

Invenția se referă la medicină și în special la farmacologie și ginecologie, în special la o metodă de tratament a pacientelor cu dereglarea ciclului menstrual și a hemoragiilor uterine în cazul miomului uterin.

În practica ginecologică sunt cunoscute mai multe metode de tratament al hemoragiilor uterine. Este cunoscută metoda de aplicare intrauterină a buretelui hemostatic. Buretele hemostatic favorizează crearea unei pelicule trombozante pe suprafața sângerândă, iar destinderea cavității uterine prin intermediul tamponului determină creșterea tonusului uterin cu contracția acestuia [1].

Hemostaza este obținută rapid, încă metoda necesită dilatarea canalului cervical, iar pacientele acuză frecvent contracții uterine dureroase după aplicarea tamponului. Unele prezintă grețuri și vărsături după aplicarea buretelui hemostatic.

O altă metodă ar fi medicația hemostatică cu utilizarea preparatelor uterotonice cu acțiune musculară și vasculară. De tipul ergometrinei *per os* câte 0,2 mg de 2...3 ori pe zi sau intramuscular/intravenos câte 0,5...1 ml soluție de 0,02%, oxicocinei sau pituitrinei câte 1 ml de 1...2 ori/ pe zi intramuscular [2].

Mai este cunoscută o metodă de tratament cu acid epsilon – aminocaproic (EAC). Această metodă sa dovedit a fi eficientă în oprirea sângerării. Acidul aminocaproic acționează prin blocarea competitivă a activatorului plasminogenului, înundu-se reversibil cu activatorul. Acidul aminocaproic se administrează intravenos în perfuzie, 100 ml de soluție de 5% dizolvată în ser fiziologic (NaCl 0,9%), la interval de 4 ore. Este posibilă și administrarea *per os*, în doză de 0,1 g/kg corp la interval de 4 ore [3].

La doze mari apar efecte secundare ca grețuri, diaree, senzație de slăbiciuni, hipotensiune arterială. La întreruperea tratamentului există pericol apariției unor noi și abundente hemoragii, tratamentul este de lungă durată, costisitor și necesită controlul permanent al medicului.

Altă metodă constă în utilizarea pentru tratamentul hemoragiilor uterine a tamponelor îmbinate cu sol. de 1% adrenalină și, plasate în fornixul vaginal pentru aproximativ 8 ore [3].

Autorul raportează că hemostaza s-a instalat în 70...75% din cazuri, menționând că la pacientele cu hiperplazie endometrială glandulo/chistică pronunțată această metodă nu are rezultate bune. Mecanismul de acțiune este lămurit prin tonifierea sistemului nervos vegetativ.

Dezavantajul acestor metode cu efect hemostatic, însă trecător prin creșterea tonusului muscular și comprimarea vaselor și mai puțin vasoconstrictor. La doze mari pot determina necroze ale tumorii și fenomene de ischemie la membre.

Mai aproape de metoda propusă pentru tratamentul hemoragiilor uterine și algodismenoreei a fost utilizarea derivatului izotioureic – bromură de S-etilizotiuroniu (izoturon) [4].

Dezavantajul metodei constă în acțiunea analgezică și vasoconstrictoare a izotronului de scurtă durată și mai puțin pronunțată.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în utilizarea unor preparate medicamentoase cunoscute cu efecte antihipotenzive în tratamentul hemoragiilor uterine fără a provoca apariția complicațiilor chiar după o administrare îndelungată.

Esența invenției constă în utilizarea dietilfosfatului de S-etilizotiuroniu în calitate de preparat uteronic pentru tratamentul hemoragiilor uterine în cazul miomului uterin, care se administrează în formă de supozitoare în doza de 100 mg o dată pe zi timp de 3...5 zile în algodismenoree și în hemoragii la necesitate.

Rezultatul invenției constă în aceea că la utilizarea locală a acestui preparat medicamentos în 88% cazuri se obține o hemostază completă într-un termen redus și fără efecte adverse.

Frecvența miomului uterin la femeile de vârstă fertilă, în Republica Moldova, variază între 11 și 27%, astfel circa 72% din totalitatea histerectomiilor sunt efectuate pentru un miom uterin complicat.

Hemoragiile uterine reprezintă simptomul cel mai frecvent întâlnit la femeile cu fibromiom uterin (FMU). Menoragia reprezintă cea mai obișnuită și caracteristică formă de sângerare la femeile cu fibromiom. Metroragiile sunt mult mai rare, întâlnindu-se în 12% din cazuri. Menometroragiile sunt sângerări care continuă o menstruație abundentă până la menstruația următoare. Se întâlnesc cu o frecvență de aproximativ 21% din cazuri. Aceste perturbări sunt destul de frecvente, constituind o problemă destul de actuală în practica ginecologică și pot afecta capacitatea de muncă a femeii, cauzând stări anemice. În cadrul indicațiilor pentru tratament chirurgical, hemoragia uterină patologică este factorul dominant și figurează ca indicație pentru intervenție chirurgicală în 62% din cazuri.

Caracterul hemoragiei este determinat de intensitatea și durata acesteia. Uneori, hemoragia este foarte slabă și durează săptămâni sau chiar luni, iar ulterior este foarte abundentă și determină rapid dezvoltarea unei anemii, în funcție de cele expuse, hemoragia poate fi caracterizată drept slabă, medie și gravă. Tratamentul acestor hemoragii creează dificultăți considerabile, ceea ce solicită căutarea de metode noi de examinare și o atitudine terapeutică mai eficientă. Atitudinea corectă față de hemoragiile uterine trebuie privită nu numai din punct de vedere medical, ci și ca factor care include posibilități de economie în domeniul sănătății.

Stoparea rapidă a hemoragiei are o importanță practică extrem de mare și constituie prima etapă în tratamentul hemoragiilor uterine. În literatură există multe informații referitor la utilizarea diverselor substanțe medicamentoase în tratamentul hemoragiilor uterine, cum ar fi substanțele medicamentoase uterotonice, vasoconstrictoare, procoagulante, ce sunt considerate foarte răspândite în tratamentul acestei patologii.

S-au demonstrat proprietățile antinociceptive a dietilfosfat-S-etilizotiuronului, care a demonstrat acțiune inhibitoare în producerea de NO prin blocarea NOS. Acțiunea remedii este promovată prin veriga NO-cGMP. Monoxidul de azot (NO) a fost stabilit ca mesager neuronal, (Garthwaite J, Charles SL, Ches/Williams R. EDRF release on activation of NMDA receptor suggests the role as intercelular Messenger in the Bran. *Natura* (Land.), 1988, 36, p.

385-392), unde s-a determinat prezența acestuia la nivelul cerebelului. Ulterior s-a precizat că atât L-arginina (precursor fiziologic al NO), cât și enzima NO-sintetaza constitutivă, Ca^{2+} -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. S-a constatat că NO participă la neurotransmiterea influxului nervos în ganglionul cervical superior (Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide and nociceptive processing in the spinal cord. Pain 1993, p. 52, 127-132) au arătat că NO este implicat în medierea stimulatoarelor nociceptivi mecanici, chimici și termici de la nivelul căilor somato-senzitive cerebrospinale și ganglionare dorsale.

Investigațiile experimentale au demonstrat, că derivații alchilzotiureici ce conțin fosfor reduc nivelul de NO prin prezența proprietăților inhibitorii asupra nitric-oxid-sintetazelor. Radicalul liber vasodilatator NO relaxează musculatura netedă miometrală și înlătură cauza pierderii excesive sanguine la pacientele cu menoragie. Rolurile potențiale ale NO în uterul uman includ: vasodilatarea, inhibarea activității plachetare și supresia contractilității miometriale. Producția excesivă de NO de către uter poate duce la hemoragie, în aceste condiții, modificarea farmacologică a activității NO poate duce la aplicări terapeutice noi.

Derivatul dietilfosfatul-S-etilizotiuroniu potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale adrenomimeticului fenilefrinat, angiotensinei și serotoninei. În același timp, dietilfosfatul-S-etilizotiuroniu este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric, element indispensabil pentru sinteza de NO din L-arginină. Dietilfosfatul-S-etilizotiuroniu stimulează influxul ionilor de Ca^{2+} în interiorul celulei netede vasculare, factor absolut necesar în desfășurarea contracțiilor tonice și potențează efectele depolarizate ale clorurii de potasiu. Preparatul reduce nivelul de cGMP, factor principal în vasodilatare. Dietilfosfatul-S-etilizotiuroniu stimulează activitatea contractilă a uterului pe fond de blocare a structurilor colinergice, histaminergice, serotoninergice și adrenergice.

Avantajul invenției este că se propune un model de posologie comod, mai eficient și mai îndelungat și acceptat de către paciente, care duce la obținerea rezultatelor terapeutice stabile.

Preparatul (dietilfosfat-S-etilizotiuroniu) potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare uterine, este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric, care este o cauză majoră pentru cauza pierderii excesive sanguine la pacientele cu hemoragie uterină.

Dietilfosfat-S-etilizotiuroniu stimulează activitatea contractilă a uterului și administrarea intravaginală trebuie să fie cea preferată, datorită absorbției sistematice reduse, ceea ce determină afecțe adverse minime posibile.

Gradul de tolerabilitate locală și generală a fost în toate cazurile cel optim.

Metoda se efectuează în modul următor.

La pacientele cu hemoragie de diferit grad se administrează preparatul sub formă de supozitor, conținând 100 mg de substanță activă, care se aplică în fornixul vaginal posterior, o dată pe zi.

Studierea efectului dietilfosfat-S-etilizotiuroniu ca preparat hemostatic s-a utilizat un lot de 41 de paciente.

Rezultatul obținut constă în ceea ce la toate pacientele intensitatea sângerărilor a diminuat progresiv. Vârsta medie a pacientelor a fost de 42 ani și cuprinsă între 34 și 50 de ani. Toate pacientele au prezentat hemoragii uterine, care au fost considerate simptom dominant al fibromiomului uterin.

Durata mediei a aplicării supozitoarelor vaginale a fost de $5,4 \pm 0,77$ zile. Modalitatea administrării: 1 supozitor cu dietilfosfat-S-etilizotiuroniu 100 mg/zi, aplicat în fornixul vaginal posterior.

După administrarea a 6 supozitoare cu dietilfosfat-S-etilizotiuroniu (100 mg), plasate intravaginal, dispariția completă a sângerărilor uterine patologice a fost obținută în 87,8% cazuri (36 paciente).

Hemostaza a fost obținută în medie în decurs de 40...58 de ore de la începutul tratamentului cu dietilfosfat-S-etilizotiuroniu în supozitoare vaginale. La 5 paciente (12,2%) intensitatea sângerărilor s-a redus moderat, însă n-a fost atins un efect hemostatic deplin. Majoritatea (94,4%) pacientelor au raportat cicluri menstruale cu durată și interval normal în decursul a trei luni consecutive.

În ceea ce privește tolerabilitatea locală și acceptabilitatea, toate cazurile tratate, rezultatul a fost optim în toate cazurile admise în studiu.