

# Studiu privind utilizarea hexoprenalinei în tocoliză. Experiența Clinicii „Prof. Dr. Panait Sîrbu” București

*Retrospective study on hexoprenaline administration in tocolysis conducted in the “Prof. Dr. Panait Sîrbu” Clinical Hospital*

Bogdan Luchian<sup>1</sup>,  
Alexandra Bruja<sup>1</sup>,  
Lucia Costoiu<sup>2</sup>,  
Adrian Dumitru<sup>3</sup>,  
Manuela Neagu<sup>1</sup>

1. Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sîrbu” București, România  
2. UMF „Carol Davila” București, România  
3. Serviciul Anatomie Patologică, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

Correspondență:  
Dr. Bogdan Luchian  
e-mail: luchian.bogdan@yahoo.com

## Abstract

Premature birth occurs between 24 and 37 weeks of gestation and is one of the main concerns of obstetrics. It also represents an important public health issue. This complicates 5% to 12% pregnancies and is a leading cause of morbidity and neonatal mortality worldwide. A significant percentage of the annual number of births is represented by premature births. **Material and method.** We performed a retrospective study over one year period (2012), which included tocolysis with hexoprenaline. We analyzed both the effectiveness (the result of tocolysis) and the safety (incidence of adverse reactions). Clinical Hospital „Prof. Dr. Panait Sîrbu”, by taking care of pregnant women with preterm labor or premature birth, has a large number of cases. In tocolysis more agents are used: atosiban, hexoprenaline, magnesium sulfate, calcium blockers (nifedipine), indomethacin. The most commonly used tocolytic in the clinic is hexoprenaline. **Conclusions.** Hexoprenaline proved to be effective and safe in tocolysis. The most common adverse reactions were tachycardia and palpitations. **Keywords:** hexoprenaline, tocolysis, premature birth, tachycardia, palpitations

## Rezumat

Nașterea prematură survine între 24 și 37 de săptămâni de gestație și reprezintă una dintre principalele preocupări ale medicului obstetrician, fiind totodată o problemă de sănătate publică. Aceasta complică 5-12% dintre sarcini și reprezintă una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate neonatală la nivel mondial. Un procent important din numărul anual de nașteri este reprezentat de nașterile premature. **Material și metodă.** Am realizat un studiu retrospectiv pe o perioadă de un an (2012), care a inclus pacientele la care s-a utilizat hexoprenalina în tocoliză. Au fost evaluate atât eficiența (rezultatul tocolizei), cât și siguranța în administrare (aparitia reacțiilor adverse). SCOG „Prof. Dr. Panait Sîrbu” este o maternitate de nivelul III, astfel încât cazuistica a fost numeroasă. În cadrul tocolizei sunt utilizați mai mulți agenți: atosiban, hexoprenalina, sulfat de magneziu, blocanți ai canalelor de calciu (nifedipina), indometacin. În clinica noastră, hexoprenalina este tocoliticul folosit de primă linie. **Concluzii.** Hexoprenalina s-a dovedit a fi eficientă și sigură în tocoliză. Cele mai frecvente reacții adverse apărute au fost reprezentate de tahicardie și palpitații. **Cuvinte-cheie:** hexoprenalina, tocoliză, naștere prematură, tahicardie, palpitații

## Introducere

Nașterea prematură reprezintă una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate neonatală. Deși se fac eforturi susținute pentru reducerea incidenței, aceasta rămâne una dintre problemele spinoase ale serviciilor de sănătate în întreaga lume. Conform „Born too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth 2012”, România înregistra o rată de 7,3 la 100.000 în ceea ce privește nașterile premature, ocupând poziția 151 în lume<sup>(1)</sup>.

Prematuritatea, o problemă multifactorială, implică acțiunea în echipă a medicului de familie, a obstetricianului, a neonatologului, fiecare jucând un rol important atât în reducerea incidenței, cât și în creșterea șanselor de supraviețuire ale fătului. Medicul obstetrician poate

interveni în două moduri, cu un impact decisiv pentru nou-născutul prematur. Pe de o parte, prin prelungirea duratei sarcinii și astfel a păstrării fătului în „incubatorul matern”, lucru posibil prin administrarea medicației tocolitice, iar pe de altă parte, prin grăbirea maturizării pulmonare fetale, utilizând corticosteroizii. Aceste două acțiuni pot fi simultane, mai ales când nașterea este iminentă<sup>(2)</sup>.

În România și în cadrul SCOG „Prof. Dr. Panait Sîrbu” au fost și sunt disponibile toate categoriile de tocolitice: betamimetice (hexoprenalina), sulfat de magneziu, inhibitori de prostaglandine (indometacin), blocanți de canale de calciu (nifedipina), blocanți ai receptorilor de oxitocină (atosiban). Hexoprenalina este un beta2-simpatomimetic cu efecte tocolitice eficiente, acționând ca relaxant

uterin, reducând intensitatea și frecvența contracțiilor uterine<sup>(2,3,4,5)</sup>.

Betamimeticele acționează asupra receptorilor  $\beta_2$ , având efect stimulator. Prin creșterea AMP ciclic, acestea consumă nivelurile de calciu intracelular, determinând astfel scăderea contractilității miometrice. Concentrația receptorilor  $\beta_2$  tinde să scadă treptat, odată cu creșterea duratei tocolizei, ceea ce duce la o formă de desensibilizare (tahifilaxie), astfel încât acest tocolitic este util pentru o scurtă perioadă de utilizare<sup>(6,7)</sup>.

## Material și metodă

Am realizat un studiu retrospectiv, pe o perioadă de un an, care a inclus pacientele tratate cu hexoprenalină drept tocolitic principal. Aceasta este utilizată ca primă linie în cadrul clinicii. Studiul a evaluat atât eficiența (rezultatul tocolizei), cât și siguranța în administrare (aparitia reacțiilor adverse). Am analizat pacientele internate în cadrul SCOG „Prof. Dr. Panait Sîrbu”, în perioada ianuarie-decembrie 2012.

SCOG „Prof. Dr. Panait Sîrbu” este o maternitate încadrată în gradul III, care, prin preluarea gravidelor cu iminență de naștere prematură sau naștere prematură declanșată, prezintă o cauzistică numeroasă. Au fost analizate, studiind arhiva, toate gravidele cu vârsta gestațională între 24 și 34 de săptămâni, care au fost spitalizate cu diagnosticul de amenințare sau iminență de naștere prematură. În funcție de gravitatea situației (caracterul contracțiilor uterine, modificările locale - scurtare/ștergerea colului), hexoprenalina se administrează în bolus intravenos, apoi se continuă cel puțin 24 de ore cu perfuzie intravenoasă.

Indicațiile administrării tocolizei cu hexoprenalină au fost:

- amenințare de naștere prematură;
- debut de travaliu prematur;
- contracții uterine evidențiate cu o durată de cel puțin 30 de secunde, ce apar de cel puțin 4 ori într-un interval de 20 de minute sau/și
- modificări de col (scurtarea și/sau dilatarea colului, dilatație până la 3 cm);
- prezența membranelor amniotice rupte între 24 și 34 de săptămâni de gestație.

S-a urmărit rezultatul tocolizei, de la inefficient până la stoparea contracțiilor uterine și externarea pacientei. Au fost notate efectele adverse raportate de paciente și dacă a fost necesară oprirea administrării.

## Rezultate

În anul 2012 s-au înregistrat 3.739 de nașteri în cadrul SCOG „Prof. Dr. Panait Sîrbu”. Dintre acestea, 405 au fost nașteri premature, sub 37 de săptămâni. Din cei 405 prematuri născuți, 120 au fost prematuri sub 32 de săptămâni de gestație.

Conform datelor analizate, în 680 de cazuri s-a impus administrarea de tratament injectabil cu hexoprenalină pentru tocoliză. Procentul cel mai mare de sarcini cu risc de naștere prematură s-a înregistrat în intervalul 28-32 de săptămâni de sarcină, acestea reprezentând aproape jumătate din totalul cazurilor (figura 1). Efectele adverse severe raportate și consemnate au fost: tahicardie maternă severă, palpitații persistente, cefalee, tremor, dispnee, durere în piept. Toate acestea au necesitat sistarea tocolizei. Efectele adverse au fost prezente la 9% dintre paciente (figura 2).

În ceea ce privește eficiența administrării, în doar 11% din cazuri administrarea hexoprenalinei s-a soldat cu nașterea în mai puțin de 48 de ore. În mai mult de jumătate din cazuri (57%), pacientele au fost externate cu sarcină în evoluție după aproximativ 6-7 zile de spitalizare. Restul cazurilor s-au încheiat cu nașterea după 48-72 de ore, astfel încât s-a câștigat timp suficient pentru administrarea conform protocolului a dexametazonei (figura 3).

## Discuții

Hexoprenalina reprezintă un tocolitic eficient, dar cu efecte adverse severe, ce au necesitat într-un procent ridicat (9%) oprirea administrării. Studiul a arătat o eficiență bună în oprirea unui travaliu prematur, astfel încât acesta reprezintă o soluție optimă de tocoliză. De asemenea, nu s-a înregistrat nici un caz de reacție adversă extrem de gravă. Punctele slabe, minusurile studiului, sunt reprezentate de caracterul retrospectiv al acestuia, perioada de

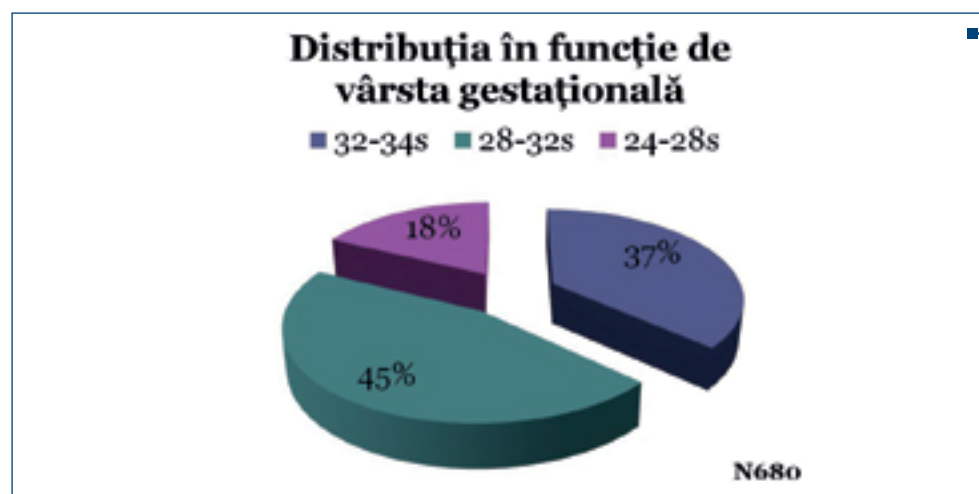


Figura 1. Distribuția în funcție de vârsta gestațională

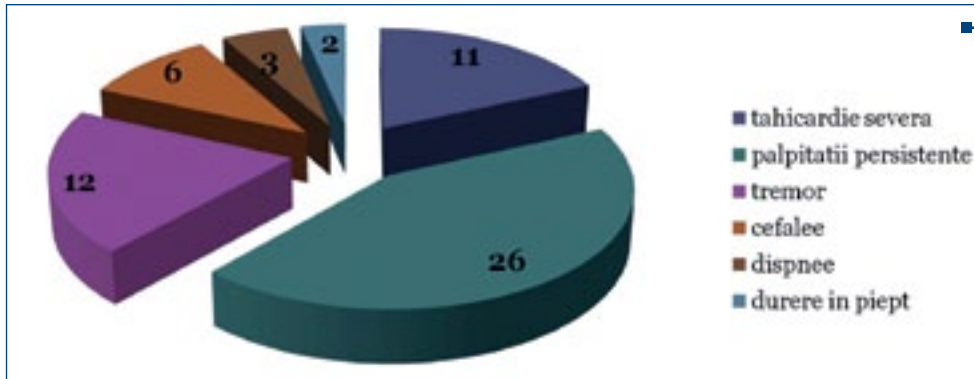


Figura 2. Efecte adverse raportate

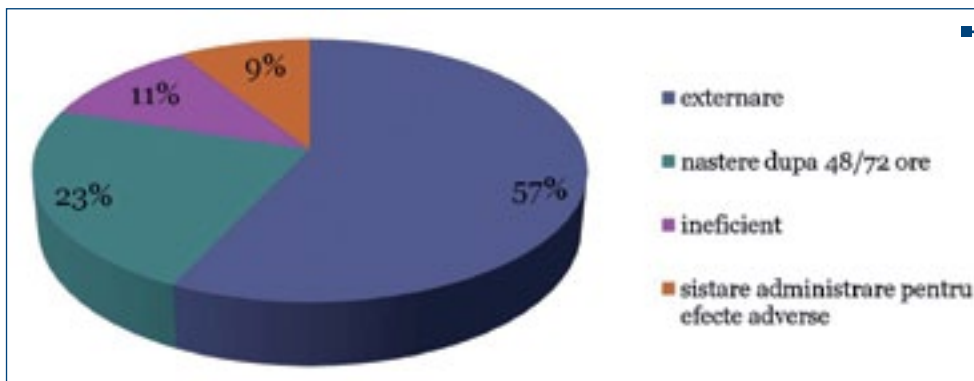


Figura 3. Eficiența administrării hexoprenalinei

doar un an analizată și absența datelor comparative cu alte tocolitice. Deoarece nici un protocol de supraveghere a gravidei nu recomandă efectuarea de rutină a unui consult cardiologic, este posibil ca unele dintre efectele adverse apărute (tahicardie, dispnee, palpitații) să fie secundare unor afecțiuni cardiologice preexistente, necunoscute și neraportate în momentul efectuării anamnezei. Cu toate acestea, administrarea tocoliticului trebuie făcută sub strictă supraveghere și cu indicație clară.

### Concluzii

Studiile prospective sunt necesare pentru a demonstra eficiența și siguranța tocolizei cu hexoprenalina, și mai ales comparativ cu alte tocolitice disponibile. Conform datelor din literatura de specialitate, hexoprenalina nu

este utilizată de primă intenție. Un review al bazei de date Cochrane, efectuat de David Hass și colaboratorii, a arătat că inhibitorii de prostaglandine și blocanții de canale de Ca par să fie cele mai eficiente tocolitice<sup>(6,7)</sup>.

În cazul hexoprenalinei s-au înregistrat mult mai frecvent reacții adverse, dar în ceea ce privește rezultatul tocolizei, acesta a fost eficient. Un studiu al bazei de date Cochrane pe 1.332 de paciente a arătat că tocoliza prelungeste durata sarcinii pentru mai mult de 48 de ore, dar nu mai mult de 7 zile<sup>(7,8,9)</sup>. ■

**Mențiune:** Această lucrare este parțial sprijinită de către Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU) finanțat din Fondul Social European și de către Guvernul României prin contractul POS DRU nr. 141531.

### Bibliografie

1. Tan MY, To M. Recent advances in the prevention and management of preterm birth. *Fl000 Prime Reports*. 2015;7:40. doi:10.12703/P7-40.
2. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD006169. DOI: 10.1002/14651858.CD006169.pub2.
3. Woytoń JI, Zimmer M, Fuchs T. The use of Gynipral (hexoprenaline) in suppression of uterus contractions. *Ginekol Pol*. 1999 Dec;70(12):896-900.
4. Zarko Alfirevic. Tocolytics: do they actually work?. *BMJ* 2012; 345:e6531.
5. Buhimschi C, Buhimschi I, Peltecu G. Nașterea prematură. În: Popescu I, Ciuce C. *Volume V: Obstetrică și Ginecologie*, București, Ed. Academiei Române, 2014:433-62.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Tocolysis for women in preterm labour*. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2011 Feb. 13 p. (Green-top guideline; no. 1b).
7. Haas David M, Caldwell Deborah M, Kirkpatrick Page, et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis 2012; 345 :e6226.
8. Williams Obstetrics. In: Cunningham FG, et al., editors. *Appleton and Lange*, 20<sup>th</sup> edition. Connecticut: Stamford, 1997:351.
9. David M Haas, Tara Benjamin, Renata Sawyer et al. Short-term tocolytics for preterm delivery – current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014; 6: 343-349.