

Concluzii

1. Tratatamentul de durată cu *Fenspirid* contribuie la diminuarea veridică a manifestărilor clinice de bază ale ВРОС pe parcursul tratamentului.

2. Administrarea de durată a *Fenspirid*-ului la pacienții cu ВРОС, evoluție stabilă stadiul II, asigură suprimarea progresiei obstrucției bronșice și creșterea toleranței la efortul fizic.

3. Pe parcursul a 6 luni de tratament cu preparatul *Fenspirid*, la pacienții cu ВРОС, a diminuat veridic numărul solicitarea asistenței medicale și reducerea duratei de incapacitate de muncă.

4. Eficiența clinică marcantă a terapiei de durată cu *Fenspirid*, administrat în condiții de ambulatoriu, permite a recomanda schema dată în tratamentul bolnavilor cu ВРОС.

Bibliografie

1. Заикина Е. В., Ракита Д. Р. Возможности первичной диагностики ХОБЛ и эффективность длительной бронхолитической терапии в амбулаторных условиях. Атмосфера. Пульмонология и аллергология., 2007; 4: (27): 27-30.
2. Anzueto A. R., Schaberg T. Clinician's manual on acute exacerbations of chronic bronchitis. Science Press Ltd., 2003, 64-68.
3. Baiter M. S., La Forge J., Low D. E. et al. Canadian guidelines for management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Can. Respir. J., 2003; vol. 10, suppl. B, 3-22.

4. Волков И. К., Рачинский С. В., Катосова Л. К. и др. Антибактериальная терапия хронических заболеваний легких. Пульмонология, 2003; 1(1): 75-77.
5. Волкова Л. И. и др. Опыт применения фенспирида (эrespала) при обострении хронического бронхита. Клиническая фармакология и терапия, 2000, №. 5, с. 65-68.
6. Емельянов А. В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал, 2005, №. 4 (228), с. 183-189.
7. Шмелев Е. И. Куклина Г. М. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких Пульмонология, 2005, №. 5, с. 39-44.
8. Павленко С. С., Павленко Н. С., Куделя Л. М., Морозова Л. Я., Кайгородов А. А. Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью легких препаратом Спирива (тиотрония бромид) в Новосибирской области. Пульмонология, 2005, №. 4, с. 92-96.
9. Симонова О. И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. Русский медицинский журнал. 2004, №. 5, с. 663-667.

Andrei Cojocaru, *catedra Boli Interne nr. 6*
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Pușkin, 51
Tel.: 24-45-34
E-mail: cojocaru.a.i@gmail.com

Recepționat 16.02.2009

Eficiența combinării *Mifepristone-Izoturon* în avortul medicamentos

L. Railean

Catedra Obstetrică-Ginecologie (Rezidențiat), USMF „Nicolae Testemițanu”

The Efficacy of Mifepristone – Izoturon Regimen for Medical Abortion

The present study was conducted to assess the efficacy and safety of a combined regimen of Mifepristone-Izoturon for interruption of early pregnancy. The data demonstrated that Izoturon, a specific nitric oxide synthase inhibitor, used in combination with Mifepristone together represent a efficient and safe alternative for termination of pregnancies of ≤ 56 days, with a lesser degree and shorter duration of vaginal bleeding and a significantly lower incidence of pain during the abortion process. The success rate of oral Mifepristone 200 mg – Izoturon 400 mg applied vaginally was $95,23 \pm 3,29\%$. The administration of Izoturon improves the adaptation of female organism during the process of abortion. The established benefits of the medicine Izoturon offer a new strategy for early pregnancies termination.

Key words: medical abortion, Mifepristone, Misoprostol, Izoturon.

Эффективность комбинированного применения мифепристона и изотурона для медикаментозного аборта

Целью работы явилось изучение безопасности и эффективности применения комбинированного режима мифепристон-изотурон для медикаментозного прерывания ранней беременности. Исследования показали, что изотурон, ингибитор NO-синтетазы, в комбинации с мифепристоном является безопасной и эффективной альтернативой для прерывания беременности сроком ≤ 56 дней, с меньшей степенью и продолжительностью кровянистых выделений и значительно меньшей выраженностью болевого синдрома при аборте. Эффективность сочетанного применения мифепристона (по 200 мг перорально) и изотурона по (400 мг вагинально) составила $95,23 \pm 3,29\%$. Меньшая степень и продолжительность кровянистых выделений, меньшая выраженность болевого синдрома, отсутствие необходимости применения анальгетических средств после применения изотурона имеют положительный эффект и улучшают адаптацию организма женщины к процессу медикаментозного аборта.

Ключевые слова: медикаментозный аборт, мифепристон, мизопроустол, изотурон.

Introducere

O proporție considerabilă a deceselor și morbiditatea maternă înaltă sunt consecința întreruperii sarcinilor nedorite în condiții nesigure. Conform datelor OMS, în structura mortalității materne la nivel mondial, decesele cauzate de avort constituie 1/4, iar în Republica Moldova în anul 2003 au constituit 36,6%. Acolo, unde avortul este permis legal, sigur și disponibil, complicațiile sunt rare. În țările în care furnizarea avortului este limitată, serviciile sunt inaccesibile sau de calitate redusă, femeile recurg adesea la metode nesigure, care sunt urmate de complicații, probleme de sănătate pentru termen lung sau chiar deces.

În decursul numeroaselor decenii, nivelul avorturilor induse în fosta Uniune Sovietică a fost printre cele mai mari din lume. Moldova s-a plasat pe locul 6 dintre cele 15 republici sovietice, cu aproximativ 75 de avorturi la 1000 de femei de vârstă reproductivă în anii 1990. De atunci rata avorturilor s-a micșorat până la 17,3 la 1000 de femei, în anul 2003, cu raportul avort/naștere de 1/2. În ultimii 3 ani numărul oficial al avorturilor înregistrate în sectorul public a fost stabil, de 16000-17000 per an.

În prezent în Republica Moldova majoritatea avorturilor (70%) sunt efectuate prin dilatare și prin chiuretaj, 30% din ele – prin aspirare vacuum electrică în termene mici de gestație, după care urmează un chiuretaj de control. Cea mai comună metodă de menajare a durerii oferită este anestezia generală. Confidențialitatea femeilor este frecvent abuzată. În plus, metodele respective sunt însoțite de numeroase complicații și de efecte adverse.

Începând cu anul 2002, în Republica Moldova a fost implementată metoda de întrerupere a sarcinii prin aspirare vacuum manuală, care este o metodă mai avantajoasă, comparativ cu chiuretajul uterin, rata de complicații severe fiind net inferioară.

O metodă nouă, promovată recent în lume, este avortul medicamentos, care oferă o opțiune eficientă și sigură de tratament pentru femeile, care doresc să evite evacuarea chirurgicală a sarcinii.

Avortul prin administrarea combinată Mifepristone-Misoprostol oferă avantaje mari de a reduce morbiditatea și mortalitatea, cauzată de întreruperea sarcinii, având potențialul de a ameliora sănătatea femeilor și de a promova drepturile lor reproductive.

Mifepristone-ul a fost descoperit în anii '80 de către cercetătorii francezi ai Institutului Farmaceutic Roussel Uclaf (RU-486). Studiile clinice ale Mifepristone-ului au început în Europa în anul 1982. Rezultatele testelor clinice au demonstrat că Mifepristone-ul, administrat separat, produce avortul în termen de 49 de zile amenoree în 60-80% din cazuri. Mai târziu s-a demonstrat că Mifepristone-ul, în combinație cu un analog al prostaglandinelor, mărește succesul avortului până la 95%. Din anul 1988, Franța a fost prima țară care a autorizat comercializarea Mifepristone-ului și a prostaglandinelor pentru întreruperea precoce a sarcinii. Ulterior, comercializarea acestor preparate pentru întreruperea sarcinii a fost aprobată în peste 20 de țări: Danemarca (1997), Norvegia (1998), Austria, China, Finlanda, Marea Britanie, Rusia etc.

Fundația Americană de Administrare a Medicamentelor a autorizat folosirea Mifepristone-ului, în combinație cu Misoprostol-ul, pentru întreruperea sarcinii în termene precoce în luna septembrie 2000.

Mifepristone-ul este un steroid sintetic, care blochează acțiunea progesteronului, ceea ce duce la subțierea endometrului și detașarea embrionului implantat. Provoacă, de asemenea, ramolirea și dilatarea colului uterin și mărește sinteza de prostaglandine, care, la rândul lor, stimulează activitatea contractilă a uterului. Remediul este eficient în cazul administrării *per os*, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă peste 2 ore după administrare.

Misoprostol-ul, un analog al prostaglandinei E1 aprobat pentru utilizare în prevenirea și în tratamentul ulcerului gastric. Adicional, a fost folosit în obstetrică și în ginecologie pentru inducerea travaliului, prevenirea și tratamentul hemoragiilor *post partum*, tratamentul sarcinilor oprite în evoluție, pregătirea colului uterin anterior unui avort chirurgical și tratamentul avortului incomplet [2].

În ultimul timp, în literatura de specialitate și într-un șir de cercetări științifice se denotă informația privind utilizarea Izoturon-ului în practica medicală. Veriga probabilă de acțiune a Izoturon-ului este monoxidul de azot – ciclic guanozin monofosfat – (NO-cGMP), realizată prin proprietățile derivaților izotioureici. Monoxidul de azot (NO) reprezintă un gaz radical liber anorganic, aflat într-un număr mare de organe și țesuturi, inclusiv vase sangvine, celule imune, mușchi neted, sistem nervos și țesuturi endoteliale [28]. NO difuzează rapid prin membranele celulare, nu poate fi depozitat în vezicule și nu interacționează cu receptori specifici membranari, în plus, odată ajuns la celula-țintă (celula musculară netedă), NO activează guanilat ciclaza, enzimă responsabilă de producerea cGMP, mesager secund. Creșterea cGMP conduce, în final, la relaxarea musculaturii netede vasculare prin reducerea conținutului de calciu intracelular. Mai mult decât atât, în prezent se admite că NO, cu molecula mică ușor difuzabilă prin membranele celulare, îndeplinește rol de mediator chimic al mesajelor nervoase anterograde și retrograde nitrinergice, și de neurohormon paracrin și autocrin. NO este un inhibitor puternic al agregării plachetare și un puternic vasodilatator, care se formează prin oxidarea grupării terminale guanidil-nitrogen a L-argininei, sub acțiunea unei enzime specifice, numită sintetaza oxidului nitric (NOS) [1, 3, 5].

Numeroase studii s-au axat pe investigarea NO miometrial și rolul lui în sarcină și în naștere, unde s-a presupus că acesta menține echilibrul uterin atât timp, cât nivelurile de progesteron sunt înalte.

Cercetările recente sugerează un rol al NO în reglarea contractilității uterine în timpul sarcinii și al nașterii. NO este generat de către uter și inhibă contractilitatea uterină în timpul sarcinii la șobolani, cobai și la om. Sinteza de oxid nitric în uter este mărită în timpul sarcinii și descrește în termen.

Yallampalli C. și Dong Y.-L. au demonstrat că producția de NO în uterul gravid de șobolan se micșorează într-o manieră dependentă de timp, odată cu administrarea RU 486. De asemenea susțin că, odată cu travaliu are loc micșorarea progesteronului și producția uterină de NO [6].

Conform relațiilor lui Shi L et al., progesteronul interacționează cu NO pentru a menține sarcina, iar administrarea antagoniștilor progesteronici cu inhibitori ai sintetazei NO acționează sinergic pentru a stimula travaliul. În plus, autorii indică faptul că antigestagenele interacționează cu inhibitorii sintetazei NO pentru a bloca implantarea embrionului prin acțiunea lor asupra endometriului [4].

Aceste studii sugerează noi aplicații ale tratamentelor combinate asupra receptorilor progestinici și agenții care modifică producția de NO pentru contracepție, stimularea travaliului și inducerea avortului medicamentos.

Scopul lucrării constă în aprecierea eficacității și a siguranței regimului Mifepristone-Izoturon, administrat vaginal în întreruperea sarcinii în primul trimestru.

Material și metode

Studiul a fost efectuat în perioada iulie 2004 - ianuarie 2007, în ISMP SCM nr.1 și catedra Obstetrică și Ginecologie (Rezidențiat) a USMF „Nicolae Testemițanu”. În studiu au fost înrolate 198 de femei care s-au prezentat pentru un avort, cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 de ani, și care au fost divizate în două loturi: lotul I – 156 de femei, cărora li s-a administrat regimul Mifepristone–Misoprostol, pentru inducerea avortului medicamentos; lotul II – 42 de femei, cărora li s-a administrat regimul Mifepristone–Izoturon, pentru inducerea avortului medicamentos. În ziua I a fost colectat istoricul medical, au fost efectuate examenul ginecologic și USG transvaginală, au fost concretizate termenul sarcinii, grupul sangvin și Rh-factorul, concentrația de hemoglobină. Informația despre paciente, istoricul medical și al sarcinii, constatările examinării și metoda avortului medicamentos au fost înregistrate în chestionare standard.

Criteriile de excludere a pacientelor din studiu: sarcină neconfirmată prin examen clinic și ecografic; termenul sarcinii de peste 56 de zile de amenoree, sarcină extrauterină sau suspiciunea acesteia, avort spontan în evoluție, miom uterin, uter cicatricial după intervenții chirurgicale, procese inflamatorii sau infecții vaginale, astm bronșic sau bronșită obstructivă, Hb < 100g/l, afectare cardiacă, insuficiență renală, hepatică, insuficiență corticosuprarenală, tulburări de coagulare, diabet zaharat insulinodependent, glaucom, statut de fumătoare pasionată, medicație îndelungată cu corticosteroizi, anticoagulante, accidente tromboembolice în antecedente prezența DIU. Toate pacientele au semnat protocolul consimțământului informat.

Schema de administrare a medicamentelor. Vizita I. După semnarea acordului informat, pacientele din ambele loturi administrau Mifepristone, a câte 200 mg, peroral, și rămâneau pentru supraveghere și pentru monitorizare a TA în clinică timp de 30 de min. Vizita II. Peste 48 de ore, pacientele din lotul I, au luat și priza de Misoprostol a câte 400 μg (*per os*) și au rămas în clinică pentru supraveghere timp de cel puțin 4 ore. Pacientele din lotul II administrau câte 4 supozitoare cu Izoturon, 100 mg, aplicate vaginal: câte 1 supozitor la fiecare 6 ore, plasat în fornixul vaginal posterior. Pacientelor li s-a oferit opțiunea administrării de sine stătătoare a Misoprostolului la domiciliu sau să revină la clinică pentru administrarea

preparatelor. Pacientele care au ales administrarea la domiciliu a remediilor au administrat 400 μg Misoprostol (lotul I) sau 4 supozitoare cu Izoturon, a câte 100 mg fiecare (lotul II), informate cum să le aplice. Pentru jugularea durerii, în caz de necesitate, pacientelor li s-au oferit câte 4 comprimate de Paracetamol. Toate pacientele au fost informate despre efectele adverse și despre simptomele posibile. Pacientelor Rh-factor negativ li s-a administrat suplimentar imunoglobulina Rho (D). Vizita III. Pentru verificare și pentru interviu s-a programat peste 14 zile, când se aprecia dacă Misoprostol-ul / Izoturon-ul a fost administrat corespunzător instructajului. Pacientele erau chestionate despre orice medicamente adiționale utilizate și despre simptomele survenite după Mifepristone sau după Misoprostol / Izoturon.

Rezultatele obținute

Rezultatele analizei de efect comparativ al regimurilor medicamentoase Mifepristone 200 mg–Misoprostol 400 μg *per os* și Mifepristone 200 mg–Izoturon 400 mg vaginal, pentru întreruperea sarcinii în primul trimestru, au demonstrat că rata avortului complet în ambele cazuri a fost similară ($95,42 \pm 1,69\%$ și $95,23 \pm 3,29\%$). Astfel, în primul lot de paciente avortul complet s-a obținut la 146 de paciente ($95,42 \pm 1,69\%$), în lotul II avortul a fost complet la 40 de paciente ($95,23 \pm 3,29\%$, $p > 0,05$). Rata eșecului, prin ambele formule medicamentoase, a fost comparabilă $4,58 \pm 1,69\%$ și $4,77 \pm 3,29\%$ ($p > 0,05$). Avortul incomplet s-a constatat la 4 ($2,61 \pm 1,29\%$) paciente după administrarea regimului Mifepristone–Misoprostol și la o singură pacientă ($2,38 \pm 2,35\%$) – după administrarea regimului Mifepristone–Izoturon ($p > 0,05$). La 3 femei ($1,96 \pm 1,12\%$) din lotul I și la o pacientă ($2,38 \pm 2,35\%$) din lotul II s-a constatat sarcină oprită în evoluție ($p > 0,05$), ecografic confirmată prin detașarea oului fetal de pereții uterini, dar fără expulsia acestuia. Toate cazurile de eșec au necesitat evacuarea produsului de concepție realizată prin vacuum aspirație manuală. După ambele regimuri medicamentoase de avortare folosite, nu au fost semnalate cazuri de progresie a sarcinii.

Observațiile privind durata și gradul sângerărilor post-expulsive au consemnat că acestea sunt mai mici în cazul administrării combinației Mifepristone–Izoturon, comparativ cu regimul Mifepristone–Misoprostol. Astfel, pacientele care au administrat regimul Mifepristone–Izoturon au avut o durată medie de sângerare vaginală de $8,04 \pm 1,15$ zile comparativ cu pacientele care au administrat regimul Mifepristone–Misoprostol de $12,91 \pm 2,02$ zile ($p < 0,05$).

Majoritatea femeilor ($70,59\% \pm 3,68\%$) din primul lot, cu administrarea regimului Mifepristone–Misoprostol pentru întreruperea sarcinii, au raportat că hemoragia a fost mai abundentă decât menstrele. $26,8 \pm 3,58\%$ dintre femei au apreciat hemoragia drept moderată, identică cu menstruația normală, iar $2,61 \pm 1,29\%$ dintre paciente au raportat o sângerare ușoară, poate mai redusă decât menstruația obișnuită. Caracterul sângerărilor uterine la pacientele din lotul II, care au folosit regimul Mifepristone–Izoturon pentru întreruperea sarcinii: hemoragie abundentă mai mare ca menstruația au avut 2 femei ($4,76\% \pm 3,29\%$), hemoragie moderată, asemănătoare cu

menstruația a fost raportată de 22 de femei ($52,38\% \pm 7,71\%$), iar 18 ($42,85\% \pm 7,64$) paciente au apreciat sângerarea vaginală drept ușoară și mai mică, comparativ cu menstruația normală. Prin analiză comparativă s-a dedus că, la femeile din lotul I, hemoragia abundentă a fost de 14,8 ori mai frecventă decât la femeile din lotul II; hemoragia moderată – de 2 ori mai rară, iar hemoragia ușoară – de 16,4 ori mai rară. În ambele loturi de studiu, pentru ambele combinații medicamentoase folosite, n-au existat cazuri de hemoragie profuză, care să impună necesitatea transfuziei de sânge sau de constituenți plasmatici.

Durata medie de expulsie a produsului concepțional a fost similară în ambele loturi de paciente. Expulsia produsului de concepție a avut loc în medie peste 18,64 ore după administrarea Misoprostol-ului (400 μ g) și peste 17,44 ore – după administrarea Izoturon-ului (400 mg) ($p > 0,05$). Eșecul de avortare, care a inclus avortul incomplet și sarcină oprită în evoluție, a fost suplinit prin aspirarea cu vid la 7 paciente ($4,58 \pm 1,69\%$) din primul lot și la 2 paciente ($4,77 \pm 3,29\%$) din lotul al doilea ($p > 0,05$).

Printre efectele adverse cel mai frecvent menționate au fost durerile abdominale, greața, voma, slăbiciunea generală, vertijul, cefaleea, acestea fiind mai pronunțat exprimate iarăși la femeile din lotul I, comparativ cu pacientele din lotul II.

Calculul statistic au demonstrat că riscul de apariție a cefaleii era de 4,6 ori mai mare în lotul I decât în lotul II (RR = 4,6 95% IÎ: 2,2-6,9), ceea ce se datorează acțiunii antinociceptive a Izoturon-ului; voma – de 2,5 ori (RR = 2,5 95% IÎ: 1,3-3,6) și greața – de 1,7 ori (RR = 1,7 95% IÎ: 1,1-2,2) mai des în lotul I, comparativ cu lotul II. Se poate admite că administrarea vaginală a Izoturon-ului, care presupune pătrunderea redusă a remediei în circulația sistemică, micșorează incidența simptomelor gastrointestinale.

În primul lot de paciente, durerea abdominală s-a apreciat în relație strânsă cu administrarea Misoprostol-ului. Astfel, durerile abdominale erau prezente la 36 ($23,53 \pm 3,4\%$) de femei până a se administreze prostaglandina și la 91 ($59,48 \pm 3,9\%$) – după administrarea acesteia ($p < 0,001$), ceea ce denotă faptul că simptomul algic este generat de avortul în evoluție. 3 paciente ($3,30 \pm 1,4\%$) au raportat durere de intensitate severă, 65 ($71,43 \pm 3,7\%$) au semnalat durere moderată, iar 23 de paciente ($25,27 \pm 3,5\%$) au caracterizat simptomul ca fiind de intensitate redusă. 47,25 \pm 4,0% dintre femeile din lotul I au folosit Paracetamol ca medicație analgezică nenarcotică.

Iată cum s-au prezentat lucrurile în cadrul grupului, unde pentru întreruperea sarcinii s-a administrat Mifepristone în combinație cu Izoturon. Simptomul algic a fost raportat ca

fiind penibil doar de 6 femei ($14,29 \pm 5,4\%$), totuși senzațiile dureroase în momentul expulsiei oului fetal au fost nesemnificative și nu au necesitat administrarea Paracetamolului. Toleranța față de remedii a fost similară pentru ambele grupuri de studiu.

Concluzii

1. În urma studiilor efectuate, putem afirma cu siguranță că avortul medicamentos poate fi recomandat pe larg în Republica Moldova și poate servi drept metodă simplă, justificată și sigură de rezolvare a sarcinii nedorite.

2. Regimul Mifepristone 200 mg-Izoturon 400 mg constituie o alternativă eficientă și sigură de întrerupere a sarcinii cu termenul de până la 56 de zile de amenoree, rata avortului complet fiind de $95,23 \pm 3,29\%$.

3. Administrarea vaginală a Izoturon-ului asociază un grad și o durată mai mică de sângerări vaginale, iar sindromul algic, care este de intensitate redusă, nu necesită medicație analgezică, ceea ce are un efect pozitiv și favorizează adaptarea organismului feminin la procesul avortului medicamentos.

4. Avantajul metodei este cel al unui model de posologie comod și acceptat de către paciente, iar administrarea intravaginală, datorită absorbției sistemice reduse, reduce la minim efectele adverse posibile.

Bibliografie

1. Cardaniuc C. Particularitățile clinico-experimentale ale modificărilor fluxului sangvin regional în miomul uterin simptomatic. Teza de doctor în științe, Chișinău, 2004, 133 p.
2. Comendant R. A project to improve the quality of abortion services in Moldova. *Reprod. Health Matters.*, 2005; 13 (26): 93-100.
3. Ghicavii V, Todiraș M., Friptu V, Stratu E., Cardaniuc C., Bader M. Utilizarea bromurii de S-etilizotiouroni (izoturonului) pentru tratamentul algodismenoreii. *BOPI*, 2004, nr. 7, p. 23-24.
4. Shi L., Shi S. Q., Given R. L., von Hertzen H., Garfield R. E. Synergistic effects of antiprogesterins and iNOS or aromatase inhibitors on establishment and maintenance of pregnancy. *Steroids*, 2003; 68(10-13): 1077-1084.
5. Stratu E. Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotiourici. Autoreferat al tezei de doctor în științe medicale. USMF „N. Testemițanu”. Chișinău, 2001, 23 p.
6. Yallampalli C., Dong Y. L. Estradiol-17 β Inhibits Nitric Oxide Synthase (NOS)-II and Stimulates NOS-III Gene Expression in the Rat. *Uterus Biology of Reproduction*, 2000; 63: 34-41.

Ludmila Railean, doctorandă
Catedra Obstetrică-Ginecologie (Rezidențiat)
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, MD-2025, str. Melestiu, 20
Tel.: 274080

Recepționat 11.05.2009