

Clinica ginecologică nr. II a I.M.F. Cluj (cond.: conf. dr. I. Vinți)

CONTRIBUȚII LA STUDIUL PATOGENIEI ȘI TERAPIEI DISGRAVIDIEI TARDIVE

dr. Vl. P. Băltescu, dr. D. Dejica

În comunicări anterioare ne-am ocupat de aspectele fiziopatologice ale hipertensiunii și edemului disgravidic și am atins doar parțial problema patogeniei bolii, deși lucrările noastre cu privire la terapia modernă în disgravidia tardivă, expuse în nenumărate rânduri de diferite colective ale clinicii noastre aveau la bază o concepție patogenică unitară conturată. În aceste lucrări am plecat de la tulburările fiziopatologice de bază din disgravidia tardivă — arteriospasmul generalizat și retenția hidrosodată — dar nu am făcut decît să amintim mecanismele răspunzătoare de instalarea lor.

Pe baza experienței acumulate ne permitem să abordăm pe larg problema patogeniei disgravidiei tardive, încercînd să expunem concepția noastră, bazată în cea mai mare parte pe succesele terapeutice obținute, a căror sinteză încercăm să o aducem ca probă.

După *Berger* și *Cavanach* există astăzi tot mai multe păreri că principalii factori în etiologia și patogenia disgravidiei tardive sînt de origine uterină și placentară. Am dori să precizăm însă la început că, dacă acceptăm fără rezervă noțiunea de „factor etiologic”, acea de „factor patogenic” ni se pare limitată și incompletă, deoarece nici ischemia placentară și nici reflexul uterorenal — în sine — nu pot explica instalarea și menținerea hipertensiunii, a edemului și a proteinuriei la disgravidice.

„Concepția placentară” a fost propusă în 1914 și reluată în 1927 de *Young*, care a plecat de la constatarea frecvențelor infarctelor placentare la disgravidice. Această părere este susținută — dar nu fără rezervă — de o seamă de cercetători, care acceptă existența ischemiei placentare. *Mc. Clure Browne* precizează recent că, deși nu crede că ischemia placentară este o cauză, aceasta poate acționa ca un mecanism declanșator („trigger mechanism”). A reușit producerea hipertensiunii arteriale la animale prin ischemia placentei, dar — pe de o parte nu s-a putut realiza edem și proteinurile, iar pe de altă parte nu este explicată convingător calea pe care ischemia realizează hipertensiunea (substanță presoare? heteroproteină? etc.).

„Concepția uterină” a fost introdusă de *Spiegelberg* în 1878; el a sugerat că excitarea nervilor uterini poate determina un vasospasm al arteriolelor renale, inițiînd astfel teoria reflexului uterorenal; (ea a fost reluată ulterior de *Sophian*, *Franklin* și *Winstone*: aceștia susțin că rezistența la distensie a miometrului duce pe calea unui reflex neurogen la ischemia zonei corticale renale, care în aceste condiții eliberează substanțe presoare responsabile de dezvoltarea și persistența arteriolospasmului generalizat. Despre ce factor presor este vorba vom vedea în cele ce urmează. *Sophian* — mai recent — susține că rezistența uterului la distensie este singurul mecanism inițial al disgravidiei. Prin urmare, se revine la

ceea ce se știe mai de mult: rolul rinichiului în patogenia disgravidei tardive, însă nu la aspectul vechii nefropatii gravidice caracterizată prin modificări morfologice precizate recent prin microscopie electronică pe punctele renale, care se pare că fac parte din contextul bolii în stadiile sale mai avansate, ci la ceea ce încercăm noi să numim „nefropatie gravidică funcțională”, cu caracteristica ei bine cunoscută — reversibilitatea.

Nenumărate cercetări din ultimii ani au demonstrat că în condițiile unei presiuni de perfuzie scăzută la nivelul arteriolei aferente glomerulare, ca urmare a unui spasm prelungit la acest nivel și ischemia consecutivă sau consecința unui deficit de debit cu hipoirigație, se eliberează enzima proteolitică — renina — de către celulele aparatului juxta-glomerular situat în media arteriolelor aferente. Renina hidrolizează angiotensinogenul — proteina sintetizată de ficat și vehiculată în plasmă — rezultând angiotensina I, apoi angiotensina II. Aceasta din urmă este cea mai puternică substanță vasopresoare din organism, de 10 ori mai puternică decât noradrenalina. Ea exercită o acțiune vasculară, realizând un *arteriolospasm generalizat și una normală* — stimularea secreției de aldosteron, fiind considerată un adevărat „aldosterone stimulating hormone”. Aldosteronul — cel mai puternic mineralocorticoid din organism își exercită acțiunea asupra Na, îndeosebi prin accentuarea reabsorbției sale tubulorenale, iar pe de altă parte — după cercetările recente ale lui *Mendlovitz* a.c. efectuate cu Na^{22} — prin mărirea conținutului în sodiu al peretelui vascular. Reținerea Na în organism crește osmolaritatea sanguină prin intermediul căreia este stimulată secreția de hormon antidiuretic (ADH) care mărește reabsorbția tubulorenală de apă.

O seamă de cercetători, prin dozarea aldosteronului au constatat în disgravidia tardivă o hipersecreție excreție a acestui hormon. S-a demonstrat că angiotensina II exercită și o acțiune directă asupra ionului Na, măbind reabsorbția sa tubulară cu antidiureză consecutivă printr-un efect local specific, independent de aldosteron.

Prin urmare, în felul acesta iau naștere arteriolospasmul generalizat și retenția hidro-sodată, cu consecințele lor: *hipertensiunea și edemul*. *Proteinuria* considerăm că își găsește explicația în tulburările de permeabilitate capilară de la nivelul glomerulilor apărute în urma ischemiei lor prelungite; procesul de filtrare proteică este o urmare a accentuării porozității membranei filtrante glomerulare.

Dar lanțul patogenetic nu se oprește aici; cele două tulburări fiziopatologice amintite se întrepătrund și se influențează reciproc. Astfel, pe de o parte arteriolospasmul generalizat se răsrîncește asupra circulației renale, uteroplacentare, hepatice etc., realizându-se un cerc vicios care permanentizează perturbările amintite. Pe de altă parte retenția sodiului în organism îndeosebi la nivelul arteriolelor influențează reactivitatea la stimulii vasoconstrictori, concentrația sa ridicată determinând o excitabilitate crescută a fibrelor musculare arteriolare la noradrenalină, tiramină etc.; după *Bohr* și colab., *Friedman* și colab., *Singh* scăderea gradientului Na extracelular/Na intracelular mărește reactivitatea mușchiului neted vascular, controlul tensiunii arteriale ținând în ultimă instanță de gradientul ionic de la nivelul fibrei netede arteriolare, reglatorii distribuției ionilor fiind reglatorii de bază ai rezistenței periferice.

Mai intervin și alte verigi patogenice, colaterale, cum sînt: *hipovolemia*, caracteristică disgravidei tardive (*Dieckmann*, *Freis* și *Berlin*) care intervine în accentuarea retenției sodiului pe o cale directă și una indirectă. Prima se realizează prin „glomerulotubular imbalance”, hipovolemia și rezistența vasculară crescută renală determină o diminuare a fluxului renal (după *Assaly* acesta poate scădea la 70 % față de gravidele normale), ori o scădere a acestuia de 10—20 %, diminuează concentrația Na urinar cu 50 %, reținându-se zilnic aproximativ 10 g Na (*Selkurt*); scade astfel filtrarea glomerulară, consecutiv producându-se o relativă creștere a

reabsorbției tubulorenale a Na și a apei. Pe cale indirectă, hipovolemia reține Na în organism prin intermediul acțiunii sale de stimulare a aldosteronului.

Nu putem omite rolul deosebit de important pe care îl are *progesteronul* în patologia disgravidiei tardive. Așa cum a demonstrat pentru prima dată *Landau* și colab. el este un hormon natriuretic. Cercetările nenumărate care au demonstrat o creștere progresivă a secreției aldosteronului în sarcina normală (de 10—12 ori mai mare ca la negravidă) au încercat să explice acest fenomen în ipoteza lui *Martin* și *Mills*, după care stimulul secreției aldosteronice este progesteronul; hiperproducția progresivă aldosteronică din sarcina fiziologică ar apare ca o reacție fixă de adaptare la acțiunea natriuretică a concentrațiilor crescînde ale progesteronului, echilibrul dintre cei doi hormoni hipersecretați explicînd eliminarea normală a Na în sarcina normală. În disgravidia tardivă acest echilibru se rupe în favoarea aldosteronului, datorită producției scăzute de progesteron la aceste bolnave, desigur consecință a unei insuficiențe secretorii placentare; în acest fel aldosteronul, nefiind suficient contracarat de progesteron își validează efectele de Na retenție cu urmările sale. O atît de mare importanță i se acordă ionului Na în patologia disgravidiei tardive, încît *Martin* și *Mills* consideră că ea poate fi explicată prin sumarea factorilor de Na retenție.

În sfîrșit, la menținerea hiperaldosteronismului disgravidic mai contribuie — după *Kokzorek* și colab. și *Stark* — degradarea deficitară a aldosteronului la nivelul ficatului. O remarcă specială în legătură cu intervenția unui factor genetic, disgravidia tardivă apărînd mult mai frecvent la femeile provenite din familii hipertensive sau disgravidice; probabil se transmite la descendente o hiperactivitate vasculară de origine biochimică, explicație pe care *Mendlowitz* și colab. o dau anomaliei genetice din H.A.E.

Credem că în scurt timp cercetările ce se întreprind în direcția ideilor relateate mai sus, vor reuși să înlăture aforismul lui *Page*, după care disgravidia tardivă este o „boală a teoriilor“.

Încercările terapeutice mai vechi în disgravidia tardivă s-au axat pe acțiunea unor sedative, vasodilatatoare, ganglioplegice, alături de repaus și regim desodat. Diureticele au început să fie utilizate doar în urmă cu 7 ani, la început s-a utilizat acetazolamida căreia i s-a recunoscut și un efect hipotensor (*Finnerty* și colab.) Aceasta a fost însă repede abandonată, datorită efectelor sale secundare deseori periculoase pentru mamă și făt și s-au introdus benzothiadiazidele, la început clo-rothiazida apoi hidroclorothiazida aceasta din urmă fiind de 10 ori mai activă și cu acțiune kaliopenică mai redusă.

Actualmente preparatele tiazidice sînt nenumărate, cu eficacitate tot mai mare și efecte secundare reduse. *Mauzi* a inițiat în 1961 tratamentul asociat — hipotensoare+diuretice. Concomitent noi am început să utilizăm combinația hipazin+nefrix la un lot de peste 100 de bolnave cu forme ușoare, medii și grave de disgravidie tardivă, am administrat 2—3 tbl. hipazin și 2—3 tbl. nefrix — în medie — mizînd pe acțiunea hipotensoare a primului și cea salidiuretică și hipotensoare a celui de al doilea. Considerăm că, hipazinul este hipotensorul cel mai bun, pe de o parte pentru că acționează blind, pe de altă parte pentru că influențează atît tensiunea sistolică (prin hiposerpil) cît și cea diastolică (prin dihidrazinoftalazină). Asocierea acestora permite reducerea dozelor fără ca eficacitatea să scadă, ci dimpotrivă, în același timp nu am observat efecte secundare nedorite. Experiența acumulată ne permite să considerăm că asociația — hipazin nefrix — este medicația cea mai bună în formele ușoare și medii, preparatele sînt accesibile practicianului, se pot administra ambulator, nu necesită restricții de Cl Na. O mențiune importantă: tratamentul trebuie să fie discontinuu, deoarece administrarea neîntreruptă și îndelungată, pe lîngă efectele secundare sau accidentele pe care le poate deter-

mina, poate duce la instalarea unei stări de hipertensiune și edeme refractare, ce ar impune reechilibrări ulterioare importante. Atunci când efectul terapeutic nu se instalează după primele zile continuarea administrării sau reluarea sa nu are nici un rost, ba poate fi chiar defavorabilă. În aceste situații trebuie acționat pe o verigă patogenică superioară. Ne-am convins că în aceste cazuri, ca și în formele severe, trebuie utilizate antialdosteronicele ale căror indicație este de selecție. În primul caz — instalarea fazei refractare — este vorba de așa-zisul „hiperaldosteronism indus terapeutic“, consecutiv pierderii exagerate de sodiu și accentuării hipovolemiei, hiperaldosteronism care se adaugă celui existent la disgravidice. În al doilea caz — formele severe — tratamentul hipotensor diuretic amintit, acționând la un nivel patogenic mai depărtat, nu poate realiza efectele antialdosteronice, fiind vorba de altfel și de un hiperaldosteronism foarte accentuat, care este paralel cu gravitatea bolii. Indiscutabil că antagoniștii aldosteronici exercită un efect bun și în formele ușoare și medii, deocamdată însă ele trebuie păstrate pentru situațiile amintite în care nu avem la ce să recurgem. Am folosit progesteronul 50—100 mg/zi și spiro lactona, numită Aldactona A, în doze de 400—600 mg/zi, în cure scurte de 4—5 zile, urmate de 1—2 zile pauză. Asocierea hidroclo-rothiazidei (nefrix) în doze moderate grăbește apariția efectelor terapeutice, care, sînt în același timp mai intense. Aceasta datorită faptului că, antialdosteronicele împiedică reabsorbția Na la nivelul tubului renal distal, iar thiazida la nivelul tubului renal proximal, acțiunea natriuretică cumîndu-se. Urmărind eliminarea urinară a Na și K, precum și concentrația serică se constată că progesteronul și aldactona produc o depleție sodică cu o scădere moderată a Na seric, metabolismul K fiind ușor pozitivat. Tratamentul asociat — antialdosteronic+nefrix realizează o eliminare sodică mai accentuată fără însă ca eliminarea K să fie modificată semnificativ, ceea ce constituie un mare avantaj (de altfel noi nici nu am făcut suplimentări de potasiu) la cazurile la care s-a instalat o hipopotasemie după tratament îndelungat cu nefrix. Nu am observat efecte secundare în urma tratamentului la nici o bolnavă; cîteva insuccese au fost observate, fiind puse pe seama unor leziuni renale probabil preexistente și a unei hipovolemii importante.

Se pune întrebarea dacă vreunul din cei doi antagoniști aldosteronici pe care i-am utilizat este mai eficace decît altul. Răspunsul l-am formulat arătînd că ele au o eficacitate aproape identică. Există deosebiri dacă ținem seama că — așa cum am arătat mai sus — în disgravidia tardivă există o secreție scăzută de progesteron, prin urmare ar fi necesară suplimentări pentru completarea deficitului endogen și că progesteronul ameliorează gliconeogeneza hepatică deficitară la aceste bolnave etc. În fine, din punct de vedere practic există avantaje de o parte și de alta: progesteronul este accesibil practicianului, dar administrarea intramusculară este incomodă, iar aldactona invers.

Rezultatele obținute de noi cu antialdosteronice se suprapun celor obținute de o serie de autori care au constatat efectele favorabile ale progesteronului în doze mari și ale diferitelor spiro lactone.

O verigă pe care cercetările noastre nu a putut-o aborda pînă acum este corectarea hipovolemiei, care constituie o preocupare actuală.

Sosit la redacție: 15 martie 1967.

Bibliografia la autori.