

EFICACITATEA TOCOLIZEI CU ANTAGONIȘTII DE CALCIU ȘI INHIBITORII SINTEZEI PROSTOGLANDINELOR ÎN IMINENȚA NAȘTERII PREMATURE

Taisia Eșanu, Olga Cernetchi, Iurie Dondiuc

Catedra Obstetrică și Ginecologie (Rezidențiat) USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Tocolysis efficiency with Ca antagonists and inhibitors of prostoglands synthesis in premature pregnancy imminences

Tempestuous pregnancy interruption represents a major problem in the modern obstetrics with a fugh influence on perinatal mortality indexes and infant morbidity. There are more groups of pharmacologic preparations with tocolytic aim: Mg therapy β -mimethics, the inhibitors of prostoglands synthesis, Ca antagonists. Our study consists in determination of efficiency of premature pregnancy imminences treatment with Ca blockers (Nifedipine) and inhibitors of prostoglands synthesis (Aspirine).

Rezumat

Înteruperea intepativă a sarcinii reprezintă o problemă majoră în obstetrica contemporană, influențând mult indicii mortalității perinatale și morbidității infantile. Sunt propuse mai multe grupe de preparate farmacologice cu scop terapeutic: terapia magnezială, β -mimeticile, inhibitorii sintezei prostoglandinelor, antagoniștii de Calciu. Studiul nostru constă în determinarea eficacității tratamentului iminenței de naștere prematură cu blocatorii de Calciu (Nifedipina) și inhibitorii sintezei prostoglandinelor (Aspirina).

Actualitatea temei

Înteruperea intepativă a sarcinii reprezintă o problemă destul de actuală în obstetrica contemporană, influențând în mare măsură indicii mortalității și morbidității infantile.

Noțiunea de înterupere intepativă a sarcinii include în sine mai multe unități nozologice: avortul spontan precoce (până la 12 săptămâni), avortul spontan tardiv (13-21 săptămâni), avortul habitual sau boala abortivă, nașterea prematură (22-37 săptămâni).

Înteruperea spontană, înainte de termen, prin avort sau naștere prematură, prezintă interes nu numai din punct de vedere medical, dar, în primul rând – social, influențând indicii demografici.

Frecvența înteruperii spontane a sarcinii variază între 7-10 și 25-30%, iar a nașterilor premature – 4-12 și 15-20% în diferite țări ale lumii. În Republica Moldova frecvența mașterilor premature în ultimii 5 ani a fost de 4-6%, iar în SCM N1, unde sunt concentrate toate nașterile premature din municipiul Chișinău – 7-8,5% din numărul total de nașteri. Cota copiilor născuți înainte de termen este de până la 50% din numărul celor născuți morți; 60-70% din cei morți în perioada neonatală, cu masa corporală la naștere până la 1500 de grame și 65-75% - din mortalitatea infantilă.

Prin urmare, cea mai importantă rezervă pentru diminuarea mortalității neonatale o constituie într-un viitor previzibil, scăderea nașterilor premature prin diferite acțiuni terapeutice în evoluția sarcinii, nașterii și perfecționarea continuă a serviciului neonatologic în îngrijirea nou-născutului prematur.

Deși fiziologia patologică a nașterilor premature este elucidată încă într-un mod incomplet, sunt cunoscuți diverși factori de risc care contribuie la declanșarea ei. Travaliul prematur și ruperea prematură a membranelor amniotice (RPMA) sunt cauze comune de declanșare a nașterii premature. Travaliul prematur este responsabil pentru 50% de nașteri premature, pe când 30% revin RPMA. Travaliul prematur este definit ca prezența contracțiilor uterine, asociat cu schimbările colului uterin (ramolirea, scurtarea, centrarea și dilatarea lui, în termenele 22-37 săptămâni).

Cauzele înteruperii spontane a sarcinii înainte de termen sunt multiple și țin de organismul matern, fetal și mixte.

1. Înteruperea spontană a sarcinii înainte de termen cauzată de factorii materni:

- Factorii infecțioși (infecțiile virale, parazitare nespecifice și infecțiile sexual-transmisibile).
- Factorii uterini (insuficiența istmico-cervicală, infantilismul genital cu hipoplazia uterului, anomaliile de dezvoltare ale uterului; uter cicatricial, patologia aparatului receptiv al uterului).
- Patologiile extragenitale (patologii cardiovasculare, tumori benigne, patologii neuro-endocrine, patologii ale organelor de excreție și imunologice).
- Deprinderile nocive la mamă.

II. Întreruperea spontană a sarcinii înainte de termen condiționată de patologiile produsului de concepție:

- anomaliile de dezvoltare ale fătului
- retardul de dezvoltare intrauterină a fătului
- moartea antenatală a fătului
- sarcină multiplă
- infecția intrauterină a fătului
- patologii lichidului amniotic
- anomalii de poziție și prezentării fetale
- patologii placentare
- hipoxia cronică și acută a fătului
- ruperea prematură a pungii amniotice.

III. Întreruperea spontană a sarcinii înainte de termen, condiționată de asocierea factorilor materno-fetali:

- patologii obstetricale grave
- incompatibilitatea materno-fetală după grupa sanguină și Rh-factor
- insuficiența fetoplacentară

În scopul prolongării sarcinii în cazurile complicate cu iminență de naștere prematură sau RPMA înainte de termen și chiar nașterea prematură incipientă se recurge la diferite metode. Actualmente sunt cunoscute patru grupe de preparate farmacologice de bază, care se administrează pentru prezervarea sarcinii: soluția sulfatului de magneziu, inhibitorii sintezei de prostoglandine, β -mimeticii și antagoniștii de calciu. Pe parcursul anilor s-a constatat că aceste metode au atât efecte pozitive cât și negative. La utilizarea β -mimetecilor apare așa reacție patologică ca hipertenzia pulmonară, iar la utilizarea în combinație cu dexametazona apar schimbări în metabolismul glucozei și insulinei, astfel sporește concentrația de glucoză și insulină în plasmă. Uneori poate surveni edemul pulmonar; problemă, care este explicată prin reținerea ionilor de sodiu și a apei. Mecanismul de acțiune se explică prin suprapunerea sporirii volumului circulant de sânge, tahicardie și întreruperea bruscă a administrării preparatului. Din complicațiile asupra fătului poate fi numită depresia intrauterină și după naștere nou-născuții suferă de hipotonie, hipoglicemie, hipocoliemie și nu rare ori – ocluzie intestinală.

Un sector important în mecanismul nașterilor premature îi revine prostoglandinelor și anume prostoglandinelor locale produse de către epiteliul uterin, membranele amniotice și alte țesuturi. Prostoglandinele acționează nu numai asupra miometriului ci și asupra țesutului conjunctiv, provocând ramolirea colului uterin și chiar scăderea elasticității membranelor amniotice. $\text{Pgf}_2\alpha$ și PGE_2 stimulează uterul, provocând nașterea prematură. Preparatele antiinflamatorii nesteroidiene (aspirina, indometacina) inhibă sinteza prostoglandinelor, dacă sunt la timp indicate și în doze adecvate. Acest fapt se produce prin acțiunea asupra fermentului ciclooxigenaza și acțiunea ultimului asupra conversiei acidului arahidonic, care inhibă cascada prostoglandinică.

Complicațiile pentru mamă în cazul utilizării inhibitorilor prostoglandinici sunt mai puțin semnificative, în schimb pentru făt acțiunea cea mai gravă este reprezentată prin închiderea precoce a ductului arterial și sporirea semnificativă a presiunii arteriale pulmonare. Astfel se dezvoltă insuficiența cardio-pulmonară circulatorie la făt.

Ionii de calciu au o importanță primordială în activarea actomiozinei din miometriu. Preparatele, care inhibă trecerea calciului extracelular prin membranele sensibile în celule, posedă acțiune relaxantă, inhibând contractibilitatea musculaturii netede, inclusiv și miometriu

cum in vitro așa și in vivo. Antagoniștii de calciu se utilizează pe larg în tratamentul maladiilor cardiace, însă pot fi utilizate și ca tocolitice în obstetrică. Aceste preparate se utilizează împreună cu β -mimetice în scopul diminuării complicațiilor cardio-vasculare. Preparatul Verapamil dereglează în mod frecvent conductibilitatea atrioventriculară, pe când Nifedipina are această acțiune mai puțin exprimată și acționează mai selectiv asupra contractibilității miometriului. Complicațiile întâlnite după administrarea Nifedipinei la gravide pot include fluxurile sanguine la față de scurtă durată și tahicardia moderată (de obicei nu mai mult cu 20 de pulsații pe minută mai mult de normă). Schimbări ale BCF nu provoacă.

Utilizarea sulfatului de Magneziu ca tocolitic în păstrarea sarcinii se folosește pe o perioadă de scurtă durată (1-3 zile), de aceea se recomandă uneori numai în cazurile, când este nevoie de pregătirea urgentă a pulmonilor fătului (profilaxia detresei respiratorii cu steroizi) și alte metode sunt contraindicate. Pentru a obține o inhibiție satisfăcătoare a contracțiilor Magneziul sulfat este administrat inițial în bolus intravenos și apoi continuat de perfuzie (de la unu la patru grame pe oră). Concentrația normală a Magneziului sulfat la o pacientă însărcinată este de 1,3-2,6 mg/dl. Concentrațiile terapeutice pentru inhibiția travaliului sunt în jur de 5,5-7,5mg/dl. Efectele adverse includ transpirații, senzații de căldură, hiperemia feței, greață tranzitorie, cefalee și palpitații. Poate avea loc arestul respirator, dacă se ating dozele toxice. Deoarece Magneziul traversează ușor bariera placentară, sunt prezente asociațiile între terapia cu magneziu și efectele adverse asupra fătului. Din motivul că necesită evidență strictă și permanentă asupra concentrației sale în sânge, pentru a evita complicațiile severe, Magneziul sulfat actualmente nu este recomandat în scop tocolitic, mai cu seamă pe timp îndelungat.

Scopul studiului

Aprecierea efectului tocolitic și efectelor adverse de la utilizarea antagoniștilor de Calciu și inhibitorilor sintezei de prostoglandine în imanența de naștere prematură.

Material și metode

Pentru a realiza scopul studiului au fost analizate 240 de fișe de observație clinică a gravidelor din secțiile de patologie a sarcinii; blocul obstetrical N2 al SCM N1 (Chișinău) pe anii 2005-2008 (până în luna a VI-a) cu diagnosticul Iminență de naștere prematură în diferite termene de gestație și care au fost tratate cu tocolitice din diferite grupe de preparate farmacologice.

Pentru a realiza studiul, cazurile clinice analizate au fost divizate în 3 loturi; primul lot a inclus 80 de cazuri, tratate cu Nifedipină și Aspirină; al doilea lot – 80 de cazuri, tratate cu β -mimetice (Partusisten sau Ginepral) și al treilea lot – 80 de cazuri, tratate cu Sulfat de Magneziu.

Rezultatele obținute au fost prelucrate prin metode statistice matematice și completate șirurile variaționale cu determinarea erorii $P < 0,05$.

Rezultate și discuții

Metodele de tratament a iminenței de naștere prematură cu Sulfat de Magneziu și cu β -mimetice pentru Clinica noastră sunt cunoscute și controlate practic timp de mai mulți ani. Ultimele „Protocoale de îngrijire antenatală” ne-au impus metode mai puțin utilizate de noi până acum și anume – tocoliza cu Nifedipină. Nifedipina a fost indicată pacientelor cu vârsta gestațională cuprinsă între 22 și 37 săptămâni de gestație în 3-4 prize a câte 10 mg în 24 de ore, administrată per os timp de 7-10 zile, apoi doza se diminuează la 2 prize / 24 ore în aceeași doză de 10mg sau 5mg încă pentru 2-3 săptămâni, pacientele fiind externate la domiciliu în evidența ginecologului și medicului de familie la sectorul primar.

Paralel cu Nifedipina pacientele au primit Aspirină, inițial câte ½ pastilă de 2 ori/24 ore timp de 3 zile și se prelungeste tratamentul cu ¼ pastilă timp îndelungat cu mici pauze de 1-2 zile la fiecare săptămână până la 33 săptămâni de gestație. Aspirina s-a indicat atât în scop tocolitic, cât și ca antiagregant, antitrombotic, pentru îmbunătățirea circulației fetoplacentare și tot odată pentru profilaxia dezvoltării microinfarctelor la nivel de placentă în prevenirea gestozelor tardive.

Studiul a demonstrat că în toate cele 3 loturi vârsta pacientelor a fost aproape aceeași și fac iminență de naștere prematură în proporții egale toate categoriile de vârstă reproductivă (18-

20%), cu puțină preponderență gravidele cu vârsta după 30 de ani, constituind 28%, și după 35 de ani – fiecare a doua din ele (43%). După termenul sarcinii, la care s-a semnalat iminența de naștere prematură la pacientele din diferite loturi, incluse în studiu s-a constatat că prevalează cele cu termenul de sarcină cuprins între 22 și 28 de săptămâni, constituind 37,6-41,2-38,7%, consecutiv lotului I-II-III. Mai puține paciente cu iminența de naștere prematură, care s-au aflat la tratament staționar au avut vârsta gestațională cuprinsă între 33 și 37 de săptămâni (28,5-26,2-28,7%, corespunzător loturilor I-II-III de studiu) – vezi Tabela N1.

Tabela N 1

**Repartizarea pacientelor cu iminență de naștere prematură,
conform termenului de gestație**

Lotul de studiu	TERMENUL SARCINII (SĂPTĂMÂNI)							
	22-28		29-32		33-37		Total	
	Cifr.abs	%	Cifr.abs	%	Cifr.abs.	%	Cifr.abs.	%
I lot	30	37,6	28	35,0	22	28,5	80	100
II lot	33	41,2	26	32,5	21	26,2	80	100
III lot	31	38,7	26	32,5	23	28,7	80	100

Pacientele din studiu au avut prima sarcină și sarcină repetată aproape în proporții egale (52:48%); urma să aibă loc prima naștere în 64% cazuri și nașterea repetată la 46% din paciente.

Anamneza la pacientele din studiu a fost complicată cu patologii extragenitale: pielonefrită cronică (fiecare a 3-a pacientă), anemie feriprivă (fiecare a 2-a pacientă), maladii endocrino-metabolice, patologii hepato-biliare și cardiovasculare, în total 58% cazuri și patologii obstetricale în antecedente: avorturi medicale, avorturi spontane, sarcină ectopică, sarcină stagnată în evoluție - în total 54% cazuri. Nașterea prematură în antecedente la pacientele multipare a avut loc în 7% cazuri.

Pacientele din studiu au avut și anamneza ginecologică complicată: cu disfuncții ovariene (16%), tratament laparoscopic (5,8%), sterilitate primară ori secundară (13%).

Sarcina prezentă a fost complicată cu iminență de avort spontan în mai bine de jumătate de cazuri (52%), cu patologii ale lichidului amniotic în 24% cazuri; cu infecții specifice (chlamidioză, micoplasmoză, infecție herpetică, citomegaloviroză, trihomoniază, vulvovaginită bacteriană și candidoză vaginală) în 36% cazuri. Durata medie de aflare a pacientelor în staționar a fost diferită în dependență de tratamentul indicat în cazurile iminenței nașterii premature și anume: pacientele tratate cu Nifedipină și Aspirină s-au aflat 7,5 zile; din cele tratate cu β -mimetice – 8 zile și pacientele tratate cu Magneziu Sulfat – 11 zile.

Pacientele cu iminență de naștere prematură pe fondul patologiilor de inserție a placentei (placenta praevia) sau cu dezlipirea parțială a placentei normal înserate (hematom retroplacentar) au fost excluse din grupul de studiu.

Sarcina s-a terminat cu declanșarea nașterii premature în timpul aflării lor la tratament în staționar în 3 (3,7%) – 7 (8,7%) – 10 (12%) cazuri, corespunzător loturilor I-II-III, incluse în studiu.

Concluzii și recomandări

- În baza studiului efectuat conchidem că din toate metodele medicamentoase, utilizate în scop tocolitic, cea mai eficace metodă, mai inofensivă pentru mamă și făt, cea mai puțin costisitoare, cu o durată medie de aflare în staționar de 7,5 zile și cea mai comodă în utilizare, ce impune o evidență asupra pacientelor chiar și în condiții de ambulatoriu o considerăm

tratamentul cu antagoniștii de Calciu (Nifedipina) și cu inhibitorii sintezei prostoglandinelor (Aspirina).

2. Declanșarea travaliului prematur pe parcursul tratamentului iminenței de naștere prematură în staționar s-a constatat mai frecvent la pacientele tratate cu Magneziu Sulfat (12% cazuri) și cel mai puțin – 3,7 % cazuri la gravidele tratate cu Nifedipină și Aspirină.
3. Rezultatele studiului ne permit să recomandăm folosirea pe larg în scop tocolitic a Nifedipinei și a Aspirinei, iar de la utilizarea Magneziului Sulfat să ne abținem. În ceea ce privește c β -mimeticele, luând în considerație că după utilizarea lor se dezvoltă complicații severe pentru mamă și făt, ne exprimăm opinia în privința administrării lor cu precauție, investigând pacientele și excluzând preventiv patologiile extragenitale (cardiovasculare) la mamă.

Bibliografie

1. Suportul Vital Avansat în Obstetrică. Academia Americană a medicilor de familie. Chișinău, 2006, 327 p.
2. Ghidul C Național de perinatologie „Protocoale de îngrijire și tratament în Obstetrică și Neonatologie”. Chișinău, 2003, 327 p.
3. Supliment la Ghidul C Național de Perinatologie „Protocoale de îngrijire și tratament în Obstetrică și Neonatologie”. Chișinău, 2007, 152 p.
4. Ghid practic de diagnostic și conduită în Obstetrică / dr. Marius Moga. Brașov, C₂ Design, 2000, 530 p.
5. Paladi Gh., Șalari O., Hodorogea S., Topor U. Fiziologia și patologia lichidului amniotic. Elaborare metodică. Chișinău, 2000, 32 p.
6. Serbenco A., Moșin V., Stratulat P., Eșanu T. Nașterea prematură. Indicații metodice, Chișinău 2001, 62 p.
7. Tratat de Obstetrică. // Sub red. Munteanu I. Editura Academiei Române. București, 2000, 1460 p.
8. Canadian Task Force on Preventive Health Care No 97. The use of home uterine activity monitoring to prevent preterm birth. August 2000.
9. Crawley P. A. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials. 1995, Journal of Obstetrics and Gynaecology.
10. Crawley P. A. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. The Cochrane Library. Issue 3, 2000. Oxford, Update Software.
11. Elder M. G., Hendricks Ch. H. Obstetrics and Gynaecology. Preterm Labor. London-Boston, 1994.
12. Mozurkewich E. L., Naglie G., Krahn M. D. et al. Predicting preterm birth: A cost effectiveness analysis. American Journal of Obstetrics – Gynaecology, June, 2000.
13. Turrentine F., Alives M., Novac F. Clinical Protocols in Obstetrics and Gynaecology. The Parthenon Publishing Group. New-York, 2000, 220 p.

SARCINA INDUSĂ

Taisia Eșanu, Steliana Țurcanu, Ludmila Ivanov

Catedra Obstetrică și Ginecologie (rezidențiat)

Summary

Induced pregnancy

Sterility acting on the mental state of the organism and is manifested through increase nerve liability processes or inhibition their, reduce such individuals against the interests of the environment and profession; therefore appears inferiority complex in family relations. Thus, current medicine provides couples various methods of solving this problem, which include treatments today more or less complex: ovulation stimulation, IVF, surgery. Ovulation problems are usually treated with medication that stimulates the body to produce and release ova