

Disciplina de farmacologie (cond.: prof. dr. Gh. Feszt, doctor în medicină)
a I.M.F. din Tirgu-Mureș

STUDIUL COMPARATIV AL ACȚIUNII UNOR MEDICAMENTE BETA-ADRENERGICE ASUPRA MOTILITĂȚII UTERINE

Nota I. Izoprenalina, bametanol, orciprenalina

I. Kun, Gh. Feszt, A. Bérczi, J. Ballók

În ultimii ani s-au obținut rezultate terapeutice importante prin utilizarea beta-adrenostimulatoarelor cu scop tocolitic. Aceste medicamente, din ce în ce mai numeroase, s-au dovedit eficiente în tratamentul iminenței de avort, al nașterii premature, în diferite distocii hiperdinamice. Întrebuințarea lor este însă limitată de efecte secundare cardiovasculare, ca hipotensiune și tahicardie la gravide (respectiv la parturiente) și la făt. Dacă nu li se respectă posologia, aceste substanțe pot duce la accentuarea contracțiilor uterine (*Sullivan și Marshall, 1970*).

Având în vedere diversitatea beta-adrenergicelor propuse pentru inhibarea contracției uterine, precum și efectele secundare menționate, ni s-a părut motivată cercetarea comparativă a eficacității unora din ele. Nota de față include rezultatele obținute cu izoprenalină, bametanol și orciprenalină, iar nota următoare cele cu fenoterol (Berotec^R).

Material și metodă

Acțiunea substanțelor a fost studiată pe fragmente uterine recoltate de la șobolance aflate în diferite faze ale ciclului estral (majoritatea în preestru și estru), respectiv de la câteva animale gravide (într-o perioadă apropiată de naștere). Cornurile uterine s-au păstrat, pe o durată variabilă, la temperatura camerei în soluție Tyrode și suspendate apoi în baia de organ la temperatura de 37—37,5° C, oxigenată prin barbotarea unui curent de aer. Soluțiile substanțelor cercetate au fost adăugate, în cantitate de 0,1—1 ml, la 20—40 ml sol. Tyrode din vasul Magnus. Contracțiile uterine au fost înregistrate la kimoğraf.

Efectul izoprenalinei — preparatul Novodrin^R fiole — s-a studiat pe 12 preparate (7 cu motilitate spontană și 5 cu contracții induse prin carbaminoilcolină) provenind de la 10 animale negravidе, precum și pe 2 preparate de animal gravid. Acțiunea bametanului — în soluție preparată din fiole de Vasculat^R și Butedrin^R — a fost urmărită pe 15 preparate prelevate de la animale negravidе, efectuându-se 20 de experiențe (11 pe preparate cu contracții spontane și 9 cu contracții induse prin carbaminoilcolină), precum și pe un preparat de la animal gravid. Orciprenalina — obținută din Alupent^R spray — a fost studiată pe 5 preparate (3 de la negravidе și 2 de la gravide).

Rezultate

Izoprenalina (ISO) — cercetată pe animale negravidе în concentrații finale de 0,001 — 6 mcg/ml — pe unul dintre cele 7 preparate cu contracții spontane a dus la scăderea treptată a amplitudinii și frecvenței contracțiilor, chiar după o singură doză de 0,001 mcg/ml. Concentrațiile de 0,0125 respectiv 0,025 mcg/ml au inhibat motilitatea uterină pentru o durată de 3—30 minute. Efecte similare, dar mai rapide și intense au fost constatate la dozele de 1,25—2,5—5 mcg/ml. Contracțiile uterine n-au reapărut după aceste doze și nici după spălări repetate.

Pentru suprimarea motilității uterine a preparatelor cu contracții induse prin carbaminoilcolină (1,25—2,5 mcg/ml) au fost necesare doze mai mari de ISO (1,25—6 mcg/ml).

La cele 2 preparate de uter gravid, ISO a fost activă deja în concentrația de 0,0125 mcg/ml, iar doza de 10 ori mai mare a dus la sistarea completă și de durată a motilității spontane.

Bametanul (BN) s-a studiat în concentrații între 0,005—1500 mcg/ml. Doza minimă care a redus frecvența contracțiilor la animalele aflate în preestru a fost de 0,05 mcg/ml, dar amplitudinea a început să scadă numai după 0,5 mcg/ml, o scădere mai semnificativă apărând doar la doze de 100—250 mcg/ml; pentru suprimarea completă a contracțiilor au fost necesare doze de 250—500 mcg/ml. Blocarea motilității indusă de carbaminoilcolină a fost posibilă numai cu doze cuprinse între 500—1500 mcg/ml.

De remarcat și faptul că bametanul, în faza inițială a acțiunii, a provocat de multe ori o creștere tranzitorie a tonusului și o contracție de amplitudine mai mare. De asemenea, la unele preparate am constatat o

oarecare regularizare a contracțiilor, urmată uneori de intensificarea motilității.

La preparate de uter gravid, BN în doză de 0,125 mcg/ml a produs o contracție inițială mai mare, urmată de un efect deprimant, iar în concentrație de 12,5 mcg/ml a indus o oarecare regularizare a contracțiilor.

Orciprenalina (OP) a avut efecte deprimante marcate asupra uterului animalelor aflate în preestru, ducând deja în doză de 0,0125 mcg/ml la scăderea tonusului, amplitudinii și a frecvenței contracțiilor. Doza dublă a acționat ceva mai intens, iar 0,125 mcg/ml a sistat complet și de durată (peste 24 minute) motilitatea uterină. Efecte similare s-au observat și la un animal aflat în di-preestru și preestru-estru.

La cele 2 animale gravide OP a exercitat un efect tocolitic pronunțat, fiind activă în concentrație de 0,0125 mcg/ml și ducând la blocare completă în 0,125 mcg/ml.

Discuții

Din datele de mai sus se poate observa că toate cele trei medicamente beta-adrenergice studiate au avut efect uteroinhibitor, atât la animale negravidă cât și la cele gravide. Izoprenalina a manifestat un efect uterorelaxant puternic, comparabil cu rezultatele obținute pe fragmente de miometru uman (*Sullivan și Marshall, 1970*) și pe uter de cobai dominat de estrogen (*Nesheim, 1972*). În schimb *Lehrer* (1965), tot pe miometru uman izolat, a constatat efecte uteroinhibitoare doar după doze considerabile superioare (25 mcg/ml), iar *Marmo și colab.* (1974), pe uter de șobolană gravidă, deja după doze extrem de mici (0,1—1 ml nanog/ml). După dozele utilizate de noi n-a apărut niciodată un efect stimulator uterin, constatat după doze mai mari de ISO (*Lehrer, 1965; Sullivan și Marshall, 1970; Nesheim, 1972*) și atribuit stimulării receptorilor alfa. Aplicată clinic în perfuzii i. v., ISO s-a dovedit activă în doză de 2—8 mcg/minut (*Mahon și colab. 1968*), acțiunea fiind însoțită de hipotensiune și tahicardie marcată. Aceste efecte secundare, confirmate mai târziu de alți autori (*Wilson și colab. 1974; Bérczi, 1974*), limitează evident aplicabilitatea clinică a ISO.

Bametanul, un beta-stimulator cu acțiune preponderent vasculară, exercită efecte cardiace mai reduse decât ISO, ceea ce ar putea constitui un avantaj în tocoliza medicamentoasă. Cercetarea BN ni s-a părut interesantă atât din acest motiv, cât și pentru faptul că alte beta-adrenergice utilizate ca vasodilatatoare (izoxsuprina și bufenina) se folosesc cu rezultate bune în scop tocolitic. Dintre puținele date existente cu privire la acțiunea BN asupra motilității uterine (*Esteban-Altirriba și colab. 1968, 1970; Melquiades, 1969*), rezultatele lui *Marmo și colab.* (1974) demonstrează că substanța exercită un efect uteroinhibitor deja la doze mici (0,1—1 nanog/ml). Rezultatele noastre au arătat însă că BN exercită un efect tocolitic slab, fiind necesare doze foarte mari, mult superioare celor găsite de *Marmo și colab.* În câteva cazuri, am observat chiar intensificarea contractilității uterine, o acțiune de reglare a contracțiilor.

Orciprenalina a manifestat efecte deprimante marcate, atât la animale negravidă cât și la cele gravide. Rezultate calitativ similare au fost

obținute de *Seewald* și *Hauschild* (1973) pe fragmente uterine umane. Efectele cardiovasculare ale OP sînt mai puțin intense ca cele ale ISO; *Pontonnier* și colab. (cit. *Manolescu* și *Achim*, 1973) o recomandă pentru efect uteroinhibitor. Totuși, în dozele necesare pentru tocoliză, substanța provoacă de regulă tahicardie, ceea ce îi limitează considerabil utilitatea clinică.

Concluzii

ISO este un uteroinhibitor puternic, dar cu aplicabilitate redusă din cauza efectelor cardiovasculare intense. BN nu ni se pare suficient de activ pentru tocoliză. OP, cel mai avantajos dintre cele trei medicamente studiate, are de asemenea un efect cardiostimulator marcat. Se impune deci cercetarea acțiunii unor beta-adrenergice cu efecte cardiovasculare reduse.

Sosit la redacție: 2 decembrie 1978.

Bibliografie

1. *Bérczi A.*: Teză de doctorat I.M.F. Tg.-Mureș, 1974; 2. *Esteban-Altirriba J., Gamissans O., Duran P., Calaf J., Rene A.*: Perinatale Medizin, III (Ed. Saling H. E., Dudenhausen, J. W.), G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971; 3. *Lehrer D. N.*: J. Pharm. Pharmacol. (1965), 17, 584; 4. *Manolescu E., Achim V.*: Medicatia dinamicii uterine. Ed. med. București, 1973; 5. *Marmo E., Saini R. K., Caputi A. P.*: Res. Com. in Chem. Pathol. Pharmacol. (1974) 8, 2. 247; 6. *Mahon W. A., Reid D. W. J., Day R. A.*: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1967), 156: 178; 7. *Melquiades Q.*: Hospital (Rio de J.), (1969), 76/1, 369; 8. *Nesheim B. I.*: Acta pharmacol. (Kbh.), (1972), 31, 296; 9. *Sullivan S. F., Marshall J. M.*: Amer. J. Obst. Gynec. (1970), 107, 139; 10. *Seewald H. J., Hauschild R., Zorn C.*: Zentralblatt für Gynäk. (1973), 95: 28, 974; 11. *Wilson K. H., Laurson N. H., Raghavan K. S. et al.*: Amer. J. Obst. Gynec. (1974), 118/4, 499.

I. Kun, Gh. Feszt, A. Bérczi, J. Ballók

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF SOME BETA-ADRENERGIC DRUGS ON THE CONTRACTILITY OF THE ISOLATED RAT MYOMETRIUM

Part I. Isoprenaline, bamethan and orciprenaline

The authors studied in vitro the effects of three beta-adrenergic drugs on the spontaneous and induced (with carbachol in doses of 1.25—2.5 mcg/ml) uterine activity of non-pregnant and pregnant rats. It was observed that isoprenaline (in doses of 0.001—6 mcg ml) strongly inhibited the contractility, but its use for therapeutic purpose is limited by its serious cardiovascular side effects. Bamethan (administered in 0.05—1500 mcg ml) had a weak action, exerting only in high doses (over 100—250 mcg ml) a significant inhibition. Orciprenaline (0.0125—0.125 mcg ml) had a strong contraction-blocking effect, but in clinically active doses it also has cardiostimulatory actions. Further studies are necessary regarding more selective beta-adrenergic agonists, without evident cardiovascular effects.