

Modificazioni ormonali nel corso di induzione del travaglio con PGF_{2α}

P. GRELLA, M. GANGEMI, E. ZARDINI e G. DOLCETTA

È entrata ormai nella pratica clinica l'induzione del parto o dell'aborto mediante somministrazione, per varie vie, delle prostaglandine. Primo a compiere una serie di esperimenti « in vitro », atti a dimostrare gli effetti che le prostaglandine hanno sull'utero gravido nella specie umana, fu Bygdeman (¹); dopo questo ricercatore, molti altri come Embrey (²), Nayak e Coll. (³), approfondirono ulteriormente il problema « in vitro ». Poiché tutti gli AA. erano concordi nell'affermare che le prostaglandine inducevano le contrazioni nell'utero gravido di qualsiasi età gestazionale, non passò molto tempo prima che queste sostanze fossero impiegate « in vivo ».

Bygdeman (⁴) usò la PGE₁ e la PGE₂ per infusione endovenosa lenta in 8 pazienti al secondo trimestre di gravidanza per tentare l'induzione dell'aborto ma notò che a dosi di 0,6-1,2 µg/min si aveva solo aumento di tono dell'utero, mentre a 2,9 µg/min si aveva un effetto sull'ampiezza e la frequenza delle contrazioni ma nella maggior parte dei casi l'ipertono, effetto indesiderato, era di gran lunga predominante.

Karim e Filshie (⁵) notarono che con infusione di PGE₂ a 5 µg/min si aveva in realtà aumento di tono nell'ordine tra 20 e 50 mm/Hg, ma, continuando l'infusione, mentre andava crescendo l'ampiezza e la frequenza delle contrazioni, il tono andava via via calando fino a raggiungere il livello basale nonché a volte valori di 10-20 mm/Hg più bassi.

La PGF_{2α} che necessita di dosi 10 volte superiori (50 µg/min) per ottenere gli stessi effetti si dimostrò molto più maneggevole.

Bygdeman (⁶) e Coll. e poi numerosissimi altri AA. passarono quindi ad usare le prostaglandine nell'induzione del travaglio di parto.

Ora, mentre nell'induzione dell'aborto si può agire con una certa tranquillità, senza curarsi eccessivamente con quale meccanismo si giunge all'espulsione del prodotto del concepimento, non altrettanto si può fare nell'induzione del travaglio quando la cura di non danneggiare il feto è ciò che maggiormente preoccupa.

A questo riguardo però, cioè sul meccanismo d'azione delle prostaglandine nell'indurre il travaglio, la letteratura è quanto mai vasta e quanto mai discorda.

Un punto della massima importanza è quello che considera il possibile effetto delle prostaglandine sulla funzione endocrina della placenta. Alcuni AA. hanno preso in considerazione la possibilità che le prostaglandine provochino una caduta dei livelli ematici di progesterone e che questa fosse alla base dei meccanismi che portano l'utero a contrarsi.

In effetti Lehmann e Coll. (⁷) verificò che l'infusione di PGF_{2α} aveva come effetto una marcata caduta dei livelli plasmatici di progesterone in pazienti tra la 10^a e la 26^a settimana di gestazione.

² Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Padova (Direttore prof. A. Onnis).

Un effetto negativo della $PGF_{2\alpha}$ sulla steroidogenesi placentare veniva affermato anche da Wentz A. C. e Coll. (8); questo autore, non escludendo la possibilità di un effetto diretto sulla steroidogenesi, poneva l'accento sulla azione vaso-costrittiva della $PGF_{2\alpha}$ a livello placentare come responsabile, attraverso l'anossia, della diminuita steroidogenesi.

Che la $PGF_{2\alpha}$ avesse questa spiccata azione vaso-costrittiva a livello dei vasi placentari era stato, in effetti, verificato sperimentalmente da Jungmanova (9).

A risultati diametralmente opposti giungevano Le Maire W. J. e Coll. (10), che sempre con $PGF_{2\alpha}$, in 12 donne a termine non trovarono alcuna variazione dei tassi ematici di progesterone e di estriolo, come d'altra parte Keller (11) che non trovò alcuna variazione significativa dei tassi di progesterone ed HPL.

Alsat e Coll. (12) videro che l'aggiunta di $PGF_{2\alpha}$ nel perfusato di placenta umana « in vitro » aveva come effetto una aumentata produzione di estrogeni; pensò quindi che questo aumento di estrogeni ricoprisse il ruolo principale nel promuovere le contrazioni uterine.

Come si vede la letteratura è ricca di pareri discordi riguardo l'effetto della $PGF_{2\alpha}$ sull'ormogenesi placentare.

Da questi contrasti è nata in noi la curiosità di verificare quale di queste proposte fosse quella da accettare.

La nostra casistica è costituita da un particolare gruppo di 10 pazienti: tutte presso il termine di gravidanza, a basso « pelvic-score » di Bishop ed insensibili ad almeno 2 infusioni, in giorni consecutivi, di ossitocina sintetica; questo per una verifica della reale efficacia delle prostaglandine confrontate con gli ossitocici di comune impiego. Dei risultati, invero lusinghieri, riferiremo comunque altrove non interessandoci qui del problema prettamente clinico.

La prostaglandina usata è la $F_{2\alpha}$ (gentilmente fornita dalla ditta Upjohn); questa è stata infusa in soluzione fisiologica a dosi crescenti di 2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$, ogni 30', da un minimo di 2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$ ad un massimo di 17,5 $\mu\text{g}/\text{min}$, la durata media dell'infusione aggirandosi sulle 7 ore.

I parametri presi in esame come spia della ormonogenesi placentare sono stati i livelli ematici del progesterone, dell'HPL e dell'estriolo determinati mediante dosaggio radioimmunologico (utilizzando i kits della ditta Sorin di Saluggia); oltre la determinazione del prelievo basale, per ogni paziente si sono ripetute le determinazioni alla I-II-IV ora dall'inizio dell'infusione, nonché al momento dell'espulsione del feto, che in media è avvenuta dopo circa 11 ore.

I risultati ottenuti, riassunti nella tab. 1, permetterebbero di escludere una influenza significativa della $PGF_{2\alpha}$ esogena sulla ormonogenesi placentare nell'in-

Tabella 1. *Media dei valori di progesterone, estriolo, HPL espressi in ng/ml riscontrati alla I - II - IV ora ed al momento del parto (XI ora in media) dall'inizio dell'infusione di $PGF_{2\alpha}$*

	basale	1°h con $PGF_{2\alpha}$	2°h con $PGF_{2\alpha}$	4°h con $PGF_{2\alpha}$	Parto 11°h
Prog.	ng/ml 98,8	ng/ml 86,6	ng/ml 101,4	ng/ml 92,6	ng/ml 83
HPL	5964	5850	5314	5490	4330
E_3	112,5	68,6	130,2	95,2	120

duzione del travaglio a termine di gravidanza, ed anche un danno placentare, eventualmente mediato da fenomeni di anossia distrettuale.

Se questi dati da una parte ci assicurano circa l'innocuità delle prostaglandine sulla funzionalità placentare e quindi del feto, dall'altra ci devono spingere a cercare un diverso meccanismo d'azione con il quale le prostaglandine inducano il travaglio, una volta scartati rispettivamente un calo dei tassi ematici di progesterone ed un aumento dei tassi di estrogeni.

La maggior parte degli autori propende oggi per una azione diretta delle prostaglandine sulla fibra muscolare uterina.

Rasmussen e Coll. (13) in un suo interessante studio puntualizzava l'azione attivante delle prostaglandine sulla adenil-ciclastasi, nonché l'importanza dell'AMP ciclico (formato per attivazione dell'adenil-ciclastasi) come regolatore della permeabilità della membrana cellulare agli ioni Ca.

Un recentissimo lavoro di M. E. Carsten (14) avalla l'ipotesi che l'azione delle prostaglandine sulla mobilitazione del calcio a livello della fibrocellula muscolare uterina sia veramente alla base dei fenomeni che ne condizionano la attività contrattile.

A tutt'oggi, comunque, non è possibile dire se sia questa l'unica o la più importante azione delle prostaglandine nell'induzione del travaglio di parto.

RIASSUNTO

Dopo una rassegna della letteratura sul possibile meccanismo d'azione delle prostaglandine nell'induzione del travaglio di parto, si riportano i risultati ottenuti su un gruppo di 10 pazienti presso il termine di gravidanza, trattato con PGF_{2 α} .

Le determinazioni del progesterone, estriolo ed HPL ematici con metodo radioimmunologico, effettuate alla I-II-IV-XI ora dall'inizio dell'infusione di PGF_{2 α} , permetterebbero di escludere un'azione negativa sulla ormonogenesi placentare da parte delle prostaglandine.

BIBLIOGRAFIA

1. Bygdeman M.: *Acta Physiol. Scand.* 63, 242, 1; 1964. - 2. Embrey M. P.: *J. Obstet. Gynaec. Br. Cw.* 76, 883; 1969. - 3. Nayak Z., Hillier K., Karim S. N. N.: *J. Obst. Gynaec. Br. Cw.* 77, 701; 1970. - 4. Bygdeman M., Kwon S. U., Nukherjee T. Wiquist N.: *Am. J. Obstet. Gynaec.* 102, 317; 1968. - 5. Karim S. M., Filshie: *Br. Med. J.* 3, 198; 1970. - 6. Bygdeman M., Kwon S. U., Nukherjee T., Wiquist N.: *Am. J. Obstet. Gynaec.* 102, 317; 1968. - 7. Lehmann F., Peters F., Breckwoldt M., Bettendorf G.: *Prostaglandins* 1 (4), 269; 1972. - 8. Wentz A. C. Jones G. S., Graeber G.: *Am. J. Obstet. Gynaec.* 114, 208, 1972. - 9. Jungmannova C., Hauranek F., Hodr J.: *J. Reprod. Med.* 9 (2), 79; 1972. - 10. Le Maire W. J., Spellacy W. N., Shevac A. B., Stanley A. G.: *Prostaglandins* 2 (2); 1972. - 11. Keller P. J., Ruppen C., Gerber C., Schmid J.: *Br. J. Obstet. Gynaec.* 79 (9), 804; 1972. - 12. Alsat E., Lise C.: *CR-Hebd. Seances Accad. Sci. Ser. di Acci. Nat.* 275 (16), 1803; 1972. - 13. Rasmussen C.: *Biochemistry* 59, 1364; 1968. - 14. Carstens M. E.: *Am. J. Obstet. Gynaec.* 117 (6), 824; 1973.