone-mediated autophagy. J Biol Chem. 2000;275:31505-31513.
12. Rea IM, McNerlan S, Pockley AG. Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging. Exp Gerontol 2001, 36:341-52.
13. Njemini R, Abeele MV, Demanet C, Lambert M, Vandebosch S, Mets T: Age-related decrease in the inducibility of heat-shock protein 70 in human peripheral blood mononuclear cells. J Clin Immunol 2002, 22:195-205.

Protejează-ți inima cu Omega 3 forte!

Alege cea mai eficientă soluție!



Naturafix



O formulă concentrată, naturală, care:

- asigură funcționarea sănătoasă a inimii
- stimulează vitalitatea intelectuală
- crește rezistența organismului
- asigură flexibilitatea articulațiilor
- reduce concentrația colesterolului și a lipidelor totale din sânge
- conține ulei de pește arctic - acizi grași omega-3

Pentru ofertă
și comenzi, contactați



Sediul central și depozit - București: Soseaua Chitilei, nr. 60, sector 1,
telefon: +4021 221 1773 sau +4021 221 1274; fax: +4021 220 4927

Balonare?



Espumisan®
simeticonă 40mg
...și balonarea dispare!



viză de publicitate nr. 402/06.08.2013

Cele mai importante cauze ale balonării sunt stresul, dieta necorespunzătoare, înghițirea de aer și lipsa activității fizice. Capsulele moi Espumisan® sunt **eficiente împotriva balonării, simplu de administrat și bine tolerate de organism.**

SC Berlin-Chemie A.Menarini SRL
Floreasca Business Park Corp A, Calea Floreasca 169, sector 1, București,
Tel./Fax: 021 2323432/ 021 2330826. www.berlin-chemie.ro



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Acest medicament se poate elibera fără prescripție medicală. Se recomandă citirea cu atenție a prospectului sau a informațiilor de pe ambalaj. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Elementele minerale și copilul de 4-13 ani

Dr. Corina Zugravu,
Lector universitar UMF "Carol Davila"

Rezumat:

Omul are nevoi diverse de micronutrienți (vitamine și minerale), fiecare etapă a vieții având necesități particulare. Copiii de 4-13 ani trec în mai puțin de un deceniu prin schimbări fizice și psihice rapide având nevoie de un aport adecvat de elemente minerale. Dacă acest aport este corespunzător, țesuturile și organele evoluează corect și se asigură, pe termen lung, creșterea calității vieții. În articolul de față vom discuta problemele cele mai frecvente care pot să apară în practică și care pot fi prevenite printr-o alimentație corespunzătoare sau prin administrarea de suplimente.

Abstract:

Man has differentiated needs of micronutrients (vitamins and minerals), each step in life being a moment of peculiar necessities. Children from 4, to 13, pass, in less than ten years, through rapid physical and psychical changes, needing a specific intake of minerals and vitamins. If the intake is adequate, organs and tissues develop in a healthy way, ensuring, on long term, a better quality of life. In the present paper, we will discuss the most frequent problems that can occur in practice and can be prevented by an adequate diet and/or supplements.

Vom continua în acest articol să analizăm necesarul de micronutrienți la copiii de 4-13 ani. Ne vom referi acum la necesarul de elemente minerale. O să începem prin a aminti doar faptul că în intervalul de vârstă 4-13 ani se definitivează dentiția, iar aparatul locomotor se dezvoltă într-un ritm excepțional de rapid. Începând de la 9-10 ani și până la pubertate, copiii trec printr-o perioadă de creștere somatică accelerată, aprovizionarea cu mineralele obligatorii formării unui os sănătos fiind de strictă necesitate.

1. Calciul

Și pentru că vorbeam de os, 99% din calciul organismului se găsește teaurizat în oase și dinți, legat în matricea organică sub formă de săruri complexe. Deși în copilăria școlară nu mai poate să apară rahitismul, asigurarea necesarului de calciu ajută viitorul adult să își mineralizeze corect oasele ce cresc, să ajungă la o masă osoasă optimă și să își minimalizeze "șansele" de a face mai târziu osteoporoză. (1) Poate părea neadecvat să punem problema osteoporozei când ne referim la copii, dar osul se construiește lent, având nevoie de mulți ani pentru a se definitiva. Copiii prezintă în mod normal o balanță calcică pozitivă, adică au nevoie să primească mai mult calciu decât elimină, aportul optim fiind de circa 1000 mg până la 8 ani și de 1200-1300 mg mai apoi, pentru că pubertatea crește și ea necesarul calcic. Deși calciul este adus de alimente ușor

accesibile, îndeosebi de produsele lactate, diferite studii au arătat că, de multe ori, copiii au un consum suboptimal. Într-adevăr, după diversificarea alimentației, mulți copii încep să aibă o dietă preponderent carnată, renunțând în parte la lapte. Părinții acceptă, asociind laptele cu vârstele foarte mici. În acest fel, însă, se pot crea dezechilibre serioase, cu precădere în perioadele prepuberale de creștere somatică intensă. Într-o cană de lapte există aproximativ 300 mg de calciu și chiar dacă mineralul se află și în alimente de origine vegetală, el are un indice de biodisponibilitate maxim în lapte și derivate. Dintre toate alimentele, lactatele acide (sana, laptele bătut, kefirul, iaurtul) aduc cel mai "eficient" calciu, adică cel cu



biodisponibilitate maximă, fiind din acest punct de vedere superioare laptelui dulce. Produsele vegetale (legume, fructe, leguminoase și cereale) oferă calciu greu absorbabil, din cauza asocierii lui cu fibre, fitați și oxalați, care îl leagă în săruri insolubile, eliminate rapid în materiile fecale. Desigur, suplimentarea cu calciu nu trebuie să devină o rutină, dar în situația în care nu se reușește modificarea alimentației copilului, astfel încât acesta să consume suficiente lactate, este posibil ca rația să fie completată de un supliment alimentar.

2. Fluorul

Un alt organ dur al corpului, alături de os, este dintele. Importanța sănătății sale este evidentă, dar studiile din ultimii ani au arătat că există aspecte esențiale care o conectează inclusiv cu declinul funcțiilor cognitive și cu mortalitatea indiferent de cauză la vârsta a treia. (2) Astfel, edentarea sau o dentiție deficitară la bătrân reprezintă un factor predictiv pentru dezvoltarea de demențe senile. Sănătatea orală deficitară crește riscul de degradare a stării generale, inclusiv a degradării sistemului nervos central și pentru acest lucru pot exista diferite explicații, malnutriția asociată fiind una dintre ele.

Dintele sănătos, ca și osul sănătos, se formează în copilărie și o aprovizionare eficientă cu minerale poate duce la clădirea unui dinte rezistent, care să amelioreze calitatea vieții peste decenii, la vârsta a treia. Fără a intra în detalii care nu fac obiectul acestui articol, este de subliniat că fluorul este un factor recunoscut pentru acțiunea anticariogenă. Caria dentară, deși aparent o problemă minoră de sănătate, poate conduce la nevralgii dentare, la dezvoltarea de infecții locale, edentare, probleme nutriționale și infecții sistemice. (3) Expunerea la fluor, mai ales prin intermediul apei de băut, scade incidența cariei și acest lucru este cu atât mai important în perioada erupției dinților definitivi. Și după erupția dentară, fluorul continuă să acționeze, dar doar ca agent protector de suprafață; în schimb, în situația în care copilul este expus la fluor în perioada de erupție dentară, elementul mineral se încorporează chiar în masa smalțului, crescând apărarea față de bacteriile producătoare de carii și

față de aciditatea crescută din placa bacteriană.

Practic, o ingestie mică de fluor (1 mg/zi) a determinat o protecție maximă, fără a provoca semne, fie și incipiente, de fluoroză dentară (pătarea dinților sau modificarea rezistenței lor mecanice). Dozele recomandate se ating prin sumarea fluorului din diferite surse. Apa de băut cu fluor este sursa cea mai bună din punct de vedere al impactului în rândul populației. Fluorul poate fi prezent în apa de băut și din surse naturale (apa il preia din solurile vulcanice), dar în cele mai multe țări din Europa și America de Nord fluorul este absent sau prezent în doze nesemnificative din punct de vedere al sănătății dentare. În această situație, apa ar trebui fluorizată în stații special amenajate. Doar că fluorizarea apei nu se face în mod sistematic acolo unde ar fi nevoie, iar în România, după un interval scurt în care acest lucru a fost încercat pe o arie restrânsă, s-a renunțat din cauza costurilor considerate mari. Apa din România are în mod natural o încărcătură foarte mică de fluor, de aceea ea nu poate fi un protector eficient. Mai mult, alimentele sunt rareori bogate în fluor, iar acelea care sunt nu se consumă în mod particular în țara noastră și nici nu sunt agreate de copii (ceaiul verde, fructele de mare și peștele). În acest context, principalele surse de fluor rămân pastele de dinți fluorinate și suplimentele cu fluor. Pastele de dinți moderne conțin, în cele mai multe cazuri, fluor și trebuie avut grijă ca, la copiii mai mici, pasta de dinți înghițită să nu ducă la un aport prea mare de fluor. Se estimează că un copil mai mic de 6 ani ingerează aproximativ 0.3 mg de fluor din pasta de dinți la fiecare periaj. Copilul care depășește de 2-3 ori doza recomandată se expune riscului de a face fluoroză dentară, motiv pentru care se recomandă supravegherea parentală în timpul periajului și o educație corectă pentru actul respectiv (să nu se înghită pasta, să se pună pe periută o cantitate de pastă de dimensiunile unui bob de mazăre, să se clătească gura foarte bine după periaj, fără a se înghiți apa etc.). (4)

Suplimentele de fluor, extrem de eficiente în profilaxia cariei, trebuie prescrise însă de medic și administrate de la vârste foarte mici (de la vârsta de sugar) și continuate până la 14-18 ani. Ele nu se înghit, se țin în cavitatea bucală până la dizolvarea completă.

Se recomandă astfel de suplimente numai în zonele în care fluorul din apă este redus și trebuie ținut seama de faptul că aportul de fluor din diferite surse (suplimente, apă, pastă de dinți, alimente) nu trebuie să depășească 1mg/zi. În caz contrar pot apărea semne de fluoroză, care, deși nu este o boală cu consecințe grave în formele uzuale, poate avea consecințe nefavorabile asupra aspectului și rezistenței dinților (dinți pătați, dinți "mâncați de molii", dinți sfărâncioși). Implicarea suplimentelor de fluor în apariția unor tipuri de cancer (mai ales de os și de tiroidă) nu a fost niciodată dovedită în mod clar de studii științifice solide, iar American Cancer Society(5) declară că la acest moment nu există dovezi ale legăturii cauzale între aportul de fluor și amintitele tipuri de cancer.

3. Iodul

Este un element mineral problematic în anumite zone ale țării noastre. Zona subcarpatică, cu soluri calcaroase, a fost dintotdeauna un teritoriu al carențelor de iod, unde "gușa" (hipotiroidia) carențială a avut caracter endemic. După cum se cunoaște de mult timp, iodul este folosit în mod esențial pentru sinteza hormonilor tiroidieni, triiod tironina și tetraiodtironina (tiroxina). Tiroida captează iodul circulant, îl încorporează în hormoni, iar aceștia sunt eliberați în organism în funcție de necesitățile metabolice. În organele-țintă, hormonii se leagă de receptori specifici ai nucleilor celulari, unde reglează expresia anumitor gene. Astfel, hormonii tiroidieni intervin într-un număr enorm de procese fiziologice, de la creștere și dezvoltare, până la funcția reproducătoare.

Deficiența de iod este recunoscută ca cea mai comună cauză evitabilă de lezare a sistemului nervos central din lume. Efectele carenței de iod au un spectru larg, pornind de la retard mental, hipotiroidism, până la gușa, toate însoțite de grade diferite de anomalii de creștere și dezvoltare. Copilăria, fiind o perioadă de metabolism intens, are cel mai mult de suferit de pe urma carenței de iod.

Incidența gușei este mai mare la fete decât la băieți. Copiii din zonele sărace în iod au performanțe școlare reduse, un coeficient de inteligență



mai mic și o incidență mai mare a dizabilităților de învățare, în comparație cu copiii ce trăiesc în zone în care iodul se găsește în cantități suficiente. O metaanaliză a indicat faptul că deficiența de iod reușește să coboare coeficientul de inteligență al copiilor cu aproximativ 13.5 puncte.(6)

Problema insuficienței de iod la copii este una extrem de serioasă și ea interesează și țările dezvoltate. Aici s-au făcut eforturi deosebite pentru găsirea unor soluții în scopul ameliorării situației respective. La ora actuală, se estimează că 31.5% dintre copiii de 6-12 ani nu au un aport suficient de iod. Principala metodă de profilaxie a carenței este iodarea sării, de care se bucură în acest moment aproximativ 70% din gospodăriile din întreaga lume.(7) În ciuda măsurilor indicate de Organizația Mondială a Sănătății, încă mai sunt zone în care carența de iod la copii este o problemă nerezolvată.

În România, carența de iod a fost abordată în mod diferențiat în ultimele decenii. În trecut, în zonele afectate de gușă se administrau în mod organizat suplimente de iod grupelor aflate la risc crescut de hipotiroidie (copii, inclusiv copii școlari, femei însărcinate). Eficiența acestei metode de profilaxie era bună, însă iodarea sării pe teritoriul întregii țări dă rezultate superioare și ea este aplicată în prezent. Am dori să subliniem că nu există niciun fel de risc referitor la consumul de sare iodată și că nu există absolut niciun fel de studii bine puse la punct care să îl asocieze cu creșterea incidenței afecțiunilor tiroidiene sau a apariției anumitor tipuri de neoplasm, așa cum în mod eronat se discută ades în mass-media.

În ceea ce privește sursele alimentare de iod, puține produse din zona geografică a României au un nivel ridicat. Doar alimentele marine (fructe de mare, pești, iarbă de mare) au cantități mari de iod. În rest, alte alimente au mai mult sau mai puțin iod în funcție de cantitatea acestuia în ecosistemul în care s-a dezvoltat planta sau animalul. De exemplu, laptele poate fi o sursă bună de iod, cu condiția ca animalul de la care provine să fi trăit într-o zonă în care nivelul de iod să fi fost crescut în sol și apă, deci să fi consumat plante și apă bogate în iod. (8) În aceste condiții și ținând seama de caracterul endemic al hipotiroidiei în anumite zone geografice ale României, în trecut, iodarea sării rămâne cea mai eficientă metodă pentru asigurarea necesarului de iod pentru întreaga populație.

4. Fierul

Un alt element mineral esențial este fierul. El intră în componența a sute de proteine și enzime cu diverse roluri în procesele metabolice, între care amintim transportul oxigenului, al electronilor, metabolismul energetic, sinteza ADN etc. Fierul se teaurizează sub formă de feritină, iar nivelul seric de feritină este un indicator bun al echilibrului fierului în organism la copil.

Deficiența de fier este o formă de malnutriție extrem de frecventă pe plan mondial. Este considerată a fi cea mai frecventă malnutriție, ea fiind întâlnită deopotrivă în țări dezvoltate și în țări sărace. Dacă nivelul de fier scade sub un prag critic, apare anemia feriprivă. La nivel global, se apreciază

că 30% dintre oameni au anemie, cei mai mulți dintre acești indivizi fiind, din păcate, copii.(9) Incidența maximă a anemiei este atinsă până la 6 ani, dar și ulterior copiii au un risc superior de a face anemie, în comparație cu adulții. Anemia feriprivă are caracter microcitar și hipocrom, consecințele ei clinice datorându-se aprovizionării suboptimale cu oxigen a diferitelor organe și țesuturi. Mai mult, și enzimele dependente de fier funcționează defectuos. Cauzele anemiei feriprive la copii sunt diferite: aportul insuficient alimentar, sindroame malabsorbitive, parazitoze intestinale etc.

Numeroase studii au asociat anemia feriprivă a copiilor cu dezvoltarea cognitivă necorespunzătoare, performanțele școlare reduse, ba chiar și cu probleme ce țin de comportament. Probabil că în studiile respective copiii au avut și alte deficiențe nutriționale, deoarece rareori anemia feriprivă apare în mod izolat. Totuși există mai multe explicații pentru asocierea deficiențelor de fier cu evoluția necorespunzătoare psiho-comportamentală. Astfel, fierul are un rol important în dezvoltarea celulelor ce produc mielină, (10) astfel ameliorând și măbind eficiența transmiterii impulsului nervos. Fierul este important și pentru funcționarea unor enzime implicate în sinteza ADN și a unor neurotransmițători. (11)

Fierul este adus în mod normal de unele alimente, cantitatea absorbită fiind cu atât mai mare cu cât organismul are mai mare nevoie de fier. (12) Copiii cu anemie sau deficiență preclinică de fier absorb procente superioare de fier. Absorbția fierului depinde și de forma în care se găsește în alimente. Astfel, fierul hemic, adus de produsele din carne, are o biodisponibilitate maximă și este puțin influențat de alți factori alimentari care i-ar putea interfera absorbția (fibre, calciu, fitați etc). Fierul hemic reprezintă numai 10-15% din fierul dietetic, dar el asigură o treime din fierul ce se absoarbe în mod concret. În cazul fierului non-hemic, găsit mai ales în alimentele de origine vegetală, este importantă asocierea cu factori ce îi stimulează absorbția, cum ar fi, de exemplu, vitamina C sau alți acizi organici (tartric, citric, benzoic, malic etc). Prezența fitaților în leguminoase (fasole uscată, soia, linte etc) determină o scădere semnificativă a absorbției

fierului, de altfel prezent în respectivele alimente. Studiile au arătat că absorbția poate fi de numai 2%.⁽¹³⁾

Dacă din motive diverse alimentația copilului nu reușește să îi asigure necesarul de fier, este indicat să se recurgă la suplimente, dar numai la indicația medicului. Astfel, copiii cu alimentație vegană sau vegetariană, deci lipsită de carne, pot să prezinte ades carență de fier, iar medicul de familie trebuie informat despre particularitățile nutriționale respective, pentru a putea determina dacă există sau nu o deficiență de fier, corectabilă prin administrarea de suplimente.

5. Zincul

Este un microelement important în creștere și dezvoltare, în menținerea imunității, a funcționării sistemului nervos și în reproducere. Deficiența de zinc este o problemă de sănătate publică la nivel mondial, cu peste 2 miliarde de persoane carentate în țările slab dezvoltate. Copiii prezintă un risc crescut de a face o carență de zinc, consecințele fiind extrem de serioase: întârzierea creșterii, imunitate deficitară, retard psihoneurologic moderat. O deficiență ușoară este posibilă și în țările dezvoltate, ea nefiind apanajul strict al țărilor subdezvoltate. Studiile au arătat că deficiența ușoară de zinc determină o întârziere a dezvoltării fizice a copilului. Recent, atât studii intervenționiste (în care s-a administrat zinc), cât și o metaanaliză care a cuprins numeroase date din domeniu au confirmat existența deficienței de zinc la copiii din numeroase țări și au fundamentat prezența efectelor lipsei sale asupra dezvoltării fizice. ⁽¹⁴⁾ Modalitatea prin care întârzie carența de zinc creșterea nu este încă decelată, dar se presupune că lipsa disponibilității sale duce la afectarea sistemelor de semnalizare celulare ce coordonează răspunsul la somatomedina C (IGF-1). ^(15,16) Probabil că există și o contribuție a faptului că deficiența de zinc crește susceptibilitatea copiilor la infecții virale, îndeosebi la diareea infecțioasă, care determină malnutriție și depresia creșterii. Mai mult, și pneumoniile par a fi favorizate de deficiența de zinc.

Aportul normal de zinc este asigurat de alimentele de origine animală, îndeosebi de carne, ouă și alimente marine. Alimentele de

origine vegetală, deși au zinc, nu reprezintă surse bune, din cauza prezenței acidului fitic. Derivatele cerealiere integrale, însă, preparate ca aluat dospit (cu drojdie), beneficiază de acțiunea pozitivă a fitazelor din drojdie, ce inactivează acidul fitic și

permit o bună absorbție a zincului. În aceste condiții, în țara noastră, unde consumul de pâine este larg răspândit, nu există riscul dezvoltării carenței de zinc la copii, mai ales dacă se consumă și o rație adecvată de carne și ouă. ■

Bibliografie:

1. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for adequacy: calcium and vitamin D. In: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2011:345-402.
2. Paganini-Hill A, White S, Atchison K. Dentition, Dental Health Habits, and Dementia: The Leisure World Cohort Study Journal of the American Geriatrics Society, August 2012 Volume 60, Issue 8, pages 1556-1563,
3. Centers for Disease Control. Achievements in public health, 1900-1999: fluoridation of drinking water to prevent dental caries. MMWR 1999;48:933-40.
4. Cerklewski FL. Fluoride bioavailability--nutritional and clinical aspects. Nutr Res 1997;17:907-29.
5. American Cancer Society : Water fluoridation and cancer risk, disp.la: <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/athome/water-fluoridation-and-cancer-risk>
6. Tiwari BD, Godbole MM, Chattopadhyay N, Mandal A, Mithal A. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency. The American journal of clinical nutrition 1996;63(5):782-6
7. Andersson M, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. Best practice & research 2010;24(1):1-11.
8. Pennington JAT, Schoen SA, Salmon GD, Young B, Johnson RD, Marts RW. Composition of core foods of the U.S. food supply, 1982-1991. III. Copper, manganese, selenium, iodine. J Food Comp Anal 1995;8:171-217.
9. Micronutrient deficiencies: iron deficiency anemia. 2011.disp.la <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html>.
10. Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. Glia 2009;57(5):467-78.
11. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. The Journal of nutrition 2001;131(2S-2):568S-79S; discussion 80S.
12. Yip R, Dallman PR. Iron. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. Present knowledge in nutrition. 7th ed. Washington, D.C.: ILSI Press; 1997:277-92.
13. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iron. In: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001:290-393
14. Hambidge M, Krebs N. Trace elements in man and animals 10: Proceedings of the tenth international symposium on trace elements in man and animals. In: Roussel AM, ed. New York: Plenum Press; 2000:977-80.
15. Cole CR, Lifshitz F. Zinc nutrition and growth retardation. Pediatr Endocrinol Rev 2008;5(4):889-96.
16. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. The Journal of nutrition 2000;130(5S Suppl):1500S-8S

Alegerea metodei contraceptive potrivite

Iacob Diana, Farmacist

Rezumat:

Odată cu apariția și dezvoltarea metodelor contraceptive, incidența sarcinilor nedorite a scăzut vertiginos. Din fericire, în prezent există o gamă variată de metode din care femeile active sexual pot alege. Inovațiile în acest domeniu fac referire la scăderea dozelor de hormoni și găsirea unor căi alternative de administrare. Beneficiile dorite sunt: protejarea femeii de o sarcină nedorită, modalități de administrare cât mai convenabile pentru utilizatoare și reacții adverse cât mai mici.

Abstract:

With the appearance and development of contraceptive methods, the incidence of unwanted pregnancies has dropped sharply. Fortunately, there are now a wide and varied range of methods which sexually active women can choose. Innovations in this area refer to lower doses of hormones and finding alternative ways of administration. Wanted benefits are: protecting women from unwanted pregnancy, convenient methods of administration and almost no adverse reactions.

Alegerea metodei contraceptive trebuie să fie făcută alături de medicul specialist (ginecolog, de cele mai multe ori) și va ține cont de o multitudine de factori. Există chiar situația în care o femeie poate încerca mai multe metode înainte de a o găsi pe cea potrivită. Metoda ideală nu există (cel puțin deocamdată), fiecare având avantaje și dezavantaje. Totuși, în ciuda plusurilor și minusurilor, toate își propun același



lucru: evitarea unei sarcini nedorite și neprogramate.

Dintr-un studiu realizat în rândul femeilor cu vârste între 16-49 de ani care folosesc metode contraceptive, cele mai populare metode contraceptive sunt:

Pilulele contraceptive

Acestea reprezintă forme medicamentoase cu administrare orală, utilizate de 24% din femei, ce conțin diverse tipuri de substanțe hormonale sintetice cu rol în prevenirea sarcinii. Au fost introduse pe piața de larg consum în 1960 și de atunci se bucură de o vastă popularitate în mare parte justificată.



Pilulele contraceptive conțin o combinație în diverse proporții și concentrații între estrogeni și progesteron - hormoni sexuali feminini - de sinteză. Femeile ce doresc utilizarea acestui tip de contracepție își vor alege din diversitatea de produse cea combinație care li se potrivește cel mai bine, iar alegerea poate fi făcută cu ajutorul medicului ginecolog.

Rolul lor este de a împiedica ovarul să expulzeze ovulul (ovulația) și acesta, întrucât nu mai ajunge în trompa uterină și apoi în uter, nu va mai putea fi fecundat. De asemenea, pilulele contraceptive mai au rolul de a îngroșa mucusul colului uterin și de a împiedica lichidul spermatic să pătrundă în uter pentru a fecunda ovulul.

Mod de utilizare

Acestea trebuie administrate în așa fel încât să coincidă cu fazele ciclului menstrual. În funcție de tipul pilulelor prescrise, va trebui ca prima pilulă să v-o administrați la fiecare început de ciclu menstrual. Va trebui ulterior să luați pilula în fiecare zi timp de trei săptămâni cu aproximație cam în aceeași perioadă a zilei. Pe perioada celei de-a patra săptămâni a ciclului menstrual, administrarea pilulelor se va sista, urmând ca la sfârșitul acestei săptămâni să se producă menstruația.

Unele tipuri de pilule contraceptive vin în ajutorul unei utilizări facile, conținând pe folie, pe lângă cele 21 de pilule active, un număr de 7 pilule de culoare diferită și

fără substanță activă (hormon), ce se vor administra pe perioada celei de-a patra săptămâni. Foliile altor produse nu conțin aceste pilule inactive pentru perioada celei de-a patra săptămâni, în acest caz administrarea va fi efectiv întreruptă în această perioadă, cu reluarea sa după o săptămână.

În primele 7 zile de administrare a oricărui produs în prima lună, va trebui utilizată și o altă metodă de contracepție, în această prima perioadă nefiind eficientă protecția. După această perioadă de început a administrării contraceptivelor, nu va mai fi nevoie de o altă metodă complementară de prevenție a sarcinii.

Efectul anticoncepționalor orale este reversibil. După oprirea administrării pilulelor, poate surveni o sarcină în condiții absolut normale. Este recomandabil totuși ca o sarcină să fie dusă până la capăt la cel puțin 12 luni de la ultima administrare a pilulelor contraceptive. În cazul în care, totuși, apare o sarcină imediat după oprirea administrării acestora, există riscul avortului spontan.[1]

Indicații

Pe lângă contracepție, medicul dumneavoastră v-ar putea prescrie pilulele și cu scopul reducerii durerilor menstruale (dismenoreei), a duratei perioadei menstruale și în cazul ciclurilor neregulate etc. Ele mai pot avea și un efect în a reduce riscul următoarelor afecțiuni:

- cancerul ovarian și endometrial;
- boli inflamatorii pelvine;
- ovarul polichistic;
- anemia feriprivă;
- cancerul de colon sau rect.

Această metodă de contracepție nu are însă și rol în prevenția bolilor cu transmitere sexuală cum ar fi HIV/SIDA, herpesul genital, gonoreea, sifilisul etc. Avantajele administrării acestora sunt: o bună complianță - comod de administrat, preț scăzut, nu inhibă spontaneitatea sexuală ca alte metode de contracepție (prezervativul, folii cu spermicide, diafragme etc.).

Riscuri și dezavantaje ale administrării pilulelor contraceptive

În special în cazul femeilor fumătoare există un risc mai mare pentru o serie de afecțiuni printre care: infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, tromboza vasculară etc. Dar riscul apariției acestor afecțiuni a scăzut în ultima perioadă prin utilizarea unor contraceptive de ultimă generație cu conținut scăzut de hormoni - microdozate.

Dintre efectele secundare, pot fi enumerate următoarele:

- crampe abdominale și senzație de balonare;
- creșterea în greutate;
- greață;
- sângerarea între menstruații;

- schimbarea cantității sângelui menstrual;
- sensibilitate crescută a sânilor.

Trebuie consultat medicul atunci când oricare dintre aceste efecte adverse devine supărător.

Nu ar trebui să utilizați contraceptivele orale în următoarele situații:

- fumați mai mult de 15 țigarete pe zi și aveți mai mult de 35 de ani;
- aveți în antecedentele personale infarct miocardic, accident vascular sau tromboză vasculară;
- suferiți sau ați avut o formă de cancer mamar, uterin sau hepatic.

Cercetări recente demonstrează o ușoară creștere a riscului de apariție a cancerului mamar la o administrare îndelungată a pilulelor.

Dezavantajele anticoncepționalelor sunt:

- nu pot fi utilizate de femeile fumătoare sau cu probleme de sănătate asociate;
- pot exista efecte adverse uneori periculoase (rar);
- trebuie administrate în aceeași perioadă a zilei și în fiecare zi;
- nu oferă protecție pentru boli cu transmitere sexuală;
- trebuie folosită o metodă de contracepție complementară pentru primele 7 zile ale administrării pilulelor în prima lună.

Mai pot apărea și alte efecte secundare în urma administrării anticoncepționalelor.

Hormonii estrogeni din componența acestora pot crește nivelul HDL, considerat colesterolul cu efecte benefice, și pot scădea nivelul colesterolului cu efecte negative - LDLH. Progesteronul din pilule va avea un efect invers față de estrogen. Mai poate fi întâlnit un efect de retenție hidrică și de mărire în volum a celulelor adipoase, dar nu și o creștere a numărului acestora. Anticoncepționalele orale pot determina și creșterea tensiunii arteriale. Această creștere se va accentua odată cu înaintarea în vârstă și cu creșterea duratei administrării pilulelor. Riscul este și mai mare atunci când femeia respectivă are predispoziție pentru această afecțiune sau când deja suferă de hipertensiune arterială. În acest caz, fie va alege o altă modalitate de prevenție a sarcinii, fie va monitoriza cu mare atenție valorile tensionale.[2]

Prezervativul masculin este preferat de 21% dintre respondente. Eficiența este de 98% și are avantajul de a proteja și împotriva bolilor cu transmitere sexuală, nu doar a sarcinii. Are avantaje: este ieftin, poate fi ușor de procurat și este foarte discret, dar are și dezavantaje - există persoane care au alergii la materialul din care acesta este confecționat (de cele mai multe ori este vorba de latex).[3]

Sistemul intrauterin (sterilet cu hormoni) este folosit de 5% din femei. Este printre cele mai eficiente dispozitive contraceptive (peste 99,9%). Constă, de fapt, într-un dispozitiv de plastic în forma literei „T”, ce este introdus în uter și care periodic eliberează o anumită doză de hormoni (progesteron). Este o metodă anticoncepțională pe termen lung, dar reversibilă (dispozitivul poate rămâne implantat o perioadă lungă, de obicei între 3 și 10 ani). Dezavantajele constau în principal în faptul că menstruațiile pot deveni mai abundente, neregulate (în special în primele luni) și, deși procedura de implantare este relativ simplă, pacienta poate acuza un oarecare disconfort.

Retragerea (coitus interruptus) este folosită de 4% dintre bărbați. Este o metodă naturală de contracepție care are eficiență foarte scăzută (90%) și nu asigură niciun fel de protecție împotriva bolilor cu transmitere sexuală. Constă în retragerea penisului din vagin înainte de ejaculare. Eficiența ei depinde foarte mult de capacitatea bărbatului de a aprecia momentul ejaculării (depinde de experiența partenerilor în utilizarea acestei metode).

Contraceptivele injectabile

Au o mare eficiență, peste 99,7% (fapt demonstrat clinic). Deși, la început (anii 1970-1980), metoda era destul de controversată, în prezent se estimează că peste 3% din femeile din Marea Britanie o folosesc. Controversele legate de utilizarea ei se datorează în mare parte atitudinii medicilor care o prescriau în principal femeilor cu venituri materiale modeste, ce proveneau din grupuri sociale defavorizate sau aparțineau anumitor etnii minoritare, fără să le explice atent în ce constă această metodă, care îi sunt avantajele și dezavantajele. Situația s-a schimbat foarte mult din 1967 (când preparatul a fost folosit pentru prima oară). Astăzi, medicii informează pacientele cu privire la injecția contraceptivelor, iar alegerea acestei metode este în deplină cunoștință de cauză. Majoritatea femeilor care au optat pentru ea sunt foarte mulțumite de alegerea făcută, iar acest lucru este demonstrat de faptul că peste 30 de milioane de femei din întreaga lume au folosit această metodă de la aprobarea ei ca fiind sigură.

Pacientele trebuie să fie 100% sigure că aceasta este metoda pe care o doresc, întrucât injecția este considerată ca având o durată de acțiune medie spre lungă (acest lucru însemnând că efectul anticoncepțional, dar și reacțiile adverse se vor menține cât timp substanța activă este în organism). Majoritatea injecțiilor au o durată de 3 luni, iar acest fapt trebuie amintit pacientelor înainte de a lua o decizie.

Contraceptivele injectabile sunt metode anticoncepționale care conțin numai progesteron sau o combinație de progestagen și estrogen (în funcție de tipul fiecăreia). Progestagenul este o versiune sintetică a hormonului natural progesteron. Acțiunea hormonilor constă în principal în stimularea secreției mucoase a glandelor cervixului, ceea ce va face ca stratul de mucus de la acest nivel să devină foarte vâscos și greu de depășit de spermatozoizi. De asemenea, modifică consistența mucoasei uterine astfel încât să nu favorizeze nidarea ovulului fecundat. În cazul unor femei, poate chiar să sisteze ovulația (eliberarea ovulului). Injecțiile sunt administrate intramuscular (intrafiesier), de obicei la 3 luni. Odată injecția realizată, pacienta nu trebuie să ia și alte medicamente sau să folosească alte metode contraceptive cum ar fi prezervative feminine, diafragme.

În acest moment, există două tipuri de contraceptive injectabile:

- cu medroxiprogesteron: este de departe cea mai folosită; exercită un efect protector cu o eficiență de peste 99,5% timp de 12 săptămâni; se administrează la fiecare 3 luni; nu conține estrogeni și ca urmare reprezintă o alternativă bună pentru femeile care nu tolerează contraceptivele care conțin acest hormon;
- cu norethisteron - oferă protecție timp de 8 săptămâni; se utilizează în special în cazul femeilor ai căror parteneri își efectuează vasectomie.

Contraindicații

În general, medicul este cel care, după un control amănunțit și un examen fizic general, determină dacă injecțiile contraceptive sunt cea mai potrivită formă de contracepție pentru fiecare pacientă în

parte.

Contraceptivele injectabile (indiferent de fel) nu sunt recomandate pacientelor diagnosticate cu hemoragii vaginale anormale. Alte contraindicații la administrarea acestor injecții sunt:

- cancer hormono-dependente, cum este cazul cancerului de sân (fie în stadiu activ, fie în remisiune de minimum 5 ani);
- antecedente sau boală activă renală, hepatică (hepatită acută virală, ciroză decompensată, tumori maligne sau benigne);
- tulburări de coagulare, tromboze venoase profunde, trombembolii pulmonare;
- migrene (cu sau fără aură), prurit colestatic prezent pe parcursul sarcinii (dacă este cazul);
- boli cardiovasculare, hipertensiune arterială, boală coronariană ischemică, infarct miocardic sau accident vascular cerebral;
- diabet;
- sarcină;
- reacții adverse la alte preparate hormonale sau alte medicamente.

Contraindicații relative sunt: depresii nervoase, consumul cronic de alcool, astm bronșic, bulimie sau anorexie nervoasă. Specialiștii au emis și o serie de recomandări pentru anumite categorii de paciente:

- în cazul adolescentelor, injecțiile nu trebuie să reprezinte metoda anticoncepțională de primă alegere (se poate recurge la ea doar dacă altele nu sunt disponibile);
- în cazul femeilor de toate vârstele, trebuie să fie evaluate corect beneficiile utilizării contraceptivelor injectabile comparativ cu riscurile (în special în cazul utilizărilor pe termen lung, de peste 2 ani);
- în cazul femeilor cu osteoporoză, injecțiile nu sunt recomandate deoarece pot agrava demineralizarea osoasă (ca urmare, trebuie găsite alte metode).

Avantaje

Contraceptivele injectabile au o serie de avantaje:

- trebuie administrate doar de 4 ori pe an (o dată la 3 luni);
- sunt foarte eficiente în prevenirea sarcinilor nedorite;
- nu conțin estrogeni, nu cresc riscul de apariție

a trombozei venoase profunde, a embolismului pulmonar, a infarctului miocardic acut sau accidentelor vasculare cerebrale;

- interacțiunile medicamentoase sunt mult mai reduse comparativ cu alte contraceptive hormonale;
- scad riscul de cancer endometrial, chisturi ovariene, boli inflamatorii pelvine
- ameliorează dismenoreea, durerea indusă de ovulație, sindromul premenstrual;
- scad incidența crizelor epileptice;
- pot fi administrate pe perioadă alăptării.

Efecte secundare și dezavantaje

Contraceptivele injectabile nu sunt lipsite de efecte secundare sau de dezavantaje. Acestea au un spectru larg și în principal sunt reprezentate de:

- afectarea ciclului menstrual: după 1 an, peste 50% din paciente vor dezvolta amenoree secundară, procentul acestora crescând la 70% după 2 ani de utilizare neîntreruptă a contraceptivelor injectabile;
- afectarea fertilității - aceasta revine la normal după aproximativ 12 luni de la sistarea tratamentului (se consideră că după 18 luni fertilitatea este asemănătoare celei a femeilor care utilizează alte metode contraceptive hormonale).

Studii recente au evidențiat faptul că injecțiile contraceptive asociază un risc ușor mai crescut de apariție a cancerului de sân, în special în cazul femeilor sub 35 de ani.

În cazul apariției unei sarcini accidentale, nou-născuții expuși contraceptivelor injectabile au greutate mai mică la naștere comparativ cu cei neexpuși și asociază și un risc de mortalitate mai mare.

Alte efecte secundare: disconfort abdominal, balonare, câștig ponderal (în medie, aproximativ 2,5 kg, ca urmare a stimulării apetitului), amețeli, rash cutanat, bufeuri, edeme, hirsutism, cefalee, astenie, irascibilitate, modificări ale libidoului, menstruații abundente, neregulate, prelungite.

Contraceptivele injectabile determină și scăderea densității osoase, ca urmare nu sunt recomandate în cazul pacientelor cu osteoporoză (studiile au demonstrat însă că nu cresc riscul de apariție a fracturilor osoase). Fenomenul este reversibil (densitatea osoasă poate reveni la normal când injecțiile sunt sistate). Femeile care le utilizează ar trebui să își suplimenteze dieta cu calciu și vitamina D pentru a reduce riscurile. Specialiștii recomandă pacientelor ca după 2 ani de administrare,



să își efectueze controale regulate pentru determinarea osteodensității. Dacă aceasta se reduce considerabil, se poate încerca un nou tratament hormonal cu estrogeni, în scopul prevenirii demineralizării.

Există cazuri în care injecțiile afectează nivelurile colesterolului, determinând apariția hipercolesterolemiei și sindroamelor dismetabolice.

Implantul contraceptiv este utilizat de 1% din femei, este o metodă foarte eficientă (de 99,95%) și reprezintă o tijă mică flexibilă, care este plasată subcutanat, în partea superioară a brațului. Acesta eliberează un progestativ similar progesteronului natural pe care femeile îl produc la nivel ovarian și are efect timp de până la 3 ani.

Implantul contraceptiv este o formă de prevenire a sarcinilor nedorite, foarte eficientă, convenabilă și sigură. Este nevoie de o intervenție chirurgicală simplă sub anestezie locală pentru a introduce implantul sub piele.

Hormonul progesteron din implant este eliberat în sânge în ritm lent, constant. Progestativul stopează în principal ovulația (eliberarea ovulului din ovar).

Mucusul se îngroașă și formează un dop la nivelul colului uterin. Acesta oprește sperma să ajungă în uter și să fertilizeze. Mucoasa uterului devine mai subțire sub acțiunea acestui progestativ. Acest lucru înseamnă că atunci când un ovul a fost totuși fertilizat, este foarte puțin probabil ca acesta să se atașeze la uter.

Avantaje

- Nu trebuie să vă amintiți zilnic să luați pastila contraceptivă;
- Trebuie să vă gândiți la contracepție doar o dată la 3 ani;
- Nu interferă cu actul sexual;
- Poate fi utilizat în timpul alăptării;
- Perioada de durere este restrânsă;
- Poate fi aplicat femeilor care sunt în imposibilitatea utilizării pastilelor ce conțin estrogen;
- Poate ajuta la protejerea împotriva infecțiilor pelvine, datorită dopului ce se formează în mucoasa colului uterin care previne deplasarea bacteriilor spre uter.

Dezavantaje

- Ciclurile menstruale se pot modifica într-un fel pe care nu îl acceptați;
- Puteți prezenta reacții adverse temporare când utilizați pentru prima dată implantul. În mod normal, aceste reacții ar trebui să se oprească în termen de câteva luni. Acestea includ dureri de cap, sensibilitatea sânilor și schimbări de dispoziție;

- La unele femei poate apărea acneea sau se poate agrava acneea deja prezentă;
- Nu este indicat femeilor care folosesc medicamente pentru inducerea enzimelor;
- Un astfel de implant nu vă protejează împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Cum va afecta implantul ciclul menstrual?

- Foarte probabil, ciclurile menstruale se vor modifica;
- La unele femei, ciclurile menstruale se vor opri complet;
- Unele femei pot avea cicluri neregulate sau metroragie (sângerări între ciclurile menstruale);
- La unele femei, durata ciclului menstrual poate crește și/sau acesta va fi mai intens;
- Aceste modificări pot crea un disconfort notabil, dar nu periculoase. Dacă prezentați sângerări prelungite, medicul specialist poate fi în măsură să vă recomande utilizarea unui hormon suplimentar sau adiministrarea unui medicament care poate ajuta la controlul sângerării. Medicul poate, de asemenea, să investigheze dacă sângerarea nu este efectul unei alte cauze cum ar fi o infecție.

Unele medicamente, cum ar fi cele pentru HIV sau epilepsie, sau unele remedii homeopate (sunătoare) pot reduce eficacitatea implantului.[4]

Inelul contraceptiv vaginal

Inelul contraceptiv este nepotul bătrânei pilule – păstrând toate avantajele sale contraceptive și non-contraceptive. Dar, în plus față de aceasta, are mai puține riscuri pentru sănătate prin conținutul hormonal mai mic și modul de administrare specific (substanțele active nu trec prin ficat, deci absorbția lor nu este influențată de alimentație și vărsături) și totodată oferă femeii mai multă libertate, prin independența față de gestul zilnic de a lua pilula.

Practic, inelul contraceptiv este un inel flexibil subțire, transparent, din material plastic inert biologic, care se introduce în vagin în scop contraceptiv în prima zi de menstruație. Acesta se menține timp de trei săptămâni, oferind protecție împotriva sarcinii pe toată perioada, datorită hormonilor estrogenici și progestoronic pe care îi eliberează constant, continuu și regulat timp de 21 de zile.

Îndepărtarea lui se face în cea de-a patra săptămână (ziua 21); după 7 zile, perioadă în care femeia va

avea sângerarea vaginală lunară, se introduce un nou inel contraceptiv pentru următoarele 21 de zile. Hormonii conținuți de inelul contraceptiv stopează ovulația și îngroașă mucusul cervical, realizând astfel și o barieră naturală împotriva spermei. Totodată, se montează și se scoate foarte ușor, fără să apară vreo jenă în momentul actului sexual.

La fel ca pilulele, inelul contraceptiv reduce durerile menstruale și sindromul premenstrual și oferă control total asupra momentului menstruației și numărului de menstruații.[5]

Diafragma și calota cervicală

Există două tipuri de contraceptive asemănătoare care pot fi utilizate de către femei: diafragma și calota (cupola) cervicală. Diafragma este considerată superioară calotei cervicale.

Diafragma se va poziționa în vagin, înainte de actul sexual, astfel încât spermatozoizii vor fi ținuti la distanță de zona cervixului. Calota cervicală are dimensiune mai mică decât diafragma și trebuie amplasată direct pe colul uterin, într-un mod asemănător cu diafragma.

Acestea din urmă sunt mai rar utilizate și sunt folosite în mod special de către femeile a căror formă a vaginului nu permite fixarea diafragmei.

Diafragma are forma unei cupe și este făcută dintr-un cauciuc subțire, moale sau din silicon, cu un efect contraceptiv de 92-96%. Aceasta formează o excelentă barieră fizică (mai ales dacă este utilizat și un spermicid), ce nu permite pătrunderea spermatozoizilor. Utilizată în mod corespunzător, diafragma este un mijloc eficient și sigur de contracepție.

Șansele ca o femeie să rămână însărcinată dacă folosește diafragma vaginală și are contact sexual sunt de 20% în cazul utilizării tipice și de 9% în cazul unei utilizări perfecte. În general, o femeie activă sexual ar trebui să își insereze înainte de fiecare contact sexual diafragma (și să o mențină local o perioadă de 12 ore).

Durata de viață a fiecărei diafragme va fi de mai mulți ani, dacă aceasta este păstrată cu atenție. Astfel, diafragma ar putea deveni o metodă contraceptivă ieftină, exceptând gelul spermicid care trebuie întotdeauna aplicat pe aceasta înainte de a fi montată intravaginal. Aceasta poate fi utilizată de cele mai multe dintre femei fără niciun fel de inconvenient sau disconfort. Este o opțiune bună pentru femeile care nu agreează prezervativele sau care, din diverse motive, nu pot utiliza pilulele contraceptive ori steriletul. De asemenea, este destul de populară printre femeile mai în vârstă a căror fertilitate este puțin mai scăzută.



Înainte de introducerea, pe diafragma se va aplica un gel spermicid. Apoi va fi plasată în vagin pentru a acoperi colul uterin. Diafragma acționează prin blocarea colului uterin și prevenirea pătrunderii spermei în acesta. Spermicidul acționează prin imobilizarea și distrugerea spermatozoizilor, în acest fel ovulul fiind imposibil de fertilizat. Diafragma poate fi menținută chiar și 24 de ore, dar la fiecare două ore se va adăuga spermicid sau de fiecare dată când se repetă actul sexual. Nu se va scoate timp de cel puțin șase ore după ce actul sexual s-a încheiat.

Calota cervicală

Nu foarte des utilizată, calota cervicală este o metodă contraceptivă bună. Obiectul folosit are dimensiuni mai mici decât diafragma și seamănă cu un degetar de dimensiuni mai mari. Se poate fixa bine în colul uterin, cu ajutorul degetelor. În majoritatea cazurilor, calota cervicală este recomandată de medicul specialist și este montată în clinicile de planificare familială. Medicul specialist poate ajuta la găsirea unei calote cervicale potrivite, în funcție de forma vaginului și a colului uterin (medicul va recomanda dimensiunea potrivită).

Există o infecție rar întâlnită, numită sindromul de șoc toxic, asociată cu utilizarea tampoanelor interne. Nicio persoană care suferă de acest sindrom nu va putea utiliza diafragma sau calota vaginală.

Planingul familial este utilizat de 1% din femei. Este o metodă contraceptivă naturală, cu eficiență variabilă (în cazul cuplurilor experimentate, poate fi de 98%) și presupune identificarea și recunoașterea perioadelor fertile și infertile ale ciclului menstrual. Dezavantajul major este că trebuie ținută o evidență strictă a temperaturii corpului și a secrețiilor cervicale.

Dispozitivul intrauterin (steriletul) - folosit de 1% dintre femei, are o

eficiență mare (99,6%) și constă într-un dispozitiv de plastic în formă de „T”, care este plasat în uter. Poate fi lăsat intrauterin chiar și 5 ani. Este o metodă contraceptivă de lungă durată, dar reversibilă. Implantarea steriletului poate să favorizeze infecțiile și inflamațiile pelvine (cu riscul de apariție a infertilității). Este avantajos pentru femeile cu cicluri menstruale neregulate și abundente.

Prezervativul feminin este utilizat ca metodă contraceptivă de mai puțin de 1% dintre femei. Este, de fapt, o folie de poliuretan care căptușește pereții vaginului în timpul actului sexual, oferind protecție împotriva unei sarcini nedorite (eficiență de 95%), dar și a unor boli cu transmitere sexuală, inclusiv HIV. Avantajele majore constau în posibilitatea de introducerea acestuia cu 8 ore înaintea partidei și faptul că este confecționat dintr-un material care este mai puțin alergen decât latexul prezervativelor masculine. Dezavantajul este reprezentat de faptul că necesită experiență pentru a fi folosit corect.

Plasturele contraceptive este foarte eficient (99,7%), dar puțin utilizat (sub 1%).

Contracepția de urgență

În timp ce majoritatea metodelor contraceptive sunt utilizate înainte și

în timpul contactului sexual, câteva metode pot fi utilizate și la scurt timp după contactul sexual neprotejat. Deși sunt cunoscute sub denumirea de „pilula de a doua zi”, denumirea corectă este de „contraceptive secundare”, „contraceptive de urgență” sau „contracepție postcoitală”, deoarece pilulele nu sunt singurele mijloace utilizate în contracepția de urgență.

Deoarece implantarea oului fecundat de spermatozoid în uter se realizează abia după aproximativ 6 zile de la fertilizare, această perioadă de timp permite utilizarea unor metode contraceptive pentru prevenirea unei sarcini nedorite.

Contracepția de urgență include metode contraceptive utilizate de urgență și nu de rutină, recomandate a fi utilizate în următoarele situații:

- în cazul unui contact sexual neprotejat, întâmplător;
- în cazul eșecului metodei contraceptive folosite: utilizarea incorectă sau ruperea metodelor contraceptive de barieră (prezervativ, diafragma, cupolă cervicală), expulzia nerecunoscută a unui dispozitiv intrauterin, erori în calculul perioadei permise din cadrul abinenței periodice.

Tipuri contraceptive de urgență

Metoda mecanică

Singura metodă mecanică recomandată pentru contracepția postcoitală este implantarea DIU (dispozitivul intrauterin sau steriletul) cu eliberare de cupru, în primele 5 zile după contactul sexual neprotejat sau până la maximum 5 zile după ovulație.

Metode chimice

Ca metode chimice au fost descrise și utilizate mai multe regimuri care utilizează: preparate hormonale, antiprogestative și antigonadotrofine.

Metodele hormonale sunt:

- metoda Yuzpe: utilizează preparate combinate, estroprogestative administrate în 2 prize la interval de 12 ore, tratamentul fiind inițiat în primele 72 de ore de la contactul sexual neprotejat;
- preparate numai pe bază de progestative: cel mai utilizat fiind levonorgestrelul, administrat în primele 48 de ore de la contactul sexual neprotejat, doza repetându-se la 12 ore (cel mai utilizat în acest scop în România este preparatul Postinor 2);
- estrogenii în doze mari: etinilestradiol în doze mari, timp de 5 zile, tratamentul fiind inițiat în primele 72 de ore de la contactul sexual neprotejat.

Antiprogestative:

- Mifepristona (RU 486) este un anti-progestativ de sinteză, care poate fi ad-

ministrat în doză unică în primele 5 ore după contactul sexual neprotejat;

● Epostane

Dintre antigonadotrofine, Danazolul (un androgen) a mai fost utilizat în contracepția de urgență, cu rate de eșec relativ mari, nefiind utilizat de rutină.

Estrogenii, substanțele antigonadotrofinice și cele antiprogesteronice nu fac parte dintre metodele utilizate în practica actuală curentă.[6]

Factorii care reduc eficiența anticoncepționalelor

Medicamente care reduc acțiunea contraceptivelor orale

Anumite medicamente și suplimente nutriționale pot interacționa cu pilulele contraceptive, conducând la scăderea eficienței acestora.

1. Antibioticele

Utilizate pentru tratarea anumitor tipuri de infecții, antibioticele pot anula acțiunea pilulelor contraceptive. Antibioticele recomandate pentru ameliorarea și tratarea următoarelor afecțiuni scad eficiența anticoncepționalelor:

- tuberculoza;
- infecția cu *Mycobacterium avium-complex*;
- meningita.

Exemple de antibiotice: penicilina, cefalosporina (Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefazolin), tetraciclina, izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul și streptomycină.

2. Anti-HIV, inhibitor de protează
Norvir este un medicament antiviral utilizat în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Utilizarea acestui medicament sau a altuia pentru tratarea infecției cu virusul HIV sau SIDA impune consultul medical pentru a discuta despre posibilitatea scăderii eficienței pilulei contraceptive. Exemple de medicamente: Lopinavir și ritonavir (Rescriptor, Caelyx)

3. Anticonvulsivante/antiepileptice
Barbituricele recomandate în tratamentul tulburărilor de somn și pentru prevenirea convulsiilor epileptice pot reduce eficiența pilulelor contraceptive. Exemple de medicamente: fenobarbital, primidon, carbamazepină, fenitoin, oxcarbazepină.

4. Antidepresivele
Medicamentele prescrise pentru tratarea depresiilor pot cauza dereglări hormonale, fapt care conduce la diminuarea eficienței pilulelor contraceptive. De exemplu: Amitriptilina, Antidepressin, Doxepin, Nortriptilina, Ludiomil.

5. Antifungice
Medicamentele antifungice, în special

cele administrate pe cale orală, scad eficiența pilulelor contraceptive. Totodată, unele dintre aceste medicamente pot interacționa cu contraceptivele orale sau cu alte medicamente cu conținut hormonal și pot cauza efecte secundare. Exemple: Griseofulvin, Amfotericina B, Flucitozina, Ketoconazol, Miconazol, Fluconazol, Itraconazol, Terbinafină.

6. Medicamente pentru diabet
O parte dintre medicamentele recomandate în caz de diabet zaharat pot interacționa cu pilulele contraceptive. De exemplu: Pioglitazona, Byetta.

7. Medicamente pentru anxietate
Discutați cu medicul curant atunci când trebuie să urmați un tratament pentru anxietate sau pentru tulburările de somn, deoarece există riscul ca aceste medicamente să anuleze acțiunea anticoncepționalelor. De exemplu: Diazepam, Temazepam.

Alte medicamente care ar putea interacționa cu metodele contraceptive hormonale sunt corticosteroizii și bronhodilatatoarele. Interacțiunea acestora cu contraceptivele orale nu a fost unanim confirmată în lumea medicală, motiv pentru care se recomandă să discutați acest aspect cu medicul curant.

Alți factori care anulează acțiunea pilulelor contraceptive

1. Voma și diareea

Pacientele care prezintă vărsături și diaree prezintă o diminuare a eficienței anticoncepționalelor deoarece pilula este expulzată din organism înainte de a fi absorbită de sistemul sanguin. Totodată, în cărțile de specialitate este menționat că și medicamentele recomandate pentru tratarea stărilor de greață și vărsăturilor pot influența negativ acțiunea contraceptivelor orale.

2. Grepfrutul și sucul de grepfrut
Acest fruct conține un compus care oprește absorbția hormonilor estro-

geni în organism. În această situație se recomandă utilizarea pilulelor contraceptive care conțin exclusiv progesteron deoarece asupra acestuia nu prezintă vreun efect.

3. Suplimente nutriționale naturale - isoflavonele

Această substanță se găsește în mod natural în soia și este eficientă în ameliorarea bufeurilor de căldură la menopauză, dar contribuie și la menținerea sănătății oaselor. Cu toate acestea, potrivit studiilor, isoflavonele pot interacționa cu contraceptivele orale, reducând efectul acestora.

În concluzie, una dintre principalele preocupări ale femeilor în alegerea metodei contraceptive este impactul acesteia asupra calității vieții și, în special, impactul asupra calității vieții sexuale. Au fost realizate numeroase studii care au demonstrat că nu există modificări notabile în viața cotidiană sau viața sexuală a pacientelor indiferent de metoda contraceptivă aleasă.

Totuși, în funcție de fiecare organism în parte, pot să apară reacții adverse mai mult sau mai puțin deranjante, de la ușoară greață și vărsături sau migrene, până la scăderea libidoului. De aceea, este important ca metoda contraceptivă să fie aleasă cu grijă și în cunoștință de cauză.

În același timp, stilul de viață al femeii moderne poate să fie un factor care să influențeze metoda contraceptivă potrivită. O femeie care își dorește o metodă contraceptivă care să interfereze cât mai puțin cu programul ei zilnic trebuie să discute acest aspect cu medicul ginecolog.

De asemenea, trebuie ținut cont că anumite persoane pot fi alergice la anumiți compuși chimici aflați în compoziția produselor: alergia la prezervative, spermicide. ■

Bibliografie:

1. Vern L. Bullough, Bonnie Bullough: Contraception: A Guide to Birth Control Methods : Condoms, Spermicides, Diaphragms, Sterilization, Natural Family Planning, the Pill; 1997
2. Leon Speroff, M.D., Philip D. Darney, M.D.: A Clinical Guide for Contraception ; 2010
3. Wald A et al. Effect of condoms on reducing the transmission of HSV 2 from men to women. JAMA 2001; 285:3100-6.4.
4. A New Progestin Implant (Implanon) for Long-term Contraception. Obstet Gynecol 2007;109:990-991
5. Roumen FJ et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. Human Reproduction 2001; 16: 469-75.
6. Grimes DA, Raymond EG. Emergency Contraception. Annals of Internal Medicine 2002; 137: 180-189.

NEW TRENDS IN BETA AMILOID PEPTIDES RESEARCH

Dr. Flory Revnic*, Dr. Gabriel Prada**, Dr. Ovidiu Dinu**, Dr. Cătălina Pena*,
Dr. Speranța Prada*, Dr. Cristian Romeo Revnic***, Dr. Bogdan Păltineanu*

*NIGG "Ana Aslan"

**UMF "Carol Davila"

***Ambroise Pare' Hospital, University of Medicine, ParisV, France

Rezumat:

Boala Alzheimer, denumită și demență senilă de tip Alzheimer, reprezintă cea mai comună formă de demență cunoscută la om. Aceasta este o patologie neurodegenerativă ireversibilă, progresivă, care conduce în mod treptat la pierderea memoriei, capacităților de gândire și abilităților de efectuare a activităților zilnice. Distrugerea eventuală a funcțiilor creierului este fatală. Conform estimărilor recente, între 2.4 și 4.5 milioane de oameni din SUA și 26.6 milioane de oameni din întreaga lume au dezvoltat boala Alzheimer și aceste cifre par a crește de 4 ori în 2050. Lucrarea prezintă o trecere în revistă a datelor din literatură privind ultimile cercetări asupra beta amiloidului implicat în boala Alzheimer.

Cuvinte-cheie: boala Alzheimer, peptidele beta amiloid, demența senilă, îmbătrânirea cerebrală

Abstract:

Alzheimer's disease (AD), also called Senile Dementia of the Alzheimer Type, is the most common form of dementia in humans. It is an irreversible, progressive neurodegenerative disease that gradually leads to the loss of memory, thinking skills, and the ability to carry out daily activities. Eventually the destruction of brain functions is fatal. According to recent estimates, as many as 2.4 to 4.5 million people in the U.S. (1), and 26.6 million people worldwide, have developed Alzheimer's disease (2), and these numbers are expected to quadruple by 2050 (3).

The paper presents a literature review data on beta amyloid research involved in Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease(AD), beta amyloid peptides, senile dementia, aging brain

Introduction

Alzheimer's disease was first discovered in 1906 by Alois Alzheimer, a Bavarian psychiatrist [1]. He examined the brain tissues of a woman who died of an unusual mental illness, and found many abnormal clumps and tangled bundles of fibers, which were later termed amyloid/senile plaques and neurofibrillary tangles, respectively. Since then, these two classical brain lesions have become the major neuropathological features of Alzheimer's disease. In the 1960s, the use of electron microscopy allowed the ultrastructures of these plaques and tangles to be studied, revealing the fine fibrillar structures of these brain lesions [2,3].

With the advances in biochemical pathology, the compositions of the plaques and tangles were identified in the 1980s. It was found that the amyloid plaques mainly contain extracellular deposits of β -amyloid peptides [4,5], while the neurofibrillary tangles are mainly composed of hyperphosphorylated tau proteins [6]. Both Beta - amyloid peptides and tau proteins are present in a highly ordered and aggregated form in the plaques and tangles.

Due to the fact that amyloid plaques and neurofibrillary tangles can occur independently of each other, and that



neurofibrillary tangles are also present in many less common neurodegenerative diseases in the absence of Beta-amyloid deposition, it has been suggested that the tangles are likely to occur as a secondary response to the injury of neuronal cells[7]. Therefore, Alzheimer's disease studies have primarily focused on Beta-amyloid peptides.

With extensive research on Beta-amyloid peptides over the years, more evidence was gained in support of their direct involvement in Alzheimer's disease:

1. Genetic studies of the familial forms of early-onset Alzheimer's disease have uncovered several point mutations in the β -amyloid peptide sequence, e.g. Arctic (E22G), Dutch (E22Q), Flemish (A21G), and Iowa (D23N) mutant peptides [8]. It has been shown that these peptides have greater propensity for oligomerization and aggregation, and are directly linked to the genetically

inherited forms of the disease.

2. The direct incubation of Beta-amyloid peptides with neuronal cells, or the overexpression of Amyloid precursor proteins (APP, whose proteolysis generates Beta-amyloid peptides), results in cell death [9].

3. The direct injection of Beta-amyloid peptides into mice, or the overexpression of amyloid precursor proteins, results in significant neurodegeneration and cognitive deficits in mice [10]

Thus, it is clear that β -Amyloid peptides play a critical role in the development of Alzheimer's disease.

The origin of Beta -amyloid peptides a small (~4kDa), natively unfolded peptide, which is normally present in both cerebrospinal fluid and blood at extremely low physiological concentrations (nanomolar or less). It is formed by the sequential cleavage of a transmembrane protein, amyloid precursor protein (APP). Although the physiological function of this protein remains unclear, it is known that the cleavage of amyloid precursor protein by Alfa -secretase and then Gama-secretase yields Beta -amyloid peptides and AICD (Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain), whereas the cleavage by Alfa- secretase and Gama-secretase yields two relatively benign fragments, P3 and AICD . The Beta -amyloid peptide portion of the

cleaved amyloid precursor protein is then released extracellularly.

The small intermediates formed in the aggregation process of Beta -amyloid peptides are commonly called oligomers. However, some ambiguity of this terminology exists in the amyloid field. To date, many types of Beta -amyloid oligomers have been documented and described in the literature, e.g. protofibrils [11], annular structures [12], and ABeta -derived diffusible ligands (ADDLs) [13] In general, Beta-amyloid oligomers are defined as the peptide assemblies that are still soluble in aqueous solution upon highspeed centrifugation.

The investigation of Beta-amyloid oligomers revealed that they are heterogeneous, and exist in dynamic equilibrium.

Beta -amyloid peptides can self-assemble into extremely large and highly ordered fibrillar structures. Due to the existence of a lag phase in fibril formation, the fibrilization process of beta-amyloid peptides is generally believed to be nucleation dependent. The nucleation process involves the association and dissociation of Beta -amyloid peptides in forming large oligomers that can nucleate fibril formation. Once the oligomers reach the critical size, a fast, linear elongation of the aggregates can occur via the addition of Beta -amyloid peptides to the ends. Since fibrils cannot revert back to soluble oligomeric species, fibrilization of beta-amyloid peptides is an irreversible process.

The typical appearance of Beta-amyloid fibrils under an electron microscope is of long, thin filaments with 6-12nm in diameter [14]. Both X-ray diffraction and NMR studies have revealed the highly ordered, Beta -sheet rich structure of Beta-amyloid fibrils [15]. The structure contains a unique quaternary, intermolecular cross beta-sheet that spans across more than one molecule, making the fibril a Beta-sheet of Beta-sheets'[16].

A diverse set of peptides and proteins with the capability to form fibrillar structures has been identified. Surprisingly, little sequence homology has been found. Furthermore, several non-amyloidogenic proteins have also been shown to be able to form fibrils under certain conditions . Therefore, the fibrilization process has been suggested to be a rather fundamental

motif of the polypeptide backbone [17].

Although it has been shown that Beta-amyloid peptides are neurotoxic, and are directly linked to Alzheimer's disease, the underlying mechanism remains unclear. Over the years, different hypotheses for Beta-amyloid neurotoxicity have been developed.

Since neuropathology studies have shown the existence of amyloid plaques in the brain tissues of Alzheimer's disease patients, these amyloid plaques, which are mainly composed of mature β -amyloid fibrils, have been traditionally linked to the origin of neurotoxicity.

In this amyloid hypothesis, it was proposed that Beta-amyloid deposits are the fundamental cause of the disease[18]. However, recent studies do not agree with the hypothesis. It has been found that, in transgenic animals that over-express amyloid precursor proteins, neuronal abnormalities and cognitive deficits start to appear well before amyloid plaques can be detected. Furthermore, little correlation between amyloid plaque density and clinical severity of dementia has been found . In some cases, a significant amount of amyloid plaques were found in the brain tissues from patients without Alzheimer's disease, whereas in other cases, opposite scenarios were observed in which few amyloid plaques were detected in the brain tissues from patients with severe Alzheimer's disease.

Thus, research interests in amyloid plaques or fibrils have gradually faded, and new hypotheses known as Pore formation hypothesis has been developed involving the small oligomeric species of Beta-amyloid peptides.

Recently, numerous studies have suggested that Beta -amyloid oligomers are the origin of Neurotoxicity, potentially through membrane permeabilization [19].

Therefore, a new hypothesis was developed, in which Beta-amyloid oligomers induce neurotoxicity by forming pores/channels in the cell membranes .

These pores allow a rapid, uncontrolled influx of ions, particularly calcium ions, into the neuronal cells, which may directly lead to the cell death, or trigger the apoptosis signaling pathway[20].

Several studies have provided support for the pore formation hypothesis:

1. In a recent study, a significant increase of the calcium influx into neuronal cells was observed upon incubation with Beta-amyloid oligomers, supporting the idea of small oligomers being the pore forming species in the membrane [19].

2. Membrane leakage or conductivity in lipid bilayers upon incubation with Beta- amyloid

oligomers was consistently observed by several groups [21].

3. AFM images of Beta-amyloid oligomers reconstituted in lipid membranes revealed annular structures, which consist of only a few monomeric units and resemble the pore formation in the membrane [21].

Conclusion

Despite the recent emphasis on Beta -amyloid oligomers, the studies of these small oligomers have been

challenging for traditional techniques, because they are metastable, occur at low concentration, and are characterized by a high degree of heterogeneity.

Single molecule techniques hold the promise to study these oligomers at their physiological conditions. With the capability to detect one molecule at a time, Beta-amyloid oligomer formation and oligomer-membrane interaction can be directly monitored and characterized. ■

Bibliografie:

1. Alzheimer, A., Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N., and Murtagh, F. R. (1995) An English translation of Alzheimer's 1907 paper, „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde”, Clin Anat 8, 429-431.
2. Terry, R. (1963) The Fine Structure of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease, J. Neuropathol. Exp. Neurol. 22, 629-642.
3. Terry, R., Gonatas, N. K., and Weiss, M. (1964) Ultrastructural Studies in Alzheimer's Presenile Dementia, Am. J. Pathol. 44, 269-281.
4. Glenner, G. G., and Wong, C. W. (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochem. Biophys. Res. Commun. 120, 885-890.
5. Selkoe, D. J., Abraham, C. R., Podlisny, M. B., and Duffy, L. K. (1986) Isolation of low-molecular-weight proteins from amyloid plaque fibers in Alzheimer's disease, J. Neurochem. 146, 1820-1834
6. Wood, J. G., Mirra, S. S., Pollock, N. L., and Binder, L. I. (1986) Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease share antigenic determinants with the axonal microtubule-associated protein tau, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 4040-4043.
7. Selkoe, D. J. (2001) Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy, Physiol. Rev. 81, 741-766.
8. Revesz, T., Ghiso, J., Lashley, T., Plant, G., Rostagno, A., Frangione, B., and Holton, J. L. (2003) Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view, J. Neuropathol. Exp. Neurol. 62, 885-898.
9. Maia, L. F., Mackenzie, I. R. A., and Feldman, H. H. (2007) Clinical phenotypes of cerebral amyloid angiopathy, J. Neurol. Sci. 15, 23-30.
10. Banks, W. A., Farr, S. A., Morley, J. E., Wolf, K. M., Geylis, V., and Steinitz, M. (2007) Anti-amyloid beta protein antibody passage across the blood-brain barrier in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease: an age-related selective uptake with reversal of learning impairment, Experimental neurology 206, 248-256.
11. Walsh, D. M., Hartley, D. M., Kusumoto, Y., Fezoui, Y., Condron, M. M., Lomakin, A., Benedek, G. B., Selkoe, D. J., and Teplow, D. B. (1999) Amyloid β -protein fibrillogenesis. Structure and biological activity of protofibrillar intermediates, J. Biol. Chem. 274, 25945-25952.
12. Bitan, G., Kirkitadze, M. D., Lomakin, A., Vollers, S. S., Benedek, G. B., and Teplow, D. B. (2003) Amyloid β -protein (A β) assembly: A β ₄₀ and A β ₄₂ oligomerize through distinct pathways, Proc. Natl Acad. Sci. USA 100, 330-335. Gong, Y., Chang, L., Viola, K. L., Lacor, P. N., Lambert, M. P., Finch, C. E.,
13. Krafft, G. A., and Klein, W. L. (2003) Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proc. Natl Acad. Sci. USA 100, 10417-10422.
14. Serpell, L. C., and Smith, J. M. (2000) Direct visualization of the β -sheet structure of synthetic Alzheimer's amyloid, J. Mol. Biol. 299, 225-231.
15. Luhers, T., Ritter, C., Adrian, M., Riek-Loher, D., Bohrmann, B., Dobeli, H., Schubert, D., and Riek, R. (2005) 3D structure of Alzheimer's amyloid-beta(1-42) fibrils, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 17342-17347.
16. Luhers, T., Ritter, C., Adrian, M., Riek-Loher, D., Bohrmann, B., Dobeli, H., Schubert, D., and Riek, R. (2005) 3D structure of Alzheimer's amyloid-beta(1-42) fibrils, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 17342-17347.
17. Tycko, R. (2004) Progress towards a molecular-level structural understanding of amyloid fibrils, Curr. Opin. Struct. Biol. 14, 96-103
18. Mudher, A., and Lovestone, S. (2002) Alzheimer's disease - do taoists and baptists finally shake hands?, Trends Neurosci. 25, 22-26.
19. Demuro, A., Mina, E., Kayed, R., Milton, S. C., Parker, I., and Glabe, C. G. (2005) Calcium dysregulation and membrane disruption as a ubiquitous neurotoxic mechanism of soluble amyloid oligomers, J. Biol. Chem. 280, 17294-17300.
20. Dong, Z., Saikumar, P., Weinberg, J. M., and Venkatachalam, M. A. (2006) Calcium in cell injury and death, Annu. Rev. Pathol. 1, 405-434.
21. Quist, A., Doudevski, I., Lin, H., Azimova, R., Ng, D., Frangione, B., Kagan, B., Ghiso, J., and Lal, R. (2005) Amyloid ion channels: a common structural link for protein-misfolding disease, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 10427-10432.

L'INFLUENCE DE L'ÉCOLE FRANÇAISE SUR LE PROGRÈS SCIENTIFIQUE ET DANS LA LITTÉRATURE PHARMACEUTIQUE DE ROUMANIE

1Constanța RIZESCU, 2Ana CARATĂ

(1,2-Membres titulaires du Comité Roumain de l'Histoire et la Philosophie de la Science et de la Technique, Académie Roumaine)

Résumé

L'histoire de la pharmacie de Roumanie nous dit que la pratique pharmaceutique chez nous a été influencée au début, par la pharmacie allemande. Les sciences pharmaceutiques, sans doute, sont été développées par l'influence des sciences françaises.

Dans ce travail on décrit l'activité et les contributions de quelques personnalités universitaires de Roumanie, qui ont connu l'école française et ont bénéficié de son progrès. Egalement, sont mentionnées des personnalités de l'école française, collaborateurs et amis des Roumains. Parmi ces personnalités se comptent: **Marc Tiffeneau** (1873-1945) et **René Fabre** (1889-1966), **Nicolae Th. Deleanu** (1879-1959), **Ion Vintilescu** (1881-1954) **Alexandru Ionescu-Matiu** (1883-1975). Une collaboration importante est représentée par *Index médico-pharmaceutique*, publié à Paris en 1937, dont les auteurs sont plusieurs personnalités universitaires, Français et Roumains.

Mots clefs: personnalités, l'école française, l'école roumaine.

Rezumat

Istoria farmaciei în România ne spune că practica farmaceutică la noi a fost influențată la început de farmacia germană. Științele farmaceutice, fără dubiu, s-au dezvoltat sub influența științelor franceze.

În lucrare se descrie activitatea și contribuțiile câtorva personalități universitare din România, care au cunoscut școala franceză și au beneficiat de progresele sale. Sunt menționate, de asemenea, personalități ale Școlii franceze, colaboratori și prieteni ai românilor. Dintre aceste personalități menționăm: **Marc Tiffeneau** (1873-1945) et **René Fabre** (1889-1966), **Nicolae Th. Deleanu** (1879-1959), **Ion Vintilescu** (1881-1954),

Alexandru Ionescu-Matiu (1883-1975). O importantă colaborare este *Index médico-pharmaceutique*, publicat la Paris în 1937, ai cărei autori sunt mai multe personalități universitare, Români și Francezi.

Cuvinte cheie: personalități, Școala franceză, Școala română.

Introduction

Le titre de cet article suggère des liens culturels scientifiques entre deux pays européens latins, la France et la Roumanie, situés géographiquement éloignés l'un de l'autre, entre l'Océan Atlantique et la Mer Noire, en traversant des rivières et des ruisseaux de plusieurs pays.



La Carte de l'Europe, (la France sur la Côte à l'Est du l'Océane Atlantic et la Roumanie, au Nord-Ouest de la Mer Noire)

Personnalités médico-pharmaceutique qui ont connait l'Ecole française et ont bénéficié de ses progrès

La première personnalité avec qui nous commençons aborder ce sujet, est le médecin roumain d'origine française, **Charles Davila** (1828-1884). **Charles Davila** est né à Parme (l'Italie), le 8 Avril 1828. Il a fini ses études lycéels à Limoges, puis 4 ans de pratique en pharmacies du pharmacien **Léon Le Sant** à Nantes, (depuis le 1^{er} Juillet 1843 jusqu'au 1^{er} Avril 1845) et dans les années 1845- 31 Oct. 1847, à Angers, dans la pharmacie du **C. S. Olivier**.

Quand il a fini l'étude de la médecine

en France, à Angers et à Paris, il a été recommandé de venir en Roumanie, pour organiser le service sanitaire et l'Hôpital de l'Armée, également, pour organiser l'enseignement médical, au but de préparer des médecins roumains. Il est arrivé le 13 Avril 1853 [6,12].

Les études de Pharmacie, ont donné du Dr. **François-Charles-Antoine Davila**, la capacité et la compétence d'observer et résoudre les problèmes de pharmacie dans la pratique médicale et d'adopter un point de vue concernant la pharmacie soi-même. Dans un passage cité on dit: „Tellment on peut expliquer les grands bénéfices apportés par Ch. Davila à la pharmacie roumaine, en l'ensemble de décisions sanitaires, qu'il les a promus” dans ce pays [9].

Dans la littérature de l'histoire de la médecine et de pharmacie du notre pays, sont des centaines d'ouvrages sur sa personnalité, comme homme d'État, organisateur et créateur de l'École, -de sociétés scientifiques, -de presse médicale et pharmaceutiques, -participant à la guerre d'Indépendance de la Roumanie (1877-1878), l'organisateur du service sanitaire des Principautés Roumaines, Valachie et Moldavie.

Il a reçu les médailles *Vertu Militaire* et *l'Étoile de la Roumanie*, pour son dévouement d'Organisateur des formations sanitaires dans le champs de guerre et dans les hôpitaux de campagne.

De plus de toutes ces réalisations:

- Ch. Davila est le créateur du l'enseignement pharmaceutique en Roumanie, à Bucarest (en 1855, à l'*Ecole de Chirurgie*, fondée par lui, les élèves font pratique de pharmacie à l'Hôpital de l'Armée); en 1857 il a créé l'*École Nationale de Médecine, de Pharmacie et de la Médecine vétérinaire*, aidé par **Nicolae Kretzulescu** (1812-1900), médecin et homme politique roumain, l'initiateur du l'enseignement médical en Roumanie.



Le Centenaire du l'Enseignement Médical et Pharmaceutique (1857-1957)
Bucarest

À l'occasion du **Centenaire du l'Enseignement Médical et Pharmaceutique (1857-1957)**, à Bucarest a eu lieu le **Congrès National de Sciences Médicales**, quand la Poste Roumaine a émis une marque postale avec les portraits des deux personnalités.

N. Kretzulescu a connu aussi l'école française, étant exilé 2 ans à Paris, dans les années 1848-1850. La cause d'exil était, qu'il participa à la révolution de 1848 [6].

Des autres réalisations du **Ch. Davila** en Roumanie, bénéfiques de la médecine et de la pharmacie roumaine ont été:

- il est l'initiateur de la Première Pharmacopée Roumaine, publié en 1862 et introduite dans la pratique le 1^{er} Janvier 1863,
- l'initiateur pour la création du Jardin Botanique à Bucarest, en 1860,
- l'initiateur et réalisateur des beaucoup des réglementations sur l'enseignement et la pratique médicale et pharmaceutique,
- il a influencé le développement de la pharmacie militaire en Roumanie,
- il a donné un appui moral précieux aux pharmaciens en difficulté, au long du temps.

Pour tous ses éminentes services apportées à la Roumanie, le 8 Février 1865, l'Assemblée Elective a voté en unanimité la **grande naturalisation du Général Docteur Ch. Davila** [5], comme citoyen et un Grand Roumain.

Il est parmi „les trois médecins d'étranger, qui sont devenus Bons Roumains”, à côté de Jacob Felix (1832-1905) et Julius Barasch (1815-1863), ainsi comme ils sont caractérisés par Constantin Istrati (1850-1918) et comme nous sommes informés par G. Brătescu [1].

Il a occupé les plus hautes fonctions du système sanitaire, dans sa période d'activité à Bucarest, et il a travaillé infatigablement, depuis 1853 jusqu'en 1884, l'an du son décès en Roumanie.

La communauté médicale et pharmaceutique de Roumanie, est lui reconnaissante. Des témoignages éloquentes, sont les médailles et l'images de quelques événements d'hommage pour **Fr.-Charles-A. Davila**.

Par exemple: un petit Album de **1903**



Les couvertures 1 et 4 d'Album, –**Au Memoire du Docteur C. Davila- ses élèves reconnaissants. 4 Décembre 1854-1903**

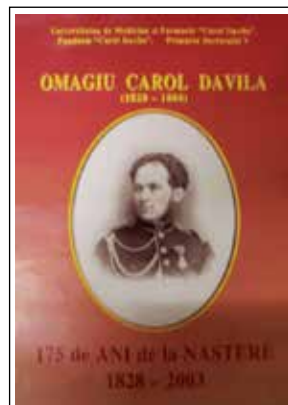


Le IV Décembre MCMIII, les anciens élèves de l'École de Médecine, Pharmacie et Vétérinaire de partout, ensemble à Bucarest, fraternellement célébrèrent les 49 d'années depuis sa création¹, en célébrant avec profonde reconnaissance, la mémoire éternelle du son créateur valeureux, **le docteur Carol Davila**

Première page de l'Album, le 4 Décembre 1903



Le Centenaire de la naissance du Général Dr. Charles Davila, 1828-1928, a été célébré par une Médaille



L'Université de Médecine et de Pharmacie „Carol Davila”, L'Association „Carol Davila”,

La Mairie du Département V, Bucarest
HOMMAGE du CAROL DAVILA (1828-1884)

175 d'ANNÉES DE LA NAISSANCE 1828-2003

150 d'ANNÉES DU SON ARRIVÉ EN ROUMANIE (1853-2003)

Hommage du Général Dr. Charles Davila, Bucarest 2003

Le Professeur Ion Vintilescu – un d'entre les bénéficiaires des progrès de l'Ecole française. Etudes, titres obtenus à Paris

Depuis 1904 à 1910, il a étudié et travaillé à Paris:

- 1904-1906 – il a étudié les cours à la Faculté de Pharmacie et a réalisé la thèse avec le titre *Recherches sur les glucosides de quelques plantes de la famille des oléacées*,
- 12 Juillet 1906 – il a obtenu le doctorat en pharmacie à Paris, avec la *Médaille d'Or*, de la part de la Société de Pharmacie de Paris;
- 1908 - a obtenu un diplôme en sciences naturelles à l'Université de Paris;
- 11 mai 1910 - Ph.D. en sciences naturelles avec la thèse, *Recherches biochimiques sur quelques sucres et glycosides*, avec le qualificatif, *Très Honorable*, sous la direction du professeur Émile **Bourquelot** Élie (1851-1921), chimiste et biochimiste français.

Cette activité si laborieuse et féconde du jeune roumain est très suggestif caractérisé par Bourquelot, le grand scientifique français, son professeur et mentor. **Bourquelot** dit: „il a travaillé dans mon laboratoire pendant cinq ans, de 1905 à 1910 et tous les travaux pratiques ont été mis en place pour analyser les médicaments galéniques, pour l'étude générale de chimie biologique, à la recherche des principes actifs des plantes».

I. Vintilescu suivre un stage de six mois à Berlin dans les années 1910-1911, travaillant dans le laboratoire du professeur **Emil Abderhalden**. De retour en Roumanie, à Bucarest et à Iași, il a eu des réalisations remarquables dans la recherche et l'éducation pharmaceutique universitaire.

Dans une conférence avec le titre „*Activité du Ch. Davila dans le domaine de la Pharmacie (Davila ain si que pharmacien)*”, le professeur Ion Vintilescu (1881-1954), nous raconte sur la personnalité du fondateur de l'enseignement pharmaceutique à Bucarest (capitale de la Roumanie), **Charles Davila** (1828-1884),

Dans cette conférence, sont également des informations sur les pharmaciens et la Pharmacie française. Voilà, qu'il nous dit le professeur I. Vintilescu:

„*La Pharmacie française a un passé glorieux avec lequel ils seront fierté à tout le temps, non seuls les pharmaciens français, mais les pharmaciens dans tout le monde. Cette gloire a été remporté par un pharmacien français incroyable, par le travail dans les sciences, par leurs découvertes et par leurs innombrables services d'ordre public, social et national, où ils ont apporté avec eux un esprit de sacrifice et de générosité sans précédent.*

Ce passé, ces découvertes ont été continuellement rappeler aux élèves, à la fois par les enseignants et repris par leurs patrons pharmaciens dans les pharmacies. Les étudiants doivent connaître le passé et les découvertes, surtout le patrimoine professionnel, pour affirmer et défendre l'autorité scientifique, la dignité et l'indépendance de la profession de la pharmacie contre ceux qui violent et méprisé eux”.

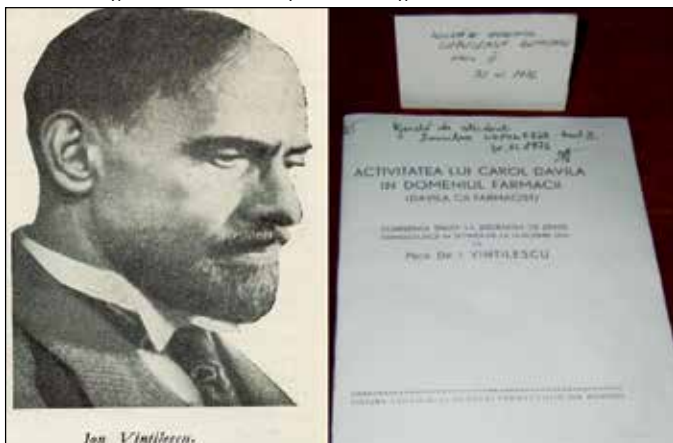
Tout au long de la conférence d'enseignant I. Vintilescu, sont cités les savants français: **Nicolas Houel** (1520-1584) qui a fondé le premier jardin botanique à ses frais; le grand

Lemery Nicolas (1645-1715), (ainsi nommé par les pharmaciens français), pharmacien et chimiste, chercheur de renom, soutenant dans tous les pays, au début du XVIIIe siècle, le caractère scientifique de la pharmacie; **Rouelle**, le

1719), un pharmacien modeste, mais, un produit pharmaceutique porte son nom *Le Sel Seignette*, (Tartrate double de sodium et de potassium); **Bayen**, un brillant pharmacien militaire, la gloire de la pharmacie militaire française; **Antoine Baum** (1728-1804), pharmacien et chimiste, père d'areometrie; **Parmetier**, pharmacien militaire considéré comme bienfaiteur de l'humanité, a introduit la pomme de terre en France; **Louis Nicolas Vauquelin** (1763-1829), pharmacien et chimiste; **Antoine Ballard Jerome** (1802 - 1876), de Montpellier, modeste pharmacien et chimiste, découvreur de brome; **Dérosne Charles Louis** (1780-1846), qui a obtenu un produit cristallisé d'opium, dénommé *Sel de Dérosne*; **Joseph Pelletier** (1788-1842) et **Joseph Bienaimé Caventou** (1795-1877), deux pharmaciens français brillants, des scientifiques, des grands découvreurs.

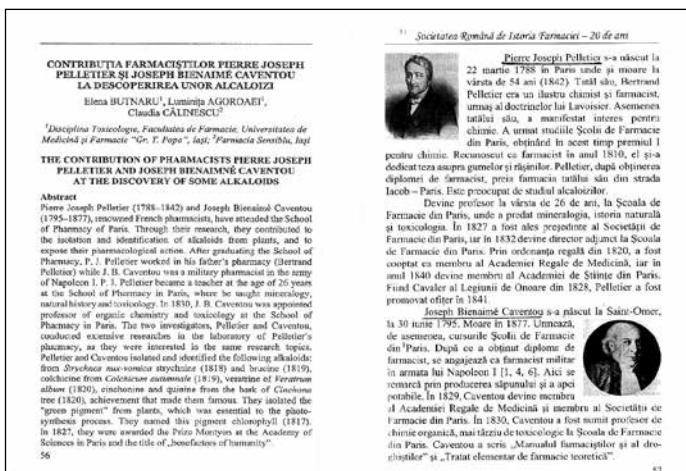
Une communication verbale avec le titre *Contribution des Pharmaciens P. J. Pelletier et J.B. Caventou, découvreurs de quelques alcaloïdes*, a été présentée à la Réunion Anniversaire de la Société Roumaine d'Histoire de la Pharmacie (SRHP), à Bucarest, le mois du Mai 2011.

Beaucoup d'autres noms de découvreurs français et d'autres pays (de



médecin préparé à la Faculté de Médecine en France, dans le milieu du XIXe siècle [7].

premier professeur de chimie d'Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794); **Seignette Pierre** (1660-



Portrait, Ion Vintilescu (1881-1954) et la Brochure, Activité du Ch. Davila dans le domaine de la Pharmacie (Davila ain si que pharmacien); donation du l'étudiant Dumitru LUPULIASA, IIIème Année des études, 30.XI.1976

Suède, d'Allemagne) sont citées dans la conférence du professeur Vintilescu.

Il ressort de cette conférence, que l'enseignant Vintilescu avait une connaissance approfondie de l'histoire de la pharmacie française et européenne. En lisant cette conférence, nous trouvons quelques aspects similaires entre l'activité pharmaceutique en France et la situation de la pharmacie roumaine au long du XIXe siècle et la première moitié du XXe siècle. Les passages cités ci-dessous sont significatifs à cet égard.

Nous citons: „*Les Pharmaciens français ont vraiment porté le combat sur deux directions : le premier combat était dirigé vers leurs écoles*

pharmaceutiques; le deuxième -, a eu lieu afin de prouver qu'il est d'intérêt public pour l'Etat et la nation tout entière, que les pharmaciens doivent être les propriétaires des pharmacies et seuls les pharmaciens peuvent préparer des médicaments n'importe quoi forme, et qu'ils peuvent être préjudiciables à la société de permettre aux marchands sans école, pour gérer la drogue.

Ils ont créé leurs propres Ecoles, avec leur dépenses, sans concours de l'Etat.

Le début a été fait par la mise en place des jardins botaniques. Tel Jardins sont apparus dans les centres comme Paris, Nantes, etc. Dans ces endroits, les Pharmaciens installent leurs Ecoles, avec leurs laboratoires de chimie, de pharmacie, collections de plantes exotique etc.

Un tel jardin botanique, fondé par les pharmaciens, a connu Davila à Nantes, où il commence la pratique pharmaceutique en 1843.

Un effort particulier qui a été soutenue par les pharmaciens français, l'éducation botanique, l'enseignement de la chimie aux côtés de la grandeur et de l'histoire de ces jardins botaniques ...", ont incité plus tard Davila, quand il les a appliquées en Roumanie: la création du Jardin Botanique à Cotroceni à l'année 1860, en demandant aux étudiants de dresser des herbiers, d'étudier la flore et la culture roumaine des plantes médicinales.

Les Écoles des pharmaciens français continuent d'être tenus par eux, à leurs dépens, jusqu'à 1843 ère, quand ils sont intégrées dans les universités publiques françaises. Ceux sont été la culture et l'environnement, lequel Davila connaît en France, avant de venir en Roumanie.

Le professeur Vintilescu nous dit que, **Dumas** (1800-1884), pharmacien, chimiste et physiologiste français, l'un d'entre les grand savants du XIXème siècle, toujours fidèle à la pharmacie, à l'occasion d'une visite à l'Ecole de Pharmacie de Paris dit aux étudiants: „Soyez fiers, Messieurs, d'appartenir à une profession qui compte parmi ses membres des maîtres célèbres dont les visages sont sculptés sur les murs de notre école; - ne la laissez pas dégénérer la pharmacie, pour que de nombreux sont les pharmaciens, dont les Académies ils associent à leur travail; elle a opposé pendant des siècles, son esprit pratique, aux systèmes théoriques; elle a dispersés le rêve de la chimie; elle a préparé la transformation de la chimie moderne; elle a fondé et a perpétué son enseignement, créant les premiers procédés et dispositifs expérimentaux. En attendant de **Scheele**, **Vauquelin**, **Peletier**, **Robiquet**, elle a eu le grand honneur de donner de **Lavoisier**,

les premières leçons de chimie".

La conférence du Professeur Vintilescu conclut: „Voici, l'époque, l'environnement et les études de pharmacie que Davila a fait, et comment il a formé son point de vue sur la pharmacie et sur l'éducation pharmaceutique, des concepts qu'il a cherché à atteindre en Roumanie".

D'autres hommes de science roumains bénéficiaires du progrès des sciences française

Constantin I. Istrati (1850-1918), chimiste et médecin roumain, licencié en chimie à Paris (1883), il a continué son perfectionnement en chimie organique, sous la direction des professeurs **Würtz**, **Schützenberger** et **Friedel**, devenant docteur en 1885.

Son cours intitulé, *Cours Élémentaire de Chimie*, 1^{ère} édition, imprimé en 1889, a été traduit en français et l'espagnol. En 1913 il a publié *L'Étude Relatif de Nomenclature Générale dans la Chimie organique*.

Il est l'un d'entre les fondateurs de l'école roumaine de la chimie. Il a étudié les richesses du pays (le sel, le pétrole, l'ambre jaune/le succin, etc.). Il a découvert une nouvelle classe de colorants, „les franceines" [11].

En tant que médecin participant à la guerre d'Indépendance, il a été remarqué par un travail humanitaire prodigieux, pour qu'il a reçu des médailles et d'autres distinctions, de la part des commandements militaires d'étranger.

Il a été membre de plusieurs sociétés scientifiques de son pays et à l'étranger, en France, en Suisse, en Russie, en Argentine.

Le portrait du **C. I. Istrati** a un lieu mérité dans la galerie des professeurs de l'Ecole de Pharmacie ayant en-tête Ch. Davila, dans l'actuel Laboratoire de l'Histoire de la Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Bucarest.

Portrait du **Constantin Istrati** (1850-1918), Galerie des Professeurs de l'Ecole de Pharmacie de Davila, Laboratoire de l'Histoire de la Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Bucarest



Nicolae T. Deleanu (1879-1959), est parmi les personnalités pharmaceutiques, qui ont connaît

l'Ecole française et est honoré par ses institutions scientifique. De son activité, nous avons extrait quelques données significatives.

Les œuvres originales

- 61 articles originaux publiés, seul auteur ou collaborateur, sur le métabolisme des plantes, l'absorption, l'assimilation et le rôle des minéraux, la respiration et le transport des substances dans le corps des plantes, la détermination de la chlorophylle, du carotène, les xanthophylles et autres.

Dans le pays natal, il a été Membre de plusieurs Sociétés, Conseils, Académie.

Au niveau international: - Membre de la



Société de chimie biologique à Paris, - de la Société de Médecine Légale en France, Société Botanique de Berlin; Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie à Madrid, de la Société Suisse de Chimie.

Le 19 Août 1936, il a reçu la Croix de Chevalier de la Légion d'Honneur, Le mérite agricole, de la République Française, officialisée le 20 Septembre 1935, par le décret n° 4.

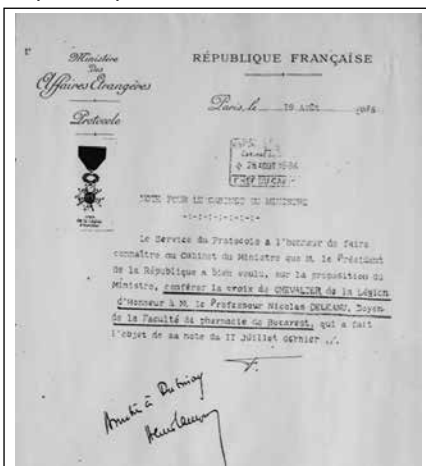
En Novembre 1939 - lui est décerné le titre de Docteur Honoris Causa de la Faculté de Pharmacie de Paris.

- dans les années 1906-1908, il a obtenu son doctorat en sciences chimiques, à Genève, avec la thèse „Étude sur le rôle et la fonction des sels minéraux dans la vie de la plante".

Ensemble avec le professeur **Arthur Meyer** dans le laboratoire de chimie végétale de l'Université de Marburg (Allemagne), il a découvert le biorythme diurne et l'intensité de la respiration des feuille, il étant parmi les premiers chercheurs scientifiques dans le monde, qui a étudié le biorythme des plantes [6].

Il a étudié également les enzymes: la lipase, peroxydase, la papaïne; a inventé

et amélioré des méthodes de recherche: la purification de la peroxydase, l'extraction de la bêtaïne, dosage du carotène, des xanthophylles, de la chlorophylle; il a étudié l'action physiologique des hormones végétales; il est le premier dans le monde qui a signalé l'homéostasie des ions dans le corps de la plante.



Dans ce tableau à la discipline de l'Histoire de la Pharmacie, à Bucarest est la lettre du Service de Protocol de la République Française, où on dit:

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Paris, le 19 Août 1936

NOTE POUR LE CABINET DU
MINISTRE

Le Service du Protocol a l'honneur de faire connaître au Cabinet du Ministre que M. le Président de la République a bien voulu, sur la proposition du Ministre, conférer **la Croix de CHEVALIER de la Légion d'Honneur à M. Le Professeur Nicolae DELEANU, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Bucarest**, qui a fait l'objet de sa note du 11 Juillet dernier ./.

Dans les années 1931-1933, un jeune pharmacien militaire roumain, **Victor Ștefănescu** (1904-1978) s'est perfectionné dans le domaine de la Toxicologie auprès du Professeur **Dr. René Fabre**, le Doyen de



Au centre,

Le Doyen Prof. Dr. **René Fabre** (1889-1966), ensemble avec deux Roumains, à gauche, le Prof. **Alexandru Ionescu-Matiu** (1883-1975) et à droite, le Colonel Dr. Pharmacien et Chimiste **Victor Ștefănescu**, un d'entre les élèves roumains du Prof. **R. Fabre**, à Paris, où il a préparé sa thèse: *Contributions à l'étude toxicologique d'or*, dans les années 1931-1933.

la Faculté de Pharmacie de Paris.

Dans un article récent publié, intitulé *Comment j'ai découvert la Roumanie* [8], un pharmacien français d'aujourd'hui, dit:

„Nous, les Français, ne sommes pas assez conscients de tous les liens qui nous unissent ou nous ont unis à la Roumanie, cette Roumanie qui est vraiment devenu mon pays d'adoption, ce pays où je me sens si à l'aise et où je me sens chez moi, à Bucarest et maintenant surtout à Iasi, la grande ville intellectuelle de Roumanie à laquelle je suis lié par de nombreux liens affectifs; depuis 2002, chaque année l'Institut Français (de Bucarest) a la gentillesse de m'accueillir, soit pour participer aux Journées de la Francophonie, comme je l'ai si souvent fait à Bucarest, soit pour présenter un nouveau livre ou une exposition de photos.

Voilà comment j'ai découvert la Roumanie, voilà pourquoi je m'y sens si à l'aise, pourquoi je m'y sens vraiment chez moi!”

Il convient de mentionner, toutefois, les valeurs de la culture roumaine qui ont enrichi les cultures occidentales. Le pharmacien français dit plus:

„A la faveur de mes séjours à Iasi ou à Bucarest j'ai découvert ou retrouvé des artistes, écrivains, musiciens qui font la gloire de la Roumanie: **Georges Enesco, Eugène Ionesco, Tristan Tsara, Panaït Istrati, Sergiu Celibidache, Brâncuși**...”

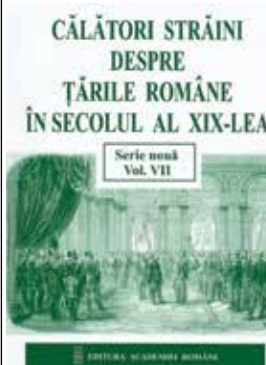
Panaït Istrati (1884-1935, né à Brăila), écrivain roumain de langue français et roumaine, a vécu en France et en Suisse depuis 1916 jusqu'au 1930 [10].

Nous savons que dans notre histoire nationale, le XIXe siècle a été le plus riche d'événements de la culture politique, économique et social.

À propos de population et le territoire

roumain, leur mode de vie et les habitudes, mais aussi sur les ressources naturelles, de nombreux voyageurs de France, ont écrit. Dans un volumineux ouvrage

intitulé «*Voyageurs étrangers sur les pays roumains au XIXe siècle (1856-1861)*», publié par l'Académie Roumaine en 2012, 11 sur les 28 passagers, qui figurent dans le Volume VII, sont Français [2].



Les principaux événements qui marquent **le Progrès dans les Sciences Pharmaceutiques en Roumanie**, depuis la moitié du XIXe siècle, sont marqués après l'arrivée du Ch. Davila en Roumanie, le 13 Avril 1853:

- la création de l'École Nationale de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Vétérinaire en 1857, d'après le modèle français;

- la publication de la *Première Pharmacopée Roumaine*, en 1862. Jusqu'à la fin du siècle, ont été publiés les suivantes deux *Pharmacopées*, IIème, en 1874 et IIIème, en 1893;

- l'apparition et l'évolution des associations pharmaceutiques, professionnelles et scientifiques (Ière, la *Société des Médecins* (Pharmaciens², n.n.) et *Naturalistes de Iassy* en 1830; puis à Bucarest en 1836-37 dénommé *Grémiu spitzeresc*, devenu en 1856 *Le Collège Pharmaceutique*, aussi d'après le modèle français).



IIIème Pharmacopée Roumaine, 1893

Toutes ces réalisations ont été possibles par les modèles français apportés par Ch. Davila et en même temps, par les événements politiques: L'Union des Principautés Danubiennes, Valachie et Moldavie, en 1859, sous la régence d'un seul Prince, Alexandru Ioan Cuza (1820-1873). Cet événement historique a conduit à l'unification des Autorités d'État dans les deux Principautés et en même temps, l'unification des Autorités Sanitaires.

Conclusions

Charles Davila est venu en Roumanie le 13 Avril 1853, avec l'esprit de la médecine et de la pharmacie scientifique française, lequel il a essayé et largement il a réussi de l'introduire en Roumanie.

De nombreuses personnalités scientifiques roumains doivent leurs augmentations (scientifique) à l'École française, où ils ont travaillé et ont été formés, y compris les enseignants: Constantin Istrati, Ion Vintilăscu, Al. Ionescu-Matiu, le colonel Dr. Victor Ștefănescu et beaucoup d'autres hommes de science. ■

(Footnotes)

1. 1854 - l'année de la restructuration des Ecoles de *Petite Chirurgie* à Bucarest; Carol Davila est le directeur; 12 octobre 1903, en dévoilant la Statue „Dr. Davila”, œuvre réaliste du sculpteur Carol Storck (1854-1926), devant de la Faculté de Médecine. A cette occasion, les anciens élèves de l'École Nationale de Médecine, de Pharmacie et de Médecine vétérinaire, ont réalisé un album.

2. Parmi les membres fondateurs sont aussi 7 pharmaciens.

Bibliografie:

1. G. BRĂTESCU - Doctorul Iacob Felix savantul și înfăptuitorul - Ed. Viața medicală Românească București, 2004, p.17, 35, (206 p.);
2. Daniela BUȘĂ - Călători străini despre Țările Române în secolul al XIX-lea Volumul VII (1856-1861), Editura Academiei Române, 2012, 559 p.;
3. Ana CARATA - L'école française et l'enseignement pharmaceutique de Bucarest. La Note 1.- Professeur Dr. Ion Vintilescu au sujet de Carol Davila et l'histoire de la pharmacie française, Academia Română, CRIFST, Noema vol. VI, 2007, p. 58-72;
4. DELEANU, N.T., René FABRE, L. CONIVER Index Médico-Pharmaceutique, Paris, 1937, 722 pag.
5. Z. St. FĂRȘIROTU - Colecția muzeală de la Facultatea de Farmacie din București, Manuscris, SSFR, Fil. București, 27 ianuarie 1983, 9 p.; Retrospective medicale, Studii, Note și Documente, Ed. Med. București, 1985, p. 715-720; (-FPA, Memoriu 16.II.1988, 23 p.)
6. V. LIPAN – Carol Davila, în vol. Directorii și Decanii învățământului farmaceutic din București (1855-2000) – Ed. Farmaceutică, București 2001, p.7-15 (211 p.)
7. Constanța Rizescu, Ana Carata - Relations internationales dans l'éducation médicale et pharmaceutique à Bucarest au XIXe siècle. Nicolae Kretzulescu et Charles Davila, IIIe Colloque International de l'Histoire de la Pharmacie, Tg.-Mureș, Sept. 2008, vol. in extenso, SRIF, Ed.-Tipo. Tehnoplast Buc. p. 107-112;
8. Constanța RIZESCU, Ana CARATA – Comment j'ai découverte la Roumanie – Témoignage d'amitié et d'admiration d'un pharmacien français pour la Roumanie – Galenus nr.66/Ian.-Febr. 2013, p.69-71;
9. Ion VINTILESCU - Activitatea lui Carol Davila în domeniul farmaciei (Davila ca farmacist) – (Activité du Ch. Davila dans le domaine de la Pharmacie (Davila ainsi que pharmacien, conférence soutenue à la Société de Sciences Pharmaceutiques de Roumanie, le 14. Nov. 1941), Ed. Collège Général Pharmaceutique de Roumanie, Bucarest 1941, brochure, 27p.;
10. Ion VINTILESCU - Învățământul farmaceutic în România (Schiță istorică), Buc.1942, Tip. „Cartea Românească”, 75 p.;
11. xxx - Mic Dictionar Enciclopedic (Petit Dictionnaire Encyclopédique), Ed. Sci. et Encycl., Bucarest, 1986, IIIe ed. p.877 (1908p).
12. xxx –Colab., Omagiu Doctorului Carol Davila (1828-1884), 175 ani de la naștere, 150 ani de la venirea sa în România, (Hommage au Dr. Carol Davila (1828-1884) 175 années après sa naissance, 150 ans après son arrivée en Roumanie), SRIF (SRHP), Bucarest, 2003.

O EXPLOZIE DE ENERGIE!



Vitamina C

Indicații:

- Antioxidant ce stimulează imunitatea;
- Accelerează regenerarea țesuturilor;
- Are rol de reglare a nivelului glicemiei și al colesterolului, de distrugere a toxinelor acumulate în organism;
- Împiedică depunerea grăsimilor la nivelul ficatului, asigură funcționarea normală a celulei hepatice.



COLLABORATION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE – ROUMAINE

Note 1. INDEX MÉDICO-PHARMACEUTIQUE

NICOLAE Laura–Cristina, CARATA Ana, Constanța RIZESCU (La Société Roumaine d'Histoire de la Pharmacie, Rue Traian Vuia No. 6, 020956, Bucarest, Roumanie), acarata@yahoo.com

Introduction

La Société Française de l'Histoire de la Pharmacie, est l'organisatrice du 41^{ème} Congrès International de l'Histoire de la Pharmacie, à Paris, en 10-14 Septembre 2013. Les thèmes proposés ont été :

- Société Française d'Histoire de la Pharmacie, la 1^{ère} SHP dans le monde, 100 d'années depuis sa fondation (1913-2013);
- Parmentier (1737-1813), pharmacien militaire, bienfaiteur de l'Humanité.



À l'occasion du ce congrès, nous présentons des témoignages de collaboration scientifique des universitaires français et roumains.

Un ouvrage est apparu en 1927 à Iași (en Moldavie de Roumanie), par l'initiative du Professeur **N. T. Deleanu** (1879-1959) et le pharmacien Dr. **Lupu Coniver**. Le titre d'ouvrage est *Codex Medico – Farmaceutic*, 505p.

Dix ans plus tard, en 1937 est publié à Paris, l'édition française du cet ouvrage avec le titre **Index Médico-Pharmaceutique**, 722 pages, par une collaboration brillante: les auteurs, **N. T. Deleanu**, **René Fabre** (1889-1966) et **L. Coniver**; Collaborateurs ont été

5 Français et 2 Roumains: **Tiffneu Marc** (1873-1945), **L. Randoïn**, **Regnier**, **H. Péneau**, **G. Rebière**), et les Roumains, **G. Pamfil** (1883-1965) et **Al. Ionescu-Matiu** (1883-1975) comme est indiqué dans l'image.

La Préface est signée par le Professeur **Maxime Radais**, membre de l'Académie de Médecine, Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Paris, Vice-Président de la Commission de la Pharmacopée française.



1. La couverture, *Index Médico-Pharmaceutique*

Index Médico-Pharmaceutique, publié à **Paris**, en 1937, est une véritable collaboration des hommes de science français et roumains.

Présentation de Index Médico-Pharmaceutique

Nous avons reproduit le texte de Préface du professeur **Maxime**

Radais, membre de l'Académie de Médecine, doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Paris, Vice-Président de la Commission de la Pharmacopée française.

Le Codex.. de 1927, de Roumains, est caractérisé par le **Professeur Radais** ainsi:

Lorsque le Professeur DELEANU et le docteur CONIVER, aidés de leurs Collègues de l'Université de Bucarest, les Professeurs Slatineanu, Ciucă, Parhon, Enescu et Ionescu-Matiu, avaient publié, en 1927, le „Codex medico-farmaceutic”, ils avaient voulu donner à la Pharmacopée Roumaine, éditée l'année précédente, un appendice où seraient condensées, dans un esprit plus spécifiquement médical, les notions fondamentales utiles à l'emploi thérapeutique du médicament.

Ce faisant, ils étaient, en quelque manière, guidés par l'exemple de devanciers qui, pour compenser la spécialisation purement pharmaceutique des pharmacopées modernes, avaient élaboré à l'usage des praticiens, des ouvrages où figuraient, adaptées aux progrès de la médecine, les indications thérapeutiques qui, dans les anciens antidotaires, voisinaient avec les formules des médicaments.

C'est ainsi que le XIX^e siècle avait vu apparaître, en Amérique, „The Dispensary of the United States of America”, en Angleterre „The Thomson's Conspectus” et „The Squire's Companion”; en France l'„Officine” de Dorvault, l'„Appendice thérapeutique” du Docteur Cazenave et les „Commentaires thérapeutiques du Codex” du Professeur Gubler..... l'„Officine” de

Dorvault en France, le „Squire's Companion" en Angleterre, sont des types connus de ces publications".

Lorsque le Professeur DELEANTZ et le Docteur CONNIVER, aidés de leurs Collègues de l'Université de Bucarest, les Professeurs SLATKOWSKI, CIOACA, PAMIRON, IONESCU et IONESCU-MATIEU, avaient publié, en 1927, le « Codex medicorum-farmacologicus », ils avaient voulu honorer à la « Pharmacopœia Rœmannæ », fidèle l'Annuaire précédent, un appendice qui serait condensé, dans un esprit plus spécifiquement médical, les notions fondamentales utiles à l'emploi thérapeutique du médicament.

Ce faisant, ils étaient, en quelque manière, guidés par l'assemblée de dénominateurs qui, pour compenser la spécialisation purement pharmacologique des pharmacopées modernes, avaient élaboré, à l'usage des praticiens, des ouvrages où figuraient, adaptés au progrès de la médecine, les indications thérapeutiques qui, dans les anciens auteurs, voisinaient avec les formules des médicaments.

C'est ainsi que le XIX^e siècle avait vu apparaître, en Amérique « The Dispensary of the United States of America », en Angleterre « The Thompson's Conspectus » et « The Squire's Companion », en France l'« Office » de Dorvault, l'« Appendice thérapeutique » du Docteur Cazenave et les « Commentaires thérapeutiques du Codex » du Professeur Goblet.

Ceux de ces ouvrages qui ont survécu ont dû leur succès à leur caractère de Compendium où le praticien peut puiser, comme dans les Pharmacopées universelles d'autan, de multiples renseignements utiles pour l'exercice de son art. L'« Office » de Dorvault, en France, le « Squire's Companion », en Angleterre, sont des types continues de ces publications.

En ce qui concerne la partie didactique de l'Index, des savants français ont apporté leur collaboration à leurs collègues roumains. C'est ainsi que le Professeur **R. Fabre** traite de la physiologie comparée alimentaire, médicamenteuse et toxique, le cas particulier des toxiques stupéfiants étant, d'autre part, exposé par le Professeur **Al. Ionescu-Matiu**; que le Professeur **M. Tiffneau** expose les notions fondamentales de pharmacodynamie et le professeur **Pamfil**, celles de pharmacie galénique.

Les chapitre relatifs aux
médications spéciales sont rédigés par
M.H. Péneau, Docteur ès Sciences, pour
l'opothérapie et l'hormonothérapie;

monothérapie ; par M. REBIÈRE pour la strophothérapie et la vaccinothérapie ; par M^{lle} M.-T. REBIÈRE, Lionniste des Sciences, pour la physiothérapie. Enfin, un chapitre, rédigé par M^{lle} Lucie RANDOIN, Docteur en Sciences, est consacré à l'hygiène alimentaire et aux vitamines.

Les savants de Roumanie et de France aiment à se rencontrer et leur collaboration en de communes disciplines est un sûr gage de l'accueil empressé que trouvera ce nouveau Recueil auprès des praticiens des deux nations amies.

Du point de vue international, on ne saurait sous-estimer l'intérêt qui s'attache à de semblables échanges.

MAXIME RADAIS,
*Membre de l'Académie de Médecine,
Docteur honoraire
de la Faculté de Pharmacie de Paris,
Vice-Président de la Commission
de la Pharmacopée internationale.*

La Préface (p.VII), on continue avec les contributions des Professeurs: **M. Rebière, M^{lle} M...T. Regnier et M^{me} Lucie Randoin**, comme on dit le Professeur **Maxime Radais**: *par M. REBIÈRE pour la serothérapie et vaccinothérapie; par M^{lle} M.-T. REGNIER, Licenciée ès Sciences, pour fiziothérapie. Enfin, un chapitre, rédigé par Mme Lucie RANDOIN, PhD, est consacrée à*

Les savants de Roumanie et de France aiment à se rencontrer et leur collaboration en de communes disciplines est un sûr garant de l'accueil empressé, que trouvera ce nouveau Recueil auprès des praticiens des deux nations amies.

Du point de vue international, on ne saurait pas sous-estimer l'intérêt qui s'attache à de semblable échanges.

Maxime RADAIS, membre de
l'Académie de Médecine,
Doyen honoraire de la Faculté de
Pharmacie de Paris, Vice-président de
la Pharmacopée française

Dans les 3 pages de *Préface*, le Professeur **M. RADAIS**, a concentré toutes les informations, sur la contribution du chaque collaborateur, comme on voit dans la **Table des Matières** (XII chapitres, 722 pages).

[illegible][illegible]

TABLE DES MATIÈRES

755

Tumeurs de *anthracis*, *Tuberc.*, 613 ; *Anthracis*, *Anthrax*, 614.

Sérophobie, Préparation des sérum thérapeutiques, Immunisation des animaux, 615 ; Récolte du sang, Séparation du sérum, Purification et concentration des sérum, 616 ; Sérum de convalescence, 617 ; Contrôle officiel des sérum mis en vente, à composer, Anaphylaxie, 618 ; Maladie du sérum, 619 ; Antisérologie, 620.

Sérophobie épiderm., Sérum antiléptérique, 621 ; *Anatoxine léptérique*, 622 ; Sérum antiléptérique, *Anatoxine tétanique*, 623 ; sérum antitétanique (polyvalent), 624 ; Sérum actif-tétanique, 625 ; Sérum antitétanique, *Sérum contre le rhume des foies*, Sérum antituberculeux, 626 ; Sérum antituberculeux, sérum antituberculeux, sérum antituberculeux, sérum antituberculeux, sérum antituberculeux, 627 ; Sérum antituberculeux, 628 ; Sérum antituberculeux, 629 ; Sérum antituberculeux, 630 ; Sérum antituberculeux, 631 ; Sérum antituberculeux, 632 ; Sérum antituberculeux, 633 ; Sérum antituberculeux, 634 ; Sérum de Ledachne et Vallee, 635.

Sérum de convalescence, Sérum de convalescence de polioémyélie et encéphalite, Sérum de convalescence de scarlatine, 636 ; Sérum de convalescence de typhus exanthématique, Sérum de convalescence de varicelle, Sérum de convalescence de rougeole, 637.

Sérum normaux, Sérum normal de cheval, Sérum de la veine saphène, Sérum antituberculeux, 638 ; Sérum actif de l'œuf, 639.

Vaccinotherapie, Opinions et pouvoir opionique, 640.

Anatoxines, *Stech* vaccin, Préparation des vaccins, Vaccins antigènes ou atténués, *Méthodes de préparation des vaccins*, 641 ; Vaccin antituberculeux, Vaccin antituberculeux, Vaccin antituberculeux, 642 ; Vaccin contre l'œuf, Vaccin antituberculeux, Vaccin antituberculeux, 643 ; Vaccin antituberculeux, 644 ; Vaccin antituberculeux, 645 ; Vaccin antituberculeux, 646 ; Vaccin antituberculeux, 647 ; Vaccin antituberculeux, 648 ; Vaccin antituberculeux, 649 ; Vaccin antituberculeux, 650 ; Vaccin antituberculeux, 651 ; Vaccin antituberculeux, 652 ; Vaccin antituberculeux, 653 ; Vaccin antituberculeux, 654 ; Vaccin antituberculeux, 655 ; Vaccin antituberculeux, 656 ; Vaccin antituberculeux, 657 ; Vaccin antituberculeux, 658 ; Vaccin antituberculeux, 659 ; Vaccin antituberculeux, 660 ; Vaccin antituberculeux, 661 ; Vaccin antituberculeux, 662 ; Vaccin antituberculeux, 663 ; Vaccin antituberculeux, 664 ; Vaccin antituberculeux, 665 ; Vaccin antituberculeux, 666 ; Vaccin antituberculeux, 667 ; Vaccin antituberculeux, 668 ; Vaccin antituberculeux, 669 ; Vaccin antituberculeux, 670 ; Vaccin antituberculeux, 671 ; Vaccin antituberculeux, 672 ; Vaccin antituberculeux, 673 ; Vaccin antituberculeux, 674 ; Vaccin antituberculeux, 675 ; Vaccin antituberculeux, 676 ; Vaccin antituberculeux, 677 ; Vaccin antituberculeux, 678 ; Vaccin antituberculeux, 679 ; Vaccin antituberculeux, 680 ; Vaccin antituberculeux, 681 ; Vaccin antituberculeux, 682 ; Vaccin antituberculeux, 683 ; Vaccin antituberculeux, 684 ; Vaccin antituberculeux, 685 ; Vaccin antituberculeux, 686 ; Vaccin antituberculeux, 687 ; Vaccin antituberculeux, 688 ; Vaccin antituberculeux, 689 ; Vaccin antituberculeux, 690 ; Vaccin antituberculeux, 691 ; Vaccin antituberculeux, 692 ; Vaccin antituberculeux, 693 ; Vaccin antituberculeux, 694 ; Vaccin antituberculeux, 695 ; Vaccin antituberculeux, 696 ; Vaccin antituberculeux, 697 ; Vaccin antituberculeux, 698 ; Vaccin antituberculeux, 699 ; Vaccin antituberculeux, 700 ; Vaccin antituberculeux, 701 ; Vaccin antituberculeux, 702 ; Vaccin antituberculeux, 703 ; Vaccin antituberculeux, 704 ; Vaccin antituberculeux, 705 ; Vaccin antituberculeux, 706 ; Vaccin antituberculeux, 707 ; Vaccin antituberculeux, 708 ; Vaccin antituberculeux, 709 ; Vaccin antituberculeux, 710 ; Vaccin antituberculeux, 711 ; Vaccin antituberculeux, 712 ; Vaccin antituberculeux, 713 ; Vaccin antituberculeux, 714 ; Vaccin antituberculeux, 715 ; Vaccin antituberculeux, 716 ; Vaccin antituberculeux, 717 ; Vaccin antituberculeux, 718 ; Vaccin antituberculeux, 719 ; Vaccin antituberculeux, 720 ; Vaccin antituberculeux, 721 ; Vaccin antituberculeux, 722 ; Vaccin antituberculeux, 723 ; Vaccin antituberculeux, 724 ; Vaccin antituberculeux, 725 ; Vaccin antituberculeux, 726 ; Vaccin antituberculeux, 727 ; Vaccin antituberculeux, 728 ; Vaccin antituberculeux, 729 ; Vaccin antituberculeux, 730 ; Vaccin antituberculeux, 731 ; Vaccin antituberculeux, 732 ; Vaccin antituberculeux, 733 ; Vaccin antituberculeux, 734 ; Vaccin antituberculeux, 735 ; Vaccin antituberculeux, 736 ; Vaccin antituberculeux, 737 ; Vaccin antituberculeux, 738 ; Vaccin antituberculeux, 739 ; Vaccin antituberculeux, 740 ; Vaccin antituberculeux, 741 ; Vaccin antituberculeux, 742 ; Vaccin antituberculeux, 743 ; Vaccin antituberculeux, 744 ; Vaccin antituberculeux, 745 ; Vaccin antituberculeux, 746 ; Vaccin antituberculeux, 747 ; Vaccin antituberculeux, 748 ; Vaccin antituberculeux, 749 ; Vaccin antituberculeux, 750 ; Vaccin antituberculeux, 751 ; Vaccin antituberculeux, 752 ; Vaccin antituberculeux, 753 ; Vaccin antituberculeux, 754 ; Vaccin antituberculeux, 755 ; Vaccin antituberculeux, 756 ; Vaccin antituberculeux, 757 ; Vaccin antituberculeux, 758 ; Vaccin antituberculeux, 759 ; Vaccin antituberculeux, 760 ; Vaccin antituberculeux, 761 ; Vaccin antituberculeux, 762 ; Vaccin antituberculeux, 763 ; Vaccin antituberculeux, 764 ; Vaccin antituberculeux, 765 ; Vaccin antituberculeux, 766 ; Vaccin antituberculeux, 767 ; Vaccin antituberculeux, 768 ; Vaccin antituberculeux, 769 ; Vaccin antituberculeux, 770 ; Vaccin antituberculeux, 771 ; Vaccin antituberculeux, 772 ; Vaccin antituberculeux, 773 ; Vaccin antituberculeux, 774 ; Vaccin antituberculeux, 775 ; Vaccin antituberculeux, 776 ; Vaccin antituberculeux, 777 ; Vaccin antituberculeux, 778 ; Vaccin antituberculeux, 779 ; Vaccin antituberculeux, 780 ; Vaccin antituberculeux, 781 ; Vaccin antituberculeux, 782 ; Vaccin antituberculeux, 783 ; Vaccin antituberculeux, 784 ; Vaccin antituberculeux, 785 ; Vaccin antituberculeux, 786 ; Vaccin antituberculeux, 787 ; Vaccin antituberculeux, 788 ; Vaccin antituberculeux, 789 ; Vaccin antituberculeux, 790 ; Vaccin antituberculeux, 791 ; Vaccin antituberculeux, 792 ; Vaccin antituberculeux, 793 ; Vaccin antituberculeux, 794 ; Vaccin antituberculeux, 795 ; Vaccin antituberculeux, 796 ; Vaccin antituberculeux, 797 ; Vaccin antituberculeux, 798 ; Vaccin antituberculeux, 799 ; Vaccin antituberculeux, 800 ; Vaccin antituberculeux, 801 ; Vaccin antituberculeux, 802 ; Vaccin antituberculeux, 803 ; Vaccin antituberculeux, 804 ; Vaccin antituberculeux, 805 ; Vaccin antituberculeux, 806 ; Vaccin antituberculeux, 807 ; Vaccin antituberculeux, 808 ; Vaccin antituberculeux, 809 ; Vaccin antituberculeux, 810 ; Vaccin antituberculeux, 811 ; Vaccin antituberculeux, 812 ; Vaccin antituberculeux, 813 ; Vaccin antituberculeux, 814 ; Vaccin antituberculeux, 815 ; Vaccin antituberculeux, 816 ; Vaccin antituberculeux, 817 ; Vaccin antituberculeux, 818 ; Vaccin antituberculeux, 819 ; Vaccin antituberculeux, 820 ; Vaccin antituberculeux, 821 ; Vaccin antituberculeux, 822 ; Vaccin antituberculeux, 823 ; Vaccin antituberculeux, 824 ; Vaccin antituberculeux, 825 ; Vaccin antituberculeux, 826 ; Vaccin antituberculeux, 827 ; Vaccin antituberculeux, 828 ; Vaccin antituberculeux, 829 ; Vaccin antituberculeux, 830 ; Vaccin antituberculeux, 831 ; Vaccin antituberculeux, 832 ; Vaccin antituberculeux, 833 ; Vaccin antituberculeux, 834 ; Vaccin antituberculeux, 835 ; Vaccin antituberculeux, 836 ; Vaccin antituberculeux, 837 ; Vaccin antituberculeux, 838 ; Vaccin antituberculeux, 839 ; Vaccin antituberculeux, 840 ; Vaccin antituberculeux, 841 ; Vaccin antituberculeux, 842 ; Vaccin antituberculeux, 843 ; Vaccin antituberculeux, 844 ; Vaccin antituberculeux, 845 ; Vaccin antituberculeux, 846 ; Vaccin antituberculeux, 847 ; Vaccin antituberculeux, 848 ; Vaccin antituberculeux, 849 ; Vaccin antituberculeux, 850 ; Vaccin antituberculeux, 851 ; Vaccin antituberculeux, 852 ; Vaccin antituberculeux, 853 ; Vaccin antituberculeux, 854 ; Vaccin antituberculeux, 855 ; Vaccin antituberculeux, 856 ; Vaccin antituberculeux, 857 ; Vaccin antituberculeux, 858 ; Vaccin antituberculeux, 859 ; Vaccin antituberculeux, 860 ; Vaccin antituberculeux, 861 ; Vaccin antituberculeux, 862 ; Vaccin antituberculeux, 863 ; Vaccin antituberculeux, 864 ; Vaccin antituberculeux, 865 ; Vaccin antituberculeux, 866 ; Vaccin antituberculeux, 867 ; Vaccin antituberculeux, 868 ; Vaccin antituberculeux, 869 ; Vaccin antituberculeux, 870 ; Vaccin antituberculeux, 871 ; Vaccin antituberculeux, 872 ; Vaccin antituberculeux, 873 ; Vaccin antituberculeux, 874 ; Vaccin antituberculeux, 875 ; Vaccin antituberculeux, 876 ; Vaccin antituberculeux, 877 ; Vaccin antituberculeux, 878 ; Vaccin antituberculeux, 879 ; Vaccin antituberculeux, 8

[illegible]

Conclusions

Index médico-pharmaceutique, publié à Paris en 1937, dont les auteurs sont N. Deleanu, Al. Ionescu-Matiu ensemble avec René Fabre (1889-1966) et Marc Tiffeneau, est une présence roumaine pharmaceutique, dans la littérature internationale.

Bibliographie

1. DELEANU, N.T., René FABRE, L. CONIVER Index Médico-Pharmaceutique, Paris, 1937, 722 pag
2. Constanța RIZESCU, Ana CARATA – Comment j’ai découverte la Roumanie – Témoignage d’amitié et d’admiration d’un pharmacien français pour la Roumanie – Galenus nr.66/Ian.-Febr. 2013, p.69-71;



not just healthcare, lifecare

Garanția Torrent Pharma

În ascensiune la nivel internațional

Torrent Group este o companie complet integrată, având departamente de producție, cercetare și dezvoltare, dar și de vânzări și marketing. Cu o activitate începută în 1956, în prezent numără aproximativ 14.000 angajați. În laboratoarele Torrent activează peste 750 de cercetători, dedicați descoperirii de noi molecule. Prezentă în 70 țări și 5 continente, Torrent are mai mult 1000 produse înregistrate și peste 100 molecule în dezvoltare.

Fabricile companiei lucrează la cele mai înalte standarde și sunt acreditate de cele mai prestigioase organisme internaționale, precum FDA – US Food and Drug Administration și EMA – European Medicines Agency.

Fiind unul dintre principalii producători de substanță activă la nivel mondial, Torrent Pharmaceuticals furnizează în același timp materie primă pentru alte companii farma. Novo Nordisk, Astra Zeneca, Teva sau Desitin sunt câteva dintre ele.

Orientați către generice de calitate

Fidelă țelului propus “*not just healthcare...lifecare*”, Torrent dezvoltă, produce și comercializează medicamente generice și originale, care contribuie la îmbunătățirea calității vieții pacienților. Activitatea companiei include dezvoltarea de noi forme de prezentare, prin diferite tehnologii: – eliberare modificată dublă – Inlay Technology (straturi cu substanță activă și substanță inertă pentru ca produsul să aibă un efect constant), comprimate obținute prin compactare (siguranța în administrarea formelor secabile). De asemenea, introduce pentru prima dată în lume formule orodispersabile pentru lamotrigină și nicorandil.

Portofoliul complex al companiei cuprinde următoarele arii terapeutice: sistem cardiovascular – valsartan, lercanidipină, clopidogrel, indapamidă, nebivolol, candesartan, atorvastatină, rosuvastatină, telmisartan; sistem nervos central – lamotrigină, olanzapină, risperidonă, topiramidă. Produsele Torrent au concentrația de substanță activă și puritatea similare cu cele ale produsului original.

Prin ce se diferențiază de celelalte generice de pe piață? Toate produsele Torrent din Europa sunt acreditate de Heumann Pharma, companie din grupul Pfizer, pe care Torrent a achiziționat-o în anul 2005. În acest fel, putem avea garanția că Torrent beneficiază de calitatea și expertiza germană de peste 90 de ani în domeniul farmaceutic.

✦ standarde înalte de producție

✦ investiție continuă în cercetare

Grija pentru viață, dusă mai departe

ANTIISTAMINIC NESEDATIV ORIGINAL PENTRU TRATAMENTUL SIMPTOMATIC AL
RINOCONJUNCTIVITEI ALERGICE (SEZONIIE ȘI PERENE) ȘI **URTICARIEI**



BORENAR®
bilastină 20 mg

Îngheață alergiile



ANTIALERGIC NESEDATIV ORIGINAL



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Berlin-Chemie A.Menarini SRL
Floreasca Business Park Corp A, Calea Floreasca 169A, Sector 1, București, Tel./Fax: 021 2323432/ 021 2330826
www.berlin-chemie.ro

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PRF. Acest material promoțional este destinat
profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru informații suplimentare vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.



B0713P1