

### **Discuții și concluzii**

Studiul efectuat în SCM N1 din municipiul Chișinău a relevat o incidență crescută sarcinii oprite în evoluție până la termenul de 21 de săptămâni ( $8 \pm 1,2\%$ ,  $p < 0,001$  din 6912 de nașteri).

Din rezultatele studiului reiese că printre femeile la care sarcina s-a oprit în evoluție infecțiile cu chlamidii, micoplasme și ureaplasme a predominat ( $51,2 \pm 2,7\%$ ,  $p < 0,001$ ), specificul lor fiind că au o evoluție subacută, cu tablou clinic șters, ceea ce a făcut dificilă diagnosticarea lor precoce.

Nu este de neglijat nici rolul celorlalți agenți infecțioși depistați mai frecvent în lotul I de studiu comparativ cu lotul II, ceea ce ne sugerează faptul că factorul infecțios joacă un rol important în oprirea în evoluție a sarcinii până la termenul de 21 de săptămâni.

Determinarea factorilor etiologici ai sarcinii oprite în evoluție vor contribui la elaborarea unui program de diagnostic preconcepțional și tratament ulterior la femeile cu sarcină stagnată, ceea ce va duce la micșorarea incidenței acestei patologii.

### **Bibliografia**

1. Bennett W. A., Lagoo- Deenadaylan S., Whitwoth N.S. et al - *Reprod. Immunol. American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 41, Nr.1,1999, p.70-78.
2. Gourbin Catherine. *La mortalite foetale- Les determinants de la fecondite*, vol.II, capitol 32,2000, p.211-242.
3. Демидова Е. М. Патогенез привычного выкидыша: Дис... д-ра мед. наук.-М.,1993.
4. Патрушева Е.Н., Евсюкова И. И., Башмакова М. А., Савичева А. М., Последствия внутриутробного инфицирования ребенка хламидиями. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, №4,1993, p.9-11.
5. Белокриницкая Т. Е., Витковский Ю. А., Цитокины в системе мать-плод при синдроме задержки плода // *Акушерство и Гинекология*, №5,1999, p.15-17.
6. Campbell Stuart et Monga Ash. *Pathology of early pregnancy - Gynecology*, M., 2003, p. 115-131.
7. Серов В. Н. И и др., Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода // *Акушерство и Гинекология*, №6,1997, p.50-51.
8. Alexander Sophie et Keikse Marc J.N.C., *Formal risk scoring during pregnancy*, in: Jain Chalmers, Murray Enkin et Marc Klirse (ed.), *Effective care in pregnancy and childbirth*, vol.1: *Pregnancy*, p. 347-365.-Oxford, Oxford University Press, ,2003,p.791.
9. Bross Dean S. et Shapiro Sam, *Direct and indirect association of five factors with infant mortality*, *American Journal of Epidemiology*, vol. 115, №1,2001, p.78-91.
10. Мещерякова А. В. Иммунологические аспекты неразвивающейся беременности первого триместра: Дис...канд. Мед. наук.-2000, p. 22-24.

## **EFFECTUL BROMURII DE S-ETILIZOTIOURONIU (IZOTURON) ÎN PREVENIREA DISMENOREEI PRIMARE**

**Ina Tocarciuc, Corina Cardaniuc, M. Surguci, M. Todiraș**  
Catedra Obstetrică și Ginecologie a USMF "N. Testemițanu"

### **Summary**

#### **The effect of S-ethylthiourone (Izoturon) for the prevention of primary dysmenorrhea**

The aim of the study was to investigate the clinical effect of S-ethylthiourone (Izoturon) in the prevention of primary dysmenorrhea. Our results explicitly indicate that Izoturon 100 mg. (vaginal suppositories) is an efficient medicine with disappearance of menstrual pain in 100% cases and provide an alternative approach for prevention and treatment of primary dysmenorrhea.

## Rezumat

Studiul a fost destinat investigării eficacității derivatului izotioureic Izoturon în prevenirea dismenoreei primare. Rezultatele noastre indică explicit faptul, că Izoturon 100 mg. sub formă de supozitoare vaginale este un remediu eficient, cu dispariția durerii menstruale în 100% cazuri și oferă o alternativă pentru prevenirea și tratamentul dismenoreei primare.

## Întroducere

Dismenoreea, sau menstruația dureroasă, afectează 40-95% din femeile care menstruează și cauzează probleme extensive de sănătatea personală și publică, un grad înalt de absentare de la serviciu și pierderi economice severe.[6].

Dismenoreea primară este caracterizată prin crampe menstruale dureroase, fără o patologie organică pelvină depistabilă macroscopic. De obicei debutează în adolescență, la scurt timp (6-12 luni) după menarhă și este caracterizată prin durere pelvină sub formă de crampe, care apare imediat înainte sau o dată cu debutul menstruelor și care durează de la 48 până la 72 de ore, fiind mai severă în prima și a doua zi a menstruației [3]. Circa 50% din femeile postpubertare suferă de dismenoree primară, iar 10% sunt private de capacitatea de muncă de la una până la trei zile lunar. Aproximativ 15% din adolescente raportează dismenoree severă, aceasta fiind cauza principală a absențării școlare recurente de scurtă durată. [1,2].

Astăzi este clar, că la numeroase femei cu dismenoree primară fiziopatologia este datorată activității uterine crescute și/sau anormale, din cauza producției și eliberării excesive de prostaglandine uterine. Prostaglandinele sunt substanțe care joacă rolul de mediator în activitatea celulelor și în cursul a numeroase procese precum contracția uterului, secreția gastrică, circulația sangvină cerebrală sau motilitatea tubului digestiv. Acțiunea lor vasculară este, în primul rând, de vasoconstricție. Nivelul crescut de prostaglandine induce o hiperactivitate descoordonată a mușchiului uterin, care rezultă în ischemie uterină și durere. Prostaglandinele nu reprezintă, însă, întotdeauna cauza durerilor; la unele femei fiind implicate, probabil, și alte substanțe [1,2,3].

Ipoteza despre NO ca neurotransmițător a apărut pentru prima dată la sfârșitul anilor 1980 – începutul anilor 1990. Monoxidul de azot (NO) a obținut statutul de mesager neuronal după ce Garthwaite J. și colab., în anul 1988, au semnalat prezența acestuia la nivelul cerebelului [5]. Ulterior, s-a precizat, că atât L-arginina, care este precursorul fiziologic al NO, cât și enzima NO-sintetaza constitutivă, Ca<sup>2+</sup>-calmodulin dependentă, se găsesc și în alte formațiuni nervoase cortico-subcortico-spinale și periferice. În prezent, se admite, că NO ca produs neuronal gazos, cu moleculă mică ușor difuzabilă prin membranele celulare, îndeplinește rol atât de mediator chimic al mesajelor nervoase anterograde și retrograde nitrinergice, cât și de neurohormon paracrin și autocrin [8]. Studiile imunohistochemice confirmă acțiunea pronociceptivă a NO în regiunile supraspinale și periferice și faptul că inhibiția sintetazei NO duce la antinocicepție [9].

Ceretările recente au identificat NOS într-o serie de țesuturi reproductive umane. O serie de studii au raportat expresia uterină a NOS [11]. Prezența NOS în adventicea, endoteliul și musculatura netedă a arterelor care alimentează miometrul sugerează că NO poate participa la reglarea activității vasculare uterine, un concept raportat de observații similare în alte organe ale tractului reproductiv feminin [7]. Localizarea NOS în glandele și vasele endometriale sugerează faptul că NO este implicat în reglarea funcției glandulare endometriale și a fluxului sanguin la acest nivel. Deoarece NO este o moleculă mică cu capacitate de difuziune, este posibil ca NO produs de un compartiment uterin să influențeze alt compartiment într-un mod paracrin.

Recent s-a demonstrat, că derivații S-tioureici acționează ca inhibitori puternici ai NOS în culturi de celule atât animale, cât și umane [11]. Printre acești compuși, bromura de S-etilizotiuroniu (Izoturon), un derivat izotioureic, este un inhibitor puternic și selectiv al NOS. În literatura de specialitate, însă, există informații foarte limitate referitor la utilizarea derivaților izotioureici în tratamentul dismenoreei.

**Scopul studiului** a fost de a evalua efectul clinic al Izoturonului administrat la scurt timp anterior debutului menstruației pentru prevenirea dismenoreei primare.

## Material și metode

În studiu au fost incluse 40 paciente cu vârsta cuprinsă între 17 și 35 ani și dismenoree primară, care au fost divizate în 2 loturi :

I lot a inclus 20 paciente care au administrat derivatul izotioureic Izoturon (100 mg) sub formă de supozitoare vaginale pentru prevenirea dismenoreei primare

II lot a inclus 20 paciente care au utilizat Diclofenac (100 mg) sub formă de supozitoare rectale pentru prevenirea dismenoreei primare și care au constituit lotul de referință.

Toate pacientele au avut cel puțin 6 cicluri menstruale dureroase anterior includerii în studiu. Durata ciclului menstrual în toate cazurile a fost normală, de 21-35 zile, durata menstruelor de 3-7 zile, nici o pacientă n-a folosit contraceptive orale combinate timp de cel puțin 6 luni de zile.

Pacientele au fost eligibile pentru studiu după confirmarea indicilor normali hematologici și biochimici, excluderea antecedentelor chirurgicale ginecologice. Anterior instituirii tratamentului a fost efectuat examen ecografic pentru excluderea unui proces patologic la nivelul organelor bazinului mic.

Remediile au fost administrate începând cu 2 zile înainte de debutul menstriei și/sau a durerii menstruale. Durata administrării remediilor a fost de 3 zile. Modul aplicării derivatului izotioureic IZOTURON - câte 1 supozitor 100 mg./24 ore, plasat în fornixul vaginal posterior.

Eficiența remediilor a fost stabilită în baza analizei în dinamică (la fiecare 24 ore) a stării pacientelor prin estimarea indicilor subiectivi, obținuți din relatările bolnavelor și a celor obiectivi, evaluați pe baza datelor clinice și de laborator.

Intensitatea durerii a fost monitorizată folosind o scară de evaluare verbală, datele fiind colectate la începutul, pe parcursul și la sfârșitul managementului medical. Bolnavele au apreciat intensitatea simptomului dolor, folosind unul din termenii: absența durerii; durere ușoară; durere moderată; și durere severă. Pacientele au fost solicitate să repete această apreciere în timpul tratamentului, la interval de 24 ore și să compare severitatea durerii cu cea în momentul estimării anterioare.

Pentru comparații a fost ales unul din 5 răspunsuri:

- absența durerii
- durere mult diminuată
- durere slab diminuată
- durere de aproximativ aceeași intensitate
- intensificarea durerii

Efectele adverse posibile au fost explicate pacientelor, și acordul informat a fost obținut de la toate bolnavele.

## Rezultate

Pacientele din ambele grupuri au fost comparabile după vârstă, nivelul educațional, greutate, durata menstruației și durata ciclului menstrual. Astfel, vârsta medie a pacientelor din lotul I a fost de  $24,8 \pm 4,1$  ani, iar vârsta medie a pacientelor din lotul II a fost de  $25,2 \pm 3,3$  ani. Durata medie a ciclului menstrual la participantele în studiu a fost de 27 zile, cu limite între 21 și 35 zile.

Din analiza indicilor hemodinamici, anterior plasării supozitoriilor, s-a constatat că în primul lot de paciente, pulsul a constituit în medie  $80,3 \pm 3,9$  bătăi pe minut, iar valorile tensionale medii au fost de  $117,9 \pm 8,5$  mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și  $69,1 \pm 7,3$  mmHg pentru cea diastolică. În al doilea lot, pulsul a constituit în medie  $78,8 \pm 4,2$  bătăi pe minut, iar valorile tensionale medii au fost de  $123,4 \pm 6,3$  mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și  $70,5 \pm 8,2$  mmHg pentru cea diastolică. Astfel, la toate pacientele incluse în studiu, valorile indicilor hemodinamici au fost în limite normale. Electrocardiograma n-a evidențiat modificări importante în sistemul de conducere a cordului.

Ambele tratamente folosite au redus semnificativ incidența dismenoreei. Rezultatele studiului demonstrează o eficiență mai mare a derivatului izotioureic Izoturon în prevenirea dismenoreei, comparativ cu inhibitorul neselectiv al ciclooxigenazei Diclofenac. Procentul

femeilor care au raportat lipsa durerii menstruale a fost mai mare în lotul de paciente, care au administrat Izoturon 100 mg. sub formă de supozitoare vaginale, comparativ cu lotul pacientelor care au administrat Diclofenac 100 mg. sub formă de supozitoare rectale. Administrarea a 3 supozitoare cu Izoturon a determinat prevenirea dismenoreei la toate cele 20 paciente incluse în lotul de studiu, în timp ce administrarea a 3 supozitoare cu Diclofenac a dus la prevenirea dismenoreei la 14 din 20 de paciente incluse în lotul de referință. Astfel, după tratamentul administrat, rata efectului total de cupare a durerii menstruale a constituit 100% în lotul I (Izoturon) și 70% în lotul al II-lea (Diclofenac). Complicații sau efecte adverse în timpul administrării Izoturonului nu s-au constatat. Tolerabilitatea locală și acceptabilitatea tratamentului a fost optimă în toate cazurile.

### **Discuții**

Antiinflamatoarele nesteroidiene reprezintă tratamentul inițial de elecție pentru dismenoreea primară. Datele cumulative ale trialurilor clinice indică că ameliorarea durerii cu antiinflamatoarele nesteroidiene este obținută la 80-85% din pacientele studiate cu dismenoree semnificativă primară. Deoarece pacientele pot obține o reducere eficientă a dismenoreei primare în urma administrării AINS, acest fapt are un impact semnificativ asupra productivității muncii, absențării, pierderilor economice, ajustării sociale și atitudinea pacientei față de menstruație [1,2,4]. Totuși, 15-20% din paciente nu răspund adecvat la tratamentul cu AINS.

Studiile experimentale recente au fost demonstrat că derivații izotioureici prezintă acțiune antinociceptivă, iar valoarea antinociceptivă este dependentă de concentrația de substanță administrată. Veriga probabilă de acțiune este NO-cGMP, prin proprietățile derivaților izotioureici de a inhiba NOS [9,10].

Rezultatele studiului prezent demonstrează că administrarea Izoturonului este o metodă eficientă în prevenirea dismenoreei primare, cu o rată a succesului de 100% în ameliorarea durerii menstruale. Avantajul acestei metode propune un model de posologie comod și acceptat de către paciente, iar administrarea intravaginală, datorită absorbției sistemice reduse, determină efecte adverse minime posibile.

Studiul oferă un nouă alternativă de acțiune care poate fi oferită pacientelor cu dismenoree primară și deschide posibilități noi pentru utilizarea agenților inhibitori ai sintezei de oxid nitric în dereglările uterine.

### **Concluzii**

1. Rezultatele studiului demonstrează efectul terapeutic al derivatului izotioureic Izoturon 100 mg., administrat sub formă de supozitoare vaginale, în prevenirea dismenoreei primare.
2. Pentru pacientele cu dismenoree primară, tratamentul cu Izoturon supozitoare vaginale reprezintă o alternativă medicamentoasă eficientă de prevenire și reducere a durerii menstruale.
3. Eficiența terapeutică înaltă a metodei, costul redus, modelul simplu de posologie, tolerabilitatea locală optimă și accesibilitatea remediului permit propunerea metodei pentru utilizarea în practica ginecologică.

### **Bibliografie**

1. Dawood MY. Dysmenorrhea. Clin Obstet Gynecol. 1990 Mar;33(1):168-78.
2. Dawood MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. Am J Med. 1988 May 20;84(5A):23-9.
3. Deligeoroglou E. Dysmenorrhea. Ann N Y Acad Sci. 2000;900:237-44.
4. Ee C, Pirota M. Primary dysmenorrhoea--evidence for complementary medicine. Aust Fam Physician. 2006 Nov;35(11):869.
5. Garthwaite J., Charles S.L., Chess-Williams R. EDRF release on activation of NMDA receptors suggests the role as intercellular messenger in the brain. Nature (Lond.) 1988; 36:385-92.
6. Jones A.E. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. Nurs Times. 2004 Mar 9-15;100(10):40-3.

7. Norman, J.E.; Cameron TT. Nitric oxide in the human uterus. *Rev. Reprod*, 1996, 1(1), p.61-8.
8. Rand M.J., Li C.G. Nitric oxide in the autonomic and enteric nervous systems. In: *Nitric Oxide in the nervous system*, edited by S. Vincent Acad. Press, London, New York. 1995: 262-79.
9. Rand, M.J.; Li, C.G. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission. *Annu. Rev. Phziol.*, 1995, 57, p. 659-82.
10. Szabo, C.; Southan, G.J.; Thiemermann, Cr. Beneficial effects and improved survival in rodent models of septic shock with S-methylisothiourrea sulfate, a potent and selective inhibitor ao inductible nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, vol. 91, p. 12472-12476. *Pharmacology*.
11. Taguchi, M.; Alfer, J.; Chwalisz, K. et al. Endothelial mitric oxide synthase is differently expressed in human endometrial vessels during the menstrual cycle. *Mol. Hum. Reprod.*, 2000, 6(2), p. 185-90.

## **DEFICITUL DE FIER CA FACTOR DE RISC ÎN DEZVOLTAREA HIPOGALACTIEI**

### **Aldiabat Mohammad**

Catedra Obstetrică și Ginecologie a USMF „N. Testemițanu”

#### **Summary**

#### **Iron deficiency as a risk factor for development of hypogalactia**

Insufficient milk represents a major reason for early discontinuation of breastfeeding. The aim of the study was to evaluate the role of iron deficiency in the development of insufficient milk (hypogalactia). Our results showed that poor maternal Fe status during pregnancy is a risk factor for hypogalactia. Folate supplementation, in association with Sorbifer, during pregnancy and post-partum significantly improves lactation.

#### **Rezumat**

Hipogalactia rprezintă cauza principală a întreruperii alăptării la sân. Scopul studiului prezent a fost evaluarea rolului deficitului de fier în dezvoltarea hipogalactiei. Rezultatele studiului demonstrează, că deficitul de fier reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea hipogalactiei. Suplimentarea cu acid folic, în asociere cu Sorbifer, în timpul sarcinii și post-partum ameliorează procesul lactației.

#### **Întroducere**

Hipogalactia este cea mai frecventă dereglare a funcției glandei mamare și deține locul de frunte printre numeroasele cauze care duc la privarea nou-născutului de produsul imunobiologic cel mai prețios – laptele matern. Frecvența ei variază de la 6,4% până la 30% din totalitatea lăuzelor, iar în unele patologii, ca disgravidiile tardive, atinge 83% [5].

Nivelul înalt al hipogalactiei se repercută asupra calității sănătății nou-născutului, nivelului morbidității și mortalității, secreția lactată insuficientă fiind una din cauzele renunțării la alimentarea naturală. Hipogalactia și, respectiv, trecerea timpurie la alimentarea artificială, influențează negativ dezvoltarea și sănătatea copilului. Astfel, orice dereglări, care duc la hipogalactie, reprezintă lanțuri etiologice în diversitatea suferințelor din partea nou-născutului [3].

Numărul de femei cu hipogalactie este în continuă creștere și atinge 80% printre mamele care alăptează, de aceea studierea factorilor care duc la dezvoltarea acesteia este importantă pentru stabilirea unor metode de profilaxie, prognozare și tratament a hipogalactiei [3,4].

La factorii care induc hipogalactia se referă și vârsta mamei peste 30 ani (30%), afecțiunile extragenitale concomitente (70%), infecțiile în perioada post-partum, aplicarea