

ERRATA CORRIGE

Ripubblichiamo l'articolo corretto del Prof. Gian Carlo Di Renzo, già presente su La Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia n° 8 nel quale è stata riscontrata errata la tabella n° IV a pag. 454

INDICAZIONE D'USO DEI TOCOLITICI

Gian Carlo Di Renzo, Alessia Rosati, Alberto Mattei*, Liliana Burnelli, Sandro Gerli

Centro di Medicina Perinatale e della Riproduzione, Università degli Studi di Perugia

* Casa di Cura Santa Chiara, Divisione Ostetricia e Ginecologia, Firenze

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Gian Carlo Di Renzo

Centro di Medicina perinatale e della Riproduzione – Sezione di Ginecologia e Ostetricia

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche Università degli Studi di Perugia

via Enrico Dal Pozzo - 06126 - Perugia

tel: +39 075 5724103; fax: +39 075 5729271; e-mail: direnzo@unipg.it

ABSTRACT

Tocolysis is the first therapeutic approach in the treatment of preterm labor. The decision to prolong the pregnancy depends on a normal fetal growth, fetal health, gestational age and maternal health. Tocolytic drugs represent the basis for the primary management of the preterm labor, both to stop the uterine contractions and to maintain the uterine quiescence. The tocolytic agents in use are: magnesium sulphate, prostaglandin-synthetase inhibitors, calcium-antagonists, β -mimetics, nitric oxide donors and, recently introduced, oxytocin-antagonists (atosiban). These drugs can give several potential maternal adverse effects (tachycardia, nausea, vomiting, trembling, giddiness), fetal (tachycardia, bradycardia) e neonatal (morbidity and hospital stay in intensive care). The results of this study, recently published, places to favor of atosiban compared to β -agonists. It has been observed, that the efficacy, safety and tollerability of atosiban are statistically higher than β -agonists. We administered atosiban, for a prolonged treatment, also in case of multiple pregnancy or premature rupture of membranes before 28 weeks (average) to get a gestational age with less perinatal risks. The study compared atosiban versus ritodrine that was administered for the same time. The results about efficacy and outcome were similar. Instead, the results about adverse effect show ritodrine unfavorable.

In conclusion, that there are no significant differences about efficacy between atosiban and β -agonists, whereas there are differences about feto-maternal adverse effects being atosiban much better tolerated.

Key words: *preterm labor, tocolysis, atosiban, ritodrine, nifedipine*

RIASSUNTO

La tocolisi è il primo approccio terapeutico nel trattamento del parto pretermine. La scelta di proseguire la gravidanza dipende da una normale crescita fetale, dallo stato di salute fetale e materna, dall'età gestazionale. I farmaci tocolitici sono stati considerati il pilastro del management farmacologico primario del travaglio pretermine, sia come terapia d'attacco per bloccare l'attività contrattile uterina, sia come mantenimento per prolungare la quiescenza uterina. Gli agenti tocolitici attualmente utilizzati sono: il solfato di magnesio, gli inibitori della sintesi di prostaglandine, i calcio-antagonisti, i β -agonisti, i donatori di ossido nitrico e gli antagonisti dell'ossitocina (atosiban). Tali farmaci sono gravati da molteplici potenziali effetti collaterali materni (tachicardia, nausea, vomito, tremori, vertigini), fetali (tachicardia, bradycardia) e neonatali (morbosità e ricovero presso la terapia intensiva). I risultati, di recente pubblicazione, depongono a favore dell'atosiban rispetto ai β -agonisti. Abbiamo usato l'atosiban, con trattamento prolungato, anche in caso di gravidanza multipla o rottura prematura delle membrane antecedenti le 28 settimane (in media) per raggiungere un'epoca che consentisse minori rischi perinatali. Lo studio è stato effettuato versus ritodrina utilizzata per un periodo di tempo analogo. I risultati, dal punto di vista dell'efficacia e dell'outcome sono sovrapponibili tra i due farmaci. I risultati relativi agli effetti collaterali sono a sfavore della ritodrina, meno tollerata e gravata da effetti collaterali che hanno richiesto la sospensione del trattamento in circa il 12 % dei casi.

In definitiva, i risultati confermano due punti importanti: non esistono differenze sostanziali sull'efficacia dell'atosiban rispetto ai β -mimetici, mentre esistono sulla comparsa di effetti collaterali materno-fetali, di gran lunga più limitati con l'uso dell'atosiban.

Parole chiave: *parto pretermine, tocolisi, atosiban, ritodrina, nifedipina*

INTRODUZIONE

La tocolisi è il primo approccio terapeutico nel trattamento del parto pretermine insieme ai corticosteroidi che inducono e/o migliorano la maturità polmonare e agli antibiotici somministrati

spesso a scopo profilattico. Il travaglio di parto pretermine non deve essere considerato una malattia bensì "un evento", quindi sarebbe opportuno sostituire il termine "diagnosi" con quello di "identificazione". Il parto pretermine si identifica con la presenza di contrazioni uterine tra la 22° e la 36° settimana di gestazione ad un ritmo

di 4 ogni 20 minuti o 8 in un'ora associate a progressive modificazioni del collo uterino e/o dilatazione cervicale ≥ 2 cm e/o rottura delle membrane. Esso complica il 5-10% delle gravidanze e la sua incidenza è rimasta sostanzialmente immutata negli ultimi 30 anni. Le sue implicazioni sono di grande impatto clinico: da solo, costituisce una causa preponderante di morbosità e mortalità perinatale. Inoltre, il 75% delle morti neonatali, escludendo la patologia malformativa, sono dovute alla prematurità. La possibilità di sopravvivenza aumenta da meno del 5% prima della 23 settimana a più del 95% dopo la 32 settimana. Il rischio di handicap grave tra i neonati sopravvissuti dopo parto pretermine è ugualmente strettamente legato all'epoca gestazionale al parto essendo di circa il 65% per quelli nati prima delle 23 settimane a meno del 10% dopo la 30 settimana (1-3).

La scelta di proseguire la gravidanza deve essere giustificata da una normale crescita fetale e da un buono stato di salute fetale poiché è stato osservato il difetto di crescita in neonati pretermine o nati dopo P-PROG, perfino in gravidanze non complicate (Hediger e coll., 1995). Dopo aver appurato le cause di parto pretermine e lo stato di benessere fetale, occorre considerare l'età gestazionale: più precoce è l'età gestazionale, maggiore è il rischio di complicanze della prematurità per il neonato. Tutti questi fattori condizionano la scelta di ritardare o meno il parto ma vanno sempre valutati unitamente allo stato di salute materna (1-3).

La terapia tocolitica è controindicata nelle condizioni riportate nella tabella.

Tabella I. Controindicazioni all'inibizione tocolitica del parto pretermine

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE	CONTROINDICAZIONI RELATIVE
Ipertensione severa gestazionale	Ipertensione cronica lieve
Grave sanguinamento indipendentemente dalla causa	Placenta previa non sanguinante
Corioamnionite	Malattie cardiache materne
Morte fetale	Ipertiroidismo
Anomalie fetali incompatibili con la vita	Diabete mellito non controllato
Grave difetto di crescita fetale	Lieve difetto di crescita fetale
	Anomalie fetali
	Distress fetale
	Dilatazione cervicale > 5 cm

Molte di queste rappresentano delle controindicazioni relative 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. Condizioni materne mediche come, per esempio, il diabete mellito, potrebbero essere influenzate negativamente da alcuni agenti tocolitici come i β -mimetici. Alcuni farmaci tocolitici possono essere uti-

lizzati nel caso in cui sia possibile effettuare, nell'immediato, un controllo glicemico. Piccoli sanguinamenti vaginali o spotting si associano spesso al parto pretermine dovuto a modificazioni cervicali ma potrebbero anche essere espressione di un parziale distacco di placenta. In questi casi, se non vi è distress fetale e il tono uterino è normale si può tentare un trattamento tocolitico, sotto stretta e continua osservazione.

Se la cervice presenta una dilatazione superiore a 4-5 cm a trattamento tocolitico già iniziato, si ha una scarsa probabilità che la gravidanza prosegua per un periodo significativo. Comunque, questo tipo di pazienti viene osservato occasionalmente e la loro attività uterina è molto sensibile al trattamento iniziale. Se la gravidanza è tra 22-26 settimane, un prolungamento di 1-2 settimane potrebbe influenzare significativamente l'outcome perinatale e l'uso dei tocolitici viene preso in considerazione soprattutto nelle gravidanze gemellari e in quelle con rottura prematura pretermine delle membrane. Quindi, prima di decidere di inibire il travaglio di parto pretermine, occorre considerare la gravità dell'eventuale malattia associata, la personalizzazione dell'assistenza e gli agenti tocolitici disponibili.

I farmaci tocolitici sono stati considerati il pilastro del management farmacologico primario del travaglio pretermine, sia come terapia d'attacco (bloccando le contrazioni uterine), sia come terapia di mantenimento (mantenendo la quiescenza uterina). La valenza di questi farmaci, purtroppo, è attenuata da molteplici potenziali effetti collaterali materno-fetali e neonatali.

Gli agenti farmacologici tocolitici attualmente in uso sono: il solfato di magnesio, gli inibitori della sintesi di prostaglandine; i calcio-antagonisti, gli agonisti β -adrenergici, idonatori di ossido nitrico, e gli antagonisti dell'ossitocina.

Solfato di magnesio

Diversi meccanismi d'azione sono stati supposti. Alte concentrazioni di magnesio hanno un effetto centrale inibitorio, interferiscono con la liberazione di acetilcolina e quindi con la trasmissione nervosa. Il magnesio sopprime anche l'attività contrattile di strisce miometriali isolate, in vitro, in modo dose-dipendente, dimostrando un'azione cellulare diretta. Inoltre, è stato osservato che il magnesio esercita il suo effetto attraverso un incremento dell'AMP ciclico. Esso svolge anche avere un ruolo di antagonista competitivo del calcio: riduce il calcio intracellulare, elemento necessario nell'interazione actina-miosina per la contrattilità della muscolatura liscia (6).

La contrattilità miometriale è inibita per livelli materni sierici di magnesio di 5-8 mg/dl. Per concentrazioni di 9-13 mg/dl si possono perdere i riflessi tendinei profondi

e per livelli superiori a 14 si ha depressione respiratoria. Il magnesio viene escreto perlopiù dal rene, con almeno il 75% della dose infusa (per il trattamento della pre-eclampsia) escreta durante l'infusione e almeno il 90% escreto entro le 24 ore (4, 5).

La dose iniziale d'infusione raccomandata è di 4-6 g, somministrata endovena in più di 20 minuti seguita da una dose di mantenimento di 1-4 g/ora. La relazione tra la concentrazione sierica di magnesio

e il successo della tocolisi non è ancora nota. Si raccomanda fortemente la titolazione individuale in relazione alla risposta e agli effetti collaterali per valori superiori a 8 mg/dl. La terapia endovenosa va continuata per circa 12 ore fino a che non si ha una riduzione delle contrazioni al di sotto di 4-6 all'ora (6).

Poiché il trattamento con magnesio può causare edema polmonare, è importante un'attenta osservazione dell'apporto e dell'escrezione e, forse, ridurre l'introito totale di liquidi, come per i β -mimetici, al di sotto di 1500-2500 ml al giorno. Si raccomanda un costante controllo dei riflessi tendinei ed un attento monitoraggio dei livelli sierici di calcio e magnesio per evitare gli effetti tossici. Nel caso in cui si manifestino effetti tossici da ipermagnesemia, occorre somministrare prontamente il calcio gluconato (almeno 10 mg) (6).

Inibitori della sintesi di prostaglandine

Gli inibitori della prostaglandino-sintetasi, agiscono inibendo la conversione dell'acido arachidonico a prostaglandine o bloccando l'azione della prostaglandine sugli organi bersaglio, e sono rappresentati soprattutto da indometacina, ketoprofene, sulindac e celecoxib.

Uno dei maggiori problemi legati all'inibizione delle prostaglandine è la possibilità di gravi effetti avversi sul feto, in particolare la chiusura precoce del dotto arterioso fetale di Botallo, l'ipertensione polmonare neonatale, l'emorragia intraventricolare, la riduzione del flusso renale e l'oligoidramnios. Fortunatamente l'effetto fetale avverso risulta dose ed età gestazionale dipendente (>30 settimane). Diversi studi suggeriscono di limitare l'uso dell'indometacina entro le 32 settimane di gestazione e, inoltre, l'ecocardiografia fetale potrebbe essere d'aiuto nel valutare l'eventuale restringimento del dotto arterioso in caso di trattamento con indometacina superiore alle 48-72 ore (1, 2).

La maggior parte degli studi ha utilizzato sia 50 mg o 100 mg per supposta rettale d'indometacina o 50 mg per os come dose d'attacco seguita da 25-50 mg per os ogni 6 ore in base alla risposta. La tocolisi con indometacina deve essere limitata alle donne prima delle 32 settimane di gestazione, senza difetto di crescita fetale e con liquido amniotico normale. La maggior parte degli ostetrici la utilizza solo per 48-72 ore. Se si prosegue il trattamento per un tempo superiore, si raccomanda la valutazione del volume del liquido amniotico e del dotto arterioso (1-3).

Calcio-antagonisti

I più recenti calcio-antagonisti sono stati presi in considerazione per un uso tocolitico, per l'importante ruolo che il calcio libero citoplasmatico riveste nella contrattilità della muscolatura liscia (7). Farmaci come la nifedipina si pensa agiscano inibendo il flusso di ioni calcio attraverso la membrana cellulare, soprattutto interferendo con i canali voltaggio-dipendenti per il calcio.

Come agenti tocolitici sono state studiate sia la nifedipina che la nicardipina. La nifedipina raggiunge il picco plasmatico dopo 30-60 minuti dalla somministrazione orale e, in meno tempo, dopo somministrazione sublinguale. L'emivita è di 1-2 ore e viene eliminata attraverso il rene e l'intestino. Il blocco dei canali del calcio è reversibile con l'interruzione della terapia. Si è visto che la nifedi-

pina attraversa la placenta ma la cinetica del trasporto e il metabolismo nel feto non sono noti (7).

Si somministra una prima dose di 10 o 20 mg di nifedipina per via orale, da ripetersi dopo 20 minuti se le contrazioni persistono. La somministrazione sublinguale non viene utilizzata per il potenziale effetto ipotensivo. La terapia orale viene eseguita per 10-20 minuti ogni 4-6 ore. La durata del trattamento non è prestabilita. Sono stati riportati tuttavia diversi effetti avversi dei calcio-antagonisti sia sulla gestante (cefalea, ipotensione, edema polmonare), che sul feto (morte improvvisa, bradicardia, alterazioni emodinamiche cerebrali, acidosi).

Agonisti β -adrenergici

Gli agonisti β -adrenergici, utilizzati come tocolitici da trent'anni, comprendono: isoxuprina, esoprenalina, fenoterolo, orciprenalina, ritodrina, salbutamolo, terbutalina. La loro azione è mediata dall'adenosina monofosfato ciclico che inibisce la kinasi delle catene leggere della miosina impedendo, quindi, la contrazione della miocellula uterina (8).

Sebbene abbiano massimi effetti a livello uterino e minimi a livello extrauterino, gli agenti β -adrenergici possono influenzare, in maniera significativa, la fisiologia cardiovascolare e metabolica materna (effetto β_1). La Tabella II riassume le risposte dei vari tessuti ai farmaci β -adrenergici, risposte che costituiscono la base dei potenziali effetti collaterali materni (8, 9).

Tabella II. Risposta dei tessuti alla stimolazione β -adrenergica

RISPOSTA β_1 -ADRENERGICA	RISPOSTA β_2 -ADRENERGICA
<i>Cuore</i>	<i>Muscolatura Liscia</i>
↑ forza	↓ tono vascolare
↑ volume di eiezione	↓ attività uterina
<i>Intestino</i>	↓ tono bronchiolare
↓ motilità	<i>Rene</i>
<i>Metabolismo</i>	↑ renina
↑ lipolisi	↓ output urinario
↑ K^+ intracellulare	<i>Metabolismo</i>
	↑ glicogenolisi
	↑ rilascio di insulina

Il più frequente e grave effetto collaterale è l'edema polmonare. Questo regredisce abbastanza prontamente con la sospensione del tocolitico e la somministrazione appropriata di diuretici. Talvolta però è stato associato a morte materna (2, 8, 9).

Con l'uso degli agenti β -adrenergici si ha un aumento della glicogenolisi epatica ed iperglicemia materna. Con l'iperglicemia, si svilup-

pa ipokaliemia. I farmaci β -adrenergici possono essere somministrati per via endovenosa, intramuscolo, sottocute o per bocca. Il trattamento con ritodrina o terbutalina può essere iniziato con un'infusione endovenosa mediante l'uso di una pompa di infusione calibrata, o per via intramuscolo con la ritodrina o sottocute con la terbutalina. Prima del trattamento, la paziente deve essere posizionata in decubito laterale per evitare l'ipotensione. Vanno registrati l'apporto e l'eliminazione di liquidi e l'apporto totale raccomandato è di 1500-2500 ml. Occorre auscultare il torace ogni 4-8 ore per diagnosticare precocemente l'eventuale edema polmonare.

La ritodrina viene somministrata, inizialmente, per via endovenosa in quantità di 0.05-0.10 mg/min e viene aumentata di 0.05 mg/min ad intervalli di 10-30 minuti fino ad una potenziale dose massima di 0.350 mg/min (8, 9).

Per la corretta utilizzazione di tali farmaci, si riportano parti del testo della Gazzetta Ufficiale G.U.R.I. n.166, 19 Luglio 2003: "Specialità medicinali β_2 stimolanti ad azione tocolitica a base di ritodrina e isoxuprina nelle forme farmaceutiche iniettabili"

Una volta ottenuto l'arresto delle contrazioni uterine è possibile proseguire il trattamento d'attacco per 12-48 ore in modo da consentire l'attuazione di altre misure che potrebbero migliorare lo stato di salute del nascituro.

"L'impiego di ritodrina o isoxuprina è controindicato prima della 20ª settimana di gravidanza e nei casi in cui il prolungamento della gravidanza può essere pericoloso per la madre o per il feto. Inoltre è controindicato nei seguenti casi: emorragie vaginali, eclampsia conclamata e grave preeclampsia, malattie cardiovascolari, ipertensione polmonare, ipertiroidismo, diabete mellito, distacco placentare, preesistenti condizioni cliniche nelle quali influirebbe negativamente un β -mimetico, morte intrauterina del feto, corionamnionite.

Il trattamento con ritodrina o isoxuprina dovrebbe essere effettuato esclusivamente in strutture attrezzate per il monitoraggio continuo delle condizioni di salute sia della madre sia del feto e dovrebbe essere sempre preceduto da un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici. Prima di decidere se intraprendere la terapia bisognerà attentamente vagliare la presenza di potenziali problemi cardiovascolari. Si richiede, infatti, un più attento monitoraggio per quei pazienti in cui si sospetti una cardiopatia. Il farmaco non dovrebbe essere somministrato a pazienti con preeclampsia, ipertensione o ipertiroidismo, a meno che il medico non ritenga che i benefici siano tali da giustificare i rischi. Durante il trattamento con ritodrina o isoxuprina è necessario controllare la pressione sanguigna ed il battito cardiaco materno e fetale, inizialmente ogni 5-15 min. ed in seguito, quando le condizioni della paziente si siano stabilizzate, ad intervalli sempre più distanziati (15-60 min); inoltre dovrebbe essere eseguito l'esame del torace e dovrebbero essere monitorati glicemia, urea ed elettroliti. Le donne con diabete necessitano di aggiustamenti dei livelli ematici di glucosio e devono quindi essere monitorate con particolare attenzione. La somministrazione di "nome prodotto" può aumentare la frequenza del battito cardiaco materno in maniera progressiva, a volte fino a determinare l'insorgenza di palpitazioni. L'insorgenza di una tachicardia materna di grado elevato può essere controllata mediante la riduzione della dose o tramite la cessazione della somministrazione del farmaco; bisogna valutare caso per caso se l'entità della tachicardia possa essere considerata accettabile, ma di regola si raccomanda di non lasciare che nei soggetti sani la frequenza cardiaca superi i 140 b/min. Per ridurre al minimo il rischio di ipotensione associato alla terapia con ritodrina o isoxuprina durante l'infusione, la paziente dovrebbe rimanere coricata in decubito laterale sinistro, in modo da evitare la compressione della vena cava. Sono stati segnalati casi di edema polmonare in pazienti trattate con β -stimolanti, particolarmente se sottoposte nel

contempo a terapia cortisonica. Un attento monitoraggio dello stato di idratazione della paziente è essenziale; inoltre il volume dei liquidi somministrati dovrebbe essere mantenuto entro i livelli minimi. In caso di edema polmonare, interrompere il trattamento ed istituire idonee misure terapeutiche. Sono stati segnalati casi di edema polmonare della madre trattata contemporaneamente con β -mimetici e cortisonici.

- *Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati o riportati nella letteratura internazionale sono: tachicardia, ipotensione arteriosa, tremore, nausea, vomito, senso di calore, cefalea ed eritema.*
- *Occasionalmente sono stati segnalati: palpitazioni, nervosismo, agitazione, irrequietezza, labilità emotiva, ansietà, vertigine, sudorazione, arrossamento cutaneo, febbre, rush o malessere generale.*
- *Sono stati descritti diversi casi di edema polmonare in corso di terapia con β -mimetici particolarmente se associati a terapia corticosteroidica.*
- *Altri effetti collaterali, meno frequenti, ma a volte gravi, sono: effetti cardiovascolari quali angina pectoris, ischemia miocardica o senso di oppressione toracica (con o senza alterazioni ECG grafiche o aritmie)."*

A carico del feto si possono verificare effetti indesiderati cardiovascolari (tachicardia, aumento della gittata cardiaca, ischemia e necrosi del miocardio) e metabolici (ipoglicemia ed idrope).

Antagonisti dell'ossitocina

Gli antagonisti dell'ossitocina sono i farmaci in grado di inibire il duplice effetto dell'ossitocina: l'effetto diretto stimolante la contrazione del miometrio legata all'attivazione dei canali del calcio e quello indiretto di stimolare la produzione delle prostaglandine a livello della decidua e delle membrane fetali.

Attualmente, l'antagonista utilizzato nella pratica clinica è l'atosiban (Tractocile®), un analogo di sintesi dell'ossitocina endogena in grado di bloccare sia i recettori miometriali che quelli deciduali, competendo con l'ossitocina per gli stessi recettori. L'atosiban è caratterizzato da una azione rapida, utero-specifica, dose-dipendente ed è indicato per ritardare il parto pretermine (10). Tale farmaco dovrebbe essere somministrato immediatamente dopo la diagnosi.

Le indicazioni terapeutiche sono: epoca gestazionale compresa tra 24 e 33 settimane; presenza di almeno 4 contrazioni regolari in 30 minuti, della durata di almeno 30 secondi; dilatazione cervicale di 1-3 cm (0-3 per le nullipare) e raccorciamento cervicale del 50%; attività cardiaca fetale regolare.

Tabella III. Schema terapeutico di somministrazione dell'atosiban

STADIO	REGIME	DOSE	MODALITA'	DURATA
1	0.9 ml ev	6.75 mg	bolo	1 min
2	ev	18 mg/ora	24 ml/ora	3 ore
3	ev	6 mg/ora	8 ml/ora	Fino a 45 ore

Gli effetti collaterali materni dell'atosiban possono essere: nausea, mal di testa, vertigini, tachicardia, ipertensione, iperglicemia, reazioni allergiche. Gli effetti a carico del feto non sono significativi.

L'efficacia e la sicurezza dell'atosiban rispetto agli agonisti β -adrenergici nel trattamento del travaglio di parto pretermine, sono state oggetto di un trial multicentrico, randomizzato, controllato, doppio cieco, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati (10). Sono state randomizzate e sottoposte a terapia tocolitica 742 donne con

diagnosi di travaglio di parto pretermine ed età gestazionale compresa tra 23 e 33 settimane compiute: 363 sono state trattate con atosiban e 379 con un β -agonista, per un periodo di 18–48 ore. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra l'atosiban e i β -agonisti in termini di procrastinazione del parto a 48 ore (88,1% contro 88,9%) e a 7 giorni (79,7% contro 77,6%). L'efficacia tocolitica è risultata simile anche in termini di età gestazionale media del parto (35,8 settimane per l'atosiban e 35,5 per il β -agonista) e peso medio alla nascita (2491 gr per l'atosiban e 2461 gr per il β -agonista). Analizzando unitamente efficacia e tollerabilità, si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi, in termini di donne che hanno partorito in 7 giorni e che non hanno richiesto un tocolitico alternativo (57,7% atosiban vs 47,4% β -agonisti $p=0,0003$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per l'outcome feto-neonatale (bradicardia e tachicardia fetali, sofferenza fetale: morbidità neonatale e ricovero presso la terapia intensiva neonatale). Effetti negativi materni, soprattutto cardiovascolari, sono stati invece osservati più frequentemente nelle donne trattate con β -agonisti rispetto a quelle trattate con atosiban (rispettivamente 81,2% vs 8,3%) imponendo l'interruzione della terapia a causa di tali effetti (rispettivamente 15,4% vs 1,1% dei casi).

Noi abbiamo utilizzato l'atosiban, con trattamento prolungato, in caso di gravidanza multipla o rottura prematura delle membrane antecedenti le 28 settimane (in media) con l'obiettivo di raggiungere un'epoca che consentisse minori rischi perinatali (11). Lo studio è stato effettuato versus ritodrina utilizzata per un periodo di tempo analogo. Come si può evincere dalla Tabella IV, i risultati, dal punto di vista dell'efficacia e dell'outcome, sono sovrapponibili tra i due farmaci (tendenzialmente più favorevoli per l'atosiban anche se non statisticamente significativi).

Come si evince, invece, dalla Tabella V, la compliance degli effetti collaterali è a sfavore della ritodrina che risulta meno tollerata e gravata da effetti collaterali che hanno richiesto la sospensione del trattamento nel 15% dei casi.

In definitiva, i risultati confermano che non esistono differenze sostanziali sull'efficacia del farmaco rispetto ai β -mimetici e che esistono, invece, differenze sostanziali sulla comparsa di effetti collaterali materno-fetali che risultano di gran lunga più limitati con l'uso dell'atosiban.

Donatori dell'ossido nitrico

L'ossido nitrico (NO) è un potente miorelaxante che agisce a livello vasale, intestinale e uterino. La nitroglicerina è un esempio di farmaco donatore di ossido nitrico. La somministrazione di patches di nitroglicerina sembra efficace nel trattare il parto pretermine, ma va fatta particolare attenzione agli effetti ipotensivi materni. L'NO diffonde alle cellule bersaglio legandosi al gruppo eme della guanilato ciclasi citosolica, aumenta la conversione della guanosina trifosfato a guanosina monofosfato ciclica. L'aumento dei livelli di cGMP causa un rilassamento della muscolatura liscia vascolare accelerando il legame intracellulare del calcio libero e inibisce l'aggregazione piastrinica e l'adesione all'endotelio. Gli effetti collaterali materni della somministrazione di donatori di NO sono: cefalea, nausea, vomito, tachicardia, ipotensione ortostatica, rash cutanei (7, 2). Gli effetti avversi fetali, perlopiù ipotetici, sono determinati dalle variazioni di flusso fetale a livello placentare successive alla vasodilatazione materna. Il trattamento acuto consigliato è di un patch transdermico da 10 mg per 12 ore da rimuovere poi per 6 ore e rimpiazzare con un altro patch per 12 ore. Il trattamento conservativo è di un patch transdermico da 5mg per 12 ore ogni giorno.

Tabella IV. Confronto dell'efficacia terapeutica tra Atosiban (AT) e Ritodrina (RT)

PARAMETRI	P-PROM		GRAVIDANZE MULTIPLE	
	AT (36)	RT (33)	AT (28)	RT (26)
Età gestazionale * (range, media)	21-32 (27.5)	21-33 (28)	22-31 (26.0)	23-30 (26.5)
Peso alla nascita (g) (media $\pm$ DS)	1350 $\pm$ 332	1270 $\pm$ 375	1370 $\pm$ 227	1235 $\pm$ 355
Mortalità perinatale	0	2/28	2/59	3/54
Terapia intensiva neonatale (media- giorni)	29	34	37	42
Durata del trattamento (media-ore, range)	188 (97-256)	146 (78-242)	164 (78-317)	122 (72-201)
Prolungamento della gravidanza (media- giorni, range)	12 (8-38)	11 (6-37)	27 (6-46)	19 (4-27) **

Tabella V. Effetti collaterali: confronto tra Atosiban (AT) e Ritodrina (RT); *p<0.01.

EFFETTI COLLATERALI	P-PROM + GRAV. MULTIPLA AT (n=64)	P-PROM + GRAV. MULTIPLA RT (n=59)
Tachicardia materna	4	51 *
Tachicardia fetale (CTG)	0	35 *
Tremori	1	42 *
Nausea/vomito	8	30 *
Vertigini	3	24 *
Sospensione del trattamento	1	7 *

BIBLIOGRAFIA

1. GC Di Renzo, P De Domenico, P Iacobelli, et al. *Management della minaccia di parto pretermine. Ginecologia e Ostetricia. Verduci Editore 2005*
2. *Evidence Report/ Technology Assessment No18 . Managemnet of preterm labor. AHRQ Publication No 01-E021, October 2000. Access at www.ahrq.gov/clinic/epix.htm*
3. *American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Prenatal Care, 5th ed, Washington, DC; American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002, p.6*
4. Keirse MJNC. *Magnesium sulphate in preterm labor. In Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, et al (eds). Pregnancy and Childbirth Module. In The Cochrane Collaboration. The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database, Issue # 2. Oxford, Update Software, 1995*
5. Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, et al. *Magnesium sulfate tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. AM J Obstet Gynecol 2000; 183:717*
6. Makrides M, Crowther CA. *Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001; 4:CD000937*
7. Tsatsaris V, Papasonis D, Goffinet F, et al. *Tocolysis with nifedipine or beta adrenergic agonists: A meta-analysis. Obstet Gynecol 2001; 97:840*
8. Caritis SN, Venkataramanan R, Darby MJ, et al. *Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously: Recommendations for changes in the current regimen. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 429*
9. Macones GA, Berlin M, Berlin JA. *Efficacy of oral beta-antagonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995; 85:313*
10. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, et al. *Double-blind, randomised, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: A multicenter effectiveness and safety study. AM J Obstet Gynecol 2000; 182:1191*
11. GC Di Renzo, A Rosati, L Burnelli, et al. *Long term use of atosiban versus ritodrine in the management of threatened early preterm labor. Abstract SGI, Siena, 2005*