

Clinica de obstetrică și ginecologie din Tg.-Mureș (cond.: conf. Octav Rusu)

## APLICAȚIILE GESTAGENILOR MODERNI ÎN GINECOLOGIE

E. A. Lőrincz

Sub denumirea de *gestageni* — cu aplicare relativ recentă în practica medicală modernă — înțelegem o serie de substanțe sintetizate în ultima vreme, care posedă proprietățile hormonilor naturali, produși de corpul galben. Ei sînt însă mult mai activi, fiind eficienți și pe cale orală. În doze foarte mici, spre deosebire de produsele naturale care sînt eficiente numai administrate parenteral.

Pe baza observațiilor că în timpul acțiunii corpului galben ovulația este inhibată, în ginecologie s-a pus de mult problema suprimării ovulației.

*Haberlandt*, în 1921, a pus în evidență faptul că transplantul de ovar de la animalele gravide — cu conținut ridicat de progesteron — determină sterilizate temporară la animalele mature de același sex și specie (15). *Hoffmann P.*, intervenind între zilele 5—8 ale ciclului, prin injectarea de cantități mici a unei suspensii cristaline de progesteron, la femeii cu ciclul menstrual normal, a observat oprirea maturității foliculilor, cu aminarea ovulației și prelungirea intervalului ciclului (18). Observațiile clinice au putut confirma de asemenea că administrarea durabilă de progesteron — la începutul ciclului — poate determina oprirea eliminării hormonilor gonadotropi, deconectînd astfel ovulația. Din cercetările efectuate s-a constatat însă că pentru obținerea acestui efect sînt necesare mai multe sute de miligrame de progesteron care, după o administrare de mai multe zile, impun o suprasolicitare a funcțiilor hepatice, cit și apariția destul de frecventă a așa numitelor hemoragii de privațiune din partea mucoasei uterine.

O etapă nouă a fost marcată de momentul în care s-a reușit sintetizarea steroizilor cu activitate crescută. Acești produși sînt derivați ai 19-nortestosteronului, adică o moleculă de testosteron din care lipsește radicalul metil în poziția 19 (C<sub>19</sub>). Din marele număr al gestagenilor sintetici s-au putut izola grupuri de gestageni care diferă între ele prin intensitatea efectului.

Substanțele cu acțiune puternic centrală, care constă în frinarea excreției de gonadotropi, au găsit din ce în ce mai multe indicații clinice. În privința indicației, *G. Hecht-Lucari* (22) consideră că structura chimică este orientativă și pe această bază el deosebește trei grupe: 1. gestageni care pot fi derivați din progesteron; 2. gestageni care pot fi derivați din hidroxiprogesteron și 3. gestageni care pot fi derivați din 19-nortestosteron. Autorul scoate în evidență acțiunea puternic antiestrogenică a gestagenilor derivați din 19-nortestosteron, fără efecte de cumulare, și recomandă administrarea lor în dismenoree, endometrioză, metroragii funcționale și ca mijloc anticoncepțional.

Este ușor de înțeles că ivirea unei posibilități simple pentru reglementarea fertilității numai prin administrarea de medicamente, a găsit

un ecou viu, atît în cercul ginecologilor, cit și în presa cotidiană. De altfel, problemele legate de reglementarea concepțiunii sînt bine cunoscute. Avortul provocat nu este o metodă ideală pentru rezolvarea acestei probleme. Astăzi se cunosc bine complicațiile — imediate și tardive — ale unui avort provocat, fapt care trebuie luat în considerare în cazul recurgerii la această metodă. Și ginecologii din țara noastră s-au preocupat de găsirea unor metode preventive, anticoncepționale, prin care pot fi diminuate riscurile intreruperilor de sarcină (4, 44).

Aplicația perorală a gestagenilor nu datează de mult. Cu toate acestea, interesul viu față de această problemă în cercul oamenilor de specialitate, a dus la acumularea unei serii de cercetări prin care s-a căutat un răspuns la problemele ivite în acest domeniu și în special în legătură cu utilizarea gestagenilor în metodele anticoncepționale.

Astăzi numărul preparatelor comerciale este considerabil. Toate au ca acțiune principală suspendarea ovulației. În prezent avem la dispoziție datele mai multor mii de cicluri verificate. Cercetările de control au dat răspuns la diverse întrebări care s-au ivit în legătură cu modul de administrare, ca de ex.: afirmarea suspendării ovulației, problema reversibilității, a fenomenelor secundare, a mecanismului de acțiune etc. (15, 16, 20, 22, 30, 31, 33, 36, 39, 43).

Preparatele uzuale, care se găsesc în comerț, sînt asocieri de gestagen-estrogen. Raportul este în general de 0,05 mg estrogeni la 4—5 mg gestageni. Asocierea cu estrogeni are drept obiectiv evitarea hemoragiilor de privațiune (Spotting) de la nivelul mucoasei uterine, ca urmare a regresiei tisulare nedorite, și menținerea în limitele fiziologice a funcțiilor endocrine după abandonarea tratamentului.

Terapia modernă cu gestageni prin administrare perorală s-a răspîndit în practica medicală sub trei forme (22): 1. — metoda de tratament recomandată de *Pircus*, care constă în administrarea tabletelor cu compoziție asociată, între zilele 5—24 ale ciclului: cite o tabletă pe zi, cu intercalarea unei pauze de o săptămînă, în care trebuie să apară așa numita „hemoragie de abrupție“ (Abbruchsblutung), asemănătoare cu aceea din ciclul anovulatoric; 2. — metoda de tratament bifazic: 15 zile se administrează estrogeni, apoi 5 zile consecutiv un preparat combinat (estrogen-gestagen); 3. — tratament gestagenic prelungit, cu sau fără adaos estrogenic. În scopuri anticoncepționale s-a răspîndit prima modalitate. Urmărirea unui număr foarte mare de cazuri, la care în timpul administrării nu s-a observat apariția gravidității, a demonstrat că eficiența acestei metode anticoncepționale poate fi considerată de 100%.

Pentru a dovedi suprimarea ovulației se cunosc mai multe teste (15). Astfel: 1. — nu se produce creșterea temperaturii bazale din faza a 2-a a ciclului; 2. — în froitul citovaginal se constată absența efectului luteogen (se poate echilibra cu raport de hormon exogen); 3. — lipsește creșterea excreției de pregnandioli din urină din faza a 2-a a ciclului, dat fiind că steroidul gestagen — spre deosebire de progesteron — nu este catabolizat sub forma de pregnandioli; 4. — aspectul histologic al mucoasei uterine; 5. — absența corpului galben la femeia care au fost laparotomizate — cu o indicație oarecare — după perioada de ovulație (în a doua jumătate a ciclului); 6. — absența durerii în perioada ovulației în cursul terapiei cu gestageni; 7. — lipsa concepțiunii în perioada tratamentului, fără a aplica alte metode anticoncepționale.

Restituția integrală din punct de vedere funcțional este confirmată prin gravidațiile ulterioare, chiar și după suspendarea îndelungată a funcției ovulatorii. Sub „tratament prelungit“ trebuie să se înțeleagă o administrare timp de 10 pînă la 24 cicluri.

Nici după un tratament prelungit nu s-a observat amenoreea, iar curba temperaturii bazale a devenit bifazică în 91% din cazuri. Durata tratamentului nu a influențat normalizarea spontană a funcțiilor ciclice.

Conform altor observații ciclul bifazic se restabilește foarte rapid după tratamentul de durată, însă la început trebuie avută în vedere întârzierea ovulației.

Dintre problemele indicației unele au fost amintite mai sus. În prezent unii autori consideră ca indicație terapeutică și stimularea fertilității în formă de sterilitate funcțională, prin promovarea așa numitului „fenomen rebound“. La prima vedere utilizarea unei substanțe cu acțiune anticoncepțională în promovarea fecundației pare o contradicție (mai ales pentru nespecialiști). Sub influența tratamentului intermitent cu Noretinodrel între a 5-a și a 24-a zi a ciclului, *Rock și Roland* au observat ovulații spontane și gravidații la femei pînă atunci fără ovulație. Această observație poate fi interpretată ca o expresie a unei secreții reactive puternice de gonadotropine, în urma unei acțiuni frenatoare care are ca rezultat producerea ovulației și normalizarea ciclului. O asemenea revărsare reactivă de gonadotropine — considerată ca o consecință a unui efect de reactivare (denumit rebound) — nu poate fi dovedită decât prin rezultatele unui tratament avansat. Nu lipsesc însă nici criticile care pun la îndoială existența unui asemenea „efect rebound“, considerînd mai verosimilă coincidența în timp a ovulației spontane cu perioada după abandonarea tratamentului.

Prin cunoașterea și analiza unui material amplu sîntem în măsură, așa cum s-a mai amintit, să ne dăm seama de fenomenele secundare care pot apare în cursul tratamentului cu gestageni. Astfel a devenit posibilă legarea administrării de anumite condiții și de asemenea stabilirea contraindicațiilor. În ce privește acestea din urmă, trebuie amintită pe primul plan boala trombo-embolică.

Primele publicații apărute în S.U.A. după introducerea în uz curent al produsului Enovid, au raportat 347 cazuri de îmbolnăviri venoase, dintre care s-au înregistrat 45 cazuri de embolii pulmonare letale. La cererea instituțiilor autorizate (10, 14) s-a întreprins o anchetă largă pentru stabilirea corelațiilor în acest sens, iar pînă la pronunțarea unei opinii certe s-a atras atenția medicilor din S.U.A. de a nu prescrie Enovid ca anticoncepțional. Curînd după aceea s-a putut stabili că din cele 35 embolii pulmonare letale, multe au avut cu siguranță o altă etiologie. Comisia de experți, numită cu această ocazie în 1963, nu a găsit situația atât de tragică, cum reieșea din primele publicații. A găsit însă necesară întreprinderea unor investigații, paralel cu acumularea de material și fapte statistice, pentru clarificarea problemei. Nu se poate considera concludentă o publicație care, pe marginea a numai 5 cazuri, a obținut valori crescute ale timpului de coagulare (scurtaarea timpului plasmă-cefalină, accentuarea activității factorilor VII și VIII).

Literatura europeană s-a ocupat de asemenea insistent de această problemă (5, 14, 15, 16, 23, 27, 34). Acumularea de observații și de date se continuă și aici și se pare că rezultatele obținute cu produsul Anovilar sînt favorabile. Și autorii europeni presupun anumite efecte trombotizante, dar ei le atribuie componentei estrogenice a produsului. Variațiile factorilor de coagulare în cursul tratamentului par a fi variațiile caracteristice fazei luteale, normale, ale ciclului. Unii autori sînt de părere că

explorarea sistemului capilaro-venos ar putea furniza date mai concludente decât explorarea variațiilor coagulabilității. Conform unor opinii recente, observațiile clinice se opun părerilor care susțin complicațiile trombo-embolice în condițiile de administrare a unor doze fiziologice. Din punct de vedere practic s-a ajuns la concluzia (13, 14) că administrarea gestagenilor sintetici în scop anticoncepțional impune prudență în strălăz care favorizează boala trombo-embolică. Drept contraindicații se amintesc: leziuni hepatice grave, tuberculoza și diabetul (16).

Fenomenele secundare, care pot însoți utilizarea produselor sintetice de gestageni cu adaos de estrogeni, sint variate și preponderent subiective. Considerăm necesară și semnalarea acestor fenomene, deși ele nu au o importanță majoră. Ele trebuie cunoscute din punctul de vedere al suportabilității. Se pare că nu sint persistente, dispărind după abandonarea tratamentului. Se semnalează: dureri ale membrilor, cefalee, amețeli, greață, care toate se întâlnesc și în cursul unor cicluri normale, astfel că prezența lor nu poate fi considerată drept o contraindicație absolută. Ele par a fi mai mult expresia unui sindrom paramenstrual, așa cum s-a putut observa și în aproximativ 15% din cazurile normale (30).

Ca dezavantaj se pot considera unele fenomene alergice și variațiuni ale curbei ponderale

O atenție deosebită trebuie acordată cazurilor în care se semnalează diminuarea apetitului sexual, dat fiind că acest fapt poate duce la manifestări de ordin psihic, mai cu seamă la acele femei tinere, la care fenomenul apare de la începutul administrării gestagenilor.

S-a constatat că în cursul tratamentului pot apare hemoragii de abrupție. În asemenea cazuri se recomandă dublarea imediată a dozelor și nu suprimarea tratamentului (33).

Considerăm necesar să dezbatem pe scurt și problema mecanismului de acțiune a gestagenilor. Pentru elucidarea acestui mecanism s-au utilizat două căi: 1. — examinarea comparativă a excreției hormonilor în urină, și 2. — experiențe pe animale. Nu este cazul să discutăm aceste metode pe larg. În urma cercetărilor efectuate s-au diferențiat două opinii: una susține existența unui mecanism de acțiune centrală, iar cealaltă un mecanism de acțiune periferică.

Cu alte cuvinte, pentru suprimarea cvulației sint posibile două modalități de acțiune: 1. — prin sistemul de reglare hipotalamohipofizar, și 2. — prin sistemul enzimatic al glandei periferice.

*Buchholz* și colab. văd în suprimarea excreției de gonadotropine o puternică acțiune centrală dar consideră că, pe baza cercetărilor de până acum, nu se poate exclude acțiunea secundară asupra ovarului. Pentru o acțiune centrală pledează și cercetările efectuate pe animale — în clinica de la Göttingen — care subliniază și reversibilitatea fenomenelor (15). S-au implantat ovare de cobai în splina altor animale (test planimetric splină-ovar) și după 90 de zile s-au controlat ovarele animalelor care nu au fost supuse nici unui tratament. S-a înregistrat: o creștere de 6 ori a suprafeței foliculare care este mult mai evidentă în suprafețele de luteinizare. După 120 de zile suprafața de luteinizare a atins o creștere de peste 12 ori. Administrând animalelor acetat de 17-alfa-etinil-19-nortestosteron (substanța activă din preparatul Ancvilar), timp de 90 zile în doză totală de 90 mg, nu s-au observat modificări în sensul hipertrofiei ovarelor transplantate, iar formarea de corpi galbeni s-a găsit complet inhibată.

Acest fapt a fost considerat ca o dovadă a acțiunii puternic centrale a produsului. Examinînd aceleași ovare la 120—200 zile după suprimarea tratamentului, s-au găsit foliculi cu puncte hemoragice și corpi galbeni, atribuite secreției reactive de gonadotropine sub acțiunea frenatoare centrală. Această observație pledează pentru reversibilitatea suprimării ovulației, cu atât mai mult cu cît în clinica umană nu se aplică în general dozele mari utilizate la animale.

Intr-o altă fază a cercetărilor au fost laparotomizate femeile cu ciclu sigur bifazic pentru diverse alte indicații, imediat după încheierea tratamentului asociat cu gestageni-estrogeni. Cu această ocazie s-au prelevat fragmente de endometru și de ovar (prin mici excizii cuneiforme). La inspecția in situ a organelor genitale s-a constatat: în două cazuri ovarele erau mai mici, iar în restul cazurilor ele erau de mărime normală (femeile erau în vîrstă de 25—37 ani); nu s-au observat foliculi maturi sau corpi galbeni. Rezultatele au fost considerate ca o dovadă a suprimării ovulației prin tratamentul cu etinil-nortestosteron.

*Siegel și Heinen* (37) au aprofundat cercetările modificărilor histologice de la nivelul mucoasei uterine. După ziua 3—4 a a cunei din zilele 5—24 a ciclului, au observat diminuarea proliferării cu oprirea creșterii glandelor și proliferație polipoasă superficială. Cîteva zile mai tîrziu au putut pune în evidență acumularea de glicogen, pe care o consideră drept efect al acțiunii componentei gestagene a produsului. Începînd din ziua a 18-a au înregistrat atrofia mucoasei, cu formarea minimă de pseudo-decuidă.

În legătură cu utilizarea gestagenilor moderni, de sinteză, a apărut și problema virilizării fetale (29). Cele două cazuri de hermafroditism, apărute în literatură, sînt considerate „o coincidență intimplătoare”, în tratamentul gestagenic. Cu ocazia experiențelor în serie pe animale nu s-au observat nici în doze crescute semne de virilizare a feților. *May R.* susține că nu prea se poate presupune ca o substanță hormonală, protectoare a gravității, să producă malformații fetale.

Medicii — și în special ginecologii — trebuie să fie orientați în această problemă. Prin introducerea în practica medicală a gestagenilor sintetici s-a făcut un mare progres în terapia hormonală. Administrarea cu discernămint, în diverse ginecopatii și discriminii, cît și în reglementarea fertilității, sînt condiționate de anumite împrejurări de care trebuie să se țină seama, ca (15):

1. Administrarea gestagenilor sintetici moderni trebuie să se execute sub control medical.
2. Utilizarea lor să nu depășească durata de 2 ani, după care se va permite restabilirea ciclului ovarian normal.
3. Să se administreze doza minimă eficientă.
4. După nașteri, administrarea să se înceapă numai după o perioadă de trei cicluri normale.
5. Să se țină seamă cu multă atenție de contraindicațiile terapiei gestagenice.

*Sosit la redacție: 10 septembrie 1965.*

#### Bibliografie

1. ACHIM V., POPESCU V. A.: *Obstetrica și Ginecologia*, (1962), 5, 407; 2. ARTNER J., KRATOCHVIL A.: *Geburtsh. u. Frauenhk.* (1964), 24, 640; 3. BERNARD J. LIKE: *The Medical J. of Australia*, (1963), I—52, 525; 4. BORBÁTH A.: *A fogamz sg ttl s id szer  k rdesei*. O.T.T. Tg.-M. 1958; 5. BREHM H.: *Geburtsh. u. Frauenhk.* (1964), 24, 349; 6. BREHM H.: *Geburtsh. u. Frauenhk.* (1964), 24, 64;

7. BRAITENBERG H., VELIKAY: Wiener Med. Wschr. (1963), 39; 8. BUCHHOLZ R., NOCKE L., NOCKE W.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1962), 22, 923; 9. BUCHHOLZ R., NOCKE W.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 639; 10. Editorial. J. Amer. Med. Ass. (1963), 185, 131; 11. EGEBERG O., OWREN P. A.: Brit. med. J. (1963), 5325, 220; 12. GOLDZIEHER J. W., RICE WREY etc.: Amer. J. Obstet. Gynec. (1962), 84, 1474; 13. HALBERSTADT E., LUDWIG H., POLIWODA H.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1965), 25, 70; 14. HALBERSTADT E.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 349; 15. HALLER J.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1962), 22, 211; 16. HALLER J.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 636; 17. HEINEN G., SIEGEL F.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 999; 18. HOFFMANN FR.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1962), 22, 433; 19. KAISER R.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1962), 22, 122; 20. KAISER R.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 637; 21. KAISER R., DAUME E.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 642; 23. KIRCHOFF H., HALLER J.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 70; 24. DOUGLAS C. A.: Selecta IV, 1962/Nr. 50, cit.; 25. LORAIN J. A., BELL R. A. etc.: Lancet (1963), 7314, II, 902; 26. LUDWIG H.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 349; 27. LUDWIG G.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 641; 28. MEARS E.: Brit. med. J. (1963), 5341, 1318; 29. MEY E.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 349; 30. NEVINNY-STICKEL J.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 638; 31. PEETERS F., CEYEN R., van ROY R.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 612; 32. RAUSCHER H., LEER H.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 640; 33. RAUSCHER H.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 641; 34. SCHMIDT-MATTHIESEN B., BELLER F. K.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1965), 25, 70; 35. SHERMAN R. P.: Lancet (1963), I, 197; 36. SILLÓ-SEIDL: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 643; 37. SIEGEL P., HEINEN G.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1965), 25, 312; 38. SORRERO A., FENICHEL R. L., SINGHER H.: Amer. med. Ass. (1963), 185, 136; 39. SOOST H. J., MEHRING W.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 640; 40. Special Report J. Amer. Med. Ass. (1963), 185, 776; 41. SUCHOWSKY G. K., BALDRATTI G.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 348; 42. TAYMOR M. L., KLIHANOFF P.: Amer. J. Obstet. Gynec. (1962), 84, 1470; 43. TSCHERNE E.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 24, 638; 44. VAGO O., PANDELE E., ELIAS P.: Viata Medicală (1957), 3, 77; 45. WILLIAM Mc. BRIDE: The Medical J. of Australia (1965), I, 52, 525.