

Trattamento della ipercontrattilità uterina in gravidanza e riduzione del rischio di parto prematuro

Marelli G., Menato G.*, Massobrio M.*, Carmazzi C.M.*, Carlino A.**,
Sberini R.**, Unfer V., Papaleo E., Ferrari A.

Università di Milano

Ospedale San Raffaele

Clinica Ostetrico-Ginecologica

*Università di Torino

Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche

"Cattedra A"

**Ospedale Maggiore, Crema (CR)

Divisione Ostetrico-Ginecologica

La prematurità rimane la principale causa di morte perinatale in bambini non malformati. Il parto prematuro ha una incidenza del 6-10% ma è responsabile di oltre il 60% della mortalità perinatale.

Tale incidenza di parto prematuro negli ultimi 10 anni a dispetto della disponibilità di numerosi agenti tocolitici è rimasta invariata.

Vi sono due potenziali possibilità di azione nel tentativo di ridurre il rischio di parto prematuro: la prima è quella di prevenirne l'inizio e la seconda di inibirne la progressione.

Nel programma di prevenzione del parto prematuro si inseriscono: la raccolta di una accurata anamnesi familiare e personale delle pazienti, il riconoscimento tempestivo di patologie e fattori di rischio clinici e biochimici (esempio, fibronectina), il monitoraggio attento di dismicrobismi vaginali e urinari e, il controllo dell'ipercontrattilità uterina.

Il progesterone è certamente coinvolto in tali meccanismi di ipercontrattilità. Infatti, alterazioni dei livelli sistemici o locali degli ormoni steroidei sono alla base dei fattori di innesco del travaglio di parto in numerosi modelli animali.

In particolare gli ormoni steroidei agiscono mediante:

- 1) formazione delle *gap-junctios* nel miometrio;
- 2) sintesi di recettori per l'ossitocina;
- 3) modificazione del metabolismo delle prostaglandine.

Nel 1988 Romero ha dimostrato che a livello locale vi è una modificazione del rapporto tra 17-beta-estradiolo e progesterone. In occasione del parto questo cambiamento può essere attribuito all'aumento nel liquido amniotico del 17-beta-estradiolo, estriolo e del loro precursore, il deidro-epiandrosterone solfato.

I risultati di Mazor et al. (1994) confermano con chiarezza la presenza di significative differenze della ratio progesterone/17-beta-estradiolo confrontata nel distretto amniotico ($p < 0,0017$) e nel distretto circolatorio ($p < 0,016$) di pazienti con parto pretermine e di pazienti con parto a termine.

Oltre a ciò Mazor et al. (1994) hanno osservato che le concentrazioni di 17-beta-estradiolo nel liquido amniotico sono significativamente più alte in quelle pazienti con parto pretermine rispetto a quelle con minaccia di parto pretermine, rispondenti alla terapia tocolitica e successivo parto a termine.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di verificare l'utilità di una associazione di farmaci

(ritodrina-progesterone) nelle pazienti affette da ipercontrattilità uterina tra la 24^a e la 34^a settimana di gravidanza al fine di prevenire l'insorgere di un vero e proprio travaglio di parto prematuro in gestanti a membrane integre.

MATERIALI E METODI

È stato impostato un trial multicentrico randomizzato in cui vengono inserite quelle pazienti che tra la 24^a e la 34^a settimana di gravidanza al tracciato CTG presentano almeno tre contrazioni dolorose in 30' di osservazione; a esse vengono anche eseguiti tampone vaginale ed endocervicale per la ricerca di Chlamydia, Ureaplasma urealiticum, Mycoplasma, Gardnerella vaginalis, Mobiluncus, Bacterioides fragilis, ed urinocoltura.

Sono state così reclutate nel protocollo 92 pazienti suddivise in due gruppi randomizzati: nel gruppo A sono state incluse 61 pazienti trattate con sola ritodrina, mentre nel gruppo B sono state inserite 31 pazienti trattate con l'associazione ritodrina-progesterone.

Lo schema utilizzato è stato il seguente:

- Trattamento ospedaliero:
 - Ritodrina 50 mg 1fl in 500 cc di glucosata con velocità iniziale di infusione di 50ml/h modificabile in base alla risposta individuale.
 - VS
 - Ritodrina 50 mg 1fl in 500 cc di glucosata con velocità iniziale di infusione di 50 ml/h modificabile in base alla risposta individuale.
 - +
 - I settimana Gestone 100 mg fl 1 fl i.m./die
 - II settimana e oltre Gestone 100 mg fl 1 fl i.m./die alt. fino al termine dell'ospedalizzazione.
- Trattamento ambulatoriale:
 - Ritodrina 10 mg cp 1 cp x 4-6 / die per almeno 4 settimane dall'inizio del trattamento
 - VS
 - Ritodrina 10 mg cp 1 cp x 4-6 / die per almeno 4 settimane dall'inizio del trattamento
 - +
 - Gestone 100 mg fl 1 fl i.m./die alt., in modo da effettuare 3 settimane complessive di trattamento, comprese quelle effettuate durante il ricovero

La presenza di tampone vaginale e/o urinocoltura positivi (19.2%) non è risultata differente nei due gruppi; quando riconosciute, le infezioni vaginali o urinarie sono state opportunamente trattate.

RISULTATI E CONCLUSIONI

Nei due gruppi non si sono osservate significative differenze per quanto attiene il tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e l'espletamento del parto.

Al contrario, l'utilizzo in combinato di ritodrina e progesterone ha permesso di ridurre in modo significativo la quantità totale di ritodrina impiegata ($p < 0,05$) (permettendo di ridurre consensualmente gli effetti collaterali indesiderati).

Riteniamo, quindi, che nei casi di ipercontrattilità uterina, a membrane integre e con modeste modificazioni del collo dell'utero, laddove cioè si possa ipotizzare una terapia a medio termine, e non una "short therapy d'attacco" finalizzata esclusivamente alla induzione della maturità polmonare, la combinazione ritodrina-progesterone rappresenti un valido schema terapeutico.