

Summary

This prospective, descriptive, non randomized study included 20 patients and presents results of methoxyflurane's (Penthrox®) analgesic efficiency tests for acute traumatic pain relief. Penthrox® reduced intensity of acute pain with 68% (95CI 52-84%) and anxiety with 73% (95CI 63-83%) in comparison with initial values (before inhalation). Clinical efficiency of Penthrox® with the aim of acute pain relief had a NNT of 2,5, being comparable with that of morphine's (NNT=3,6) and better than the one for tramadol (NNT=5,5). The level of patient's satisfaction was 70%. The side pharmacological effects (good mood, dizziness, drowse, nausea, logorrhea), registered in 85% of patients, had no significant negative impact.

EFICACITATEA DERIVATULUI IZOTIOUREIC RAVISET ÎN PREVENIREA DISMENOREEI PRIMARE

Ina Tocarciuc¹, medic ginecolog, **Victor Ghicavâi²**, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Corina Cardaniuc²**, asistentă, **Mihail Surguci²**, asistent, **Mihail Todiraș³**, cercetător principal, policlinica nr.10, USMF „Nicolae Testemițanu”, Agenția Medicamentului³

Introducere

Dismenoreea sau menstruația dureroasă, afectează 40-95% din femeile care au menstruație și cauzează probleme extensive de sănătate personală și publică, un grad înalt de absentare de la serviciu și pierderi economice severe. Există două tipuri de dismenoree: primară și secundară [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].

În dismenoreea secundară este prezentă o leziune vizibilă în structurile pelviene, care explică durerea. Aceasta poate fi cauzată de endometrioză, boala inflamatorie pelvină, dispozitivele intrauterine, cicluri neregulate sau probleme legate cu infertilitate, chisturi ovariene, adenomioză, mioame sau polipi uterini, sinechii intrauterine sau stenoză cervicală [1, 2, 3]. Durerea în dismenoreea secundară începe, de obicei, cu câteva zile înainte de debutul menstruației și durează mai mult timp pe parcursul ciclului menstrual.

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].

Progresele obținute în studierea biochimiei prostaglandinelor și a rolului lor în fiziopatologia diemenoreei primare au stabilit o bază rațională pentru această dereglare.

Numeroase femei cu dismenoree au o secreție crescută de prostaglandine în țesutul endometrial, cu eliberarea crescută a acestora în fluidul menstrual. Studiul lui Powell A.M. et al. demonstrează că femeile cu dismenoree au concentrații menstruale semnificativ mai mari de PGF2 alpha și PGE2, comparativ cu femeile sănătoase [7]. Rezultatele studiilor existente confirmă sugestiile despre rolul important al PGF2 alfa în etiologia dismenoreei, sugerând și implicarea PGE2 în acest proces. Astfel, excesul de prostaglandine este considerat a fi o cauză directă a dismenoreei primare.

Prostaglandinele nu reprezintă, însă, întotdeauna cauza durerilor, ele apar și din cauza altor substanțe [4].

Ipoteza despre radicalul Oxidului nitric (NO), o moleculă gazoasă anorganică labilă, ca neurotransmițător a apărut pentru prima dată la sfârșitul anilor '80 – începutul anilor '90 și evidențe solide care susțin această idee au fost acumulate în decursul ultimei decade a secolului XX [8, 9].

Astăzi se cunoaște răspândirea *ubiquitară* a acestui mesager în vasele sanguine, țesut nervos, imunocite, aparatul reproductiv.

Rolul său în organism este complex, departe de a fi elucidat încă. Astfel, la nivel vascular determină relaxarea intensă, dar de scurtă durată a arteriolelor, efect exploatat, de altfel în terapie. Sintetizat

de către macrofage, în cazul stimulării lor, acționează atât ca mediator cât și ca substanță citotoxică, prin blocarea centrilor fier-sulf necesari respirației celulare a bacteriilor fagocitate, de asemenea este considerat ca fiind un factor proinflamator. În SNC determină activarea conducerii nervoase, cel mai proeminent exemplu în acest sens fiind descris la nivelul hipocampusului unde, eliberat sub acțiunea glutamatului, realizează un circuit invers, de autoîntreținere a transmisiei nervoase, fenomen denumit LTP (long term potentiation) și care favorizează comportamentul de învățare.

În ceea ce privește implicarea în procesele dureroase, pe lângă activitatea lui proinflamatorie care contribuie indirect la potențarea sensibilității algice, acționează la nivel medular, tot în tandem cu glutamatul, pentru a modula în sens pozitiv mecanismul de poartă descris anterior. Implicarea lui la nivelele superioare ale SNC este mai puțin clară, dar foarte probabilă, deoarece derivații de nitro-indazol sintetizați de curând și care s-au dovedit a fi inhibitori specifici ai nNOS, au un efect analgezic indiscutabil în modele pe animale [8, 9, 10].

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

Material și metode

În studiu au fost incluse 50 de paciente cu vârsta cuprinsă între 17 și 35 de ani și dismenoree primară, care au fost divizate în 2 loturi:

I lot a inclus 25 de paciente care au administrat derivatul izotioureic Raviset (100 mg) sub formă de supozitoare vaginale pentru prevenirea dismenoreei primare;

II lot a inclus 25 de paciente, care au constituit lotul de referință și care au utilizat Diclofenac (100 mg) sub formă de supozitoare rectale pentru prevenirea dismenoreei primare.

Pacientele din ambele grupuri au fost comparabile după vârstă, greutate, durata menstruației și durata ciclului menstrual. Vârsta medie a pacientelor din lotul I a fost de $25,8 \pm 4,3$ ani, iar vârsta medie a pacientelor din lotul II a fost de $26,2 \pm 3,5$ ani. Durata ciclului menstrual în toate cazurile a fost normală, durata menstruelor de 3-7 zile, nici o pacientă n-a folosit contraceptive orale combinate timp de cel puțin 6 luni de zile. Toate pacientele au avut cel puțin 6 cicluri menstruale dureroase anterior includerii în studiu.

Anterior instituirii tratamentului a fost efectuat un 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 Raviset – câte 1 supozitor 100 mg./24 ore, plasat în fornixul vaginal posterior.

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 dolo, folosind unul dintre 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 de 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

Ambele tratamente folosite au redus semnificativ incidența dismenoreei. Rezultatele studiului demonstrează o eficiență mai mare a derivatului izotioureic Raviset 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 Raviset 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 Raviset a determinat prevenirea dismenoreei la 23 de paciente incluse în lotul de studiu, în timp ce administrarea a 3 supozitoare cu Diclofenac a dus la prevenirea dis-

menoreei la 17 din 25 de paciente incluse în lotul de referință. Astfel, după tratamentul administrat, rata efectului total de cupare a durerii menstruale a constituit 92% în lotul I (Raviset) și 68% în lotul al II-lea (Diclofenac). Complicații sau efecte adverse în timpul administrării Ravisetului nu s-au constatat.

Discuții

Datele existente în literatura de specialitate indică la faptul că ameliorarea durerii cu antiinflamatoarele nesteroidiene este obținută la 80-85% dintre pacientele studiate cu dismenoree primară. Totuși, 15-20% din paciente nu răspund adecvat la tratamentul cu AINS [2,6] .

Studiile experimentale recente au demonstrat că derivații izotioureici prezintă acțiune antinociceptivă, iar valoarea antinociceptivă este dependentă de concentrația de substanță administrată [5, 8, 9, 10].

Rezultatele studiului arată că administrarea derivatului izotioureic Raviset este o metodă eficientă în prevenirea dismenoreei primare, cu o rată a succesului de 92% 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 o 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 Raviset 100 mg., administrat sub formă de supozitoare vaginale, în prevenirea dismenoreei primare.

2. Pentru pacientele cu dismenoree primară, tratamentul cu Raviset supozitoare vaginale reprezintă o alternativă medicamentoasă eficientă de prevenire și reducere a durerii menstruale.

Bibliografie selectivă

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. Eby GA. Zinc treatment prevents dysmenorrhea. Med Hypotheses. 2007;69(2):297-301. Epub 2007 Feb 7.
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 AE. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. Nurs Times. 2004 Mar 9-15;100(10):40-3.
7. Powell AM, Chan WY, Alvin P, Litt IF. Menstrual-PGF2 alpha, PGE2 and TXA2 in normal and dysmenorrhic women and their temporal relationship to dysmenorrhea. Prostaglandins. 1985 Feb;29(2):273-90.
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. Physiol., 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-methylisothiourea sulfate, a potent and selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, vol. 91, p. 12472-12476. Pharmacology.

Rezumat

Studiul a fost orientat spre evaluarea eficacității derivatului izotioureic Raviset în prevenirea dismenoreei primare. Rezultatele noastre indică explicit faptul, că Raviset 100 mg. sub formă de supozitoare vaginale este un remediu eficient, cu dispariția durerii menstruale în 92% cazuri și oferă o alternativă pentru prevenirea și tratamentul dismenoreei primare.

Summary

The aim of the study was to investigate the clinical effect of Raviset in the prevention of primary dysmenorrhea. Our results explicitly indicate that Raviset 100 mg. (vaginal suppositories) is an efficient medicine with disappearance of menstrual pain in 92% cases and provide an alternative approach for prevention and treatment of primary dysmenorrhea.