

STUDIUL COMPARATIV AL ACŢIUNII UNOR MEDICAMENTE BETA-ADRENERGICE ASUPRA MOTILITĂŢII UTERINE

Nota II. Fenoterolul (Berotec^R)

I. Kun, Gh. Feszt, J. Ballók

Cercetînd acţiunea uteroinhibitoare a unor substanţe beta-adrenergice, într-o notă anterioară (1978) am comunicat rezultatele obţinute cu izoprenalina, bametanul şi orciprenalina. Deşi izoprenalina şi orciprenalina exercită un efect tocolitic considerabil, aplicabilitatea lor clinică este limitată, datorită unor efecte secundare cardiovasculare. Acestea, ca tahicardia şi hipotensiunea, se datoresc stimulării receptorilor beta din cord şi din unele teritorii vasculare.

Receptorii beta au două subtipurii: cei de tip beta₁ se localizează în cord, ţesutul adipos şi intestinul subţire, iar cei de tip beta₂ în musculatura netedă a bronşilor, a vaselor, a uterului şi în diafragmă. Avînd în vedere că la ora actuală există deja medicamente care stimulează destul de selectiv receptorii de tip beta₂, acestea fiind practic lipsite de efecte cardiovasculare, am extins cercetările noastre asupra unuia din ele, a fenoterolului, importat la noi sub denumirea de Berotec^R, spray. Medicamentul este utilizat în primul rînd ca antiastmatic, dar a fost reco-

mandat și pentru efect tocolitic (Hauschild și colab., 1973, Seifert și colab., 1974).

Material și metodă

Metodologia cercetărilor a fost descrisă în nota I. Ca și în experiențele anterioare, am utilizat cornuri uterine prelevate de la șobolance negravidе și gravide, avînd activitate spontană, sau indusă prin administrarea prealabilă de carbacol (Vasoperif[®]).

Acțiunea fenoterolului (Berotec[®]) la animalele negravidе a fost urmărită prin 31 testări pe 26 de preparate, provenind de la 10 șobolance. La animalele gravide am efectuat tot 31 de testări, pe 24 de preparate, recoltate de la 6 șobolance. Pe cîteva preparate de uter gravid a fost cercetată interacțiunea fenoterolului cu un beta-blocant, propranololul.

Rezultate

Fenoterolul (FTR), cercetat la animalele *negravidе*, a fost utilizat între doze de 0,05—0,5 mcg/ml la preparate cu contracții spontane, și între 0,125—1 mcg/ml la cele cu contracții induse prin carbacol (1—15 mcg/ml). La un preparat cu contracții spontane chiar doza de 0,05 mcg/ml a dus la scăderea amplitudinii și frecvenței contracțiilor uterine, pînă la oprirea lor completă. La majoritatea preparatelor au fost însă necesare doze ceva mai mari pentru obținerea efectului uteroinhibitor: 0,125 mcg/ml (la 2 preparate) respectiv 0,25—0,5 mcg/ml (la 4 preparate, în 5 testări). Rezultate similare au fost înregistrate și pe preparatele la care contracțiile au fost declanșate prin carbacol. Astfel, doza de 0,125 mcg/ml a fost eficientă la 4 (în testări), iar cea de 0,25 mcg/ml la 13 preparate (în 15 testări). Numai la 2 preparate a fost necesară utilizarea unor doze mai mari: 0,5 respectiv 1 mcg/ml.

Pe cornurile provenite de la animale *gravide*, FTR s-a dovedit de asemenea un agent uterorelaxant eficient. Pe fragmentele uterine cu contracții spontane am constatat efect inhibitor după 0,125 mcg/ml la 4, după 0,25 mcg/ml la 3, iar după 0,5 mcg/ml la unul și 1 mcg/ml la alte 3 preparate. Numai la un singur caz era nevoie de o doză mai mare (5 mcg/ml) pentru a obține un efect deprimant complet. Pe fragmentele uterine la care contracțiile au fost induse prin carbacol (0,67—5 mcg/ml) am înregistrat în esență rezultate similare. Astfel, doza de 0,125 mcg/ml a fost activă la 4 preparate, iar la alte 4 erau necesare concentrații între 0,25—2 mcg/ml.

Remarcăm faptul că atît la animale negravidе cît și la cele gravide FTR a manifestat un efect prompt, ducînd la oprirea imediată a contracțiilor uterine și scăzînd tonusul uterin în majoritatea cazurilor. Totodată, efectul său a fost de durată, preparatele putînd fi reactivizate numai prin administrare de carbacol.

Urmărind interacțiunea FTR-lui cu *propranolol* (PR, 10 mcg/ml) pe cornul uterin gravid, am constatat efect de tip antagonic, rezultatul competiției dintre cele 2 substanțe depinzînd de relația dintre dozele lor; totuși acțiunea FTR-lui a prevalat față de cea a PR-lui. În schimb, la 3 preparate cu motilitatea indusă prin carbacol, FTR a reușit să blocheze acțiunea PR-lui numai în doze egale sau ceva mai mari.

Discuții

Comparând rezultatele experiențelor de față cu cele obținute după izoprenalina, orciprenalina și bamestanul, putem constata că fenoterolul a avut acțiunea uteroinhibitoare cea mai puternică atât la animalele gravide cât și la cele negravide. La majoritatea covârșitoare a preparatelor uterine studiate a inhibat mișcările și tonusul în doze foarte mici, între 0,125—0,25 mcg/ml. Unii autori (Czekanowski, 1974) au constatat efect similar chiar la doze și mai reduse (0,001—0,01 mcg/ml), în schimb alții (Hauschild și colab., 1973) au observat deprimarea activității fragmentelor uterine, la om, după doze considerabil mai mari (între 14,2—22 mcg/ml).

Pe baza rezultatelor obținute de noi și de alți autori, se poate constata că FTR are o acțiune tocolitică puternică, superioară chiar și izoprenalinei. Se poate astfel presupune că în doze în care duce la blocarea eficientă a contracțiilor uterine, nu influențează apreciabil aparatul cardiovascular, efectele secundare de acest tip fiind deci mult mai reduse ca ale izoprenalinei.

Rezultatele clinice obținute pînă în prezent cu FTR concordă cu această presupunere. Astfel Schmid și Hirdes (1973) l-au utilizat cu rezultate bune pentru prevenirea nășterilor premature (dar numai în acele cazuri în care dilatația era sub 3 cm și membranele intacte), efectele secundare cardiovasculare fiind mult mai puține și de intensitate mai redusă ca la beta-adrenergicele folosite pînă acum. De asemenea, FTR s-a folosit cu succes în tratamentul iminentei de avort (Bärmig și Krzoska, 1974, obținînd menținerea sarcinii în 37 din 39 de cazuri), precum și pentru inhibarea promptă a contracțiilor uterine (în distociei hipertoneice, sindrom de pruruptură uterină etc., Seifert și colab., 1974), în acest caz utilizîndu-se într-o singură doză mare, ceea ce poate duce la efecte secundare pronunțate. Există chiar și un preparat conținînd fenoterol, utilizat în special cu scop uteroinhibitor, Th 1165 a (Partusisten^R).

Zahn (1973) a demonstrat că FTR duce la efect tocolitic și sub formă de aerosol. Acest fapt a fost confirmat recent — după încheierea cercetărilor noastre — și cu privire la Berotec^R spray (Kovács și Herczeg, 1978). Referitor la doză, notăm că Zahn a obținut sistarea contracțiilor uterine patologice după 5 inhalatii (în medie), iar Kovács și Herczeg după 3—5 doze de 0,2 mg. Efectul fiind prompt, de intensitate corespunzătoare, dar de durată scurtă, utilizarea aerosolului este recomandată pentru sistarea imediată a contracțiilor uterine în vederea prevenirii complicațiilor acute. Pentru menținerea efectului este recomandabilă administrarea substanței prin perfuzie i. v. sau pe cale orală.

Concluzii

Fenoterolul (Berotec^R), un beta₂-stimulator destul de selectiv, exercită efect tocolitic puternic în doze foarte mici (0,125—0,25 mcg/ml, in vitro). Dintre beta-adrenergicele studiate el s-a dovedit cel mai activ, avînd totodată efectele cardiovasculare cele mai reduse. Pe baza acestor proprietăți și în concordanță cu datele din literatura de specialitate, FTR poate fi recomandat în tratamentul distociilor hiperdinamice, al nășterii

premature și al iminenței de avort. În cazurile acute poate fi utilizat cu succes chiar și sub formă de aerosol.

Bibliografie

1. Bärmig H., Krzoska Ch.: Zentralblatt für Gynäk. (1974), 96, 2, 55;
2. Czekanowski R.: Ibidem (1974), 96, 27, 849;
3. Hauschild R., Seewald H. J., Zorn C.: Ibidem (1973), 95, 7, 225 și 95, 23, 769;
4. Kovács L., Herczeg J.: Orv. Hetil. (1978), 119, 9, 537;
5. Schmid D.T.J., Hirdes G.: Zentralblatt für Gynäk. (1973), 95, 11, 361;
6. Seifert B., Neef G., Getöttner H.: Ibidem (1974), 96, 42, 1313;
7. Zahn V.: Geburtsh. Frauenheilk. (1973), 33, 818, in Excerpta Medica (1974), X, 5, 1564;
8. Kun I., Feszt Gh., Bérczi A., Ballók J.: Rev. med. (1978), 24, 2, 148.

Sosit la redacție: 13 octombrie 1979

I. Kun, Gh. Feszt, J. Ballók

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF SOME BETA-ADRENERGIC DRUGS ON THE CONTRACTILITY OF THE ISOLATED RAT MYOMETRIUM PART II. PHENOTEROL (BEROTEC^R)

Phenoterol (Berotec^R), a rather selective beta₂-adrenergic agonist, exerted a very strong inhibitory action on the spontaneous and carbachol-induced uterine activity of non-pregnant and pregnant rats. Having this effect in very small doses (0.125—0.25 mcg/ml), it proved to be the strongest of the beta-adrenergic agonists studied, and at the same time this drug has the smallest cardiovascular untoward effect. Keeping these in mind, and in accordance with the reference data, phenoterol can be recommended for the treatment of hyperdynamic dystocies, precocious delivery and threatened abortion. In emergency cases it may be useful in spray form, too.