

## La minaccia di parto pretermine

M.F. RICCHIUTI, L. COROSU, R. COROSU

RIASSUNTO: La minaccia di parto pretermine.

M.F. RICCHIUTI, L. COROSU, R. COROSU

*Il parto pretermine costituisce ancora oggi una patologia della gravidanza di estremo rilievo essendo gravato da una elevata mortalità neonatale; infatti attualmente è responsabile di circa il 75% delle morti neonatali, e da una elevata morbilità neonatale, provocata da molteplici complicanze. Per ridurre tale rischio è importante eseguire un corretto approccio terapeutico basato sull'impiego di un trattamento non farmacologico ed un trattamento farmacologico, basato quest'ultimo sull'impiego di diversi agenti tocolitici, considerati il pilastro del management farmacologico primario del travaglio pretermine, con lo scopo di posticipare il parto di almeno 48 ore, accelerando la maturazione polmonare del feto e quindi di ridurre l'incidenza della sindrome da distress respiratorio. I tocolitici in uso sono: il solfato di magnesio, gli inibitori della sintesi di prostaglandine, i calcio-antagonisti, il progesterone, i beta-mimetici, gli antagonisti recettoriali dell'ossitocina. Nel corso degli anni sono stati eseguiti diversi studi che valutano l'importanza di questi farmaci nel prevenire il parto pretermine non soltanto quando sono somministrati singolarmente ma anche la loro efficacia quando sono somministrati mediante schemi terapeutici combinati. Un ulteriore progresso della terapia verrà probabilmente dall'utilizzazione clinica del BRL 37344, sostanza che agisce sui recettori  $\beta_3$ -adrenergici. A tal proposito sono stati effettuati diversi studi per valutare se la modulazione dei recettori  $\beta_3$ -adrenergici possa costituire un nuovo approccio scientifico per la tocolisi con l'insorgenza di minori effetti avversi cardiovascolari rispetto alla modulazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici. In definitiva, nel proporre uno schema terapeutico si dovranno valutare i costi e i benefici di ogni singolo farmaco.*

SUMMARY: Preterm delivery.

M.F. RICCHIUTI, L. COROSU, R. COROSU

*Preterm delivery remains a pathology of great importance during pregnancy because of high prenatal mortality. At the moment, it is responsible for about 75% of prenatal deaths and it is burdened by a high prenatal morbidity, determined by various complications. To reduce this risk it is important to effect a correct therapeutic approach based on the use of either a non-pharmacologic or a pharmacologic treatment. The latter is based on the use of different tocolytic agents, which are considered the basis for the primary management of preterm labour, with the aim to stop labour for at least 48 hours to accelerate the pulmonary maturity of the foetus and reduce the incidence of respiratory distress syndrome. The tocolytic agents used are: magnesium sulphate, prostaglandin-synthetase inhibitors, calcium-antagonists, progesterone,  $\beta$ -mimetics and oxytocin-antagonists.*

*In these years different studies have been effected which value the importance of these drugs to prevent preterm labour not only when they are given with simple therapeutic patterns but also for its efficacy when these drugs are given with combined therapeutic patterns. A further progress of the therapy will probably be through the clinical use of BRL 37344, a substance which acts on the  $\beta_3$ -adrenoreceptor. For this reason, different studies are being effected to value if uterine  $\beta_3$ -adrenoreceptor modulation may provide a new scientific approach to tocolysis with fewer vascular adverse effects as to the modulation of the  $\beta_2$ -adrenoreceptor. In conclusion, to suggest a therapeutic pattern, the cost and benefit of each drug should be valued.*

KEY WORDS: Parto pretermine - Tocolisi - Terapia semplice - Terapia combinata.  
Preterm Delivery - Tocolysis - Simple Therapy - Combined Therapy.

## Introduzione

Il parto pretermine, definito come l'inizio del travaglio in una epoca gestazionale compresa tra la 22<sup>o</sup> e la 36<sup>o</sup> settimana di gestazione, indipendentemente dal peso del neonato (OMS e FIGO, 2008), costituisce ancora oggi, con le sue sequele patologiche a breve e a lungo termine, una patologia della gravidanza di estremo rilievo, essendo gravato da una elevata mortalità neonatale; in-

fatti attualmente è responsabile di circa il 75% delle morti neonatali (1) (più del 90% delle morti neonatali riguarda nati con peso alla nascita inferiore a 2.500 grammi) e da una elevata morbilità neonatale, provocata da molteplici complicanze quali: sindrome da distress respiratorio, emorragia intraventricolare, displasia broncopolmonare, mancata chiusura del dotto arterioso, enterocolite necrotizzante, apnea e retinopatia. I bambini prematuri sono inoltre sottoposti ad un elevato rischio di sviluppare handicap neurologici (con una incidenza pari al 50%): paralisi cerebrale infantile, ritardo mentale, attacchi epilettici, alterazione dell'udito. La sopravvivenza neonatale dipende ovviamente dalla maturità raggiunta e aumenta progressivamente con l'età gestazionale. Infatti, dopo l'introduzione nel 1988 della terapia neonatale con surfactante, la sopravvivenza ha raggiunto il 15% a 23 settimane, il 50% a 24 settimane, il 75% a 25 settimane (2). Un'ulteriore ricerca condotta dal *National Center For Health Statistics* (USA) ha stimato nel 2002 un'incidenza di mortalità infantile di 60.3 su 1000 per i nati con peso inferiore a 2.500 grammi e un'incidenza di mortalità infantile 2.4 su 1.000 per i nati con peso superiore a 2.500 grammi (3).

L'incidenza del parto pretermine è rimasta stabile negli ultimi trent'anni, arrestandosi tra il 5-10% della totalità dei parti nei Paesi Industrializzati e per il 30% delle nascite nei Paesi Sottosviluppati. Ciò evidenzia come gli sforzi fino ad ora eseguiti per cercare di prevenirlo abbiano minimamente modificato la sua occorrenza (4).

### **Management: schemi terapeutici semplici**

Un corretto management del parto pretermine è un approccio importante per ridurre i rischi ad esso legati. A tal proposito, l'approccio terapeutico per la prevenzione e la cura del parto pretermine è basato sull'impiego di trattamenti non farmacologici e trattamenti farmacologici. I trattamenti non farmacologici, quali il riposo a letto, l'astensione dai rapporti sessuali e l'idratazione, hanno una efficacia non accertata e pertanto non devono essere raccomandati come routine. Per quanto invece riguarda il trattamento farmacologico, esso è basato sull'impiego di diversi agenti tocolitici considerati il pilastro del management farmacologico del travaglio pretermine, con lo scopo di posticipare il parto di almeno 48 ore, periodo necessario per la somministrazione di corticosteroidi, il cui obiettivo è quello di accelerare la maturazione polmonare del feto e quindi di ridurre l'incidenza della sindrome da distress respiratorio fetale, considerata attualmente la causa principale di mortalità e morbilità neonatale (5, 6); infatti il 40-50% dei neonati pretermine prima della 32° settimana di gestazione ne sono affetti. Mentre lo scopo secondario è di ridurre la mortalità e la morbilità peri-

natale legate alla severa prematurità. In epoca gestazionale precoce tra la 22° e 28° settimana di gestazione, posticipare il parto di almeno un giorno determina un aumento della sopravvivenza neonatale del 3%.

Per quanto riguarda la scelta del farmaco, non c'è una chiara dimostrazione di quale sia il tocolitico di prima linea, in quanto quasi tutti sono gravati da effetti collaterali materno-fetali e neonatali e pertanto la scelta deve essere individualizzata, basata sulle condizioni materne, l'età gestazionale, e i potenziali rischi connessi con l'utilizzo di vari presidi farmacologici disponibili. Infatti, i dati riportati dalle Linee Guida Internazionali proposte da Di Renzo nel 2006 (7), raccomandano la valutazione di controindicazioni rilevanti, distinte in assolute e relative nel management del parto pretermine. Le controindicazioni assolute sono quelle in cui il prolungamento della gravidanza sia controindicato in presenza, ad esempio, di infezioni intrauterine clinicamente evidenti, presenza di malformazioni congenite fetali, proteinuria fulminante dovuta a preeclampsia, grave difetto di crescita fetale, grave sanguinamento indipendentemente dalla causa, morte fetale. Mentre le controindicazioni relative sono quelle per le quali si può tentare un trattamento tocolitico qualora i rischi di una nascita pretermine e la morbosità e la mortalità ad essa associate siano alti e sia necessario un monitoraggio materno-fetale intensivo. Tra queste controindicazioni vi sono per esempio: rottura delle membrane, ritardo di crescita intrauterino, diabete insulino-dipendente, gravidanze multiple, ritmo cardiaco fetale non rassicurante diagnosticato mediante cardiocografia e emorragia antepartum. I tocolitici non dovrebbero essere utilizzati se vi è una significativa emorragia antepartum, mentre in presenza di un moderato sanguinamento dovuto alla presenza di placenta previa, è raccomandabile l'uso dei tocolitici in quanto possono bloccare le contrazioni uterine; in presenza di rottura delle membrane i tocolitici sono raramente indicati dopo la 36° settimana di gestazione; in presenza di un ritmo cardiaco fetale non rassicurante in associazione con una significativa emorragia o con segni di infezioni feto-materne si sconsiglia il loro uso; si raccomanda l'esecuzione di un monitoraggio in presenza di diabete insulino-dipendente in quanto sia i tocolitici che i glucocorticoidi possono influenzare l'esito dei controlli diabetici, mentre si raccomanda l'uso dell'atosiban; l'uso dei beta-mimetici è controindicato in caso di gravidanze multiple, in quanto questi farmaci aumentano sia i livelli di aldosterone, i quali sono aumentati nel corso di gravidanze multiple a causa di una espansione del volume plasmatico materno rispetto ai valori riscontrati nel corso di gravidanze singole, che i livelli di renina, aumentando il rischio di edema polmonare; nelle gravidanze multiple è controindicato anche l'uso dei calcio-antagonisti in quanto potenziano gli effetti negativi sul bilancio materno cardiovascolare.

Quindi, prima di decidere di inibire il travaglio pretermine, occorre considerare la gravità dell'eventuale malattia associata e gli agenti tocolitici disponibili.

Attualmente, i tocolitici in uso sono (8):

1. solfato di magnesio;
2. inibitori della sintesi di prostaglandine;
3. calcio-antagonisti;
4. progesterone;
5. beta-mimetici;
6. antagonisti recettoriali dell'ossitocina.

#### *Solfato di magnesio*

Il solfato di magnesio è il tocolitico più utilizzato negli USA, benché sia stato riportato un aumento della mortalità neonatale, ma pochissimo utilizzato in Europa. Il suo effetto tocolitico è legato a diversi meccanismi d'azione. Presenta infatti un'azione di inibizione nervosa centrale interferendo con la liberazione dell'acetilcolina e svolge altresì un ruolo di antagonismo competitivo per il calcio determinando una riduzione dei livelli intracellulari, agendo sull'interazione actina-miosina e quindi sulla contrattilità del muscolo liscio. Inoltre, sopprime anche l'attività contrattile di strisce miometriali isolate *in vitro* in modo dose-dipendente, dimostrando un'azione cellulare diretta (9).

Tale farmaco viene somministrato per via endovenosa alle dosi terapeutiche di 4-6 grammi secondo le Linee Guida dell'*Institute For Clinical Systems Improvement (ICSI)*, seguita da una dose di mantenimento di 1-4 g/ora. Dose superiori (9-13 mg/dl) possono determinare nel neonato alterazione dei riflessi tendinei profondi, fino alla depressione respiratoria (> 14 mg/dl). Nelle gravi-de può provocare effetti avversi quali nausea, cefalea, vertigini, fino a depressione respiratoria e arresto cardiaco nei casi di sovradosaggio. La terapia va continuata per circa 12 ore fino a quando non si ha una riduzione delle contrazioni al di sotto di 4-6 all'ora (9). Poiché il trattamento con magnesio può provocare edema polmonare, è importante un'attenta osservazione dell'apporto e dell'escrezione e, forse, ridurre l'introito totale di liquidi, come per i beta-mimetici, al di sotto di 1.500-2.500 ml al giorno. Si raccomanda un costante controllo dei riflessi tendinei ed un attento monitoraggio dei livelli sierici di magnesio per evitare gli effetti tossici. Nel caso in cui si manifestino effetti tossici da ipermagnesemia, occorre somministrare almeno 10 mg di calcio gluconato (9). Come si può notare la relazione tra la concentrazione sierica di magnesio e il successo della tocolisi non è ancora ben nota. Infatti diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che il solfato di magnesio non riduce né previene il rischio di parto pretermine, anzi aumenta il rischio di mortalità neonatale (10). Le indicazioni riportate nelle linee guida internazionali proposte da Di Renzo nel 2006 sconsigliano l'uso di questo farmaco, in quanto è inefficace nel prevenire il parto pretermine e

il suo uso è associato ad un aumento della mortalità neonatale (7).

#### *Inibitori della sintesi di prostaglandine*

Questa categoria di farmaci agisce indirettamente inibendo la conversione dell'acido arachidonico a prostaglandine, tramite l'inibizione delle ciclossigenasi, o bloccando direttamente l'azione delle prostaglandine sugli organi bersaglio, essendo la sintesi delle prostaglandine uno dei passaggi obbligatori comuni agli eventi che portano allo scatenamento del parto prematuro. Sono state identificate due isoforme di ciclo-ossigenasi: COX-1 che rappresenta l'isoforma costitutiva che contribuisce alla fisiologica produzione delle prostaglandine, e COX-2 che è l'isoforma inducibile, prodotta da processi infiammatori (11). Queste due isoforme sono espresse a livello delle membrane fetali e a livello del miometrio. Recenti studi hanno dimostrato che l'espressione di COX-2 aumenta durante la gravidanza, mentre l'espressione di COX-1 non viene modificata (12). Tali farmaci sono potenti agenti tocolitici che prolungano la gravidanza per circa sette giorni (13); in particolar modo è stato dimostrato che l'effetto tocolitico sia dovuto all'azione degli inibitori dei COX-2, mentre i gravi effetti avversi che ne limitano il loro uso sono dovuti all'inibizione di COX-1. Studi farmacologici hanno dimostrato che il rofecoxib è il più importante inibitore selettivo delle COX-2 con minori effetti avversi fetali (14), anche se attualmente il farmaco più utilizzato è l'indometacina, un inibitore non selettivo delle ciclossigenasi utile anche per la terapia del polidramnios. Tale farmaco viene somministrato con dosi sia di 50 mg o 100 mg per via rettale o con 50 mg per via orale come dose d'attacco, seguita da 25-50 mg per via orale ogni 6 ore in base alla risposta. Uno dei maggiori problemi legati all'inibizione delle prostaglandine è il verificarsi di gravi effetti avversi fetali quali: oligoamnios, emorragia intraventricolare, displasia broncopolmonare, distress respiratorio, ipertensione polmonare primaria, e in particolare la chiusura precoce del dotto arterioso fetale di Botallo. Diversi studi, infatti, suggeriscono di limitare l'uso di tale farmaco entro la 32° settimana di gestazione senza difetto di crescita fetale e con liquido amniotico normale. La durata del trattamento, inoltre non deve superare le 48-72 ore (15); se si prosegue tale trattamento per un tempo superiore si raccomanda la valutazione del volume del liquido amniotico e del dotto arterioso (16).

#### *Calcio-antagonisti*

Questi farmaci sono stati presi in considerazione come agenti tocolitici per l'importante ruolo che il calcio libero citoplasmatico ha nella contrattilità della muscolatura liscia (17). Il loro meccanismo d'azione è duplice, ossia l'inibizione tanto della penetrazione di calcio all'interno delle cellule attraverso i canali voltaggio-dipendenti, quanto l'inibizione della liberazione del cal-

cio dai depositi intracellulari. Come agenti tocolitici sono stati studiati sia la nifedipina che la nicardipina. La somministrazione della nifedipina avviene per via orale, con un dosaggio che può essere modulato in base alla situazione clinica, da un minimo di 30 mg a un massimo di 160 mg al giorno, seguita da una dose di mantenimento di 10-20 mg ogni 4-6 ore. I suoi effetti collaterali sono molteplici (cefalea, ipotensione, fibrillazione atriale materna, bradicardia fetale) ma i più temuti sono rappresentati dall'edema polmonare e dall'infarto miocardio materno e morte fetale improvvisa (17-18). Due recenti review sistematiche sulla nifedipina *versus* beta-mimetici (17-19), hanno messo in evidenza come i calcio-antagonisti abbiano migliore efficacia rispetto ai beta-mimetici nel dilazionare il parto per più di 48 ore ed espongano il feto a minor rischio di sindrome da distress respiratoria e di ospedalizzazione in reparti di terapia intensiva. In Italia, questo farmaco non è stato registrato per il blocco dell'attività contrattile uterina; quindi vi è una prescrizione impropria (*off-label*).

#### Progesterone

Diversi studi in letteratura hanno dimostrato che la somministrazione di progesterone può ridurre significativamente il rischio di parto pretermine con particolare efficacia nelle donne con diagnosi di cervice corta alla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione. A tal proposito l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) riconosce il suo uso per tale scopo (20). Ciò nonostante c'è ancora grande incertezza per quanto riguarda il modo in cui agisce il progesterone, indicazione per il suo uso, il tipo di progesterone ottimale, il modo di somministrazione, la dose ottimale. Sia l'ACOG che la *Society of Obstetricians and Gynecologists* del Canada ammettono la necessità di ulteriori studi. Infatti nell'agosto 2008 sono stati eseguiti più di venti studi per valutarne l'efficacia. In tali studi predominano due tipi di progesterone: il 17-OH idrossiprogesterone caproato e il progesterone micronizzato, presente in commercio sia come capsule orali che vaginali alle dosi di 100-200 mg. L'uso del tipo micronizzato somministrato per via vaginale garantisce una migliore biodisponibilità (*uterine-first-pass-effect*) in quanto non è sottoposta al metabolismo epatico, condizione questa che ha impedito per molto tempo il suo utilizzo nella pratica clinica a causa appunto di una rapida inattivazione epatica, e non determina inoltre effetti collaterali come sonnolenza, stanchezza, cefalea che invece si possono avere con la somministrazione orale (20). Il progesterone esplica il suo effetto tocolitico agendo attraverso i recettori beta-adrenergici causando un aumento dei livelli di AMPc, determinando una desincronizzazione dell'attività contrattile e la comparsa di contrazioni spontanee localizzate, provocando la riduzione dell'incidenza della sindrome da distress respiratoria e altresì una significativa riduzione

dell'enterocolite necrotizzante, emorragia intraventricolare, retinopatia, conferendo così benefici alla mortalità e morbidità neonatale.

#### Beta-mimetici

Nell'ambito degli agenti tocolitici, i beta-mimetici esplicano la loro azione agendo sui recettori  $\beta_2$ -adrenergici dell'utero rilasciando così la muscolatura liscia del miometrio attraverso l'attivazione dell'enzima adenilciclasi che provoca un incremento dell'AMPc intracellulare che come secondo messaggero avvia una serie di reazioni cellulari che portano ad una riduzione dei livelli intracellulari di calcio (21). Questi farmaci, utilizzati soprattutto in passato, oggi non trovano largo impiego nel trattamento del parto pretermine a causa dei numerosi effetti avversi sia materni che fatali. Infatti a causa dell'azione su numerosi organi, la ritodrina, che è il farmaco più utilizzato come tocolitico somministrato alle dosi di 50-100  $\mu\text{g}/\text{min}$  per via endovenosa aumentando la dose di 50  $\mu\text{g}/\text{min}$  ogni 10 minuti fino alla scomparsa delle contrazioni o all'insorgenza degli effetti avversi, utilizzando una dosaggio massimo pari a 350  $\mu\text{g}/\text{min}$ , provoca complicanze soprattutto a livello dell'apparato cardiovascolare materno come ipertensione, tachicardia, aritmia, dolore toracico e nei casi più gravi ischemia cardiaca e edema polmonare (una review sistematica ha riportato un caso di edema polmonare tra 850 pazienti: 1/425 con beta-mimetici *vs* 1/425 trattate con placebo); inoltre oltrepassando facilmente la barriera placentare, può accumularsi nella circolazione fetale provocando spesso tachicardia e altre aritmie fatali. Causa inoltre alterazioni metaboliche, quali ipoglicemia, secondaria all'ipoinsulinemia e aumento dei livelli dell'ormone della crescita per stimolazione del pancreas. Di Renzo nel 2006 (7) ha valutato l'insorgenza di tali effetti avversi mettendo a confronto le pazienti sottoposte a trattamento con beta-mimetici con le pazienti trattate con placebo, ottenendo tali risultati: insorgenza di palpitazioni nel 68% dei casi con Beta-mimetici contro il 5% dei casi con placebo, tremori (39% *vs* 4%), nausea (20% *vs* 12%), cefalea (23% *vs* 6%), dolore toracico (10% *vs* 1%). Le indicazioni riportate nelle linee guida della *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* del 2002 raccomandano un monitoraggio delle pazienti trattate con beta-mimetici per valutare l'insorgenza di effetti avversi comprendendo il monitoraggio dei polsi periferici materni ogni 15 minuti, l'auscultazione del torace ogni 4 ore, il dosaggio dell'urea, elettroliti e ematocrito ogni 24 ore, il dosaggio dei valori della glicemia materna ogni 4 ore (22). A tal proposito non c'è attualmente una evidenza sufficiente a sostenere la terapia profilattica con Beta-Mimetici. Per queste ragioni l'impiego di questi farmaci appare oggi limitato solo in quei casi in cui un prolungamento di circa 48 ore della gravidanza può essere necessario per il completamento della terapia prenatale con corticosteroidi e per

l'eventuale trasferimento del neonato in un centro di terapia neonatale specializzato.

#### *Antagonisti recettoriali dell'ossitocina*

Questa categoria di farmaci è in grado di inibire il duplice effetto dell'ossitocina, ormone rilasciato in maniera pulsatile dall'ipofisi, che agisce con meccanismo diretto stimolando la contrazione del miometrio mediante l'attivazione dei canali del calcio e con un meccanismo indiretto stimolando la produzione di prostaglandine a livello della decidua e delle membrane fetali. Attualmente il farmaco più utilizzato nella pratica clinica è l'atosiban, un analogo di sintesi dell'ossitocina endogena, considerato il farmaco tocolitico di primo livello per il trattamento del parto pretermine, il quale grazie alla sua alta specificità e affinità per i recettori dell'ossitocina, assicura un'azione tocolitica specifica e selettiva, garantendo in termini clinici l'arresto del travaglio attivo (23). In età gestazionali precoci, con o senza la presenza di PROM, l'uso dell'atosiban può prolungare per pochi giorni la gravidanza senza l'insorgenza di significanti effetti avversi. Infatti studi condotti negli anni hanno dimostrato pochi effetti avversi materni rispetto ai beta-mimetici, quali nausea (11% con Atosiban *vs* 5% con placebo), vertigini, mal di testa (5% *vs* 7%), reazioni allergiche, vomito (3% *vs* 4%), dolore toracico (1% *vs* 4%), dispnea (0.4% *vs* 3%); mentre gli effetti a carico del feto non sono significativi. Il dosaggio raccomandato e la scheda di somministrazione prevedono una procedura a tre step: bolo iniziale di 6.75 mg/minuto, seguita da una infusione di 18 mg/ora per 3 ore e di una infusione di 6 mg/ora per un massimo di oltre 45 ore. La durata del trattamento non deve superare le 48 ore e la dose massima raccomandata non deve superare i 330 µg.

Tale protocollo sembra particolarmente efficace nel trattamento della minaccia di parto pretermine prima della 26° settimana di gestazione. Le indicazioni riportate nelle linee guida proposte da Di Renzo nel 2006 (7) raccomandano l'uso dell'atosiban come agente tocolitico di primo livello in quanto può prolungare la gravidanza per circa 7 giorni e il suo uso è associato ad una minore insorgenza di effetti avversi materni o fetali.

#### *Profilassi antibiotica*

Riguardo alla terapia della minaccia di parto pretermine, bisogna fare alcune premesse, tra cui quelle a riguardo del ruolo della terapia antibiotica.

La profilassi antibiotica nel management del parto pretermine ha un ruolo importante, in quanto le infezioni dei genitali sono responsabili di circa il 25-40% dei casi di parto pretermine (24).

Normalmente in età fertile la vagina sviluppa il suo ecosistema, il quale impedisce il propagarsi di varie contaminazioni provenienti dal retto e dall'uretra, facendo in modo che i diversi microrganismi che la colonizzano

si trovino in un costante equilibrio dinamico con il sistema immunitario. In gravidanza tale equilibrio viene meno e si ha il quadro della vaginosi batterica. Ridul et al. hanno osservato una associazione tra vaginosi batterica e parto pretermine quando la colonizzazione fosse già presente tra la 16° e 20° settimana di gravidanza (25). La vaginosi batterica è una sindrome polimicrobica caratterizzata dall'abnorme proliferazione di agenti anaerobi e facoltativi di norma presenti in vagina a concentrazioni basse, dalla marcata riduzione o completa assenza dei lattobacilli  $H_2O_2$  acidofili, produttori di acido lattico e perossido di idrogeno, che contribuiscono a mantenere basso il PH vaginale, difendendo l'ecosistema vaginale da germi invasori, dall'aumentata concentrazione di fattori di virulenza batterica, come sialidasi, che agendo sul muco cervicale faciliterebbe l'ascesa di microrganismi patologici (26). A tal proposito, studi randomizzati eseguiti in donne con membrane integre hanno dimostrato un prolungamento della gravidanza di circa sette giorni dopo profilassi antibiotica (27), sebbene altri studi non abbiano invece dimostrato né un prolungamento, né un miglioramento dell'outcome neonatale in seguito a tale profilassi, comparando tali risultati con quelli ottenuti mediante terapia con placebo (28). Tuttavia le attuali linee guida della *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* e della *U.S Preventive Service Task Force* raccomandano la profilassi antibiotica in corso di parto pretermine per prematura rottura delle membrane, al fine di migliorare gli esiti materni e neonatali in accordo con i dati presentati dal *Maternal-Fetal Medicine Units Network*: la somministrazione per via orale di una dose di eritromicina, considerato il farmaco di prima scelta, da 250 µg per almeno 10 giorni dalla diagnosi di PROM oppure la somministrazione di eritromicina in combinazione con la glandamicina o con la gentamicina sembra ridurre in maniera significativa il rischio di corioamniosite nella gravida e di infezioni nel neonato. Sconsigliato è invece l'uso di amioxicillina-acido clavulonico in quanto non solo non comporta una riduzione della mortalità neonatale ma aumenta di 2.5 volte l'incidenza di enterocolite necrotizzante (linee guida della *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, novembre 2006). Si raccomanda la profilassi antibiotica nei confronti dell'infezione neonatale da streptococco beta-emolitico di gruppo B, utilizzando penicilline per via endovenosa, o in pazienti allergiche si raccomanda una combinazione di eritromicina e clindamicina o clindamicina (linee guida ICSI, 2007).

### **Management: schemi terapeutici combinati**

Nel valutare l'efficacia della terapia tocolitica sono stati eseguiti nel corso degli anni studi il cui obiettivo è sta-

to quello di esaminare sia l'efficacia di tali farmaci tocolitici somministrati singolarmente, sia la loro efficacia se somministrati mediante schemi terapeutici combinati.

In uno studio eseguito in Svezia presso il *Perinatal Centre Lund University Hospital*, nel marzo del 2005 (29), sono state esaminate 25 gestanti con minaccia di parto pretermine alla 23°+5 settimana di gestazione, di cui 13 gestanti presentavano membrane integre e 12 pazienti presentavano invece rottura prematura delle membrane. Tale pazienti sono state sottoposte a un trattamento combinato con diversi farmaci tocolitici. Il primo farmaco utilizzato fu l'atosiban, somministrato insieme alla terbutalina, un beta-mimetico, alle dosi di 0.25 mg per 6 volte al giorno per via intramuscolare e 200 mg 1 o 2 volte al giorno per una settimana per via orale di sulindac, un inibitore della sintesi delle prostaglandine la cui azione è simile a quella dell'indometacina. In aggiunta a tali farmaci è stata inoltre eseguita una profilassi antibiotica per tre giorni.

Da questo studio è emerso come mediante il suddetto schema terapeutico si possa avere un prolungamento della gravidanza di alcuni giorni consentendo la somministrazione di corticosteroidi, anche se non si sono riscontrati rilevanti benefici, né materni né fetali. Si è avuto un caso di morte post-partum per l'insorgenza di complicanze ostetriche e nei 12 casi con rottura prematura delle membrane 2 casi di morte post-partum per l'insorgenza di sepsi.

Doret et al. eseguirono nel 2002 (30) uno studio il cui obiettivo era quello di confrontare gli effetti tocolitici ottenuti con la somministrazione del rofecoxib, uno specifico inibitore delle ciclo-ossigenasi-2, con quelli indotti dall'indometacina, ritodrina, nicardipina e atosiban. Tale studio fu effettuato *in vitro* prendendo in considerazione 112 topi al 18° giorno di gravidanza.

Nella prima fase di tale studio 14 porzioni di miometrio dei topi furono incubate con una concentrazione molare di rofecoxib da  $10(-10)$  a  $10(-7)$  M. In questo caso si dimostrò come il rofecoxib fosse in grado di inibire il 95-100% dell'attività contrattile ad una concentrazione di  $1.6 \times 10(-7)$  M e che tale attività contrattile ricompariva quando tale somministrazione veniva sospesa.

Nella seconda fase si confrontò *in vitro* l'effetto rilassante del rofecoxib con quello ottenuto in seguito alla somministrazione di indometacina, ritodrina, nicardipina e atosiban. In seguito a tali somministrazioni si ottenne una riduzione dell'attività contrattile del 95-100% con una differenza però delle loro concentrazioni, in quanto la concentrazione del rofecoxib somministrato era minore rispetto a quella degli agenti tocolitici; pertanto, anche in questo caso, il rofecoxib risultò essere il più potente agente tocolitico.

Per ultimo, porzioni del miometrio furono incuba-

te con tre tipi di combinazioni: rofecoxib-ritodrina, rofecoxib-nicardipina, e rofecoxib-atosiban. Da tali combinazioni si notò come quella tra rofecoxib e ritodrina fosse in grado di indurre una inibizione sinergica per l'attività contrattile del miometrio con una scarsa insorgenza sia di effetti avversi materni, essenzialmente indotti dalla ritodrina, sia di effetti avversi fetali, essenzialmente indotti dal rofecoxib. Per quanto invece riguarda l'associazione tra rofecoxib e nicardipina e tra rofecoxib e atosiban, queste mostrarono solo un effetto additivo. Katz et al., (31) studiarono *in vivo* gli effetti indotti dalla combinazione tra ritodrina e indometacina, rilevando un miglior effetto tocolitico ottenuto da tale combinazione, rispetto a quello ottenuto con la sola somministrazione di ritodrina senza l'insorgenza di gravi effetti avversi fetali.

Doret et al. nel 2003 (32), eseguirono un altro studio il cui obiettivo era quello di confrontare gli effetti tocolitici ottenuti con la somministrazione di tre agenti tocolitici: ritodrina, nicardipina e atosiban. Tale studio fu eseguito *in vitro* prendendo in esame 25 topi al 18° giorno di gravidanza. Lo studio fu eseguito incubando porzioni miometriali di topi con tre tipi di combinazioni: ritodrina-nicardipina, ritodrina-atosiban, nicardipina-atosiban. L'attività contrattile basale fu calcolata come l'attività uterina ottenuta per 10 minuti. I cambiamenti di tale attività basale dopo somministrazione di tali farmaci furono espressi in percentuale. Inoltre, come per il precedente studio di Doret (2002), per stabilire l'effetto rilassante di ciascuna combinazione, l'interazione farmacologica fu definita come additiva, sinergica o antagonista. L'effetto è definito additivo quando non vi sono significative differenze tra la percentuale dell'inibizione dell'attività contrattile ottenuta e quella basale che risultò essere pari al 75%, calcolata quest'ultima prendendo in esame una EC50 di ciascun farmaco. Quando invece la percentuale dell'inibizione dell'attività contrattile risultò essere significativamente maggiore o minore rispetto a quella basale, l'effetto viene definito, rispettivamente, sinergico o antagonista.

Da tale studio emerse che l'effetto indotto dalla somministrazione di nicardipina-ritodrina fosse solo additivo in quanto si osservò una inibizione dell'attività contrattile di 78.55%, non molto diversa da quella basale di 75%; analoghi risultati si ottennero in seguito alla somministrazione di nicardipina-atosiban (78.94% *vs* 75%). Al contrario, si notò che la combinazione tra ritodrina-atosiban era in grado di indurre un effetto tocolitico sinergico, in quanto si osservò una inibizione dell'attività contrattile pari a 88.9% *vs* 75%. Questo effetto sinergico dipende dal coinvolgimento di due importanti meccanismi d'azione dei tocolitici. Infatti, la combinazione tra ritodrina e atosiban è la sola combinazione in cui un farmaco agisce stimolando l'azione rilassante indotta dall'AMPc, mentre l'altro previene il rilascio di calcio dai depositi intracellulari e il suo afflusso attraverso le

membrane plasmatiche. Il coinvolgimento di meccanismi d'azione indipendenti spiega altresì l'azione sinergica svolta dalla somministrazione combinata di rofecoxib-ritodrina di cui si è parlato precedentemente (30).

L'effetto sinergico di ritodrina e atosiban potrebbe indurre un aumento degli effetti avversi materni e fetali. Infatti il trattamento con beta-mimetici è associato ad un incremento di effetti avversi in circa l'80% di tutte le pazienti, come tachicardia fetale e materna, nausea, palpitazione, tremori, edema polmonare, aritmie, ischemia miocardica. Per tali motivi, essendo tali effetti avversi dose-dipendenti, si consiglia di somministrare la ritodrina a un massimo di 350 µg/ora. Tale combinazione permette l'uso di una ulteriore minore concentrazione di ritodrina consentendo una ulteriore riduzione di tali complicanze. D'altra parte, un altro beneficio che si ottiene da tale combinazione è la riduzione dell'elevato costo dell'atosiban.

Si deve considerare che gli effetti avversi comuni a entrambi i farmaci possano essere incrementati da tale combinazione. Infatti, l'atosiban non è solamente un antagonista recettoriale dell'ossitocina, in quanto ha anche una elevata affinità per il recettore della vasopressina V1a con il quale è coinvolto nella regolazione del tono vasomotore. Perciò, la vasodilatazione indotta dalla ritodrina potrebbe in questo caso essere aumentata. Comunque, tale combinazione non comporta l'aumento di effetti avversi come dimostrato in due studi: Chou nel 1995 (33) dimostrò che la modulazione dell'azione antidiuretica della vasopressina è mediata dal recettore V2; Windle nel 1997 (34) dimostrò che l'atosiban non influisce sulle proprietà antidiuretiche della vasopressina.

Kantas et al. nel 2002 (35) eseguirono un altro studio il cui obiettivo era quello di valutare *in vitro* gli effetti indotti dal solfato di magnesio, dalla isradipina, la cui azione è quella di bloccare i canali del calcio voltaggio-dipendenti impedendo l'ingresso del calcio all'interno delle cellule, e dalla ritodrina sull'attività contrattile prendendo in considerazione questa volta tre porzioni miometriali sia di topi al 19°-21° giorno di gestazione, sia di porzioni del miometrio del segmento uterino inferiore di origine umana testando ciascun farmaco su ogni materiale utilizzato ottenendo risultati simili. Tale studio fu diviso in tre parti in cui si valutò l'efficacia della ritodrina somministrata ad una concentrazione di 10(-8) / 10(-4) M, del solfato di magnesio somministrato ad una concentrazione di 10(-7) / 10(-4) M e infine della isradipina ad una concentrazione di 10(-7) / 10(-4) M rispettivamente. I parametri utilizzati per valutare il loro effetto furono i cambiamenti ottenuti, in seguito alla loro somministrazione, dell'ampiezza e della frequenza, espressa in percentuale, dell'attività contrattile miometriale. La ritodrina inibì sia l'ampiezza che la frequenza delle contrazioni spontanee e tale inibizione iniziò ad una concentrazione di 10(-7) M; tale effetto inibitorio ad una

concentrazione di 10(-4) M fu limitato dall'insorgenza di tachiflassi con la ricomparsa delle contrazioni; il solfato di magnesio invece non modificò l'ampiezza delle contrazioni in quanto si notò solo una inibizione della frequenza ad una concentrazione di 10(-7) M; mentre l'isradipina inibì sia l'ampiezza che la frequenza come anche dimostrato in altri studi eseguiti precedentemente (36); l'ampiezza fu soppressa significativamente con una concentrazione tra 10(-6) / 10(-4) M, mentre la frequenza fu soppressa significativamente ad una concentrazione di 10(-5) / 10(-4) M. Dopo tali somministrazioni si notò che dopo la loro soppressione si verificò nuovamente una attività contrattile.

L'obiettivo del trattamento tocolitico è di inibire sia la frequenza che l'ampiezza delle contrazioni uterine, in quanto l'aumento della frequenza è un importante fattore che comporta l'insorgenza del parto pretermine; pertanto è più importante inibire la frequenza piuttosto che l'ampiezza. Dai dati ottenuti dal presente studio e da altri studi randomizzati si evince che l'uso del solfato di magnesio è indicato come possibile alternativa agli agenti tocolitici di prima linea e si può giustificare la sua scelta al posto della ritodrina a causa dei suoi minori effetti avversi fetali e materni. Mentre per quanto riguarda l'uso della ritodrina può essere limitato a causa dei suoi severi effetti avversi e dall'insorgenza di tachiflassi; mentre la isradipina, inibendo rapidamente sia l'ampiezza che la frequenza, potrebbe essere una alternativa terapeutica in situazioni dove l'inibizione dell'attività contrattile non viene controllata come si desidera.

Hacivelioglu et al. nel 2007 (37) valutarono i cambiamenti sia dell'ampiezza che della frequenza delle contrazioni in seguito alla somministrazione singola di ritodrina o solfato di magnesio sia in seguito alla somministrazione combinata. Anche questo studio fu eseguito *in vitro* su 13 topi suddivisi in tre gruppi di studio, ai quali furono somministrati ritodrina ad una concentrazione di 10(-8) / 10(-6) M, solfato di magnesio ad una concentrazione di 10(-4) M, prima singolarmente e poi in combinazione. Le variazioni dei due parametri vennero calcolate in percentuale approssimativamente ad intervalli di dieci minuti dopo la somministrazione dei farmaci. La somministrazione del solfato di magnesio non indusse alcun cambiamento significativo né dell'ampiezza né della frequenza delle contrazioni; mentre la somministrazione di ritodrina ad una concentrazione di 10(-4) M provocò una significativa diminuzione dell'ampiezza e una diminuzione della frequenza valutata per ogni concentrazione. Per quanto riguarda invece i risultati ottenuti in seguito alla somministrazione combinata, si osservò una significativa riduzione dell'ampiezza ad una concentrazione di 10(-8) / 10(-6) M, senza però ottenere una significativa riduzione della frequenza. Da quanto osservato, gli Autori dedussero che l'effetto tocolitico della ritodrina fosse superiore rispetto a quello

ottenuto con l'uso del solfato di magnesio.

Nel corso degli anni sono stati eseguiti diversi studi per valutare l'efficacia del progesterone nel prevenire e trattare il parto pretermine, anche se i loro risultati sono stati contrastanti (38).

Recentemente Da Fonseca et al. nel 2003 (39) hanno messo in evidenza l'effetto promettente del progesterone nel prevenire il parto pretermine in pazienti con una storia di precedenti casi di parto prematuro, anomalie uterine e incompetenza cervicale. In tale studio, tuttavia, non emerse se tale riduzione fosse determinata dall'azione del solo progesterone o dall'azione del progesterone somministrato in concomitanza con i beta-mimetici, anch'essi utilizzati in tale studio. Successivamente Chanrachakul et al. nel 2005 (40) eseguirono uno studio il cui obiettivo era quello di valutare l'azione del progesterone sull'effetto rilassante indotto dalla ritodrina sulla contrattilità miometriale stimolata dall'ossitocina ad una concentrazione di  $10(-9)$  mol/l, prendendo in considerazione porzioni miometriali di donne tra la 37°-42° settimana di gravidanza. Tali pazienti furono divise in due gruppi. Al primo gruppo fu somministrato solo progesterone ad una concentrazione da  $10(-11)$  a  $10(-5)$  mol/l ad intervalli di 20 minuti. Nel secondo gruppo le pazienti furono inizialmente pretrattate con progesterone ad una concentrazione di  $10(-8)$  mol/l per una ora e poi furono trattate con ritodrina somministrata ad una concentrazione da  $10(-9)$  a  $10(-3)$  mol/l con intervalli di 20 minuti. Dopo tali somministrazioni furono misurate e analizzate l'attività contrattile basale e la frequenza delle contrazioni.

I risultati ottenuti dagli effetti indotti dal solo progesterone dimostrarono che l'effetto rilassante del progesterone è mediato principalmente da una riduzione dell'ampiezza delle contrazioni che risulta essere dose-dipendente, piuttosto che da una riduzione della frequenza o della durata delle contrazioni. La concentrazione di progesterone richiesta per ottenere almeno il 50% della massima risposta ( $Ec_{50}$ ) è di  $3.9 \times 10(-6)$  mol/l. Mentre i risultati ottenuti esaminando il secondo gruppo dimostrarono come la somministrazione della ritodrina fosse in grado di provocare un effetto rilassante dose-dipendente sulla contrazione miometriale indotta dall'ossitocina ad una concentrazione di  $1.52 \times 10(-7)$  mol/l ed emerse inoltre che la somministrazione di progesterone fosse in grado di aumentare ulteriormente il suo effetto rilassante. Si notò che la concentrazione di ritodrina richiesta per ottenere almeno il 50% della massima risposta ( $Ec_{50}$ ) era significativamente differente in presenza o assenza di  $10(-8)$  mol/l di progesterone ( $5.7 \times 10(-9)$  e  $1.52 \times 10(-7)$  mol/l). Questo effetto del progesterone sull'attività della ritodrina fu associato ad una significativa riduzione sia dell'ampiezza che della frequenza delle contrazioni. Comunque non sono emerse significative differenze nella inibizione delle contrazioni ottenuta da tale

somministrazione combinata, anche se questi risultati suggeriscono che il progesterone può essere efficace per la prevenzione del parto pretermine aumentando l'effetto tocolitico della ritodrina in una popolazione a basso rischio. La relazione osservata è dovuta all'azione del progesterone sui recettori  $\beta_2$ -adrenergici, che agiscono come i beta-mimetici attraverso questi recettori, causando un aumento dei livelli di AMPc e determinando una desincronizzazione dell'attività contrattile.

L'efficacia della terapia tocolitica combinata è stata valutata anche in un studio che abbiamo eseguito nel 2009 presso il Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericoltura del Policlinico Umberto I di Roma. Tale studio è stato eseguito su 127 gravide sottoposte sia a trattamento tocolitico semplice che combinato. Delle 127 pazienti, quattro sono state trattate con nifedipina e progesterone ottenendo un prolungamento della gravidanza per circa 15 giorni; nove pazienti sono state trattate con atosiban e nifedipina ottenendo un prolungamento di circa 13.77 giorni; una paziente con atosiban, progesterone e nifedipina con prolungamento della gravidanza di circa 9 giorni; una paziente con atosiban, progesterone, beta-mimetici, solfato di magnesio con prolungamento di circa 9 giorni; due pazienti con nifedipina e beta-mimetici con prolungamento di circa 4 giorni e infine una paziente con nifedipina, atosiban e beta-mimetici con prolungamento di 4 giorni. Appare evidente dai dati in nostro possesso come ci sia un netto vantaggio utilizzando la terapia combinata rispetto a quella semplice; infatti due pazienti sono state trattate con solo progesterone garantendo un prolungamento della gravidanza di circa 7 giorni; tredici pazienti con atosiban con prolungamento di circa 6.85 giorni; 89 pazienti con nifedipina con prolungamento della gravidanza di circa 5.46 giorni, tre pazienti con beta-mimetici con prolungamento di circa 3.66 giorni e infine due pazienti con solfato di magnesio con prolungamento di circa 2 giorni.

Un ulteriore progresso della terapia verrà probabilmente dall'utilizzazione clinica del BRL 37344, sostanza che agisce sui recettori  $\beta_3$ -adrenergici da poco individuati esercitando in vitro, analogamente alla ritodrina, una inibizione delle contrazioni uterine (41). A tal proposito sono stati effettuati diversi studi per valutare se la modulazione uterina dei recettori  $\beta_3$ -adrenergici possa costituire un nuovo approccio scientifico per la tocolisi, con la possibilità di una riduzione degli effetti avversi cardiovascolari rispetto alla modulazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici, che come sappiamo sono gli agenti tocolitici comunemente utilizzati anche se i loro benefici sono appunto limitati dall'insorgenza di significativi effetti avversi cardiovascolari.

I recettori  $\beta$ -adrenergici inizialmente furono classificati in due sottotipi,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ -adrenergici. Recentemente,

diversi studi hanno messo in evidenza l'esistenza in diversi tessuti dei recettori  $\beta_3$ -adrenergici. Denedy et al., nel 2002 (42) eseguirono uno studio il cui primo obiettivo era quello di valutare la selettività funzionale del BRL 37344 verso i propri recettori nel miometrio di donne in gravidanza e di confrontare tali risultati con la selettività funzionale osservata per la ritodrina, un  $\beta_2$ -adrenergico. Il secondo obiettivo era quello di confrontare gli effetti vasodilatatori dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici con quelli dei recettori  $\beta_3$ -adrenergici ottenuti *in vitro* esaminando il tono dell'arteria ombelicale. Tale studio fu eseguito prendendo in considerazione porzioni del tessuto miometriale di donne in gravidanza tra la 37° e la 42° settimana di gestazione e porzioni dell'arteria ombelicale. L'azione antagonista sia del BRL 37344 che della ritodrina fu diagnosticata utilizzando diversi antagonisti come: butoxamina, un antagonista selettivo per  $\beta_2$ -adrenergici ad una concentrazione di 1  $\mu\text{mol/l}$ , propranololo, un  $\beta_1$ - $\beta_2$  antagonista ad una concentrazione di 1  $\mu\text{mol/l}$  e bupranololo, un  $\beta_1$ - $\beta_2$ - $\beta_3$  antagonista ad una concentrazione di 1  $\mu\text{mol/l}$ . I risultati ottenuti dimostrarono un antagonismo degli effetti rilassanti del BRL 37344 sul tessuto miometriale mediato dal bupranololo. Infatti si ottenne una variazione significativa dell'azione inibitoria del BRL 37344 in assenza (65.92% +/- 6.25%) o in presenza (25.75% +/- 7.6%) del bupranololo. Mentre la preincubazione del miometrio sia con il propranololo che con la butoxamina non modificò in maniera significativa la sua azione inibitoria. Al contrario, nei tessuti trattati con ritodrina, la preincubazione con i tre tipi di antagonisti evidenziò differenze significative della sua azione inibitoria. Per quanto riguarda il secondo obiettivo, nonostante entrambe le sostanze siano in grado di esercitare un effetto vasodilatatore a livello dell'arteria ombelicale, si è dimostrato che la ritodrina esercita un effetto vasodilatatore molto più potente rispetto a quello esercitato dal BRL 37344. *Concludendo, da tale studio è emerso che gli effetti rilassanti del BRL 37344 sono mediati esclusivamente dagli agonisti  $\beta_3$ -adrenergici, al contrario di quanto accade per la ritodrina, la quale esercita il suo effetto rilassante sugli agonisti  $\beta_1$ - $\beta_2$ - $\beta_3$  adrenergici.*

Il fisiologico ruolo dei  $\beta_3$ -adrenergici nel tessuto miometriale umano è ancora sconosciuto, anche se è ben noto come queste sostanze siano in grado di mantenere la quiescenza uterina durante la gravidanza. *Inoltre, la riduzione degli effetti sistemici vascolari osservati con il BRL 37344 suggeriscono che la modulazione dei  $\beta_3$ -adrenergici possa costituire un nuovo approccio scientifico per la tocolisi con minori effetti avversi cardiovascolari rispetto a quelli osservati con l'uso della ritodrina, costituendo infatti il maggior limite del suo utilizzo nella pratica clinica.*

Successivamente, nel 2005, Yurtcu et al. (43) eseguirono un altro studio *in vitro* dove si mise in evidenza, come nel precedente studio, l'importanza e l'effica-

cia del BRL 37344 nel management del parto pretermine. L'obiettivo di tale studio fu quello di confrontare gli effetti sull'attività contrattile sia del BRL 37344 che del formoterolo (potente agonista  $\beta_2$ -adrenergico utilizzato per il trattamento dell'asma bronchiale). Tale studio fu eseguito prendendo in considerazione porzioni del tessuto miometriale di 12 topi al 19°-21° giorno di gravidanza, la cui attività contrattile fu stimolata mediante somministrazione di 10 mU/ml di ossitocina per un periodo di 30 minuti fino alla comparsa di regolari contrazioni miometriali. Successivamente, furono somministrate 10(-12) / 10(-8) M di formoterolo e 10(-11) / 10(-5) M di BRL 37344. Dai risultati ottenuti si notò che sia il formoterolo che il BRL 37344 inibiscono l'ampiezza delle contrazioni uterine ritmiche indotte dall'ossitocina. L'inibizione di tale ampiezza con formoterolo raggiunse un certo significato statistico a partire da una concentrazione pari a 10(-10) M e la massima inibizione raggiunta ( $E_{\text{max}}$ ) fu del 100%. Invece per quanto riguarda il BRL 37344, l'inibizione dell'ampiezza raggiunse un significato statistico a partire da una concentrazione di 10(-10) M; però in tal caso la massima inibizione fu del 70.6%. Pertanto si notò che l'efficacia del formoterolo è significativamente più alta rispetto a quella del BRL 37344.

In tale studio si valutò anche l'antagonismo dei loro effetti rilassanti utilizzando diverse sostanze. I tessuti in esame furono esposti a diverse sostanze antagoniste come metaprololo, ICI 118.551 e SR 59230A (antagonisti  $\beta_1$ - $\beta_2$ - $\beta_3$ -adrenergici ad una concentrazione di 10(-6) M rispettivamente) per un periodo di 15 minuti. Si notò per il formoterolo una significativa differenza tra i valori di  $E_{\text{max}}$  in assenza (100%) e in presenza (48.2% +/- 4.6%) di ICI 118.55, al contrario invece per quanto accade per  $E_{\text{max}}$  ottenuta in seguito a preincubazione con metaprololo o SR 59230A. Per quanto riguarda invece la valutazione dell' $E_{\text{max}}$  da parte del BRL 37344 si notò una sua significativa differenza in assenza (70.6% +/- 2.40%) e in presenza (32.65% +/- 0.12%) di SR 59230A, senza aver invece alcuna differenza con l'incubazione di metaprololo o ICI 118.55.

Da tale studio emerse che sia il formoterolo che il BRL 37344 sono potenti agenti tocolitici che causano *in vitro* inibizione delle contrazioni miometriali anche se l'efficacia del formoterolo è significativamente più alta rispetto a quella indotta dal BRL 37344 ( $E_{\text{max}}$  100% vs 70.6%) a tal punto da considerare il formoterolo un farmaco di successo nell'applicazione clinica per l'inibizione di contrazioni miometriali rispetto al BRL 37344, non essendoci tuttavia una grande differenza tra la potenza sia dei  $\beta_2$  che dei  $\beta_3$ -agonisti. Per valutare l'importanza del formoterolo sono stati eseguiti altri studi. Shinkai et al. nel 2000 (44), eseguirono uno studio su topi per confrontare l'efficacia del formoterolo con quella della ritodrina, dove si dimostrò la capacità di tali farmaci nel-

l'inibire sia la frequenza che l'ampiezza delle contrazioni miometriali ad una concentrazione di  $3.8 \times 10^{-10}$  e  $4.7 \times 10^{-7}$  M, notando però una differenza, in quanto l'inibizione indotta con il formoterolo continuò per circa 60 minuti, mentre quella indotta con la ritodrina per circa 15 minuti. Anche in tale studio emerse l'importanza e l'efficacia del formoterolo nel trattamento del parto pretermine. Nonostante questa efficacia, il formoterolo ancora oggi non è utilizzato come farmaco di routine per il management del parto pretermine. Questo potrebbe essere dovuto all'insorgenza di diversi effetti avversi comuni a tutti i beta-mimetici. Ai dosaggi terapeutici abituali, la terapia con  $\beta_2$ -agonisti causa reazioni sistemiche negative, come la stimolazione cardiovascolare (tachicardia, extrasistoli), tremori muscolari, ipopotassiemia. La stimolazione cardiovascolare è legata in parte alla stimolazione diretta dei  $\beta$ -recettori cardiaci e in parte ad un'attivazione simpatica riflessa dovuta alla vasodilatazione sistemica conseguente alla stimolazione dei  $\beta_2$ -recettori vascolari. I tremori muscolari rappresentano la reazione più comune e sono conseguenza della stimolazione dei  $\beta_2$ -recettori a livello della muscolatura scheletrica. L'ipopotassiemia legata all'iperinsulinismo, ma soprattutto all'attivazione delle Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi annesse alle varie membrane cellulari contenenti  $\beta_2$ -recettori, è sicuramente la reazione endocrino-metabolica di maggior rilievo. È una reazione di cui bisogna tener conto, specie quando si impiegano contemporaneamente altri farmaci ipokaliemizzanti, in quanto l'ipopotassiemia costituisce un fattore di rischio primario per l'insorgenza di gravi aritmie. Altri effetti avversi sono: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, dispnea, tosse, prurito, nausea, vomito, acidosi metabolica, ipotensione, cefalea. Si deve porre particolare cautela nelle pazienti che presentino in concomitanza diverse condizioni patologiche: cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, ipertensione grave, aritmie, scompenso cardiaco, diabete mellito.

I risultati ottenuti da tali studi ci suggeriscono

come l'impiego del BRL 37344 può avere importanti implicazioni farmaceutiche future nel management del parto pretermine essendo, come i  $\beta_2$ -agonisti, presente oltre che nel tessuto miometriale di donne non in gravidanza anche in quello di donne gravide, dove sono maggiormente espressi rispetto ai  $\beta_2$ -agonisti e la loro espressione è regolata durante la gravidanza, soprattutto verso la fine, al contrario dei  $\beta_2$ -agonisti i quali rimangono relativamente costanti o diminuiscono di numero e funzionalità verso la fine della gravidanza. Pertanto tutti questi dati suggeriscono un ruolo predominante dei  $\beta_3$ -adrenergici con importanti conseguenze nel trattamento del parto pretermine.

## Conclusioni

Nel proporre uno schema terapeutico per la terapia della minaccia di parto pretermine si dovranno valutare i costi e i benefici di ogni singolo farmaco. Tutti i farmaci presi in considerazione presentano degli effetti collaterali che ne consigliano l'utilizzazione al minor dosaggio possibile; anche per l'atosiban gli effetti collaterali riportati non sono di primaria importanza ma il suo utilizzo è ipotizzato nel periodo compreso tra la 24°-33° settimana di gravidanza e non è limitato alla PROM. Altra osservazione molto importante è quella di valutare l'interazione tra questi farmaci e gli antibiotici da prescrivere in caso di PROM.

Nella patologia ostetrica a rischio un ulteriore fattore limitante la scelta dei farmaci è quello dei fenomeni avversi che possono aversi nelle eventuali situazioni come ad esempio: diabete gravidico, ipertensione gravidica, cardiopatia ecc.

La formulazione di tali schemi terapeutici non è pleonastica, possiamo trovarci a dover trattare gravide a basse settimane e quindi per lunghi periodi, e più è lungo il periodo di trattamento e più è facile che si manifestino complicazioni.

## Bibliografia

1. GUIDELINES N.I.C.E. *Perinatal mortality surveillance, England, Wales, and Northern Ireland*, CEMACH, Giugno 2008.
2. *The Victorian infant collaborative study group, outcome at 2 years of children 23-27 week's gestation born in Victoria in 1991-1992*, J. Paed. Child Health; 161-165, 1997.
3. OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS. *Mortality statistics: childhood, infant and perinatal. Review of registral general of deaths in England and Wales*; 2003. London 2005.
4. IAMS JD, GOLDENBERG RL, MOAWAD A, THOM E, MEIS PJ ET AL. *The Preterm Prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network*. Am J Obstet Gynecol. May 1998; 178 (5): 1035-40.
5. CROWLEY P. *Antenatal corticosteroids therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994*. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 332.
6. CROWLEY P. *Prophylactic corticosteroids for preterm birth*. Cochrane Review, The Cochrane Library, issue 1, 2003. oxford: Update software.
7. DI RENZO CG, ROURA LC AND THE EUROPEAN ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE-STUDY GROUP ON "PRETERM BIRTH". *International guidelines. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor*. J. Perinat. Med. 2006; 34: 359-366.
8. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Clinical Green Top Guidelines*. Tocolitic drugs

- for women in preterm labour. October 2002.
9. MAKRIDES M, CROWTHER CA. *Magnesium supplementation in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev 2001, 4: CDOO0937.
  10. CROWTHER CA. Cochrane Database Syst Rev 2002.
  11. LIPSKY PE, BROOKS P, CROFFORD LJ, ET AL. *Unresolved issues in the role of cyclo-oxygenase-2 in normal physiologic processes and disease*. Arch Intern Med 2002; 160: 913-920.
  12. JAWDY RJ, SLATER DM, DENNES WJ, SULLIVAN MH, BENNETT PR. *The roles of the cyclo-oxygenases types one and two in prostaglandin synthesis in human fetal membranes at term*. Placenta 2002; 21: 54-57.
  13. MACONES GA, MARDER SJ, CLOTHIER B, STAMILIO DM. *The controversy surrounding indometacin for tocolysis*. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 264-272.
  14. CHAU CC, BOYCE S, BRIDEAN C, ET AL. *Rofecoxib : a potent active cyclo-oxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and Biochemical profiles*. Eur J Pharmacol Exp Ther 1999; 290: 551-560.
  15. EVIDENCE REPORT/TECHNOLOGY ASSESSMENT NO 18. *Management of preterm labour*. AHRQ Publication No 01-E021, October 2000.
  16. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS AND AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Guidelines for Prenatal Care, 5<sup>th</sup> ed, Washington, DC; American Academy of pediatrics and ACOG, 2002, p. 6.*
  17. TSATSARIS V, PAPASONIS D, GOFFINET F, ET AL. *Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists : a meta-analysis*. Obstet Gynecol 2001; 97:840.
  18. ABLES AZ, ROMERO AM: *use of calcium Channel antagonists for preterm labour*. Obstet Gynecol Clin North Am 32, 2005.
  19. OEI SG ET AL. *Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour: a meta-analysis*. Acta obstet Gynecol Scand 1999; 78: 783-788.
  20. ALAN THEVENET N, TITA MD. *Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009.
  21. ANOTAYANOUTH S, SUBHEDAR NV, GARNER P, ET AL. *Betamimetics for inhibiting preterm labour*. Cochrane Database Syst Rev 2004.
  22. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Clinical Green Top Guidelines. Tocolytic Drug for Women in Preterm Labor (1B)-Oct 2002.*
  23. MOUTQUIN JM, SHERMAN D, COHEU H, ET AL. *Double-blind, randomised controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labour. A multicenter effectiveness and safety study*. Am J Obstet Gynecol 2000; 182-1191.
  24. ANDREWS WW, GOLDENBERG RL, HAUTH JC. *Preterm labour: emerging role of genital tract infections, Infections agents and disease, 1995.*
  25. RIDUAL JM, HILLIER SL, UTOMO B, ET AL. *Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early late pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1993.
  26. HILLIER SL, NUGENT RP, ECHENBACH DA, ET AL. *Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth weight infant: The Vaginal Infections and Prematurity Study Group, 1995.*
  27. KING J, FLENADY V. *Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes*. Cochrane Database Syst Rev 2002.
  28. KENOYN SL, TAYLOR DJ, TARNOW-MARDI W. *Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the Oracle II randomised trial. Oracle Collaborative Group. Lancet 2001; 357: 989-994.*
  29. INGEMARSSON I. *Combination therapy*. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynecology. March 2005, Vol 112, Supplement 1, pp. 89-93.
  30. DORET M, MELLIER G, BEUCHAIB M, PIACENZA JM, GHARID C, PASQUIER JG. *In vitro study of tocolytic effect of rofecoxib, a specific cyclo-oxygenase 2 inhibitor. Comparison and combination with other tocolytic agents*. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynecology. September 2002, Vol 109, pp.983-988.
  31. KATS Z, LANCET M, YEMINI M, MOGILNER BM, FEIGL A, BEN HUR H. *Treatment of premature labor contractions with combined ritodrina and indometacin*. Int J Gynaecol Obstet 1983; 21: 337-342.
  32. DORET M, MELLIER G, PASCAL G, SAADE GR, BEUCHAIB M, FRUTOSO J, PASQUIER JG. *The in vitro effect of dual combinations of ritodrina, nicardipine and Atosiban on contractility of pregnant rat myometrium*.BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. August 2003, Vol.110, pp. 731-734.
  33. CHOU CL, DI GIOVANNI SR, CUTHER A, LOLAIT J, KNEPPER MA. *Oxytocin as an antidiuretic hormone. Role of V2 vasopressin receptor*. Am J Physiol 1995; 269: F78-F85.
  34. WINDLE RJ, FORSLING ML. *Effect of oxytocin receptor antagonists on thermal actions of oxytocin and vasopressin in the rat*.J Endocrinol 1997; 152: 257-264.
  35. KANTAS E, CETIN A, KAYA T, CETIN M. *Effect of magnesium sulphate, isradipine and ritodrina on contractions of myometrium: pregnant human and rat*. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 825-830.
  36. CETIN M, KAYA T, CETIN A, SERIOGLU T. *Effect of nimodipine and isradipine on endothelin-1 induced contraction of pregnant rat myometrium*. Eur J Pharmacol 1998; 346: 65-9.
  37. HACIVELIOGLU S, CIRPAN T, COSAN TEREK M, KANIT L, KAZANDI M, OZTEKIN K. *In vitro effects of ritodrina, magnesium sulphate and their combination on spontaneous contractions of myometrial strips of pregnant rat uteri*. Clin Exp Obstet Gynecol. 2007; 34 (4): 223-7.
  38. GOLDSTEIN P, BERRIER J, ROSEN J, SACKS HS, CHALMERS TC. *A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy*. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 265-74.
  39. DA FONSECA EB, BITTAR RE, CARVALHO MH, ZUGAIB M. *Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study*. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:419-24.
  40. CHANRACHAKUL B, PIPKIN FB, WARREN AY, ARULKUMARAN S, KNAN RN. *Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrina in isolated pregnant human myometium*. Am J of Obstetrics and Gynecology 2005; 192: 458-63.
  41. DENNEDY MC, FRIEL AM, GARDEIL F, MORRISON JJ. *Beta-3 versus Beta-2 adrenergic agonists and preterm labour: in vitro uterine relaxation effects*. Br J Obstet Gynecol 2000; 108: 605-9.
  42. DENNEDY MC, HOULIHAN DD, McMILLAN H, MR-COG, MORRISON JJ. *Beta-2 and Beta-3 adrenoreceptor agonists: Human myometrial selectivity and effects on umbilical artery tone*. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 641-7.
  43. YURTCU N, CETIN A, KARADAS B, GONCA IMIR A, KAYA T; ERSELCAN T, BAGCIVAN I, CETIN M. *Comparison of effects of formoterol and BRL 37344 on isolated term-pregnant rat myometrial strips in vitro*. Eur J Pharmacol 2006 Jan; 530 (3): 263-9.
  44. SHINKAI N; TAKAYANA S. *Tocolytic effects of a long-acting Beta-2 adrenoreceptor agonists, formoterol, in rats*. Pharm Pharmacol 2000 Nov; 52 (11): 1417-23.