

INHIBITORII NITRICOXIDSINTETAZEI VERSUS INHIBITORII COX-1 ÎN PREVENIREA DISMENOREEI PRIMARE

NITRICOXYD SYNTHASE INHIBITORS VERSUS COX-1 INHIBITORS FOR THE PREVENTION OF PRIMARY DYSMENORRHEA

Ina TOCARCIUC

Catedra de Obstetrică și Ginecologie a USMF "N. Testemițanu"

Rezumat

Dismenoreea primară este caracterizată prin crampe menstruale dureroase, fără o patologie organică pelvină depistabilă macroscopic. În literatura de specialitate, însă, există informații foarte limitate referitor la utilizarea derivaților izotioureici în tratamentul dismenoreei. SCOPUL STUDIULUI: Studiul a fost destinat investigării eficacității derivatului izotioureic Izoturon în prevenirea dismenoreei primare. MATERIAL ȘI METODĂ: În studiu au fost incluse 40 paciente cu dismenoree primară, care au fost divizate în 2 loturi: Primul lot a inclus 20 de paciente care au administrat derivatul izotioureic Izoturon (100 mg) sub formă de supozitoare vaginale pentru prevenirea dismenoreei primare. Al doilea lot a inclus 20 de paciente care au utilizat Diclofenac (100 mg) sub formă de supozitoare rectale pentru prevenirea dismenoreei primare și care au constituit lotul de referință. Remediile au fost administrate începând cu 2 zile înainte de debutul menstrui și/sau a durerii menstruale. Durata administrării remediilor a fost de 3 zile. REZULTATE: 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. 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). CONCLUZIE: Studiul oferă o nouă alternativă de acțiune care poate fi oferită pacienților cu dismenoree primară.

Summary

Dysmenorrhea refers to the occurrence of painful menstrual cramps and is a common gynecological complaint. There is little evidence about the use of isothiourea derivatives in the treatment of dysmenorrhea. OBJECTIVE: The aim of the study was to investigate the clinical effect of S-ethylizothiourea (Izoturon) in the prevention of primary dysmenorrhea. METHOD: 40 women with primary dysmenorrhea were divided into two groups: 20 patients were treated with Izoturon (100 mg) vaginal suppositories for the prevention of dysmenorrhea and 20 patients were treated with Diclofenac (100 mg) rectal suppositories for the prevention of dysmenorrhea. The medications were administered 2 days before the start of menstruation and/or menstrual pain during three days. RESULTS: Both treatments significantly reduced the incidence of dysmenorrhea. Our results explicitly indicate that Izoturon 100 mg. (vaginal suppositories) is more efficient medicine than Diclofenac for the prevention of dysmenorrhea. The total pain relief was obtained in 100% patients that used Isoturon and in 70% patients that used Diclofenac. CONCLUSIONS: The data indicate that Izoturon 100 mg. (vaginal suppositories) represent a new therapeutic alternative for the management of primary dysmenorrhea.

Introducere

Dismenoreea, sau menstruația dureroasă, afectează 40-95% din femeile care menstruează și cauzează probleme serioase de sănătate 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 apar 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 absenței 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 mușchilor uterini, 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 80 – începutul anilor 90. Mono-

xidul de azot (NO) a obținut statutul de mesager neuronal după ce J. Garthwaite 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, Ca²⁺-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 suprspinale 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-etilizo-tiouroni (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

Evaluarea efectului clinic al Izoturonului administrat la scurt timp anterior debutului menstruației pentru prevenirea dismenoreei primare.

Material și metode

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

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

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

Vârsta medie a pacientelor din lotul I a fost de 24,8±4,1 ani, iar vârsta medie a pacientelor din lotul II a fost de 25,2±3,3 ani.

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 dolo, 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±4,1 ani, iar vârsta medie a pacientelor din lotul II a fost de 25,2±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±3,9 bătăi pe minut, iar valorile tensionale medii au fost de 117,9±8,5 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și 69,1±7,3 mmHg pentru cea diastolică. În al doilea lot, pulsul a constituit în medie 78,8±4,2 bătăi pe minut, iar valorile tensionale medii au fost de 123,4±6,3 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și 70,5±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 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 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 remediei 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. DELIGEOGLOU E. Dysmenorrhea. Ann N Y Acad Sci. 2000;900:237-44.
 4. EE C, PIROTTA 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. 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.
 11. TAGUCHI, M.; ALFER, J.; CHWALISZ, K. et al. Endothelial nitric oxide synthase is differently expressed in human endometrial vessels during the menstrual cycle. Mol. Hum. Reprod., 2000, 6(2), p. 185-90.
-