

Ch.Grecu, I.Opalco, Ala Burlacu, V.Pădure
CONTRAVERSE ACTUALE ÎN TERAPIA TOCOLITICĂ
IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul Științific Obstetrică
(director - Ștefan Gațcan - dr. med., conf. cercet.)

SUMMARY

CURRENT CONTROVERSIES IN TOCOLYTIC THERAPY

Chee words: premature birth imminent, tocolysis.

Introduction: *Preterm labor is the most reported perinatal morbidity and mortality. Tocolytic agents are effective in stopping uterine contractions and temporarily delay the birth, however, there are still significant problems with potential morbidity and mortality for both mother and fetus as any tocolytic.*

Materials and methods. *In the prospective study, which included consecutive women (200 cases) followed elucidating clinical features the use of tocolytic drugs (according to the clinical protocol) of pre-term delivery within 72 hours or bordering this time assessing its effectiveness in depending on the preparation and judging administered tocolytic neonatal outcomes.*

Results. *Pregnant women who have a type of activity with stressful conditions and apparent clinical signs of pre-term delivery, even if hospitalization intervene, but will be given tocolysis, the relative risk of preterm birth may constitute RR 2.25, CI 95% (1, 52 to 3.32) and for applying evolutionary tocolysis this risk of preterm delivery is maintained, representing RR 1.40 IC95% (1.06 to 1.85). If finding USG using transvaginal shortening cervix ≤ 25 mm in the absence of exposure to tocolytic therapy relative risk of birth within less than 48 hours will be RR 1.34, 95% CI, 0.69 to 2.61, regular uterine contractions coming birth event with a relative risk RR 3.16, 95% CI, 1.66 to 6.04; The event replaces the risk of cervical dilation 5.82, even if it started tocolysis. Birth managed to delay monotherapy Ca channel blocker (Nifedipina) more than 24 hours in 95%, and the barrier for 48 hours in 85% of cases. Respiratory distress syndrome was found in 35.38% (23) in children born to mothers who not have been exposed to tocolysis, in contraposition with 22.22% (12) of mothers exposed tocolysis, possibly due to prevention success full corticosteroids more than 91%.*

Conclusions. *CTG monitoring of uterine contractions and transvaginal ultrasound cervical length estimation complementary digital assessment of women with premature birth allow proper selection of patients for making tocolytic therapy. Making tocolytic therapy within 48 hours and to avoid combination therapy (or sequential therapy) may allow reduction of adverse reactions to the mother and reduce morbidity of preterm newborn.*

РЕЗЮМЕ

НЫНЕШНИЕ ПРОТИВОРЕЧИЯ ТОКОЛИЗА

Ключевые слова: угроза преждевременных родов, токолиз.

Введение. *Преждевременные роды является наиболее частой причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Токोलитики эффективны в прекращении сокращения матки и временном откладыванием преждевременных родов, однако, все еще существуют значительные проблемы с потенциальной вероятностью заболеваемости и смертности для матери и плода, при любом использованном токолитическом препарате.*

Материалы и методы. *В данном проспективном исследовании, которое включает последовательные случаи (200 случаев) беременных с угрозой преждевременных родов в течение 72 часов или граничащих с этим временем, с последующим выяснением клинических особенностей использования токолитических препаратов (в соответствии с клиническим протоколом), оценены эффективность данной терапии и результаты неонатальных исходов.*

Результаты исследования. *Беременные женщины, имеющие вид деятельности со стрессовыми условиями с очевидными клиническими признаками преждевременных родов даже если госпитализированы но не применена токолитическая терапия относительный риск преждевременных родов составляет RR 2,25 ДИ 95% (1,52 до 3,32) при своевременном применении токолитического лечения риск преждевременных родов снижается до RR 1,40 IC95% (1,06 до 1,85). Определение укорочения шейки матки ≤ 25 мм с помощью УЗИ (трансвагинально) при отсутствии воздействия токолитической терапии относительный риск рождения менее чем за 48 часов будет 1,34, наличие регулярных сокращений матки увеличивают относительный риск до 3,16. При*

начавшиеся открытию шейки матки даже если начат токолиз, риск составляет 5,82. При назначении блокаторов кальциевых каналов (нифедипина) роды удалось задержать более чем на 24 часа в 95%, и достичь 48 часов в 85% случаев. Респираторный дистресс-синдром был определен в 35,38% (23) у детей, рожденных от матерей, которым небыл проведен токолиз, в сравнении с 22,22% (12) от матерей, подвергшихся токолизу, возможно благодаря проведению полного профилактического курса кортикостероидов более чем в 91% случаев.

Выводы. *Проведение КТГ мониторинга сокращений матки и трансвагинальное УЗИ для оценки длины шейки матки у женщин с преждевременными родами обеспечивает надлежащий выбор пациентов для назначения токолитической терапии. Заблаговременное назначение токолитической терапии в пределах 48 часов в виде монотерапии, способствует снижению побочных реакций у матери и заболеваемости у недоношенных новорожденных*

Actualitate. Incidența de naștere prematură este, în general, în jurul valorii de 6-7% din toate nașterile [1,2]. În SUA acest indice este de 11,5% [3], în Europa de 5,8%, în România de 9%, iar în Turcia de 5,6% [4,5]. În ciuda numeroaselor protocoale de management propuse, incidența de naștere prematură s-a schimbat puțin în ultimii 40 de ani [3]. Nașterea prematură este principala cauză de mortalitate neonatală, atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare [6]. Estimări globale pentru 2011 sugerează că 24% din decesele neonatale sunt din cauza complicațiilor de prematuritate [7]. Trăvialul prematur este cea mai frecventă cauză de spitalizare prenatală în țările dezvoltate [8].

Trăvialul prematur este cauza cea mai des raportată de morbiditate și mortalitate perinatală [9,10]. În general, agenții tocolitici sunt eficienți în oprirea contracțiilor uterine și în întârzierea temporară a nașterii. Motivul pentru oprirea trăvialului prematur este acela de a îmbunătăți rezultatele neonatale. În acest context, cel mai bun mod de a îmbunătăți rezultatele neonatale ar fi asigurarea nașterii într-un centru capabil de a îngriji un copil prematur și care dispune de baza de prescripție medicală de glucocorticoizi pentru a reduce riscul de sindrom de detresă respiratorie și alte complicații neonatale [11,12]. Medicamentele tocolitice permit a amâna nașterea cu 48 de ore pentru a asigura un efect maxim în urma administrării parenterale de steroizi la mamă și a câștiga timp pentru a o transferat la un centru cu o unitate de îngrijire și terapie intensivă neonatală [13]. Beneficiul opririi contracțiilor uterine este dependent de starea fetală și vârsta gestațională. În lipsa unor dovezi clare că un tocolitic este mai eficace decât altul, siguranța relativă este principalul motiv pentru a alege unun preparat sau altul. Medicamentele înregistrate pentru tocoliză includ clorhidratul β agonist adrenergic ritodrina (Statele Unite ale Americii și Europa) și atosibanul antagonist al receptorilor de oxitocină (Europa), inhibitorii ciclooxigenazei și blocantele canalelor de calciu care sunt utilizate și pentru inhibarea trăvialului prematur [14,15], deși, în prezent, nu peste tot aceste sunt înregistrate (omologate) cu această indicație.

Dacă e să ne referim la studiile Cochrane care se concentrează pe tratamente medicale pentru a inhiba trăvialul prematur, unul dintre ele a evaluat efectele

blocantelor canalelor de calciu asupra rezultatelor materne, fetale și neonatale, atunci când sunt administrate ca agenți tocolitici la femei în timpul trăvialului prematur. Utilizarea de blocante al canalelor de calciu, în comparație cu orice alt agent tocolitic, a arătat o scădere statistic semnificativ a numărului de femei care nasc în termen de șapte zile de la inițierea tătămentului (RR 0,76; CI 95%) [1]. Rezultatele, cum ar fi prelungirea sarcinii, diferența medie ponderată de 3.83 zile; (RR 5,5 CI 95%) , nașterea înainte de 37 săptămâni de gestație (RR 0,95; CI 95%) și nașterea în 48 de ore de la inițierea tătămentului (RR 0,80; CI 95%) favorizează blocantele canalelor de calciu, cu toate că unele rezultate nu au atins semnificație statistică. Pentru fiecare 11 femei tratate cu un blocant al canalelor de calciu, la una poate fi așteptată nașterea în termen de șapte zile mai degrabă decât cu un alt tocolitic, număr necesar pentru a trata = 11; CI 95%. Blocantele canalelor de calciu sunt asociate cu mai puține reacții adverse materne (RR 0,32; CI 95%) și întreruperea tătămentului din cauza efectelor secundare de la preparat (RR 0,14; CI 95%) [2].

Utilizarea de blocante ale canalelor de calciu are beneficii statistic semnificative și clinice pentru copil: se reduce sindromul de detresă respiratorie neonatală (RR 0,63; IC 95%), diminuează cazurile de enterocolită necrotizantă (RR 0,21; IC 95%), de hemoragie intraventriculară (RR 0,59; IC 95%) și icter neonatal (RR 0,73; IC 95%). Reducerea riscului de sindrom de detresă respiratorie dă o valoare (număr) necesară de tratament de 14; IC 95% și hemoragie intraventriculară de 13; IC 95% [3].

În studiile comparative ale atosibanului cu placebo și cele care au comparat atosibanul cu betamimetice s-a constatat că atosibanul corelează cu greutatea redusă la naștere -138.31 g; IC 95% , cu o creștere a mortalității infantile, până la vârsta de 12 luni (RR 6,15; IC 95%) și o creștere la mame a reacției adverse, (RR 4,02; IC 95%) [4,5].

În cazul administrării betamimeticelor comparativ cu atosibanul, mai mulți sugari au avut la naștere greutate sub 1500 g (RR 1,96; IC 95%), dar nu s-a înregistrat mortalitate neonatală, nici morbidități neonatale grave. Atosibanul a fost asociat cu reacții adverse semnificativ mai mici în comparație cu mamele la care s-au administrat betamimetice (RR 0,04;

IC 95%). Mai mult decât atât, atosibanul nu reduce incidența de naștere înainte de 48 de ore după începerea tratamentului, precum și a sindromului de detresă respiratorie și admisia la terapie intensivă neonatală. [6,7,8,9]

Beta-agoniștii adrenergici provoacă efecte adverse la femei mai des decât orice alt preparat tocolitic. [10,11] Într-un studiu clinic cu atosiban au fost asociate mai puține efecte adverse decât cu β -agoniștii adrenergici (RR 0,04, IC 95%) cu eficacitate comparabilă (cu naștere mai târziu de 48 de ore; (RR 1.1, IC 95%) [16,17,18]. Când s-au folosit inhibitorii ciclooxigenazei s-a sugerat că indometacina reduce proporția femeilor cu naștere prematură, comparativ cu placebo (RR 0,2, IC 95%), dar utilizarea sa a fost limitată din cauza preocupărilor legate de efectele adverse ale inhibitorilor ciclooxigenazei asupra rinichilor fetali, persistența canalului arterial, riscul crescut de hemoragie intraventriculară și enterocolită necrozantă [19].

Blocanțele canalelor de calciu par a fi mai eficiente în amânarea nasterii premature (RR 0,8, IC 95%) și reducerea riscului de detresă respiratorie neonatală (RR 0,6, IC 95%) decât β -agoniștii adrenergici. [20] Cu toate acestea, studiile controlate cu placebo de evaluare a blocanțelor canalelor de calciu nu sunt disponibile și rapoarte recente au exprimat îngrijorarea cu privire la siguranța femeilor care utilizează aceste preparate tocolitice [21,22]. Alegerea de primă linie a medicamentului tocolitic pentru tratamentul travaliului prematur este, prin urmare, controversată din cauza informației neconcludente cu privire la siguranța relativă a diferiților agenți [23,24]. De exemplu, cele mai multe studii clinice randomizate cu privire la eficiența și efectele secundare ale medicamentelor tocolitice au fost, în general, limitate (de risc), adică vizau populații mici, cu excepția femeilor cu sarcină multiplă, ruptură prematură de membrane, sângerări vaginale, diabet, sau istoric de boli cardiovasculare [25,26]. Incidența reacțiilor adverse grave la femeile care au urmat cure combinate de tocolitice a fost de 16,2% din totalul pacienților, cu toate acestea, mare și în cazul monoterapiei 1.6-2.5%. Așa cum nu există dovezi că tratamentul cu tocolitice combinate este superior tratamentului cu un singur preparat (monoterapie) sau secvențial, se crede că un tratament combinat ar trebui să fie descurajat. La femeile tratate cu un singur tocolitic, incidența reacțiilor adverse grave a fost de 1,7% pentru agenții β -mimetici și 0,9% pentru nifedipină [27].

Studiile disponibile nu au demonstrat reduceri esențiale ale ratei de naștere prematură. Odată ce uterul este pasiv și tocoliticele intravenoase sunt oprite, utilizarea prelungită a tocolizei nu s-a dovedit a fi eficace în prevenirea nasterii premature. Tocoliticele au efecte secundare semnificative pe termen lung pentru sistemul cardiovascular al mamei, metabolismul glucidelor, și sistemul cardiovascular fetal. Astfel, nu este

recomandată utilizarea prelungită a tocoliticelor în scop profilactic după încetarea administrării de medicamente intravenoase [28]. Tocoliza prelungită poate fi un tratament adecvat în timpul travaliului prematur cu sângerări vaginale, membrane rupte, gestație multiplă sau dilatare de col uterin avansat. În toate situațiile trebuie să se respecte strict unele direcții, care includ: bunăstarea maternă și fetală, direcții ce trebuie stabilite înainte de inițierea tratamentului tocolitic; să fie evaluate și tratate cauzele travaliului prematur, atunci când este posibil; raportul risc / beneficiu atât pentru mamă cât și pentru făt să fie reevaluate în mod continuu; atunci când tocoliticele sunt date înaintea maturării pulmonare, cu corticosteroizi prenatal, ar trebui să fie luate în considerare în fiecare caz; utilizarea pe termen lung a tocoliticelor este dificil de justificat în acest moment; chiar și cele mai sigure tocolitice trebuie utilizate pentru un scurt timp.

Vom menționa că există încă probleme semnificative cu potențial de morbiditate și mortalitate, atât pentru mamă cât și pentru făt cu orice tocolitic. Nașterea prematură este un simptom (stadiu terminal) a unei boli multifactorială. Travaliul prematur este unul dintre ultimele simptome într-o cascadă de evenimente biochimice care conduc la naștere prematură. Cel mai potrivit mod de a pune capăt nașterii premature este de a preveni cauzele ce inițiază cascada care se termină prin travaliu prematur.

Scopul studiului constă în analiza eficacității în timp a terapiei tocolitice folosite în nașterea prematură iminentă în funcție de factorii predictivi.

Obiectivele studiului: 1. Elucidarea particularităților clinico-anamnestice printr-un studiu prospectiv al utilizării preparatelor tocolitice în iminența și nașterea prematură în decursul a 48 de ore sau limitrof acestui timp.

- Aprecierea eficienței în timp a terapiei tocolitice la gravidele cu clinică a nașterii premature.
- Evaluarea rezultatelor neonatale la pacientele ce au născut înainte de termen în dependență de reușita administrării preparatelor tocolitice.

Materiale și metode: Studiul a inclus 200 femei care au fost internate cu iminență de naștere prematură în perioada ianuarie 2013 până în iulie 2014 în clinica IMSP IeșiC și care au fost tratate cu medicamente tocolitice pentru travaliul prematur iminent. Diagnosticul de iminență de naștere prematură (amenințare de naștere prematură) a fost apreciat după următoarele criterii: prezența simptomelor de naștere prematură (schimbarea caracterului eliminărilor vaginale, presiunea pelviană, durere lombară, durere spastică în abdomen, contracții uterine frecvente), prezența factorilor de risc (nașteri premature în anamneză, afecțiuni infecțioase și procese inflamatorii cronice, multiparitatea, hemoragii antenatale, factori de mediu sau de muncă nefavorabili, stare socio-economică precară, etc.) și prezența factorului de predicție: lungi-

mea colului uterin, apreciat scurtat ≤ 25 mm (apreciat la examenul digital per vaginum (PV) și confirmat prin expunerea unui examen USG transvaginal. Au fost excluse femeile cu prezență a comorbidităților, cum ar fi: boala cardiopulmonară, preeclampsie, hipertensiune arterială, diabet zaharat, anomalii placentare, sau polihidramnios acut. Au fost înregistrate caracteristicile anamnestice personale și obstetricale pentru fiecare femeie, inclusiv data nașterii, vârsta gestațională, paritatea, modificările și dilatarea de col uterin, membrane intacte vs rupte, rezultatele înregistrării cardiotocografice a contracțiilor uterine, reușita manevrelor profilactice terțiare, evoluția nașterii la caz, pierderea de sânge, datele despre fetești. S-a notat, de asemenea, tipul de tratament tocolitic și orice eveniment advers matern care a necesitat întreruperea tratamentului. Riguros s-a urmărit prescrierea și înregistrarea tratamentului tocolitic în listele de prescripție, precum monitorizarea și fixarea parametrilor hemodinamici ai pacientei în fișa medicală. Toate cazurile s-au finalizat cu completarea anchetei de caz, unde au fost totodată fixate condițiile și genul activității de muncă (favorabile/nefavorabile) declarate (verbal) de către pacientă.

Opțiunile primare de prescripție a terapiei tocolitice: nifedipină (blocant al canalelor de calciu): inițial – 20 mg per os, dacă activitatea contractilă se păstrează, la fiecare 30 min în prima oră, până la oprirea contracțiilor. În cazul intoleranței individuale la preparat, de reacții adverse (hipotensiune arterială, cefalee insuportabilă), s-a recurs la terapie secvențială cu beta-mimetice sau indometacină.

Rezultate și discuții: Luând în considerare criteriile clinice de diagnostic al nașterii premature iminente vom menționa că în conformitatea factorilor de predicție, au fost incluse în studiu 200 de paciente

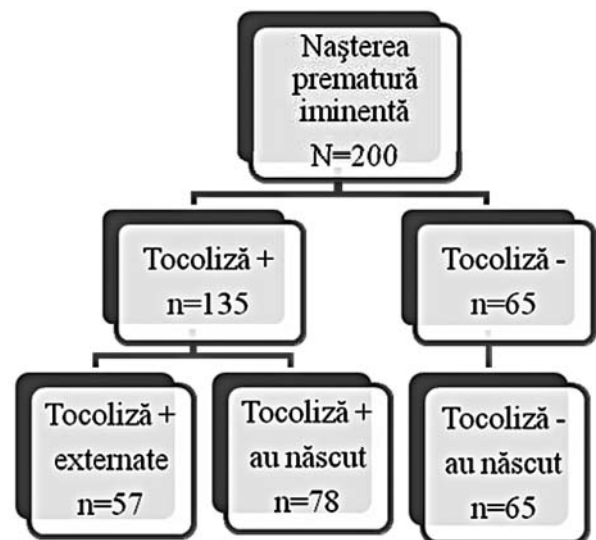


Fig.1 Designul studiului

nate la termenul sarcinii de 24 s.a. – 33s.+6 zile și care în decursul a 72 de ore sau limitrof acestui răstimp au născut sau au fost externate, 135 paciente (lotul de bază), care au fost supuse tratamentului tocolitic, excluzându-se criteriile generale de contraindicație (conform protocolului de referință) și alte 65 paciente (lotul de control), care n-au fost supuse tocolizei.

Din cele 200 de femei examinate cu iminență și evoluție a nașterii premature: 30 (15%) gravide aveau termenul de sarcină 24-27+6 s.a., 67(33,7%) - 28-31+6 s.a. și alte 103 (51,5%) - 32 – 33+6 s.a..

Vârsta medie a mamei a fost de 26.2 ani (interval de variație 21.4-33.3 ani), iar vârsta medie gestațională a fost de 31 săptămâni (interval de variație 27-34 săptămâni, deviația medie $\pm 2,4$ săptămâni.

Tabelul 1

Caracteristica anamnestică a pacientelor luate în studiu de utilizare a tocoliticilor

Nr. crt.	Caracteristici	Tocoliza ≥ 48 h N = 135		Fără tocoliză N = 65		p
		n	%	n	%	
I.	Vârsta mamei (ani):					
1.	< 18	6	4,4 \pm 2,1	2	3,07 \pm 2,5	>0,05
2.	19 – 20	18	13,1 \pm 4,1	4	6,15 \pm 4,8	>0,05
3.	21 – 30	85	62,9 \pm 5,2	36	55,38 \pm 7,2	>0,05
4.	31 – 40	21	15,5 \pm 3,9	20	30,76 \pm 5,8	>0,05
5.	> 40	5	3,7 \pm 2,3	3	4,61 \pm 2,8	>0,05
II.	Gestația:					
1.	I	43	31,85 \pm 7,1	22	33,84 \pm 7,3	>0,05
2.	II	33	24,44 \pm 7,4	18	27,69 \pm 8,5	>0,05
3.	\geq III	59	43,70 \pm 6,4	25	38,46 \pm 6,9	>0,05
III.	Paritatea					
1.	I	69	51,11 \pm 6,1	29	44,61 \pm 6,3	>0,05
2.	II	22	16,29 \pm 8,1	23	35,38 \pm 7,5	>0,05
3.	\geq III	23	17,03 \pm 5,4	13	20,01 \pm 4,5	>0,05

IV.	Avorturi spontane:					
1.	1	16	11,85±8,3	9	13,84±8,2	>0,05
2.	2	13	9,62±8,5	8	12,30±8,4	>0,05
3.	≥ 3	2	1,48±2,7	6	9,23±2,9	>0,05
V.	Avorturi medicale:					
1.	1	29	21,48±7,7	9	13,84±7,2	>0,05
2.	2	7	5,18±3,7	5	7,69±3,3	>0,05
3.	≥ 3	9	6,66±5	7	10,76±6,5	>0,05
VI.	NP					
		18	13,33±8,2	7	10,76±6,5	>0,05
VII.	MP					
		8	5,92±3,4	3	4,61±2,8	>0,05

În 65 cazuri pacientele sunt primigeste (I), acestui criteriu se raportează 31,8% (43) din lotul de bază și 33,8% (22) au revenit lotului de control, fără tocoliză; din 84 cazuri plurigeste (≥ III), lotului de bază a inclus 43,7% (59) și cel de control 38,4% (25) cazuri.

Din datele anamnestice s-a constatat prezența 1 avort spontan (a/s) în 16 (11,8%) cazuri din lotul de bază și 9 (13,8) din lotul de control, câte 2 a/s în 13 (9,6%) și 8 (12,3) cazuri corespunzător, iar câte 3 a/s și mai mult în 2(1,4%) și 6 (9,2%) cazuri; cât privește avortul medical, cel puțin, câte 1 în 21,4% (29) femei din lotul de bază și 13,8% (9) dintre femeile referite lotului de control.

Nașteri premature în anamneză au avut 18 (13,3%) și 7(10,7%) paciente, corespunzător loturilor, inclusiv cu mortalitate perinatală – 8 (5,9%) și 3 (4,6%) paciente respectiv (tabelul 1). Aceste cifre ne demonstrează anamnestical ginecologic pereclitat al acestor paciente în peste 78% cazuri, ceea ce corespunde cu datele literaturii de specialitate. În baza datelor privind factorii de risc asociați cu nașterea premature,

prezentate în tabelul 1, putem spune că loturile studiate sunt comparabile.

Gravide angajate în câmpul muncii cu condiții de muncă nefavorabile (stresante) au fost 49 % (98 cazuri) și efort fizic - 48 % (96 cazuri). Au raportat condiții de muncă nefavorabile (stresante) 39,2% (53) dintre femeile incluse în grupul de bază și 69,2 (45) din grupul de control, prestau munci fizice 53,8% (35) și 45,1% (61) respectiv.

În cazul gravidelor spitalizate cu simptome clinice de naștere prematură care au declarat că au o activitate de muncă nefavorabilă (stresantă) comparativ cu cele care n-au declarat asemenea factori, riscul relativ al nașterii premature în decursul următoarelor 48 h a constituit RR 2.25, IC 95% (1,52-3,32), când s-a intervenit cu aplicarea de tratament tocolitic acest risc de evoluție spre nașterea prematură mai devreme de 48 h s-a redus la RR 1,40 IC95% (1,06-1,85) în rândul contingentului respectiv.

Confirmarea diagnosticului de iminență de naștere prematură (amenințare de naștere prematură) a fost elucidată după următoarele criterii (tab. 2).

Tabelul 2

Semnele clinice și factorii de predicție la pacientele incluse în studiu

Nr.	Simptomele de amenințare și factorii de predicție	Au primit tratament tocolitic (N = 135)		N-au primit tratament tocolitic (N = 65)		t	p
		n	%	n	%		
1.	Contractții uterine 1 în 10'	119	88,1±2,9	60	92,3±3,4	0,9	>0,5
2.	Dureri lomboabdominale	112	82,9±3,5	52	80±5,5	0,4	>0,5
3.	Eliminări vaginale sangv.	4	2,9±1,6	3	4,6±1,5	0,09	>0,5
4.	Dilatarea cervicală (≥3cm)	29	21,4±7,5	21	32,3±6,3	0,4	>0,5
5.	LC ≤ 25mm (PV)	90	66,6±4,9	52	80±5,5	2,08	<0,5
6.	LC ≤25mm (USG transvaginală)	55	40,7±6,6	22	33,8±6,2	0,5	<0,5

Menționăm că pacientele au acuzat dureri lomboabdominale asociate cu contractții uterine (1 în 10 min), în 88,4% (119) cazuri din lotul de bază și în 92% (60) respectiv în lotul de control; prin tușeul vaginal a fost apreciată scurtarea colului uterin - LC ≤ 25 mm (PV) în 66,6 % (90) în cazul pacientelor supuse tocolizei și în 80% (52) la cele fără tocoliză, în contrapondere prin aprecierea USG transvaginală LC ≤ 25 mm a fost constatată în 40,7% (55) în lotul de bază (cu tocoliză) și în 33,8%

(22) la cele fără tocoliză. Din 29 (21,4%) cazuri clinice din lotul de bază, cu dilatarea cervicală avansată (≥ 3 cm), 14,07 % (19) revin pacientelor la care putem considera tocoliza drept reușită, cu întârzierea nașterii mai mult de 24 ore de la apariția semnelor de tendință a evoluției nașterii premature. Conform datelor obținute de noi, simptomele de durere lomboabdominale și eliminările vaginale mucosangvinolente nu pot fi criterii veridice predictive în diagnosticul iminenței nașterii premature.

Datele ultrasonografiei transvaginale privind scurta-rea colului uterin ≤ 25 mm în lipsa efectuării tera-piei tocolitice arată că riscul relativ de naștere într-un interval mai mic de 48 ore a fost de RR 1,34, IC 95%, (0,69 - 2,61). Contracțiile uterine regulate cu o inten-sitate de 1 în 10 minute au apropiat evenimentul naște-rii cu un risc relativ de RR 3,16, IC 95%, 1,66 – 6,04; Evenimentul dilatării colului uterin (≥ 3 cm) a avut un risc de RR 5,82 , IC 95% , (4,69 - 5,06).

În lotul de studiu s-a aplicat tocolitiza la 135 pa-ciente, internate în secțiile de patologie sau direct în sala de naștere. Efect tocolitic s-a obținut după cum urmează: la utilizarea blocaților canalelor de calciu – în 92 (68,1%) cazuri - drept monoterapie, în alte 36 (26,6%) cazuri s-a folosit (nifedipina) în terapia de inițiere fiind apoi înlocuită cu un alt preparat, din cau-za intoleranței individuale a pacientei, deci în terapie secvențială; betamimetice (ginipral) s-au administrat în 12 cazuri (8,88%) în terapie secvențială, ca mono-terapie în doar 2 (1,4%) cazuri; MgSO₄ a fost utilizat în scop tocolitic în 14 (10,3%) cazuri, doar ca terapie secvențială; inhibitorul PG (indometacina) s-a folosit în 36 (26,6%) cazuri, însă ca preparat asociat, deci în terapie combinată și doar în 3 (2,2%) cazuri ca mono-

terapie; preparate spasmolitice au fost folosite în 12 cazuri (22,2%), combinarea preparatelor în tocoliză s-a observat în 36 de cazuri (26,6%).

În nașterea prematură iminentă, preparatul de elecție pentru tocoliză este blocantul canalelor de Ca (nifedipina), cu care în majoritatea cazurilor (96%) a fost inițiată terapia tocolitică, ca ulterior la intoleran-ța nifedipinei, să se recurgă la terapie secvențială cu b-mimetice (ginipral), sau să fie înlocuit cu MgSO₄. Antiinflamatoarele nesteroidice - inhibitori ai sintezei prostaglandinelor (indometacina), s-au în majoritatea cazurilor în terapie combinată.

Dacă e să ne referim la datele intermediare, până la implementarea protocolului clinic de tocoliză în naș-tere, observăm o dinamică pozitivă în corectitudinea prescripției preparatelor tocolitice, adică se dă preferință monoterapiei (68,1%), în special cu blocații ai canalelor de Ca (nifedipină), comparativ cu perioada precedentă (31,9%) și numai atunci când se constată o intoleranță individuală se recurge la terapie secvenția-lă cu un alt preparat (18,1%). Considerăm discutabilă prescripția de preparate spasmolitice (22%), precum și prescripția în terapie combinată a inhibitorilor sin-tezei prostaglandinelor (indometacina).

Tabelul 3

Modul și durata de aplicare a tocolizei

Preparatul și modul de administrare	Durata tocolizei (h)					N = 135		p
	$\leq 18h$	$>24h$	$\leq 48h$	$\leq 72h$	$>72h$	n	%	
Nifedipin monoterapie	1	4	8	26	53	92	68,1 \pm 4,8	>0,05
Nifedipin → Ginipral	1	3	3	3	2	12	28,1 \pm 2,9	
Nifedipin → MgSO ₄	2	2	5	4	1	14		
Nifedipin + Spasmolitic	3	6	2	1		12		
Nifedipin + Inh PG	0	0	4	15	17	36		
Ginipral	0	0	2	0		2	1,48	
Alte combinații	2	4	0	0		6	4,44	

→ terapie secvențială;

+ terapie combinată;

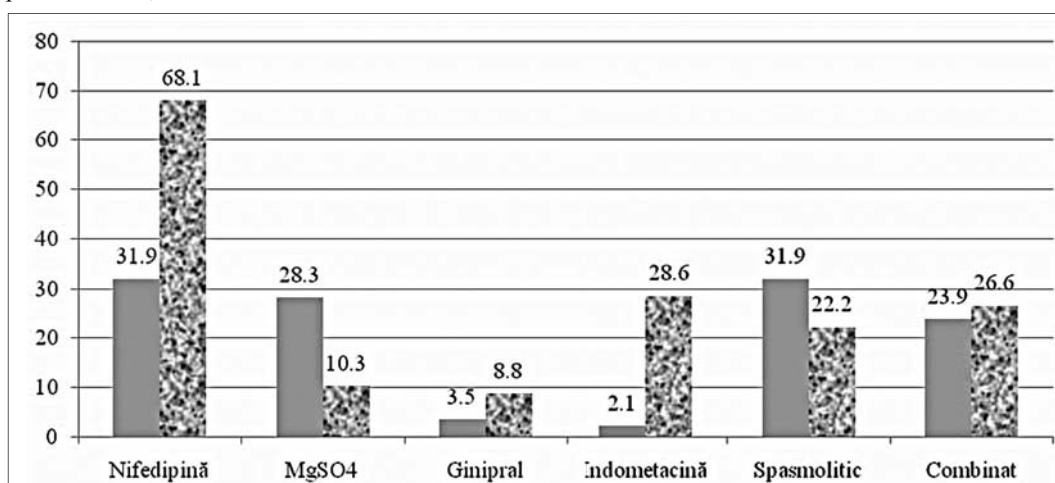


Fig.2 Adminstrarea preparatelor tocolitice pacientelor cu iminență de naștere prematură, comparativ anii 2013/2012 (%).

La 57 (42,22%) dintre pacientele care au primit tratament tocolitic s-a reușit anihilarea evoluției spre naștere prematură și după 72 h de tocoliză, au fost externate. În alte 57,88% cazuri sarcina a evoluat spre

naștere prematură, dar cu o reușită de amânare între 48-72 h în 34 (25,1%) cazuri, cu 24-48 h în 37(27,4%) cazuri și cu mai puțin de 18 h în 7 (5,18%) cazuri.

Tabelul 4.

Durata amânării nașterii premature

Timpul (h)	Tocoliză + (N=135)		Tocoliză – (N=65)		p
	n	%	n	%	
≤18	7	5,18±2,1	28	43,07±5,4	>0,05
24-48	37	27,40±7,3	11	16,92±6,9	>0,05
>48-72	34	25,18±7,5	16	24,61±7,1	>0,05
>72 (externate)	57	28,5	-	-	-

Nașterea s-a reușit de întârziat în cazul monoterapiei cu un blocant al canalelor de Ca (nifedipină) cu mai mult de 24 h în 95% cazuri, dintre care la fel s-a reușit adepăși și bariera de 48 h în 85% cazuri. Menți-

onăm că pacientele la care nu s-a aplicat terapia tocolitică oportună au născut într-un interval mai scurt de 18 ore în 43,07% (28) cazuri (tab.4).

Tabelul 5

Reușita profilaxiei cu doze complete de corticosteroizi în urma efectuării tocolizei

Dexamethason 24 mg/24h	Nr N	complet			incomplet			Nu s-a efectuat	
		n	%	p	n	%	p	n	%
Tocoliză –	65	41	63±7,5	>0,05	23	35,5±3,8	>0,05	1	1,53
Tocoliză +	78	71	91±3,3		7	9,8±3,2		0	0

Tabelul 6

Termenul sarcinii la momentul nașterii premature

Termenul de sarcină	Nr. N	24–27s.a.+6z.			28–33s.a.+6z.		
		n	%	p	n	%	p
Tocoliză –	65	9	13,84±3,9	>0,05	56	86,15±4,6	>0,05
Tocoliză +	78	12	15,38±3,5		66	84,61±4,4	

S-a reușit de efectuat profilaxia SDR cu doze complete de corticosteroizi în 91,02 % pe fond de tocoliză și s-a atestat cotă de 64,61% în lotul pacientelor la care nu s-a recurs la tocoliză.

Spre naștere cu prematuritate extremă la 24–27s.a.+6z., au evoluat 14,68% paciente din ambele loturi cu o cotă similară și 85,31% au cuprins termene de la 28–33s.a.+6z., fără diferență procentuală semnificativă între loturi.

Tabelul 7

Durata perioadei alichidiene și efectuarea antibioprofilaxiei/terapii

Ore (h) alichidiene	Tocoliză + n=78		Tocoliză – n=65		p	Profilaxia antibacteriană				
	n	%	n	%		Tocoliză +		Tocoliză –		p
						n	%	n	%	
≤18	32	41±4,4	28	43±5,2	>0,05	4	5,1±2,8	18	27,6±4,1	>0,05
≤24	6	7,6±2,3	16	24,6±2,1	>0,05	6	7,6±2,4	16	24,6±3,3	>0,05
≤48	25	32±5,2	12	18,4±6,8	>0,05	23	29,4±4,6	12	18,4±3,4	>0,05
≤72	10	12,8±3,6	9	13,8±4,2	>0,05	10	12,8±2,3	9	13,8±2,6	>0,05
>72	5	6,4				5	6,4			

Reieșind din datele expuse mai sus (tab.7) observăm că în 40 (51,2%) cazuri din lotul cu tocoliză s-a reușit amânarea nașterii cu peste 24 h chiar pe fond de rupere precoce a pungii amniotice, cu realizarea efectului de profilaxie a SDR, pe când în lotul unde nu s-a recurs la tocoliză efectul presupus s-a realizat în doar 21 (32,3%) cazuri.

Semne de corioamnionită s-au observat exclusive

la parturientele cu RPM, la care timpul de tocoliză a depășit intenționat mai mult de 72 de ore din cauza evoluției nașterii premature la termene extreme, de 24 - 28 de săptămâni complete, pe când la parturientele cu o tocoliză pe o durată limitată la 48 ore și administrare profilactică a antibioterapiei din momentul inițierii tocolizei această manifestare n-a fost înregistrată (tab.8).

Tabelul 8

Evoluția nașterii cu semne de corioamnionită la pacientele supuse sau nu tocolizei

Lotul de studiu	Nr.	Corioamnionita manifestată pe parcurs		Corioamnionita s-a asociat în naștere		Total în cadrul lotului	
		N	n	%	n	%	n
Tocoliză –	65	10	15,38	8	12,30	18	27,69
Tocoliză +	78	0	0	7	8,97	7	8,97

Rezultatele CTG din lotul de studiu fără tocoliză au fost calificate drept suspecte sau patologice în 75 % (27) cazuri, comparativ cu 27% (15) din lotul cu tocoliză ($p < 0,01$), ceea ce ne sugerează importanța esențială a monitorizării fătului în conduita terapeutică a

acestor paciente. Aceste rezultate denotă importanța inițierii terapiei tocolitice chiar dacă evoluția înaintea cu certitudine spre naștere prematură, aplicarea tocolizei reduce agresivitatea contracțiilor uterine asupra fătului prematur (tab. 9).

Tabelul 9

Cardiotocografia suspectă sau patologică

Lotul de studiu	Nr. CTG	Calificarea cardiotocografiei								
		N	%	p	S	%	p	P	%	p
Tocoliză –	36	9	25±4,9	>0,05	17	47,2±4,7	<0,01	10	27,7±5,2	>0,05
Tocoliză +	78	49	62,8±6,9		9	11,5±3,2		6	7,6±2,1	

N – CTG caracterizată drept normală;

S - CTG apreciată drept suspectă;

P- CTG caracterizată drept patologică.

În 7,69% (6) cazuri din cadrul (lotul de bază) când CTG a fost caracterizată drept patologică nașterea a fost rezolvată prin operație cezariană în regim de urgență. La fel s-a rezolvat sarcina în 5 (7%) cazuri din

lotul de control, totodată în acest lot s-a atribuit calificativul CTG patologică și în 5 cazuri din cauza tahicardiei persistente la făt pe fundalul evoluției nașterii cu corioamnionită.

Tabelul 10

Starea nou-născutului, la primul examen efectuat de către neonatolog

Scor Apgar (puncte)	1 min						5 min					
	≤ 3	%	4-5	%	≥ 6	%	≤ 3	%	4-5	%	≥ 6	%
Tocoliză –	4	6,1	25	69,2	36	55,3	3	3	17	26,1	45	69,2
Tocoliză +	2	2,5	9	11,5	67	85,8	1	1,2	9	11,5	72	92,3

La primul examen neonatal cu scor Apgar ≤ 3 p au fost apreciați 2 (2,5%) nou-născuți din lotul de bază, inclusive 1 caz cu tocoliza combinată: nifedipină + spasmolitic (papaverină) și un caz cu terapie tocolitică secvențială nifedipină → MgSO₄. Din lotul

copiilor a căror mame n-au primit preparate tocolitice, scor Apgar mic s-a atestat la 4 (6,1%) nou-născuți. Cazurile au coincis cu prezența manifestărilor de corioamnionită asociată în naștere.

Tabelul 11

Coraportul evoluției SDR al nou-născutului și a morbidității cofactoriale pe fond de prematuritate limitrofă sau extremă la copiii pacienților expuse sau nu tocolizei

Caracteristici	Tocoliză + n - 78		Tocoliză – n - 65		Semnificația p
	abs	%	abs	%	
Secția reanimare nou-născuți	49	62,8±6,3	47	72,3±8,1	>0,05
P07.22 Imaturitate extremă	9	11,5±5,7	9	13,8±5,9	>0,05
P07.03 Greutate la naștere foarte mică (750 - 999g)	9	11,5±5,7	7	10,7±5,4	>0,05
P07.12 Alte greutați mici la naștere	26	33,3±4,8	25	38,4±4,3	>0,05
P22.0 Sindromul de suferință respiratorie a n.n.	31	39,7±2,3	35	53,3±3,1	>0,05
P29.3 Persistența circulației fetale	11	14,1±2,1	9	13,8±2,9	>0,05
P23 Pneumonie congenitală	4	5,1±2,3	10	15,3±2,6	>0,05
P26.1 Hemoragie pulmonară masivă survenind în perioada perinatală	1	1,2	2	3,07	--

P52.0 Hemoragie intraventriculară, subarahnoidiană (netraumatică)	2	2,5±1,3	3	4,6±1,2	>0,05
P59.0 Hiperbilirubinemia prematurității	21	26,9±5,6	20	30,7±5,8	>0,05
P90 Convulsii ale nou-născutului	1	1,2	1	1,5	-
P36.9 Sepsis bacterian la nou-născut, nespecificat	1	1,2	1	1,5	-
A necesitat suport respirator (T11)	10	12,8±2,4	16	24,6±3,2	>0,05

Sindromul de suferință respiratorie a fost constatat în 53,38% (35) cazuri la copiii născuți de mame care n-au fost supuse tocolizei, în contrapondere cu 39,7% (31) copii ai mamelor care au fost supuse tocolizei, posibil datorită profilaxiei depline cu corticosteroizi care a atins peste 91%. Nou-născuții prematuri ai mamelor cu tocoliză au necesitat tratament de înaltă performanță în 62,8 % (49) cazuri și alții 37,2% de îngrijiri și monitorizare a prematurului la postul intensiv al secției de terapie intensivă, comparativ cu 72,3% copii ai mamelor fără terapie tocolitică. Nu avem dovezi suficiente de-a asocia persistența circulației fetale, 14,10% (11), cu preparatele antiinflamatorii nesteroidice (indometacina) folosite combinat în tratamentul tocolitic, având în vedere rezultatul asemănător - 13,84% (9) – înregistrat la contingentul de paciente care nu a fost supus acestui tip de tratament.

Concluzii:

- Riscul relativ al nașterii premature în primele 48 h constituie RR 2.25, IC 95% (1,52-3,32) la gravidele ce au activitate de muncă nefavorabilă (stresantă fizic și psihic), iar aplicarea terapiei tocolitice la momentul oportun poate reduce acest risc - RR 1,40 IC95% (1,06-1,85).

- Scurtarea colului uterin ≤ 25 mm (USG transvaginală) este asociată cu un risc de RR 1,34, IC 95%, (0,69 - 2,61) al nașterii premature într-un interval mai mic de 48 ore în cazul când nu se recurge la tocoliză. Contractiile uterine regulate de o intensitate de 1 în 10 minute apropiate evenimentul nașterii cu un risc relativ de RR 3,16, IC 95%, 1,66 – 6,04, dilatarea colului uterin (≥ 3 cm) prezintă riscul de RR 5,82 , IC 95% , (4,69 - 5,06).

- Nașterea s-a reușit de întârziat în cazul monoterapiei cu blocant al canalelor de Ca (nifedipină) cu mai mult de 24 h în 95%, la fel s-a reușit a depăși și bariera de 48 h în 85% cazuri. Pacientele la care nu s-a aplicat terapia tocolitică oportună au născut într-un interval mai scurt de 18 ore în 43,07% cazuri.

- Fundalul tratamentului tocolitic în limitele a 48 h a avantajat realizarea profilaxiei (SDR) complete cu corticosteroizi în 91,02 % cazuri comparative cu 64,61% cazuri în lotul pacientelor la care nu s-a recurs la tocoliză, ceea ce a redus necesitatea terapiei intensive neonatale cu 10,5% a nou-născuților prematuri proveniți din mame care au primit tratament tocolitic și cu 13,6% incidența sindromului de detresă respiratorie în rândul acestora.

Bibliografie

1. **Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H.** Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2005.

2. **Chichester: John Wiley & Sons. GA, Carbonne B.** Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

3. **Çalışkan E, Öztürk N, Aykan B, Yalvaç S, Dilbaz B, Haberal A.** Analysis of 47145 deliveries in a tertiary centre: an epidemiological view. Gynecology obstetrics and reproductive medicine 2003;9:88-91.

4. **Ingemarsson I, Lamont RF.** An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica 2003;82:1-9.

5. **Darmstadt GL, Lawn JE, Costello A.** Advancing the state of the world's newborns. Bulletin of the World Health Organization 2003;81:224-225.

6. **Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM.** Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. American journal of obstetrics and gynecology 1991;164:467-471.

7. American College of Obstetrics and Gynecology Practice Bulletin. Management of preterm labour. Obstetrics and gynecology 2003;101:1039-1046.

8. **İvit H, Köksal A, Yavuzşen HT, Çukurova K, Keklik A, Yıldız A, Zeybek.** Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labour. Türkiye klinikleri jinekoloji ve obstetrik dergisi 2003;13:26-30.

9. **Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS.** Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a metaanalysis with an indirect comparison of randomized trials. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2003;110:1045-1049.

10. **Ananth CV, Vintzileos AM.** Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. J Matern Fetal Neonatal Med 2006;19:773-82.

11. **Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B.** Annual summary of vital statistics: 2004. Pediatrics 2006;117:168-83.

12. **Crowley P.** Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2000(2):CD000065.

13. **King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B.** Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003(1):CD002255.

14. **King J, Flenady V, Cole S, Thornton S.** Cyclo-

oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*2005(2):CD001992.

15. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*2004(4):CD004352.

16. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *Br J Obstet Gynaecol*2001;108:133-42.

17. French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2001;98:177-85.

18. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Khan KS. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour—a systematic review. *Med Sci Monit*2002;8:RA268-73.

19. Major CA, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol*1994;170(1 Pt 1):102-6.

20. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the adminis-

tration of indomethacin for preterm labour. *N Engl J Med*1993;329:1602-7.

21. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labour: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol*1997;90:230-4.

22. Van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *Br J Obstet Gynaecol*2005;112(suppl 1):79-83.

23. Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2006;126:137-45.

24. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med*2007;357:477-87.

25. Rosen LJ, Zucker D, Oppenheimer-Gazit V, Yagel S. The great tocolytic debate: some pitfalls in the study of safety. *Am J Obstet Gynecol*2001;184:1-7.

26. Venulet J, Bankowski Z. Harmonising adverse drug reaction terminology: the role of the Council for International Organizations of Medical Sciences. *Drug Saf*1998;19:165-72.

27. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997;17:374-89.

© K. Boiciuc, D. Badicean, V. Scurtu, Ecaterina Plîngau², Natalia Uşurelu, Victoria Sacară¹

K. Boiciuc¹, D. Badicean¹, V. Scurtu¹, Ecaterina Plîngau², Natalia Uşurelu, Victoria Sacară¹
**TROMBOFILIA EREDITARĂ CA UNA DIN PRINCIPALELE CAUZE ALE PROBLEMELOR
REPRODUCTIVE LA FEMEILE DIN REPUBLICA MOLDOVA**

1-Institutul Mamei și Copilului, (director Ștefan Gațcan, dr. med., conf. cercet.)

2- Universitatea Academiei de Științe a Moldovei

SUMMARY

**HEREDITARY THROMBOPHILIA AS ONE OF THE MAIN CAUSES OF REPRODUCTIVE PROBLEMS
IN WOMEN FROM MOLDOVA**

Cuvintele Cheie: RPL, Trombofilie ereditara, Leiden, Protrombin, gena VKORC1

Miscarriage is considered one of the most common gestational complications and a major problem of contemporary society. Pregnancy losses have multiple causes, while thrombophilic complications have a higher percentage. In the last decade the research of hereditary thrombophilia associations with miscarriages has increased considerable and recently thrombophilia has been postulated as a cause of recurrent pregnancy loss (RPL). Research design was constructed as case-control type. The case group was represented by 274 patients with reproductive losses and control group by 68 patients with two or more births. The aim of this study was to identify genetic factors that lead to the formation of thrombosis (F2 G20210A, G1691A F5, VKORC1 C1173T and G1639A VKORC1), involved in fibrinolysis (PAI-1 4G / 5G), and their association with reproductive disorders. Odd ratio analysis revealed that mutation G1691A of F5 gene (Leiden mutation) (OR 6.86, 95%CI