

CERCETĂRI CLINICE PRIVIND EFECTUL TOCOLITICELOR ÎN AMENINȚAREA DE AVORT ȘI DE NAȘTERE PREMATURĂ

V. Horhoianu, P. Vârtej, O. Poța, Oana Iliescu, Claudia Ștefănescu, Mirela Moarcăș*

REZUMAT

S-au urmărit rezultatele tratamentului cu Isoxsuprină, Fenoterol, Salbutamol, Terbutalină pe 650 paciente din totalul de 46.200 gravide internate pentru probleme obstetricale în perioada 1 ian. 1993 - 31 iulie 1995.

Tratamentul s-a început cu administrarea în perfuzie i.v. urmat de administrare i.m. și apoi orală.

Medicamentele menționate au prezentat un efect inhibitor asupra miometrului, respectiv împiedicând avortul sau nașterea prematură și permițând evoluția sarcinii la termen. Nu s-au observat efecte secundare nedorite la mamă sau la făt.

Cuvinte cheie: medicamente tocolitice, avort, naștere prematură.

ABSTRACT

Clinical Findings about the Effect of Tocolytic Drugs in Threatened Abortion and Preterm Delivery

There were treated with tocolytic drugs as Izoxsuprine, Fenoterol, Salbutamol, Terbutaline 650 patients of 46.200 pregnant women with obstetrical problems hospitalised in our clinic between January 1, 1993 and July 31, 1995.

The treatment begin with intravenous infusion, to be followed by i.m. dose and after that by oral dose.

The use of these drugs was demonstrated to exert a depressant effect on the myometrium of the pregnant uterus, arresting threatened abortion and preterm delivery and allowing to prolong the pregnancy to the term, without side effects for mother or infant.

Key words: tocolytic drugs, abortion, preterm delivery.

Introducere. Material și Metodă

Materialul clinic studiat a fost reprezentat de un lot de 650 de gravide cu vârste gestaționale cuprinse între 16 - 36 de săptămâni, cu limitele de vârstă 15 - 44 de ani, din lotul de 46.200 gravide cu patologie obstetricală internate în Spitalul Universitar București, pe perioada 01.01.1980 - 31.07.1995

Datele au fost obținute prin studiu clinic și cardio-tocografic, fiind comparate cu un lot maritor de gravide ce nu au beneficiat de același tratament.

Cazurile studiate au primit tratament cu:

- Izoxsuprina (Duvadilan) - 200 de cazuri;
- Fenoterol (Partusisten) - 250 de cazuri;
- Salbutamol - 175 de cazuri;
- Terbutalina - 75 de cazuri;
- Droperidol - 50 de cazuri.

Inițial, tratamentul administrat a fost intravenos, până la dispariția contracțiilor uterine dureroase, fiind continuat cu tratamentul intramuscular și în continuare per oral. Dozele administrate sunt specifice la fiecare caz, precum și efectele observate asupra mamei sau a fătului.

Am selectat pentru prezentare trei cazuri, care au fost urmărite până la naștere, care a survenit la termen, în condiții optime, atât pentru mamă cât și pentru făt.

Prezentare de cazuri

1. Pacienta I.G., 32 de ani, cu diagnosticul V G, OP, sarcină 24 săptămâni, amenințare de avort. Boală abortivă.

AHC - nesemnificative pentru afecțiunea actuală.

APF - menarha la 12 ani, ciclul menstrual regulat 28/7 - 8 zile, flux menstrual abundent, în special în ultimii doi ani.

APP - Generale - hepatită acută virală la 10 ani
- *Ginecologie:* pacienta relatează efectuarea unui curetaj la cerere, la vârsta de 25 de ani, urmat la distanță de aproximativ 1 an de 4 avorturi spontane. Primul avort spontan, în luna a 3-a de sarcină; al doilea avort spontan la 8 săptămâni de sarcină, cel de-al treilea avort la 5 luni de sarcină, și cel de-al patrulea la 6 luni de sarcină. La vârsta de 28 de ani s-a diagnosticat uter polifibromatos, echografic descriindu-se un nodul fibromatos situat anterior și inferior cu dezvoltare intramurală.

Istoricul sarcinii actuale - U.M. = 28.03.1993, P.M.F. = 06.07.1993, data luării în evidență 10.05.1993, D.P.N. = 09.12.1993. Pacienta urmărită clinic și echografic din luna a 2-a de sarcină, prezintă o evoluție favorabilă până în luna a 4-a (18 săptămâni) când se prezintă pentru dureri peria abdominale. Se efectuează tratament spasmolitic (Scobutil, Papaverină, Diazepam) sub care simptomatologia diminuează. După dispariția C.U.D. se externează cu recomandările de repaus prelungit la pat și tratament litic per os. Actualul episod de C.U.D. debutează în cursul dimineții (o contracție la 10 - 15 minute) motiv pentru care se prezintă la internare.

Examenul clinic la internare: *General:* T = 165 cm; G = 60 kg; ΔG = 5 kg, fără aspecte patologice de semnălat *Obstetrical:*

● Abdomen - destins de uterul gravid, cu fundul uterului la 2 cm deasupra cicatricii ombilicale, tonus uterin crescut, între contracții se percep M.A.F. Pe peretele anterior uterin, în segmentul inferior se palpează o

* Șef de lucrări Dr. Valeriu Horhoianu, Prof. Dr. P. Vârtej, Dr. Oana Iliescu, Dr. Claudia Ștefănescu, Dr. Mirela Moarcăș - Spitalul Universitar București - Clinica de Obstetricală Ginecologică

formațiune tumorală cu un diametru de 10 - 12 cm ce deformează suprafața uterului;

● Examen cu valve - vulvă și vagin de aspect normal, col orientat anterior, cu OE închis. Nu pierde sânge sau lichid amniotic.

● Tact vaginal - vagin, vulvă suple, col în axul vaginului cu OE închis, scurtat, cicatriceal, orientat anterior. Nu se palpează prezentația.

Examenul ecografic precizează diagnosticul - sarcină 23 de săptămâni, făt viu unic, prezentație pelviană, placenta inserată posterofundic.

Se indică tratament tocolitic cu **Izoxsuprină** în perfuzie, în doză de 0,5 mg/kg corp; după primele două doze perfuzabile pacienta nu mai acuză CUD. Tratamentul este continuat timp de 3 zile cu **Izoxuprină** injectabilă i.m., 10 mg x 3/zi, după care per os, 20 mg x 4/zi. După nouă zile pacienta se externează cu recomandările de continuare a tratamentului cu **Izoxsuprină** per os, repaos fizic prelungit, la pat, repaos sexual. Sub tratament litic, pacienta nu mai prezintă dureri pelviabdominale, sarcina evoluând până în săptămâna 39, când la debutul travaliului se indică operație cezariană segmento-transversală pentru MRS la debut de travaliu în caz de prezentație pelviană la primipară. Se extrage un făt viu feminin 3100 gr APGAR 10. Evoluție post-operatorie favorabilă.

2. Pacienta N.L., 30 ani, cu diagnosticul VIIG, OP, sarcină 25 săptămâni, cerclaj al colului uterin, CUD, amenințare de avort. Boală abortivă prin incompetență cervico-istmică.

AHC - ne semnificative.

APF - menarha la 12 ani, ciclul menstrual regulat 28/5 zile, flux menstrual moderat

APP - generale - ne semnificative

- ginecologice: trei curetaje uterine la cerere, trei avorturi spontane în lunile 3 - 4 de sarcină, primul la 3 luni, al doilea la 4 luni, al treilea la 3 luni.

Istoricul sarcinii actuale - U.M. = 01.09.1993, P.M.F. = 10.06.1994, D.P.N. = 09.12.1993. Sarcina este urmărită clinic și ecografic din a douăsprezecea săptămână de sarcină, când pacienta se internează cu diagnosticul de incompetență cervico-istmică, motiv pentru care se practică cerclaj al colului uterin. În prezent se află la a treia internare în clinică pe parcursul actualei sarcini, internarea actuală fiind determinată de reparația CUD.

Examenul clinic la internare:

General: T. = 169 cm; G = 70 kg; ΔG = 5 kg, fără aspecte patologice de semnalat

Obstetrical:

● Inspecția - cloasmă, hiperpigmentarea liniei mediane în 2/3 distală, sânii măriți de volum, cu areole secundare prezente;

● Abdomen - destins de uterul gravid, cu fundul uterului la 5 cm deasupra cicatricii ombilicale deplisate, uter globulos, mobil, contractil.

● Examen cu valve - vulvă și vagin de aspect normal, col în axul vaginului, cu fir de cerclaj. Nu pierde sânge sau lichid amniotic.

● Tact vaginal - vagin, vulvă suple, col scurtat cu OE închis prin fir de cerclaj. Prezentație sus situată.

Pacienta relatează la internare că percepe CUD frecvente - 4-5/oră. Se instituie tratament litic cu Scobutil, Papaverină, Diazepam sub care contracțiile nu diminuează în frecvență și amplitudine.

Se decide folosirea **Fenoterolului** în perfuzie în doză de 3 μg/min timp de 4 zile, după care se trece la administrarea orală în doze de 5 mg x 4/zi.

Contracțiile uterine diminuează după a doua doză perfuzabilă. La 12 ore de la începerea tratamentului, frecvența CUD s-a redus la 2-3/24 h; au scăzut și în intensitate, iar după 7 zile de tratament cu fenoterol, pacienta nu a mai acuzat prezenta CUD, externându-se la 12 zile de la internare, urmând în ambulatoriu tratament cu Fenoterol, corelat cu interzicerea oricărui efort fizic, a actului sexual, control periodic. Până la termen a mai prezentat două internări cu diagnosticul de amenințare de naștere prematură.

Tahicardia și hipotensiunea apărute ca efecte secundare, au fost combătute prin administrarea a 20 mg Propranolol cu 30 min. înaintea administrării de Fenoterol.

Sarcina a evoluat până în săptămâna 39 când s-a suprimat firul de cerclaj, pacienta a născut la distanță de 36 de ore un făt viu feminin, 3200 g, APGAR 10. Nu a prezentat probleme legate de delivrență și lehuzie.

3. Pacienta M.V., 24 ani, cu diagnosticul IIIIG, OP, sarcină 16 săptămâni, amenințare de avort. Incompetență cervico-istmică.

AHC - ne semnificative

APF - menarha la 12 ani, ciclul menstrual regulat 28/5 zile, flux menstrual moderat

APP - generale - ne semnificative.

- ginecologice: - 1 avort la cerere la 8 săptămâni de sarcină la vârsta de 21 de ani; 1 avort spontan la 26 de săptămâni de sarcină a unui făt plurimalformat, la vârsta de 22 de ani.

Istoricul sarcinii actuale - U.M. = 28.04.1993, P.M.F. = 11.07.1993, D.P.N. = 10.02.1994. Sarcina este urmărită clinic și ecografic. Se prezintă la spital pentru apariția durerilor pelviabdominale.

Examenul clinic la internare:

General: T. = 162 cm; G = 60 kg; ΔG = 3 kg, fără aspecte patologice de semnalat

Obstetrical:

● Abdomen - suplu la palpare, mobil cu respirația, fundul uterului la 5 cm sub cicatricea ombilicală, tonus uterin crescut.

● Examen cu valve - vulvă și vagin de aspect normal, leucoree abundentă, col în axul vaginului, pierde din orificiul extern sânge în cantitate mică.

● Tact vaginal - vagin, vulvă suple, col scurtat, permite indexul.

● Ecografie - col scurtat cu OI deschis.

Se instituie tratament tocolitic efectuat în paralel cu tratamentul leucoreei conform antibiogrammei, urmată în caz de succes terapeutic de cerclaj al colului uterin. Se instituie tratament cu **Salbutamol** perfuzabil, 2,5 mg în 250 ml ser glucozat 5%, în ritm de 40 pic./min. Tocoliza se obține în 15 minute, perfuzia continuând timp de 2 ore. Efectul se menține cu doze i.m. de 0,5 mg la 6 ore. La 6 zile de la internare se decide cerclajul colului uterin. Post-cerclaj se repetă schema terapeutică prezentată. Evoluția este favorabilă. Pacienta se externează la 11 zile cu indicație de tratament per os cu 3 cp/zi (1 cp = 2 mg) de Salbutamol.

Sarcina evoluează normal, născând la 34 de săptămâni, spontan, un făt viu, masculin, 3150 g, APGAR 10. Nu a prezentat probleme legate de delivrență și lehuzie.

Concluzii

1. Izoxsuprina (Duvadilanul)

Tratamentul se începe de obicei cu perfuzie în ritm de 0,5 mg/minut (doza tocolitică maximă), după care se poate reduce la 0,3 mg/min., până când contracțiile uterine dispar. Tratamentul se poate continua i.m. cu 10 mg x 3 - 4/zi. În ambulator se folosește oral doza de 20 mg x 2 - 4/zi.

În doze mari (0,5 - 0,7 mg/minut) efectul Izoxsuprinei este net inhibitor, administrare ei fiind utilă în: iminența de avort, iminența de naștere prematură, hipertonia uterină, DPPNI, disgravidia hipertensivă, iminența de ruptură uterină.

În doze mici (0,3 mg/minut) o putem utiliza în travaliu, pe care îl ușurează și îl scurtează. Efectele secundare ca hipotensiunea de ortostatism și tahicardia se combat cu 20 - 40 mg Propranolol înainte de administrarea Izoxsuprinei, până când aceste fenomene dispar.

2. Fenoterolol (Partusisten)

Tratamentul se începe cu 1 - 3 μg/minut în soluție perfuzabilă de 3 x/zi până la dispariția CUD. După aceea se poate administra oral, în doze de 5 mg x 3 - 4/zi, 15 zile. Tratamentul se poate relua la nevoie.

Indicațiile sale ca agent tocolitic sunt: amenințarea de naștere prematură, profilactic și curativ în cerclajul colului uterin, placenta praevia cu sângerări mici și medii, distocia hipertona, hipoxia fetală.

În timpul utilizării, se urmăresc pulsul, tensiunea arterială, BCF și glicemia.

Contraindicații: tahicardia maternă, tireotoxicoză, infecții intrauterine, diabet matern.

Efecte adverse (rare): tahicardia (se combate cu Propranolol 20 - 40 mg administrat înainte cu 30 minute), hipotensiunea ortostatică, astenie, palpitații, hiperglicemie.

3. Salbutamolul (Sultanolul)

Tratamentul se începe cu 2,5 mg în 250 ml glucoză 5% în perfuzie, ritm 30 pic/minut de 2 - 3 ori pe zi, până la încetarea CUD.

Se mai poate administra i.m. 0,5 mg de 3 - 4 ori/zi.

Tratamentul oral de întreținere: 1 cp de 2 mg, sublingual, de 3 - 4 ori/zi.

Indicațiile sunt: ca agent tocolitic în amenințările de avort, de naștere prematură, tocoliza preoperatorie (fie în cezariană, fie în operațiile pe uterul gravid - miomectomii, chistectomii ovariene -, intervenție pe sacul ovular).

Se administrează cu precauție în placenta praevia total centrală, disgravidia de ultim trimestru, hemoragiile ante-partum.

BIBLIOGRAFIE

1. ACHIM V.: Cercetări clinice și experimentale asupra acțiunii unor substanțe inhibitoare ale contracției uterine. *Lucrare de Doctorat, I.M.F. Buc.* (1968)
2. ALESSANDRESCU D., DUMITRESCU S., POPA V.: Données expérimentales sur l'action du déhidrobenpéridol et du Fentanyl sur l'utérus d'animal. *Reu. Cong. Gyn. V Mondial Obstet et Gynec., Sydney, Sept.* (1967)
3. BISHOP, E.H., T.B. WOUTERSZ: Isoxsuprine, a miometrial relaxant. A preliminary report. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 17 (1961), 442
4. CSAPO A., H. TAKEDA- *Amer. J. Obstet. Gynec.* 91 (1965), 221
5. HACKER M. - *Essentials of Obstetrics and Gynecology*
6. JUNG H., CHANTRAIN H.: Treatment of Threatened Abortion with Betamimectis.
7. MANOLESCU EM., ACHIM V., ARDELEANU C.: *Congresul de Obstetrică și Ginecologie, Bratislava, septembrie 1970*
8. MANOLESCU EM., ACHIM V.: *Obstet. și Ginec.* nr. 4 (1971), 385
9. MANOLESCU EM., ACHIM V.: *Medicația Dinamicii Uterine, Ed. Medicală, (1973).*
10. MOSLER K.H.: *Tocolysis, Bibl. Gynaec.* (1966), 42, 198 - 207
11. VOKAER R.: *Traité d'Obstetrique, Tome 1, Masson* (1983)
12. WIQVIST I., LINDE: *Acta Endocrinologica*, 115, (1987), 537 - 543.