

## HEPARINA ÎN TRATAMENTUL DISGRAVIDIEI TARDIVE

dr. C. Boga, E. Căpîlnă, L. Nagy

Participarea unei coagulări intravasculare diseminate în patologia disgravidiei tardive a fost semnalată întâi de *McKay* și colab. în 1953 (19). Ei au găsit depuneri masive de fibrină în vasele femeilor decedate în urma eclampsiei. *Pritchard* și colab. în 1954 (26) au fost primii care au demonstrat scăderea factorilor de coagulare și trombocitopenia în cazuri de eclampsie. *Morris* și colab. (21) au arătat în 1964 că scăderea numărului trombocitelor se asociază ridicării nivelului produșilor de degradare ai fibrinei. *McKay* și colab. (20), folosind o tehnică imunofluorescentă au confirmat în 1965 că fibrina și fibrinogenul sînt depozitați în glomerulul renal al femeilor cu disgravidie tardivă. Iată cîteva date din literatura de specialitate cu o semnificație deja istorică, care stau la baza acelei concepții că CID are un rol determinant în etiopatogenia disgravidiei tardive, fiind un mecanism intermediar care participă în cercul vicios al evenimentelor patofiziologice și declanșează noi cercuri vicioase, interesînd în primul rînd cortexul renal și circulația utero-placentară și fiind responsabilă de hipoperfuzia acestor teritorii. *Ludwig*, în 1971 (17) a dovedit cu ajutorul microscopiei electronice prezența depunerilor masive de fibrină în spațiul intervilos al placentei cu acoperirea și blocarea vilozităților coriale, cauză a ischemiei și a insuficienței funcționale placentare și a hipoxiei cronice fetale în disgravidia tardivă. În ultimul deceniu a apărut un mare număr de lucrări care confirmă participarea acestui factor sangugin în etiopatogenia sindroamelor vasculo-renale gravidice.

Nu dorim să discutăm cu această ocazie problematica atît de neclară și controversată a etiopatogeniei disgravidiilor tardive și să revenim la o serie de date expuse de autori consacrați și citați și de noi în lucrările noastre anterioare (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8), reamintim doar presupunerea aproape unanim acceptată astăzi că CID este declanșată probabil printr-un mecanism de ordin imunologic atît în formele așa-zise primare — pure, cît mai ales în formele secundare grefate pe un fond lezional renal pre-existent sarcinii, de obicei infecțios (pielonefrită cronică), cu predominanță prin bacili gram-negativi. Endotoxemia cronică pe de o parte, iar pe de altă parte reacțiile cronice locale de tip antigen-anticorp pregătesc terenul matern pentru o reacție heteroalergică care se manifestă și printr-o CID latentă.

Faptul că în disgravidia tardivă și preeclampsie dezechilibrul dintre cele două sisteme ale hemostazei — prezent în favoarea coagulării și

în sarcina normală — se accentuează, este dovedit de mulți autori. De exemplu: Henderson și colab. (13) au arătat că titrul produșilor de degradare ai fibrinei este în mod semnificativ mai ridicat în cazuri de pre-eclampsie, *Bonnar* și colab. (10) au demonstrat în plus că în pre-eclampsie activitatea fibrinolitică este deprimată. Noi (5, 9, 22) folosind între altele testul de paracoagulare în plasmă/ser cu sulfat de protamină (testul PPP-Kowalski), am dovedit că, complexe solubile formate din monomeri de fibrină și din produși de degradare ai fibrinei și ai fibrinogenului sînt prezenți într-un titru mai ridicat în disgravidiile tardive decît în sarcina normală precum și faptul că acest test are o semnificație în urmărirea evoluției disgravidiilor și în aprecierea eficacității tratamentului anticoagulant.

Acest tratament, primul de ordin patogenic în arsenalul medicamentelor și al schemelor terapeutice simptomatologice folosite în tratamentul disgravidiilor, este încă și astăzi în fază experimentală pe plan mondial. Primii care au administrat heparină în disgravidiile au fost *Lopez-Llera* și *Rubio* în 1969 (15). *Ludwig* în 1969 (16), apoi *Bonnar* (11), *Langnickel* (14), *Preston* (25), *McGillivray* (18), *Brehm* și *Janisch* (12), toți în perioada 1970—1972. Heparina s-a administrat în interes materno-fetal pentru a diminua fibrinopoezia și pentru a favoriza activitatea fibrinolitică secundară compensatorie, pentru a preveni depunerile masive de fibrină la nivelul endoteliului vascular al sistemului capilar și precapilar al cortexului renal al placentei și al altor organe. Se știe în același timp că nici un tratament anticoagulant nu va fi în stare să îndepărteze total fibrina deja depusă. Se cunosc și inerentele riscuri și contraindicații (6, 23, 28) ale tratamentului cu heparină. Este logic deci că, încercările cu această terapie sînt destul de rare, uneori au și oponenți. Adversarii tratamentului anticoagulant, ca *Pritchard* (27) ori pun la îndoială fondul patofiziologic în esența sa, ori cred că heparina este periculoasă și în același timp ineficace în diferitele forme ale bolii în cauză.

Colectivul nostru este preocupat de problema tratamentului anticoagulant al disgravidiilor tardive din anul 1973. Am făcut cunoscută modesta noastră experiență în acest domeniu în câteva lucrări cu caracter preliminar comunicate între anii 1974—1976 (1—9, 22). Am început administrarea heparinei cu scop profilactic și curativ și cu titlu experimental în diferite forme ale maladiei gravidice tardive fie singură, fie asociată cu alte mijloace terapeutice. Am fost deosebit de precauți în privința acestei terapii. Tratamentul a fost considerat ca fiind contraindicat la valori tensionale de peste 180 (sist.) respectiv 120 (diast.) mmHg, și a fost făcut în condițiile unei supravegheri permanente, atente clinic și de laborator, controlînd permanent evoluția unor factori ca: TA, bilanțul hidric, urina, greutatea corporală, proteinele plasmatice, ionograma, factorii coagulării și testul PPP, estrioluria, indexul de gestoază, fundul de ochi etc. Dozele de heparină administrate au fost de 15—20.000 U zi, în două prize, aplicate prin perfuzii lente în ser glucozat 5% sau soluție clorurosodică 9‰, în cantitate de 1000 ml 24 ore, lichidele de perfuzie fiind alese în funcție de ionogramă. Tratamentul a fost continuat timp de maximum 7 zile, repetîndu-l după 7—10 zile, în cazul reapariției fenomenelor patologice. O terapie simptomatică (hipotensoare, diuretice, perfuzie de plasmă etc.) a fost asociată heparinei în 16 cazuri. Motivul acestei aso-

cieri a fost, fie administrarea acestor droguri la internare bolnavelor cu valori tensionale peste cele arătate (10 cazuri), fie din cauza agravării evoluției clinice a bolii în timpul tratamentului anticoagulant (6 cazuri de forme secundare).

Cazuistica noastră este reprezentată de 30 de bolnave, dintre care 22 suferind de forme primare-pure, iar 8 reprezentând forme grefate pe un fond renal preexistent (pielonefrite cronice). Nu au fost incluse în acest material acele cazuri de eclampsie sau preeclampsie în care heparina a fost asociată altor scheme terapeutice, deoarece eficacitatea sa în aceste situații ar fi greu de apreciat.

Criteriile de apreciere a rezultatelor au fost: 1. răspunsul imediat și de durată din partea simptomatologiei clinice și a testelor de laborator, și 2. rezultatele tardive materno-fetale.

Analizând evoluția și rezultatele obținute în aceste 30 de cazuri, putem formula următoarele concluzii:

1. Heparinoterapia, dacă se respectă posologia arătată și eventualele contraindicații, s-a dovedit a fi anodină pentru mamă și făt.

2. Tratamentul anticoagulant are un răspuns prompt și favorabil din partea triadei simptomatice în toate formele primare-pure. În 3—4 zile chiar și numai cu acest tratament am obținut dispariția edemelor, scăderea proteinuriei și a valorilor tensionale cu creșterea concentrației estrogenilor urinari totali, a numărului trombocitelor și a fibrinogenului. Acest ultim aspect sugerează oprirea sau încetinirea procesului latent de CID.

3. În cazurile de disgravidii tardive secundare grefate pe un fond lezional renal, efectele administrării heparinei au fost fie nule, fie nesemnificative și numai pe durata tratamentului.

4. În toate cazurile observate, mamele au născut până în prezent, 27 de nașteri soldându-se cu feți vii (19 maturi și 8 prematuri). În 2 cazuri feții au decedat antepartum și în unul intrapartum, mamele aparținând grupei de disgravidii tardive secundare, neinfluențate de tratamentul anticoagulant. Placentele examinate histopatologic au arătat modificări macro- și microscopice tipice pentru disgravidie. Valoarea indicelui Apgar a fost de 10 în 21 cazuri, 9 în 3 cazuri și de 8—7 în 3 cazuri. Adaptarea fetilor în postpartum și evoluția lor ulterioară a fost favorabilă.

5. Experiența ciștigată ne permite să afirmăm că tratamentul anticoagulant este cu atât mai eficace cu cât are o amprentă mai profilactică, răspunsul triadei simptomatice și al parametrilor biologici la tratament este cu atât mai evident și mai prompt, cu cât administrarea heparinei se face mai aproape de debutul simptomelor. Heparinoterapia, așa cum susține și *McGillivray* (18) se utilizează mai ales ca o terapie precoce, fibrina masiv depozitată fiind foarte greu de degradat prin procesele de fibrinoliză secundară, chiar susținute de un tratament anticoagulant. Experiența noastră în cazurile cu un fond lezional renal preexistent confirmă această părere.

6. Ameliorarea irigației renale și utero-placentare prin împiedicarea depunerii de fibrină în continuare în compartimentul microcirculator al acestor sectoare și facilitarea fibrinolizei secundare are efecte favorabile imediate asupra evoluției bolii și îndepărtate privind prognosticul fetal. Numărul relativ redus al cazurilor tratate cu heparină și urmările în același timp în mod complex, nu ne permite să pozăm în calitate de arbitri

intre partizanii și oponenții acestei metode terapeutice. Cele arătate mai înainte însă fac să ne alăturăm primei grupe.

Sosit la redacție: 7 noiembrie 1977

### Bibliografie

1. Boga C., Căpîlnă E.: Sindromul de CID, factor determinant in patogeneza S.V.R.G.—U.S.S.M. Tg.-Mureș, 25. 01. 1973. — A IX-a Ses. științ. Tg.-Mureș, 4—5 01. 1974; 2. Boga C., Căpîlnă E., Nagy L.: Ses. științ. comunic. an. Centr. cerc. medic. Tg.-Mureș, 01. 02. 1975. Vol. p. 45; 3. Boga C., Căpîlnă E., Nagy L.: Conf. Naț. Obst. Ginec. Bacău, 23—24. 05. 1975. Vol. p. 144; 4. Boga C.: Infecția cronică a căilor urinare superioare, factor etiopatogenic in S.V.R.G. Simp. obst. ginec. Sf. Gheorghe, 11 X 1975; 5. Boga C., Nagy L., Kürthy Éva, Căpîlnă E.: Ses. științ. comunic. an. Centr. cerc. medic. Tg.-Mureș, 4. 04. 1976. Vol. p. 84; 6. Boga C., Căpîlnă E., Nagy L.: Conf. Naț. Obst. Ginec. Sovata, 29. 05. 1976. Vol. p. 115; 7. Boga C., Căpîlnă E., Nagy L.: Les résultats cliniques obtenais par le traitement anticoagulant avec héparine dans les S.V.R.G., — 13-e Cours. internat de perfect. de l'Union Méd. Balkanique: Actualités en Médecine, Timișoara, 25—28. 04. 1976; 8. Boga C., Căpîlnă E., Nagy L.: Rezultate clinice obținute cu tratament anticoagulant în S.V.R.G.—U.S.S.M. Tg.-Mureș, 24. 06. 1976; 9. Boga C., Nagy L., Căpîlnă E. și colab.: Revista medicală (1976), 2, 128; 10. Bonnar J., McNicol C. P.; Douglas A. S.: Brit. med. J. (1971), 2, 12; 11. Bonnar J.: cit. Ciba-Revue, martie 1973, p. 7; 12. Brehm R., Janisch H.: Dtsch. Med. Wschr. (1972), 97, 417; 13. Henderson A. H. și colab.: cit. Poller, 14. Langnickel: cit. Ciba-Revue, martie 1973 p. 7; 15. Lopez-Llera M., Rubio G.: cit. Ludwig (16); 16. Ludwig H.: Pathol. Fibrinierung bei der Spätgestoze. In: Die Spätgestoze. Ed. Schwabe et Co. 1970, 69—94; 17. Ludwig H.: Amer. J. Obst. Gyn. (1971), 111, 3, 328; 18. McGillivray: Lancet (1972), 1. 198; 19. McKay D. G. și colab.: cit. Poller; 20. McKay D. G.: Dissem. intravasc. coag. Ed. Harper-Row, 1965, 175—181; 21. Morris R. M., Vassali P., Beller F. K., McCluskay R. T.: Obstet. and Gynec. (1964), 24, 32; 22. Nagy L., Boga C., Căpîlnă E. și colab.: Testul PPP in urmărirea evoluției S.V.R.G. și a eficacității tratamentului anticoagulant. U.S.S.M. Tg.-Mureș, 25. 03. 1976; 23. Panaitescu Gh., Tone P., Popescu E. A., Mătrescu Fl., Andronescu D.: Viața med. (1974), XXI, 3, 127; 24. Poller L.: Intravasc. coag. disord. in obst. gyn. In: Fox H., Langley F. A.: Postgrad obst. and gynaec. Pathol. Ed. Pergamon Press, 1973; 25. Preston F. E. și colab.: Lancet (1972), 1, 34; 26. Pritchard J. A. și colab.: cit. Poller; 27. Pritchard J. A., Cunningham F. G. Mason R. A.: Amer. J. Obst. Gynec. (1976), 124, 8, 855; 28. Săvulescu V., Darutzi A.: Viața med. (1972). XIX. 8. 339.

### HEPARIN IN THE TREATMENT OF TARDIVE DYSGRAVIDITY

The experience gained in 30 cases of tardive dysgravidity treated with heparin allows the authors to affirm that the amelioration of renal and utero-placental irrigation by overcoming fibrin formation and facilitating secondary physiological fibrinolysis has favourable effects on the evolution of the disease and fetal prognosis. This favourable effect has been pointed out especially in the so-called pure primary forms and mostly in administering heparin in the initial phases of the disease. The treatment has been shown to be anodyne if possible contraindications, dosage and duration indicated by the authors were observed.