

2. Arroliga A.C., Dweik R.A., Rafanan A.L. Primary pulmonary hypertension and thyroid disease. In: *Chest*, 2000, vol. 118, nr. 4, pp. 1224-1225.
3. Babenko A.Yu., Bairamov A.A., Grineva E.N., et al. *Cardiomyopathies – From Basic Research to Clinical Management*. Rijeka: InTech, 2012. 812 p.
4. Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. In: *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2010, vol. 6, nr. 8, pp. 431-443.
5. Bogaard H.J., Al Hussein A., Farkas L., et al. Severe pulmonary hypertension: The role of metabolic and endocrine disorders. In: *Pulm. Circ.*, 2012, vol. 2, nr. 2, pp. 148-154.
6. Conradi M., Koegelenberg C., Conradie M., et al. Pulmonary hypertension and thyrotoxicosis. In: *JEMDSA*, 2012, vol. 17, nr. 2, pp. 101-104.
7. Donatelli M., Assennato P., Abbadi V., et al. Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study. In: *Int. J. Cardiol.*, 2003, vol. 90, nr. 2-3, pp. 159-164.
8. Ertek S., Cicero A.F. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. In: *Arch. Med. Sci.*, 2013, vol. 9, nr. 5, pp. 944-952.
9. Fadel B.M., Ellahham S., Ringel M.D., et al. Hyperthyroid Heart Disease. In: *Clin. Cardiol.*, 2000, vol. 23, nr. 6, pp. 402-408.
10. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G., et al. Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System. In: *Recent. Prog. Horm. Res.*, 2004, vol. 59, pp. 31-50.
11. Hegazi M.O., El Sayed A., El Ghousein H. Pulmonary hypertension responding to hyperthyroidism treatment. In: *Respirology*, 2008, vol. 13, nr. 6, pp. 923-925.
12. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid Hormone Action in the Heart. In: *Endocr. Rev.*, 2005, vol. 26, nr. 5, pp. 704-728.
13. Lozano H.F., Sharma C.N. Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism. In: *Cardiol. Rev.*, 2004, vol. 12, nr. 6, pp. 299-305.
14. Marvisi M., Zambrelli P., Brianti M., et al. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. In: *Eur. J. Intern. Med.*, 2006, vol. 17, nr. 4, pp. 267-271.
15. Soroush-Yari A., Burstein S., Soo Hoo G., et al. Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis. In: *Respiration*, 2005, vol. 72, nr. 1, pp. 90-94.
16. Tong P.C., Chow C.C. Thyrotoxicosis and pulmonary hypertension. In: *Am. J. Med.*, 2005, vol. 118, nr. 8, pp. 927-928.
17. Vieira Neto L., de Almeida C.A., Donangelo I., et al. Pulmonary arterial hypertension and tricuspid valve regurgitation as manifestations of hyperthyroidism resulting from Graves' disease. In: *The Endocrinologist*, 2005, vol. 15, nr. 5, pp. 300-302.
18. Wasseem R., Mazen E., Saliba R.W. Hyperthyroidism: a rare cause of reversible pulmonary hypertension. In: *Am. J. Med. Sci.*, 2006, vol. 332, nr. 3, pp. 140-141.

Nadejda Cazac,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 079475554,

e-mail: nadyastratan@gmail.com

CZU: 618.14-089.87-06:618.11-008.6

DEREGLĂRILE HORMONALE DUPĂ HISTERECTOMIE

Olga CERNEȚCHI, Elena VATAMAN,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu

Rezumat

În prezent, histerectomia cu sau fără ovariectomie rămâne una dintre cele mai frecvente operații ginecologice efectuate în majoritatea țărilor. Îndepărtarea chirurgicală a organului reproductiv conduce la o serie de manifestări similare celor din sindromul climacteric. Prin urmare, starea de sănătate și cea hormonală a femeilor care au suferit o astfel de intervenție este de interes major și se află în centrul discuțiilor și cercetărilor științifice. Obiectivul studiului a fost de a oferi o sinteză bibliografică a datelor disponibile privind tulburările hormonale după histerectomie.

Cuvinte-cheie: histerectomie, hipoestrogenemie, hormoni steroidi, sindrom climacteric

Summary

Hormonal disorders after hysterectomy

At the present time, hysterectomy with or without ovariectomy remains one of the most common gynecological procedures performed in most countries. Surgical removal of the reproductive organ leads to a series of manifestations similar to those in climacteric syndrome. Therefore, the health and hormonal status of women who have undergone such intervention is of major interest and is at the center of scientific discussion and research. The objective of the study was to provide a literature review of available data on hormone disorder after hysterectomy.

Keywords: hysterectomy, hypoestrogenemia, steroid hormones, climacteric syndrome

Резюме

Гормональные нарушения после гистерэктомии

В настоящее время гистерэктомия с овариэктомией или без нее остается одной из наиболее распространенных гинекологических операций, выполняемых в большинстве стран. Хирургическое удаление репродуктивного органа приводит к ряду проявлений, сходных с климактерическим синдромом. Следовательно, здоровье и гормональный статус женщин, подвергшихся такому вмешательству, представляют большой интерес и находятся в центре научных дискуссий и исследований. Целью исследования было предоставить литературный обзор доступных данных о гормональных нарушениях после гистерэктомии.

Ключевые слова: гистерэктомия, гипострогенемия, стероидные гормоны, климактерический синдром

Introducere

Studierea dereglărilor hormonale survenite în urma histerectomiei prezintă un interes major pentru medicii-ginecologi, deoarece histerectomia rămâne în continuare una dintre cele mai răspândite intervenții ginecologice în majoritatea țărilor și în 90% reprezintă tratamentul de elecție al patologiilor benigne precum miomul uterin, hemoragiile uterine disfuncționale necooperante la tratamentul medicamentos, endometrioza și altele [4, 9, 13], iar postoperatoriu la aceste paciente apar un șir de dereglări endocrin-metabolice, neurovegetative și psihoemoționale ca rezultat al deficitului de estrogeni [19]. Mai mult decât atât, ratele histerectomiei sunt mai înalte în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 40 și 44 de ani, constituind un grup mare de femei de vârstă reproductivă vulnerabile la menopa- uza prematură și la consecințele ei negative asupra sănătății [5, 14, 20].

Frecvența histerectomiei variază mult de la o țară la alta. Unele studii relatează că incidența acesteia este înaltă și în creștere în țările dezvoltate [6]. Astfel, prevalența histerectomiei în Statele Unite ale Americii este de 26,2%, în Australia – 22,0%, în Irlanda – 22,2% [11]. În Marea Britanie se estimează că în jur de 20% din femei au suportat histerectomie până la vârsta de 50 de ani, având ca indicație principală miomul uterin sau patologiile menstruale [6]. În țările în curs de dezvoltare, prevalența histerectomiei este mai mică, de exemplu, în India variază de la 1,7% la 9,8%, în Taiwan – 8,8% [11].

Prin urmare, starea de sănătate și nivelul hormonal al femeilor care au suportat histerectomie rămân în continuare în centrul discuțiilor și cercetărilor științifice.

Materiale și metode

Au fost studiate 76 de surse din literatura internațională și cea națională, inclusiv articole, monografii și ghiduri consacrate dereglărilor hormonale ca urmare a histerectomiei. O atenție deosebită a fost acordată cercetărilor științifice în care s-au elucidat rezultatele referitoare la mecanismul dereglărilor hormonale, statutul hormonal după histerectomie, principalele direcții în conduita și tratamentul stărilor patologice dezvoltate după histerectomie.

Rezultate și discuții

Unii autori sunt de părerea că uterul trebuie abordat nu doar ca un organ reproductiv cu rol în nidație, dezvoltarea și expulzia produsului de concepție, ci și ca un organ endocrin, ceea ce favorizează apariția dezechilibrului la nivelul hormonilor sexuali steroizi și gonadotropi, caracteristic perioadei de menopauză [15, 16]. Astfel, volumul intervenției și

tehnica operatorie trebuie selectate individual [16], deși păstrarea anexelor în timpul histerectomiei nu se reușește întotdeauna.

În practica ginecologică se evidențiază următoarele variante posibile ale histerectomiei: histerectomia cu ovalectomie și histerectomia cu păstrarea unui sau a ambelor ovare, sau a unei părți din ovarul rezecat.

Problema păstrării ovarelor în timpul histerectomiei la femeile de vârstă reproductivă și la cele aflate în premenopauză cu patologie ginecologică benignă a fost subiectul unor controverse considerabile. Astfel, în unele cazuri se efectuează ovalectomia profilactică în timpul histerectomiei, din cauza riscului crescut de cancer ovarian, care este considerată o practică bună de înlăturare a ovarelor sănătoase atunci când este acces la ele în timpul intervenției. Alți clinicieni consideră că ovarele conservate contribuie la buna stare hormonală a femeii și ar trebui să fie păstrate în timpul histerectomiei, dacă este posibil [1, 3].

Conform literaturii de specialitate, în 44-50% de cazuri concomitent cu histerectomia se efectuează ovalectomia bilaterală [7, 8]. Este evident că în acest caz se instalează un deficit sever de estrogeni, iar primele simptome ale sindromului climacteric se dezvoltă foarte repede – deja la 1-2 zi postoperatoriu apar simptome vasomotorii premature.

În literatura de specialitate, cele mai multe controverse există în cazul în care are loc păstrarea ovarelor în timpul histerectomiei. Unele studii indică o creștere a incidenței și a severității sindromului climacteric după o histerectomie în pofida păstrării ovarelor, care poate fi cauzată de reducerea fluxului ovarian și atrezia foliculară [1]. În acest caz, la majoritatea femeilor, simptomele sindromului climacteric apar treptat [18] și par a fi similare, dar mai puțin dramatice [7] în comparație cu cazurile cu anexectomie. Conform datelor literaturii, frecvența acestui sindrom variază de la 60% la 80%, iar în 1/4 din cazuri decurge sever, îndelungat și greu se supune tratamentului [17].

În anul 1978, L. Dennerstein a publicat primele rezultate privind scăderea nivelului de steroizi după 48 de ore de la histerectomie fără anexectomie. Autorul a ajuns la concluzia că scăderea nivelului hormonal depinde de metoda chirurgicală, și nu de efectele centrale ale anesteziei, iar singura explicație posibilă pentru aceste schimbări ar fi dereglarea acută a fluxului ovarian din cauza ligaturării ramurii ovariene a arterei uterine [16].

Mai târziu, R. Kaizer et al., pe baza studierii nivelului de estrogeni și pregnandiol în urină au ajuns la concluzia că funcția ovarelor rămâne în 85% neschimbată până la vârsta presupusă a me-

nopauzei, iar A. Filiberti et al. au demonstrat că la 80% din femeile operate ovarele își exercită funcția deplină [16].

În anul 2015, I.A. Abdelazim et al. au efectuat un studiu prospectiv, în care au fost incluse 220 de femei de vârstă reproductivă, multipare, cu patologie benignă a uterului, care au suportat o histerectomie abdominală fără anexectomie. Au fost analizate nivelul estradiolului, al hormonului anti-Mullerian și FSH preoperatoriu, la 6 și la 12 luni după operație. Autorii au ajuns la concluzia că funcția ovariană rămâne nemodificată la un an după histerectomie, înregistrând modificări ne semnificative la nivelul hormonilor studiați [1].

Această ipoteză este susținută și de studiile lui Ylikorkala și Viinikka, care au studiat funcția glandei pituitare și a ovarelor la două femei cu absența congenitală a uterului și a vaginului (Sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser) și au concluzionat că prezența sau absența uterului nu afectează funcția ovariană [1].

Există dovezi contradictorii privind efectul histerectomiei asupra funcției ovariene. Astfel, R.K. Menon a arătat că există o creștere a nivelului FSH și o scădere a estradiolului, ceea ce este caracteristic pentru perioada menopauzei, la 28% din femei de vârstă 30-35 de ani la cinci ani după histerectomie. Mai mult decât atât, în anul 1939, A. Dippel a descris tabloul clinic al scăderii funcției ovariene la 43,9% paciente după înlăturarea uterului până la 36 ani și doar la 6% din numărul de femei de aceeași vârstă cu uterul intact. L. Dennerstein et al. au înregistrat o scădere a funcției ovarelor la 50% din femeile operate. Aceleași rezultate au fost obținute și de H. Riedel, care a demonstrat că simptomele vasomotorii apar la pacientele după histerectomie în 50% din cazuri și se manifestă mai pronunțat până la vârsta de 40 de ani [16].

Rezultatele obținute de E.I. Scorbaci et al. au demonstrat că la pacientele care au suportat histerectomie, nivelul de FSH și LH în sânge este de aproape două ori mai mare, iar nivelul de estrogen, progesteron și prolactină este scăzut, în comparație cu femeile sănătoase de vârstă reproductivă. S-a constatat o corelație între severitatea sindromului climacteric după o histerectomie și prezența și severitatea deficitului ovarian (în special deficitul estrogenului) [16].

Alte studii, fiind orientate spre analiza fondului hormonal (FSH, LH, estradiol) la pacientele după histerectomie fără anexectomie și anexectomie unilaterală, au observat un declin accentuat al estradiolului și creșterea stabilă a FSH în primele șase luni la pacientele după histerectomie în asociere cu anexectomie unilaterală și absența modificărilor

semnificative ale nivelului de FSH, LH și estradiol la cele care au suportat intervenție chirurgicală în volum de histerectomie fără anexectomie [16].

Recent a fost propusă salpingectomia profilactică în timpul histerectomiei pentru patologie benignă a uterului ca o strategie de reducere a riscului de cancer ovarian și este recomandată de mai multe societăți oncologice. S-a estimat că această metodă reduce cu 20-40% riscul de cancer ovarian [12].

H. Jabbari și F. Banamfar au publicat, în anul 2017, rezultatele studiilor care demonstrează că salpingectomia bilaterală în timpul histerectomiei cu scopul prevenirii complicațiilor, precum hidrosalpinxul sau prevenirea cancerului ovarian, nu ar crește riscul disfuncției ovariene, întrucât s-a constatat că atât nivelul FSH-lui, cât și cel al LH-lui au crescut semnificativ după histerectomie cu sau fără salpingectomie după șase luni de la intervenție. Aceste rezultate reflectă ipoteza că rezerva ovariană scade indiferent de volumul intervenției [2].

Concluzii

1. Histerectomia are un impact nefavorabil asupra nivelului hormonal al organismului feminin, cu instalarea sindromului posthisterectomic, caracterizat prin simptome endocrin-metabolice, neurovegetative și psihoemoționale.

2. Nivelul dereglărilor hormonale este determinat de starea hormonală preoperatorie, metoda intervenției, păstrarea ovarelor.

Bibliografie

1. Abdelazim A. et al. Ovarian function and ovarian blood supply following premenopausal abdominal hysterectomy. In: *Prz. Menopauzalny*, 2015, nr. 14(4), pp. 238-242. doi: 10.5114/pm.2015.56312. Epub 2015 Dec 8. PubMed PMID: 26848295; PubMed Central PMCID: PMC4733897.
2. Behnamfar F., Jabbari H. Evaluation of ovarian function after hysterectomy with or without salpingectomy: A feasible study. In: *J. Res. Med. Sci.*, May 30; nr. 22, p. 68. doi: 10.4103/jrms.JRMS_81_17. PubMed PMID: 28616055; PubMed Central PMCID: PMC5461581.
3. Balan Prejisha. A study of menopausal symptoms in women after hysterectomy with retained ovaries. In: *International Journal of Medical and Health Research*, 2017, vol. 3, issue 3, pp. 58-59.
4. Correa-Ochoa J. et al. Impact on quality of life and sexual satisfaction of total abdominal hysterectomy and vaginal hysterectomy in the absence of prolapsed. Cohort study, Medellin, 2015. In: *Revista Colombiana de obstetrica y ginecologia*, 2017, vol. 68, nr. 1, pp. 12-24.
5. Dasgupta M., et al. Study on the Change in Function of the Preserved Ovaries following Hysterectomy by Abdominal Versus Vaginal Route. In: *Androl. Gynecol.: Curr. Res.*, 2017, nr. 5: p. 1.
6. Duke A. et al. A six-year review of hysterectomy for benign gynecological conditions at the Federal Medical Centre, Owerri. In: *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.*, 2014, nr. 3(2), pp. 352-356.

7. Juhua Luo et al. Risk of diabetes after hysterectomy with or without oophorectomy in postmenopausal women. In: *American Journal of Epidemiology*, 2017, vol. 185, nr. 9, pp. 777-785.
8. Lonnée-Hoffmann Risa, Pinas Ingrid. Effects of Hysterectomy on Sexual Function. In: *Curr. Sex. Health Rep.*, 2014, nr. 6, pp. 244-251.
9. Meryem K. The impact of abdominal and laparoscopic hysterectomies on women's sexuality and psychological condition. In: *Turk J. Obstet. Gynecol.*, 2016, nr. 13, pp. 196-202.
10. Moorman Patricia G. et al. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. In: *Obstet. Gynecol.* Author manuscript, available in PMC, december 2012.
11. Sapna D. et al. Incidence and determinants of hysterectomy in a low-income setting in Gujarat, India. In: *Health Policy and Planning*, 2017, nr. 32, pp. 68-78.
12. Song T., et al. Impact of opportunistic salpingectomy on anti-Müllerian hormone in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a multicentre randomized controlled trial. In: *International Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2017, nr. 124(2), pp. 314-320.
13. Tomor Harnod et al. Hysterectomies are associated with an increased risk of depression: a population-based cohort study. In: *J. Clin. Med.*, 2018, nr. 7, p. 366.
14. Trabuco Emanuel C., et al. Association of ovary-sparing hysterectomy with ovarian reserve. In: *Obstetrics and Gynecology*, 2016, nr. 127(5), p. 819.
15. Wang X., Lv L., Cheng Z., Zhou X. Curative effect of laparoscopic hysterectomy for uterine fibroids and its impact on ovarian blood supply. In: *Exp. Ther. Med.*, 2017, nr. 14(4), pp. 3749-3753. doi: 10.3892/etm.2017.4944. Epub 2017 Aug 16. PubMed PMID: 29042974;
16. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. Москва: Томар-Медиа, 2017, с. 17-31.
17. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клиничко-гормональная характеристика состояния здоровья и качества жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой. В: *Вестник ВГМУ*, 2014, том 13, № 2, с. 78-86.
18. Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Зиганшин А.М. Хирургическая менопауза у женщин репродуктивного возраста. В: *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2016; № 4, с. 105-113.
19. Подзолков В.И., Никитина Т.И., Брагина А.Е., Подзолкова Н.М. Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность? В: *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2011, № 7(3), с. 294-299.
20. Скорбач Е.И., Щербина И.Н., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В. Постгистерэктомиические нарушения и профилактика их развития. В: *Международный медицинский журнал*, 2011, № 2, с. 27-31.

Elena Vataman,

IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373 068112277,
e-mail: envataman@gmail.com

CZU: 615.27.065:616.379-008.64

EFFECTUL DIABETOGEN AL MEDICAMENTELOR

**Marin CHIANU, Ina POGONEA,
Lilia PODGURSCHI, Lucia ȚURCAN,**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu

Rezumat

Diabetul zaharat (DZ) indus reprezintă o complicație a tratamentului cu diverse preparate medicamentoase și o problemă majoră în activitatea medicilor. Acesta necesită cunoașterea grupelor de medicamente cu risc diabetogen înalt, pentru a efectua monitorizarea glicemiei în scopul profilaxiei timpurii a dezvoltării diabetului zaharat medicamentos. A fost realizată o analiză bibliografică amplă a studiilor clinice postmarketing, efectuate de savanți din diferite țări, a reacțiilor adverse medicamentoase, în special a celor care dezvoltă hiperglicemie, cu elaborarea unei clasificări a grupelor de medicamente cu risc înalt în dezvoltarea diabetului zaharat. Rezultatele studiilor anterioare au determinat un risc major în dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 indus la utilizarea următoarelor grupe de medicamente în ordine descrescândă: glucocorticosteroidii – hidrocortizonul, prednisolonul, dexametazonul; β2-adrenomimeticele – salbutamolul, fenoterolul, clenbuterolul; statinele – simvastatina, rosuvastatina; antiretroviralele (anti-HIV) – lamivudina, zidovudina; antipsihoticele – clorpromazina, clozapina, olanzapina; inhibitorii 5-α reductazei – dutasteridul, finasteridul; mineralele – seleniul în doze mari; diureticele – tiazidele (hidroclortiazida), de ansă (furosemidul, acidul etacrinic), antagoniștii aldosteronului (amiloridul, triamterenul); contraceptivele orale. Conform literaturii de specialitate, există mai mult de opt grupe farmacoterapeutice cu potențial înalt diabetogen, riscul fiind diferit de la o grupă la alta, inclusiv de la medicament la medicament în aceeași grupă.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, hiperglicemie, medicamente, studiu clinic

Summary

Diabetogenic effect of drugs

Diabetes mellitus is a complex and polysymptomatic disease with numerous etiological factors. It is well known that diabetes is triggered: autoimmune factor; the infectious factor; the hereditary factor; the toxic factor (drugs) and others. International researchers from different countries have identified several groups of drugs with a diabetogenic potential. The study included the analysis of several articles in which different groups of drugs with a diabetogenic potential are reflected, or which increase insulin resistance. The results of previous studies highlighted the risk of developing Type II diabetes in the following groups of drugs: statins, antipsychotics, glucocorticosteroids, antiretroviral drugs, 5-α reductase inhibitors, β2-adrenomimetics, diuretics. Thus, the bibliographic study of different sources allowed us to identify a classification of diabetogenic drugs: Glucocorticosteroids – hydrocortisone,