

L'INFUSIONE ENDOVENOSA DI RG 021/31 (SALBUTAMOLO) NEL TRATTAMENTO DELLA MINACCIA DI PARTO PREMA- TURO

G. C. MARSILETTI, R. SPOSETTI,
C. VALENTE, L. CALDERALE

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

SUMMARY

Intravenous infusion of RG 021/31 (Salbutamol) in the treatment of trea- tened premature labour.

In 90 cases of danger of premature labour manifested between the 25th and 37th week of gestation, Salbutamol was used as tocolytic, this being a drug having a selective β_2 -adrenergic action.

The results we obtained were evaluated on the basis of the following criteria: immediate tocolysis; number of pregnancies ended after the 37th week of gestation; time gained; state of the neonate (weight equivalent or superior to 2500 g., Apgar score, mortality within the first week of life).

The immediate tocolysis, even if transitory, was obtained in 83 cases. The over-taking of the 37th week of gestation was reached in 71 % of the cases and in 65 % the prolongation of pregnancy was superior to 14 days. With regards to the neonatal weight, in 78.8 % of the cases 2500 g. were either reached or increased. These global results were compared to the Baumgarten index noted at the beginning of treatment thus demonstrating significative correlations.

Furthermore, the low incidence of the few side effects due to Salbutamol are also reported.

For the documented tocolytic efficacy and negligible incidence of side effects, Salbutamol represents an effective progress in the field of elective drugs for the treatment of threatened premature labour and of all the obstetric situations in which the prevention, the stoppage, the suppression of the disorderly or unexpected uterine contractile activity is advantageous.

INTRODUZIONE

Considerando come pochi problemi in ostetricia abbiano, nel determinismo della mortalità infantile o di sequele neuropsico-motorie, una importanza clinica pari a quella legata alla immaturità fetale e cioè all'espletamento del parto dopo il compimento della 37^a settimana, è naturale che particolare attenzione sia stata rivolta alla sperimentazione e all'impiego di farmaci ad efficace azione tocolitica (^{1, 2, 3, 4}).

È da tempo noto che l'attivazione dei recettori β delle fibre muscolari uterine porta ad un effetto miorelaxante e pertanto con l'uso di farmaci β -adrenergici si ottiene l'inibizione, il blocco o la soppressione efficace della contrazione uterina sregolata o imprevista che in ultima analisi è responsabile della prematura espulsione del feto o di fenomeni di anossia intrauterina (^{5, 6}).

Il Salbutamol occupa un posto molto importante nella gamma di queste molecole β -adrenergiche e il suo impiego porta come vedremo a dei risultati validi e promettenti in vari campi dell'ostetricia e soprattutto nel caso della minaccia di parto prematuro, che è l'oggetto della presente trattazione (^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}).

MATERIALE E METODI

Il farmaco impegnato è una molecola originale designata con il numero di codice RG 021/31 (Salbutamol) in preparazione farmaceutica iniettabile sotto forma di solfato in fiale da mg 5 di principio attivo (*), oppure in compresse da mg 10 (**).

Questa molecola possiede una notevole selettività di azione sui β_2 -recettori permettendo quindi un rilassamento della muscolatura uterina, bronchiale e dei vasi periferici.

Tale peculiarità deriva dal fatto che la sintesi è stata attuata operando su entrambi i siti molecolari che determinano l'interazione con i recettori β -adrenergici rendendo possibile la

(*) Salbutamol - Glaxo - non ancora in commercio in Italia nella forma iniettabile.

(**) Ventolin (Salbutamol) Glaxo.

separazione efficace dell'azione sui β_2 -recettori rispetto a quella sui β_1 . (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

In tal modo l'effetto sui recettori β_1 della muscolatura cardiaca è volutamente trascurabile.

La premessa a tale sintesi molecolare è costituita dall'ipotesi di Lands e Coll. (27) che hanno descritto due tipi di recettori β :

— β_1 che mediano la stimolazione del muscolo cardiaco.

— β_2 che medierebbero essenzialmente il rilassamento dei muscoli lisci uterini e bronchiali.

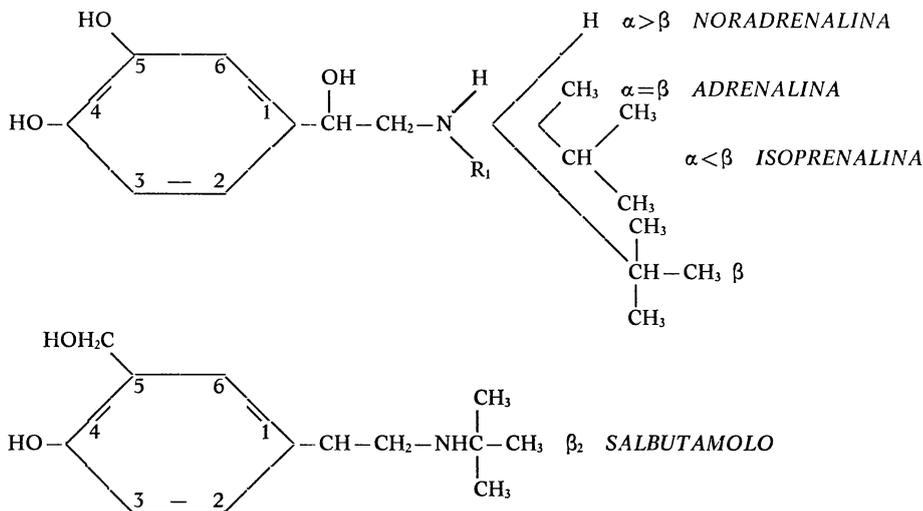
Di qui la necessità di modificare la molecola dell'adrenalina mantenendone gli effetti tocolitici ed eliminando quelli cardio-vascolari.

Nel topo e nel ratto la DL 50 per os supera i 2.000 mg pro kg (29).

Il Salbutamolo inoltre non ha dimostrato effetti nocivi sugli animali in gravidanza né sul prodotto del concepimento (30).

Il presente studio clinico riguarda l'impiego di questo farmaco in 90 pazienti in epoca di gravidanza compresa tra la 25^a e la 37^a settimana con 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 dall'integrità o meno delle membrane.

La metà delle pazienti erano primipare (45 su 90 casi) mentre in 10 delle 45 pazienti pluripare era presente il dato anamnestico di 1 o



Si è ottenuto così il Salbutamolo che è una saligenina con radicale butilico terziario sulla catena aminica laterale (gruppo isobutilaminico).

È proprio questa modificazione che conferisce al farmaco le proprietà desiderate e cioè una azione predominante sui β_2 -recettori della muscolatura uterina, bronchiale e dei vasi periferici, un effetto trascurabile sui β_1 -recettori del muscolo cardiaco, una metabolizzazione lenta con conseguente effetto prolungato.

La tossicità a breve e lungo termine del Salbutamolo può essere considerata, da quanto risulta da studi farmaco-tossicologici condotti nel ratto, nel topo e nel cane e per differenti vie di somministrazione, praticamente nulla, dato che dosi corrispondenti a 1.000 e 6.000 volte quelle terapeutiche sono risultate senza effetti nocivi.

più parti prematuri (pari al 20% e cioè superiore a un gruppo di controllo); in 6 casi preesisteva al trattamento una rottura prematura di membrane e in 4 casi era stato praticato un cerchiaggio cervicale precoce.

Classificando la casistica in base alle condizioni ostetriche iniziali che abbiamo espresso con un punteggio convenzionale, proposto da Baumgarten (31) come indice di minaccia di parto prematuro, la popolazione risulta distribuita come dalla tabella 1.

Tale indice, che tiene conto delle contrazioni uterine, dello stato delle membrane, di eventuale metrorraggia, del grado di dilatazione dell'orificio interno, costituisce un valido criterio di valutazione prognostica.

La tabella 2 mostra la ripartizione della popolazione trattata in rapporto all'epoca ge-

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	Totale
Numero casi	31	10	20	8	12	5	4	90
Percentuale	34,4%	11%	22%	8,8%	13,4%	5,7%	4,5%	

stazionale di inizio del trattamento anticipando anche l'aspetto più evidente dei risultati clinici ottenuti dal trattamento stesso e cioè il differimento in settimane della data del parto, ma su questo punto ritorneremo a proposito della discussione dei risultati.

In tutti questi casi si è iniziato con una terapia d'attacco per infusione endovenosa di mg 5 di Salbutamolo in 500 ml di soluzione glucosata. La dose iniziale per m' era di 10 mcg. Nella maggior parte dei casi non si è dovuto aumentare la velocità di infusione essendosi ottenuta una tocolisi pressoché completa entro i primi 30'.

In quasi tutti i casi l'infusione è durata fino ad esaurimento del flacone e cioè per circa 8 ore.

- 71 casi hanno avuto una dose complessiva per via endovenosa di mg 5.
- 10 casi hanno avuto una dose complessiva per via endovenosa di mg 10.
- in 9 casi si è resa necessaria la somministrazione di dosi superiori sino a un massimo di mg 90-100 (due casi).

Nella maggior parte dei casi inoltre il trattamento è stato proseguito con una dose di man-

tenimento orale di mg 6-8 al dì per un minimo di 10 e un massimo di 30 giorni.

Ogni paziente è stata studiata fin dall'inizio dal punto di vista cardiocircolatorio ed ematochimico ed in tal modo sono state escluse dal trattamento pazienti cardiopatiche, con diabete e grave ipertensione.

Questi parametri sono stati inoltre controllati a distanza dal trattamento infusivo, nel corso della terapia orale di mantenimento.

Durante l'infusione di Salbutamolo si è provveduto inoltre al controllo della pressione sistolica e della frequenza cardiaca materna almeno ogni 30 m'.

La contrattilità uterina è stata valutata mediante tocografia esterna già prima di iniziare il trattamento. La registrazione cardiocografica è stata condotta per tutta la durata del trattamento infusivo.

Si è scelta la registrazione tocografica esterna a scapito di una maggiore sensibilità e della valutazione assoluta della attività contrattile uterina per non incorrere nel rischio deprecabile della rottura del sacco amniotico e per non introdurre un elemento di disturbo come la sonda extraamniotica che rappresenta un fattore di stimolo per le contrazioni uterine.

Tab. 2 — *Ripartizione della casistica in rapporto all'epoca di inizio del trattamento e al differimento in settimane della data del parto.*

	Durata della gravidanza																Tot.	
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40		
25						1					1						2	
26				1													1	2
27			1										1				1	3
28																		1
29																	1	1
30											1						1	2
31										1							5	9
32																		8
33										2	2						2	4
34										1	1						2	1
35											1	1					3	7
36												1	1				6	12
37													3	2			10	21
Tot.			1	1		1		2	3	3	4	5	6	9	15	40	90	

RISULTATI

Nella valutazione dei risultati ci siamo basati essenzialmente sui seguenti criteri:

- 1) tocolisi immediata
- 2) numero di gravidanze conclusesi dopo la 37^a 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 prima settimana.

Per quanto concerne l'effetto tocolitico immediato con scomparsa delle contrazioni entro la prima ora dall'inizio del trattamento infusivo questo è stato riscontrato in 83 casi.

Considerando il compimento della 37^a settimana come conseguimento di un limite di sicurezza rispondente alle finalità del trattamento abbiamo ottenuto tale risultato in 64 casi pari al 71%.

In accordo con la maggior parte degli AA. abbiamo considerato come risultato soddisfacente il prolungamento della gravidanza di due settimane dall'inizio del trattamento al momento del parto. Tale risultato è stato conseguito in 59 casi pari al 65,5% dei casi, mentre in 16 casi si è ottenuto il prolungamento di 7-14 giorni, e in 8 di 1-6 giorni. Soltanto in 7 casi il parto è avvenuto entro la stessa giornata di inizio del trattamento.

Per quanto concerne il peso neonatale in 71 casi (che comprendono anche due gemelli) si raggiungono e superano i 2.500 grammi (78%), mentre in 20 casi i neonati sono di peso inferiore.

Per quanto riguarda l'indice di Apgar esso è sovrapponibile a quello che si riscontra nella popolazione globale non trattata se correlato al peso corporeo neonatale. Solo quattro casi hanno manifestato una sindrome respiratoria.

Dobbiamo infine segnalare un caso di morte entro la prima settimana, imputabile a sindrome da membrana ialina in neonato del peso di g. 1.800, partorito alla 32^a settimana, dopo un prolungamento di 7 giorni.

Particolarmente interessante può essere la correlazione dei dati globali ora esposti con le condizioni di partenza. Comparando i risultati ottenuti in termini di prolungamento della gravidanza con l'indice di Baumgarten risultano tre gruppi significativi raffigurati nella tabella n. 3.

Il primo gruppo di pazienti, con l'indice di Baumgarten da 1 a 3 ha avuto un prolungamento superiore alle due settimane in misura dell'84%; l'85% dello stesso gruppo ha superato la 38^a settimana. Il secondo gruppo con l'indice di Baumgarten di 4-5 ha presentato un successo nel 71% dei casi sia per un pro-

Tab. 3 — 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°	≥ 38°
1 - 2 - 3		4	4	33 84%	41 45,5%	6	35 85%
4 - 5	3		5	20 71%	28 31,2%	8	20 71%
6 - 7 - 8 (rottura membrane)	4	(2) 4	(2) 7	(2) 6 28%	(6) 21 23,3%	(5) 12	(1) 9 42%
Totale	7 7,7%	8 8,8%	16 17,7%	59 65,5%	90	26 29%	64 71%

lungamento superiore alle due settimane che per il superamento della 38^a settimana. Al terzo gruppo con indice di Baumgarten di 6-7-8 spetta il 28% di casi con prolungamento superiore alle due settimane, mentre ben il 42% raggiungeva o superava la 38^a settimana.

Particolarmente significativi i risultati di quest'ultimo gruppo se si considera che comprende i 6 casi di pazienti con rottura prematura delle membrane. In due di questi casi si è ottenuto un prolungamento della gravidanza superiore ai 15 giorni (21 e 22 giorni) e in tre casi rispettivamente di 4-10-13 giorni.

Un'ultima considerazione va fatta a proposito dei casi con prolungamento della gravidanza inferiore ai 14 giorni: eccezione fatta per i 7 casi che hanno partorito entro la giornata di trattamento e per i quali si può parlare senz'altro di un insuccesso assoluto, bisogna considerare, per i rimanenti 24 casi, che le possibilità offerte dalla terapia medica per accelerare la produzione di lecitina e attuare una prevenzione della sindrome da « distress » respiratorio conferiscono particolare valore anche ai pochi giorni guadagnati (^{32, 33}).

EFFETTI COLLATERALI

Per quanto riguarda la frequenza cardiaca fetale, tale parametro non ha subito aumenti superiori ai 20-30 battiti minuto.

Un esame delle condizioni fetali alla nascita ha permesso di constatare come tutte le donne abbiano partorito feti normali con soddisfacenti indici di Apgar.

Nei casi in cui si è proceduto alla valutazione seriata nel tempo del tasso di escrezione urinaria di estriolo e al dosaggio del hPL, abbiamo riscontrato un costante incremento; i dati che possediamo in tal senso sono comunque troppo esigui per consentirci di attribuire questo

aumento ad un effetto del β -mimetico, come ammesso da molti AA., piuttosto che al progredire della gravidanza.

Per quanto concerne le pazienti, i disturbi soggettivi lamentati, quali tensione nervosa, palpitazioni, tremori alle estremità, senso di nausea, quasi sempre legati ai maggiori dosaggi o ai trattamenti più prolungati, non hanno mai richiesto la sospensione del trattamento infusioneale. Nei casi in cui la tachicardia procurava sensazioni soggettive moleste, queste tendevano a scomparire o a ridursi diminuendo la velocità di infusione. Si potrebbe aggiungere che le condizioni basali di queste pazienti sono spesso di atteggiamento tachicardico e che aumenti contenuti nella frequenza cardiaca (nell'ordine del 20%) sono pertanto da considerarsi abbastanza normali.

Non si sono riscontrate modificazioni significative nei tracciati elettrocardiografici di controllo dopo la terapia di attacco ed in corso del trattamento di mantenimento.

Le modificazioni della pressione arteriosa sistolica sono risultate poco significative.

Controlli ematochimici non hanno evidenziato variazioni patologiche. Questi dati depongono per una innocuità e buona tollerabilità del prodotto.

CONCLUSIONI

Alla luce dei risultati esposti ed in relazione all'esperienza acquisita con tale terapia è nostra opinione che il Salbutamolo rappresenti un valido contributo per la risoluzione di alcuni problemi relativi alla contrazione uterina prematura ed incoordinata.

Il poter ottenere una pronta inibizione delle contrazioni uterine arrestando la minaccia di parto prematuro può essere considerata senz'altro una validissima acquisizione in campo ostetrico.

Infatti la scomparsa delle contrazioni uterine si è ottenuta quasi costantemente poco tempo dopo l'inizio della infusione già ad una velocità di 10 mcg/m'. Anche in quei casi in cui le contrazioni uterine si presentarono alquanto persistenti, l'impiego del Salbutamolo ha consentito di diminuirne prontamente sia l'intensità che la frequenza.

Al di là dell'impiego ristretto su cui ora abbiamo riferito (minaccia di parto prematuro) la buona risposta clinica ci consente di prospettare utili indicazioni anche nell'inibizione o prevenzione di eventuali contrazioni uterine in tutti i casi di interventi sull'utero eseguiti in corso di gravidanza (cerchiaggio, miomectomia, riposizione di utero retroverso, amniocentesi ecc.) nel caso di taglio cesareo programmato in corso di travaglio di parto e in cui la sofferenza fetale possa essere in qualche modo aggravata dal persistere delle contrazioni uterine (tetania o ipertono uterino, giri di funicolo ecc.) nonché nei casi di minaccia di aborto o nelle contrazioni uterine dolorose del puerperio (morsi uterini). Infine per le sue proprietà uterorilassanti e vasoattive tali da consentire un marcato aumento di irrorazione sanguigna del distretto utero-placentare è farmaco che si impone nei casi di insufficiente sviluppo fetale da insufficienza placentare.

È pertanto consigliabile l'impiego nella minaccia di parto prematuro, nelle distocie dinamiche, nelle ipercinesie e ipertonie e nelle altre indicazioni dove venga richiesta un'azione adrenergica selettiva sulla muscolatura uterina, ad un dosaggio variabile da 10 a 30-40 mcg/m' per via infusione come terapia d'attacco e alla dose di 6-8 mg al giorno per via orale come mantenimento per un periodo variabile considerando che sia il dosaggio che la durata della terapia vanno personalizzate in base alle condizioni del singolo caso clinico.

RIASSUNTO

In 90 casi di minaccia di parto prematuro insorto in epoca gestazionale compresa tra la 25^a e la 37^a settimana, è stato impiegato come tocolitico il Salbutamolo, farmaco ad azione selettiva β_2 -adrenergica.

I risultati ottenuti sono stati valutati in base ai seguenti criteri: tocolisi immediata; numero di gravidanze concluse dopo la 37^a settimana; tempo guadagnato; stato del neonato (peso pari o superiore a g 2500, indice di Apgar, mortalità entro la I settimana).

La tocolisi immediata, sia pure transitoria, è stata ottenuta in 83 casi. Il superamento della 37^a settimana è stato conseguito nel 71% dei casi e nel 65,5% dei casi il prolungamento della gravidanza è stato superiore ai 14 giorni. Per quanto concerne il peso neonatale, nel 78% dei casi sono stati raggiunti o superati i g 2500.

Tali risultati globali sono stati confrontati con l'indice di Baumgarten rilevato all'inizio del trattamento dimostrando significative correlazioni.

Viene inoltre riportata la bassa incidenza di pochi effetti collaterali imputabili al Salbutamolo.

Per la documentata efficacia tocolitica e la trascurabile incidenza di effetti collaterali il Salbutamolo rappresenta un effettivo progresso nel campo dei farmaci di elezione nel trattamento della minaccia di parto prematuro e di tutte le situazioni ostetriche in cui sia vantaggiosa la prevenzione, il blocco, la soppressione dell'attività contrattile uterina sregolata o impreveduta.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Pecorari D.: *Min. Gin. Atti*, 23, 796, 1971.
- 2) Nesbit F. E. L.: F.A./Devis Co. Ed. Philadelphia, 1957.
- 3) Zlatnik F. J.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 113, 704, 1972.
- 4) Althabe O., Schwarcz R., Caldeyro-Barcia R.: *Pediatrics*, XIV, 174, 1974.
- 5) De la Fuente P., Ezcurdia M., De la Lastra A. M., Botin R.: *Acta Gin.*, 19, 517, 1968.
- 6) Vors J., Hartmann J. M., Lemmer R., Dellenbach P.: *Femme et l'Enfant*, 6, 341, 1972.
- 7) Farmer J. B., Levy G. P.: *Brit. J. Pharm.*, 35, 2, 1969.
- 8) Farmer J. B., Levy G. P., Marshall R. J.: *J. Pharm. Pharmac.*, 22, 945, 1970.
- 9) Brittain R. T.: *Postgrad. Med. J.*, 47, (suppl.), 11, 1971.
- 10) Dellenbach P., Vors J.: Symposium Salbutamol, Londra, 53, 1971.

- 11) Liggins G.C., Vaughan G.S.: *J. Obst. Brit. Cwltb.*, 80, 29, 1973.
- 12) Hollingsworth M., Schieden H.: *J. Pharm Pharmac.*, 25, 996, 1973.
- 13) Barrier J.: *Expertise Clinique*, 1972.
- 14) Sureau C.: *Expertise Clinique*, 1972.
- 15) Dargent D.: *Expertise Clinique*, 1973.
- 16) Muller P.: *Expertise Clinique*, 1973.
- 17) Ahlquist R.P.: *Am. J. Physiol.*, 153, 586, 1948.
- 18) Ahlquist R.P.: *J. Pharm. Sciences*, 55, 359, 1966.
- 19) Bergman J., Persson H., Wetterlin K.: *Experientia*, 88, 999, 1969.
- 20) Collier J.G., Dornhorst A.C.: *Nature*, 223, 1283, 1969.
- 21) Brittain R.T., Jack D., Ritchie A.C.: *Advanc. Drug. Res.*, 5, 197, 1970.
- 22) Rarer C., McCulloch M.W.: *Med. J. Aust.*, 58, 1331, 1971.
- 23) Loubatieres A., Mariani M.M., Sorel G., Savi L.: *Diabetologia*, 7, 127, 1971.
- 24) Burges R.A., Blackburn K.J.: *Nature New Biology*, 235, 249, 1972.
- 25) Furchgott R.F.: in « Catecholamines » Blaschlo H., Muscholl E. Springer-Verlag Ed. Berlin-Haidelberg - New York, 282, 1972.
- 26) Brittain R.T.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 65, 759, 1972.
- 27) Lands A.M., Arnold A., Mc Auliff J.P., Luduena F.P., Brown T.G.: *Nature*, 214, 597, 1967.
- 28) Foussard-Blampin O.: *Expertise Toxicologique*, 1972.
- 29) Del Campo A.: RG 021/31 - Studi farmacodinamici e tossicologici - Verona 1975.
- 30) Maillot M.: *Expertise de tératogénèse*, 1972.
- 31) Baumgarten K.: in « Recent Advances on Beta-mimetic Drugs in Obstetrics » SEU ed. Roma, 71, 1977.
- 32) Boog G., Ben-Brahim M., Gandar R.: *Brit. J. Obst. Gyn.*, 82, 285, 1975.
- 33) Liggins G.C., Howie R.N.: *Pediatrics* 50, 515, 1972.