

TRATTAMENTO DELLA MINAC- CIA DI PARTO PREMATURO CON RITODRINA

G. C. MARSILETTI, R. SPOSETTI,
L. CALDERALE, G. DE NEGRI

Ospedale Generale Regionale di Vicenza,
Divisione di Ostetricia e Ginecologia
(Primario: Prof. P. Mentasti)

SUMMARY

Treatment with Ritrodrin in the treat- ened premature labour.

The clinical results obtained treating with Ritrodrin 107 patients with premature labour between the 26th and 37th week of gestation, are here reported. The drug has been administered intravenously by slow infusion of a dosage of 50-200 mg/m² as initial therapy; the treatment was then continued orally using a dosage of 30-40 mg/day for a mean dose of 450 mg.

In the evaluation of the effectiveness of treatment various criteria were utilized. The immediate tocolysis, with complete stoppage of the contractions, was obtained in 97 cases. Out of 107 patients 60 reached or passed the 38th week of gestation; in 59 cases was reached an extension of the pregnancy equal to or more than 15 days and in 72 % of the cases the weight of the neonates was either equal or greater than 2500 g.

Significant correlations were noted between the clinical results and the initial obstetric conditions shown by Baumgarten's index and the pelvic index.

The side effects of Ritrodrin in respect of the mother and the fetus, though modest and however never such as to condition a stoppage of the treatment, were also considered.

INTRODUZIONE

È cosa fin troppo nota come la più alta mortalità e morbilità perinatale siano in larga misura da attribuire alla prematurità^(1,2,3,4) intesa non solo in senso strettamente cronologico ma anche con particolare riguardo alle condizioni neonatali (peso alla nascita, maturità polmonare).

Ovvio quindi che una condotta clinica che miri alla contrazione del tasso di incidenza di tale patologia perinatale debba innanzitutto rivolgersi al trattamento della minaccia di parto prematuro. Di qui la dovizia recente di contributi sperimentali e clinici nel campo dei farmaci ad azione tocolitica.

I farmaci che in tal senso si sono dimostrati più efficaci e più maneggevoli^(5,6,7,8,9,10,11,12) sono i β -adrenergici tra i quali la Ritodrina⁽¹⁾ occupa un posto di rilievo. Si tratta di un derivato dell'adrenalina e dell'isossiprina che presenta un'efficacia tocolitica tre volte più intensa di quest'ultima, col vantaggio di una molto più bassa incidenza di effetti collaterali. Ciò è da attribuirsi alla sua selettività β -adrenergica con attività α praticamente assente^(13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25).

MATERIALE E METODI

Tale farmaco è stato da noi impiegato in 107 pazienti che presentavano minaccia di parto prematuro.

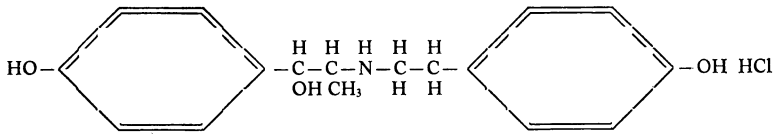
Queste pazienti che sono state trattate per tale indicazione in epoca gestazionale compresa tra la 26^a e la 37^a settimana presentavano contrattilità uterina prematura, regolare, dolorosa, con intervalli pari o inferiori ai 10 m', indipendentemente dalla presenza o dall'entità di modificazioni progressive del collo uterino o dalla integrità delle membrane.

Le primipare erano 50 e nell'anamnesi di 21 delle 57 pluripare risultava il precedente di uno o più parti prematuri.

In 10 casi preesisteva al trattamento la rottura prematura delle membrane ed in 9 casi le pazienti erano portatrici di cerchiaggio.

Per quanto concerne la classificazione delle pazienti secondo le condizioni ostetriche prece-

(1) Pre-Par (Ritodrina) Philips-Duphar.



Formula di struttura della RITODRINA.

denti al trattamento, espresse dall'indice di Baumgarten, 49 appartenevano ad un I° gruppo (indici 1-2-3), 38 al II gruppo (indici 4-5) e 20 al III gruppo (indici da 6 a 10).

La dose media impiegata per os è stata di mg 450 raggiungendo in alcuni casi mg 1200.

Durante il trattamento endovenoso la pressione sistodiastolica e la frequenza cardiaca ma-

Tab. 1 — Distribuzione della casistica in base all'indice di minaccia di parto prematuro secondo Baumgarten.

Indice di Baumgarten	2	3	4	5	6	7	8	10	Totale
Numero casi	29	20	21	17	13	5	1	1	107
Percentuale	27,1	18,6	19,6	15,8	12,1	4,6	0,9	0,9	

La casistica è stata inoltre classificata secondo l'indice pelvico proposto da Bishop e la distribuzione relativa prima dell'inizio del trattamento risulta dalla tabella seguente.

terna erano controllate almeno ogni 30 m'. La contrattilità uterina e la frequenza cardiaca fetale erano valutate mediante cardiocografia esterna continua.

Tab. 2 — Distribuzione della casistica in base all'indice pelvico secondo Bishop.

Indice pelvico	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Totale
Numero casi	6	18	19	18	7	8	5	7	8	3	2	4	2	107
Percentuali	5,6	16,8	17,7	16,8	6,5	7,4	4,6	6,5	7,4	2,8	1,8	3,7	1,8	

Prima di iniziare il trattamento ogni paziente è stata studiata da un punto di vista cardiocircolatorio ed ematochimico onde escludere dal trattamento pazienti cardiopatiche, diabetiche o ipertese.

Tali accertamenti sono stati ripetuti per controllo dopo il trattamento infusivo d'attacco ed in corso della terapia orale di mantenimento.

In tutti i casi come terapia d'attacco si è proceduto alla infusione endovenosa di mg 50 di Ritodrina in ml 500 di soluzione glucosata ad una velocità di infusione di 50-100 mcg/m' che veniva aumentata fino a raggiungere un massimo di 200 mcg/m' e mantenuta per alcune ore dopo aver ottenuto la tocolisi completa (6-8 h.).

Così 10 casi hanno avuto una dose complessiva di 100-200 mg per via endovenosa; nei rimanenti 97 casi, per la terapia d'attacco, è stata sufficiente la dose di mg 50. Alla terapia infusiva faceva seguito un trattamento di mantenimento per via orale con 3-4 compresse giornaliere di Ritodrina per un periodo massimo di 30-45 gg.

RISULTATI

Nella valutazione dell'efficacia terapeutica ci siamo serviti dei seguenti criteri:

- 1) tocolisi immediata
- 2) numero di gravidanze conclusesi dopo la 37ª settimana
- 3) tempo guadagnato
- 4) stato del neonato: numero di neonati di peso superiore o pari a 2.500 g — indice di Apgar — mortalità neonatale entro la 1ª settimana.

Per quanto si riferisce alla tocolisi immediata in 97 casi si è avuta una buona risposta con un arresto completo delle contrazioni. In altri 6 casi tale effetto si è manifestato solo transitoriamente ed a breve distanza dalla prima infusione si è avuto una ripresa delle contrazioni.

La tabella 3 mostra la ripartizione della popolazione trattata in rapporto all'epoca

Tab. 3 — Distribuzione della popolazione in base all'epoca di inizio di trattamento ed al differimento in settimane della data del parto.

		Durata della gravidanza														Tot.	
		26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	Tot.
Settimana di inizio del trattamento con Ritodrina	26															2	2
		27	1									1				1	3
			28	3		2						1	1		3	1	11
				29			1							1	1	4	7
					30	1			1					1	2	3	8
						31	2	1	2					2	2	2	9
							32	2	1	1					1	2	8
								33	1	1	1	1			4	4	13
									34	1	2	4	1		3	3	14
										35	3	1	2	2	1	2	11
										36	1	2			3	6	
											37	5	6	2	2	15	
Tot.			1	3		3	3	3	5	2	6	9	12	14	17	29	107

gestazionale di inizio del trattamento ed al differimento in settimane della data del parto.

Su 107 pazienti 60 hanno raggiunto o superato la 38^a settimana; in 59 casi si è ottenuto un prolungamento della gravidanza pari o superiore ai 15 giorni e nel 72,7% dei casi (78 casi) il peso dei neonati alla nascita era pari o superiore ai grammi 2.500.

La correlazione tra indice di Baumgarten ed il prolungamento in giorni della gravidanza ha dimostrato un'incidenza dei risultati positivi pari al 75,5% nelle pazienti del primo gruppo e cioè con indici compresi tra 1 e 3, del 50% nelle pa-

zienti con indici di Baumgarten di 4 e 5 e soltanto del 15% nelle pazienti con un indice di Baumgarten compreso tra 6 e 10; le stesse percentuali di risultati si sono riscontrate considerando come termine di valutazione il raggiungimento o superamento della 38^a settimana. Questi dati sono riportati nella tabella 4.

Abbiamo inoltre valutato la possibile correlazione tra i risultati conseguiti e l'indice pelvico all'inizio del trattamento (Tab. 5).

Allo stesso modo che per l'indice di Baumgarten sono state riscontrate correlazioni significative con risultati più favorevoli nei casi con indice pelvico iniziale di valore più basso.

Tab. 4 — Correlazione tra risultati e indice di Baumgarten.

Risultati Indice di Baumgarten	Prolungamento in giorni				Totale	Durata della gravidanza	
	0	1 - 6	7 - 14	≥ 15		≤ 37 ^o	≥ 38 ^o
1 - 2 - 3		5	7	37	49	12	37
				75,5%	45,7%		75,5%
4 - 5	1	12	6	19	38	19	19
				50%	35,4%		50%
6 - 10	3	7	7	3	20	16	4
				15%	18,7%		20%
Totale	4	24	20	59	107	47	60
	3,7%	22,4%	18,7%	55,1%		44%	56%

Tab. 5 — Correlazione dei risultati con l'indice di Bishop.

Risultati Indice Pelvico	Prolungamento in giorni			Totale	Durata della gravidanza		
	0	1 - 6	7 - 14		≥ 15	≤ 37°	≥ 38°
1 - 4		6	12	43 70,4%	61 57%	20	41 67,2%
5 - 8		10	6	11 40,7%	27 25,2%	13	14 51,4%
9 - 13	4	8	2	5 26,3%	19 17,8%	14	5 26,3%
Totale	4 37,7%	24 22,4%	20 18,7%	59 55,1%	107	47 44%	60 56%

A nostro avviso l'indice di Baumgarten sembra comunque esprimere una valutazione prognostica più realistica e completa.

Nella maggior parte dei casi le condizioni neonatali sono risultate soddisfacenti ed espresse da elevati valori di indice di Apgar correlati col peso corporeo alla nascita.

In 8 casi tuttavia si è manifestata una sindrome respiratoria che in 6 casi ha provocato il decesso entro la prima settimana. Da segnalare in questi casi il peso medio non superiore ai grammi 1.600 e l'epoca del parto compresa tra la 27^a e la 33^a settimana.

EFFETTI COLLATERALI

Per quanto concerne gli effetti collaterali del trattamento è da segnalare come questi siano contenuti entro limiti di ampia tollerabilità non avendo mai condizionato la sospensione del trattamento stesso. L'effetto più saliente è rappresentato da una tachicardia materna fino ad un incremento massimo di 20 battiti al minuto e talora avvertita soggettivamente come sintomo molesto, con un'incidenza di circa il 30% dei casi tanto per la terapia infusionale quanto per quella di mantenimento.

Questo sintomo si attenuava notevolmente riducendo la velocità di infusione

anche solo temporaneamente o facendo assumere, a parità di dose giornaliera complessiva, 1/2 compressa di Ritodrina per volta.

Abbiamo riscontrato inoltre modificazioni di valori pressori con deviazioni dai valori di base di $\pm 10-20$ mm. di Hg: più numerosi sono stati i casi in cui si è manifestato un aumento temporaneo dei valori pressori (20% dei casi) mentre nel 10% dei casi i valori pressori durante il trattamento si stabilizzavano a livelli inferiori di quelli di partenza.

Le escursioni dei valori pressori non sono state mai così ampie e persistenti da superare i limiti fisiologici.

In tre casi l'inizio dell'infusione ha provocato nausea e vomito.

I tracciati elettrocardiografici di controllo non hanno mai evidenziato alterazioni patologiche. Anche i controlli ematologici eseguiti in corso di trattamento ed a distanza non si sono mai scostati dai valori iniziali.

La frequenza cardiaca fetale, nella maggior parte dei casi, ha subito un modesto incremento che non ha mai superato i 20-30 battiti-minuto. Dosaggi seriatî nel tempo di hPL e dell'escrezione urinaria di estriolo hanno dimostrato, nei casi in cui sono stati eseguiti con regolarità, un incremento corrispondente all'evoluzione della gravidanza (^{26, 27}).

Da quanto esposto si può concludere senz'altro per una buona efficacia tocolitica della Ritodrina e per una sua estrema maneggevolezza.

Infatti, con l'impiego della Ritodrina molte minacce di parto prematuro possono essere arrestate con differimento della data del parto fino al raggiungimento o superamento della 38^a settimana di gravidanza.

Nei casi in cui il travaglio di parto prematuro non possa essere arrestato ed il momento del parto possa essere differito soltanto per breve tempo (2-14 gg.) questo può essere sufficiente ad iniziare un trattamento medico che miri ad accelerare la produzione di lecitina ai fini di una profilassi della sindrome respiratoria (28, 29).

RIASSUNTO

Vengono riportati i risultati clinici ottenuti nel trattamento della minaccia di parto prematuro con Ritodrina in 107 pazienti in epoca gestazionale compresa tra la 26^a e la 37^a settimana. Il farmaco è stato somministrato per via endovenosa in infusione lenta alla dose di mcg 50-200/m' come terapia d'attacco; il trattamento è stato continuato per via orale alla dose di mg 30-40/die per una dose media di mg 450.

Nella valutazione dell'efficacia del trattamento sono stati utilizzati vari criteri. La tocolisi immediata, con arresto completo delle contrazioni, è stata conseguita in 97 casi. Su 107 pazienti 60 hanno raggiunto o superato la 38^a settimana di gestazione; in 59 casi si è ottenuto un prolungamento della gravidanza pari o superiore a 15 giorni e nel 72% dei casi il peso dei neonati era pari o superiore a g 2500.

Significative correlazioni sono state rilevate tra risultati clinici e condizioni ostetriche iniziali espresse dall'indice di Baumgarten e dall'indice pelvico.

Sono stati inoltre considerati gli effetti collaterali della Ritodrina a carico della madre e del feto peraltro di modesta entità e comunque mai tali da condizionare una sospensione del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Nesbitt F.E.L.: F. A. Davis Co. Ed., Philadelphia, 1957.
- 2) Pecorari D.: *Min Gin. Atti*, 23, 796, 1971.
- 3) Zlatnik F. J.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 113, 704, 1972.
- 4) Panella I.: Atti del 56° Congresso Soc. Ital. Ostetricia e Ginecologia - Padova 3-5 ottobre 1974.
- 5) Ahlquist R. P.: *Am. J. Physiol.*, 153, 586, 1948.
- 6) Ahlquist R. P.: *J. Pharm. Sciences*, 55, 359, 1966.
- 7) Lands A. M., Arnolda Mc Auliff J. P., Luedena F. P., Brown T. G.: *Nature*, 214, 597, 1967.
- 8) Collier J. G., Dornhorst A. C.: *Nature*, 223, 1283, 1969.
- 9) Brittain R. T., Jack D., Ritchie A. C.: *Advanc. Drug Res.*, 5, 197, 1970.
- 10) Raper C., Mc Culloch M W.: *Med. J. Aust.*, 58, 1331, 1971.
- 11) Vors J., Hartmann J. M., Lemmer R., Dellembach P.: *Femme et l'Enfant*, 6, 341, 1972.
- 12) Brittain R. T.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 65, 759, 1972.
- 13) Gamissans O., Esteban - Altirriba J.: *J. Obst. Gyn. Brit. Cwltth*, 76, 656, 1969.
- 14) Coutinho E. M., De Sousa M. B., Wilson K. H., Landesman R.: *Am. J. Obst. Gyn.* 104, 1053, 1969.
- 15) Bieniarz J., Burd L., Motew M., Scommegna A.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 11, 874, 1971.
- 16) Wesseliu-De Casparis A., Thiery M., Yo Le Sian A., Baumgarten K., Brosens I., Gamissans O., Stolk J. G., Viver W.: *Brit. Med. J.*, 3, 144., 1971.
- 17) Baumgarten K., Frölich H., Seidl A., Sokol K., Lim Rachmat F., Hager R.: *Europ. J. Obst. Gyn.*, 2, 69, 1971.
- 18) Bompiani A.: «Recent Advances on Beta-mimetic Drugs in Obstetrics» SEU Ed. Roma, 1977.
- 19) Buzzoni P., Branconi F., Gerli P., Mello G., Scarselli G.: *Ann. Ost. Gin. Med. Perinat.*, 12, 905, 1972.
- 20) Barden T. P.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 112, 5, 1972.
- 21) Romanini R., Moneta E., Oliva G. C.: *Ann. Ost. Gin. Med. Perinat.*, 12, 888, 1972.
- 22) Bompiani A., Cosmi E. V., Fiscetti B., Gasparri F., Romanini C.: «Recent Advances on Beta-mimetic Drugs in Obstetrics», SEU Ed., Roma, 1977.

- 23) Baumgarten K.: in « Recent advances on Beta-mimetic Drugs in Obstetrics » SEU Ed. Roma, 1977.
- 24) Melchior J., Bernard N.: in « Recent advances on Beta-mimetic Drugs in Obstetrics » SEU Ed. Roma, 1977.
- 25) Grella P., Mega M.: in « Recent advances on Beta-mimetic Drugs in Obstetrics » SEU Ed. Roma, 1977.
- 26) Moneta E., Romanini C., Menini E.: in « Therapy of Feto-Placental insufficiency » Ed. Salvadori B., Springer-Verlag, 1975.
- 27) Grella P., Mega M.: in « Recent advances on Beta-mimetic Drugs in Obstetrics », SEU Ed. Roma, 1977.
- 28) Liggins G. C., Howie R. N.: *Pediatrics*, 50, 515, 1972.
- 29) Boog G., Ben-Brahim M., Gandar R.: *Brit. J. Obst. Gyn.*, 82, 285, 1975.