

FERRARA 7 OTTOBRE 2016

# IPERCONTRATTILITA' UTERINA

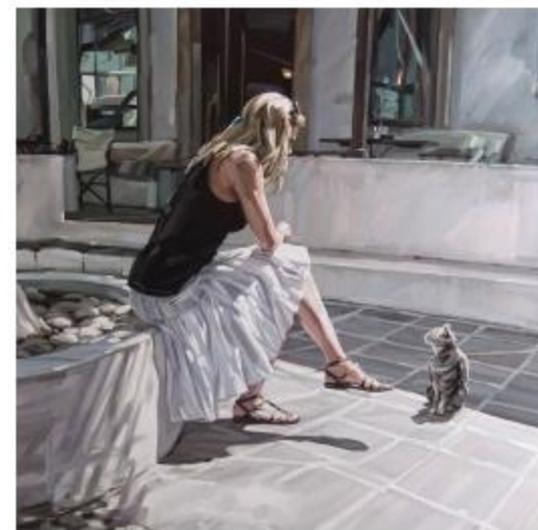


**DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI**  
**U.O.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA**  
**VALDAGNO (VI)**

FERRARA 07.10. 2016

**OSTETRICIA e GINECOLOGIA 2016**

*Centro Salute Donna  
Azienda USL Ferrara*



**SALA IMBARCADERO**  
**CASTELLO ESTENSE**

# IPERCONTRATTILITA' UTERINA

- DIFFICILE DEFINIZIONE: NON ESISTE UN CONSENSO
- IN TRAVAGLIO, DI SOLITO INDOTTO, QUANDO SONO PRESENTI  $>5-6$  CONTRAZIONI IN 10 MINUTI
- MA NOI PARLEREMO DI IPERCONTRATTILITA' UTERINA IN GRAVIDANZA

# MINACCIA DI PARTO PREMATURO

- PARTO PRETERMINE: parto che avviene prima della 37<sup>o</sup> settimana di gravidanza compiuta o prima di 259 giorni di gestazione
- Può essere classificato a seconda dell'età gestazionale a cui avviene in :Extreme (<28 settimane; 0,25%); Early ( 28-30 settimane; 0,25%); Moderate (31-33 settimane; 0.6%); Mild (34-36settimane, 3% delle gravidanze)
- Tale condizione è causa di mortalità e morbilità perinatale,il rischio di morte o disabilità è più elevato nei gruppi Extreme , Early e Moderate

# ***INCIDENZA DI PARTO PRETERMINE***

Sono essenzialmente tre le ragioni di fallimento nel ridurre l'incidenza di parto pretermine

1. Il parto pretermine non è un singolo disordine
2. Non esiste un unico test in grado di predire tutti i parti pretermine
3. Non esiste un unico trattamento in grado di prevenire tutti i parti pretermine

*Romero R. Women's Health. 2011; 7: 501-504*

*Romero R. et al. BJOG. 2006; 113: 17-42*

# FATTORI DI RISCHIO

## ▪ FATTORI DI RISCHIO MEDICI

- Infezioni dell'apparato urinario,
- Infezioni vaginali,
- Infezioni a trasmissione sessuale
- Diabete
- Ipertensione
- Preeclampsia
- Disturbi della coagulazione (trombofilia),
- Sanguinamento vaginale,
- Malformazioni del feto,
- Gravidanza singola, derivante da tecniche di PMA
- Sovrappeso od obesità prima del concepimento,
- Breve intervallo tra due gravidanze successive (meno di 6-9 mesi tra il parto e l'inizio della gravidanza successiva).

## ▪ FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI "STILE DI VITA "

- Assenza o ritardo nelle cure prenatali.
- Fumo.
- Alcol.
- Uso di droghe.
- Violenza domestica: abuso fisico, sessuale o emotivo.
- Mancanza di supporto sociale.
- Stress.
- Orari di lavoro lunghi e lunghi periodi trascorsi in piedi.
- Esposizione a determinate sostanze inquinanti.

# MECCANISMI DI PARTO PRETERMINE



*Gatsch F. et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22:5-23*

# DIAGNOSI

- Contrazioni di sufficiente frequenza ed intensità da determinare una dilatazione della cervice in un'età gestazionale fra 24 e 37 settimane sono indicative di parto pretermine attivo
- Se diagnosi è sospetta aggiungere test della fibronectina fetale
- Se vengono confermati contrazioni uterine  $\geq 6$  in un'ora con modificazioni cervicali ( dilatazione  $> 2$  cm alla visita vaginale o cervicometria  $< 2,5$ cm) considerare la tocolisi
- Se ci sono contrazioni ma non modificazioni cervicali, va considerata l'osservazione

# DIAGNOSI

- Se ci troviamo di fronte ad una paziente con meno di 1 contrazione in 10 minuti , dilatazione cervicale meno di 2 cm e assenza di cambiamenti della cervice in 2 ore di osservazione, allora ci troviamo di fronte ad un falso parto pretermine
- Oppure ci possiamo trovare di fronte ad un rischio di parto prematuro ( nelle donne a rischio di parto pretermine con cervicometria ridotta ma senza evidenza di contrazioni uterine)

# PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

## DONNE CON PRECEDENTE PARTO PRETERMINE

Terapie utili:

■ **CERCHIAGGIO CERVICALE:** riduce il rischio di parto prima di 34 settimane del 25%.

1. Cerchiaggio elettivo: tre o più precedenti parti pretermine o aborti nel secondo trimestre (11-13 settimane)

2. Cerchiaggio terapeutico: cervicometria ogni due settimane, se cervicometria < 25 mm → cerchiaggio (14-24 settimane)

NB: riduzione dei cerchiaggi del 50% rispetto al cerchiaggio elettivo.

■ **PROGESTERONE** dalle 20 alle 34 settimane: riduce il rischio di parto prima di 34 settimane del 25%.

Formulazioni:

1. Ovuli vaginali di progesterone (200 mg)

2. Pessario vaginale medicato al progesterone naturale (200 mg)

3. Iniezioni intramuscolari di progesterone (100 mg).

# *PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE*

## *DONNE CON PRECEDENTE PARTO PRETERMINE*

### Terapie non utili:

- "BED REST": fortemente raccomandato nella pratica clinica, non vi sono evidenze scientifiche che ne sostengano l'utilità. Anzi, uno studio randomizzato su gravidanze gemellari ha mostrato un maggior rischio di parto pretermine nelle pazienti allettate. Inoltre, ha effetti negativi sulla donna (TVP, atrofia muscolare, stress, ...)
- TOCOLITICI somministrati come profilassi
- "LIFE STYLE": aumentare il numero di visite, supporti psicologici, supplementazioni di ferro, vitamine, folati, calcio, zinco, magnesio, olio di pesce, ...

# TERAPIA del parto pretermine

- Tocolitici ( betamimetici, atosiban, nifedipina indometacina..)
- Antibiotici
- Profilassi RDS
  
- In realtà i tocolitici vengono approvati solo per procrastinare di 48 ore la nascita per l'esecuzione della profilassi RDS non per l'uso continuato , come profilassi, dopo questo intervallo di tempo

# 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

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  $\beta$ -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, bradicardia) e neonatali (morbosità e ricovero presso la terapia intensiva). I risultati, di recente pubblicazione, depongono a favore dell'atosiban rispetto ai  $\beta$ -agonisti.

**SOLFATO DI MAGNESIO**  
**INIBITORI DELLE PROSTAGLANDINE**  
**CALCIO-ANTAGONISTI**  
**BETA-MIMETICI**  
**DONATORI DI OSSIDO NITRICO**  
**ANTAGONISTI DELL'OSSITOCINA**

Linee Guida della Royal College of Obstetricians and Gynecologists ( Giugno 2008)

- Non raccomandano la terapia con agenti tocolitici nel trattamento di mantenimento in caso di parto pretermine:
- Il solfato di magnesio viene completamente sconsigliato;
- La nifedipina risulta essere molto efficace nel ritardare di oltre le 48 ore il parto con un ridotto rischio di RDS nel neonato;
- L'ossido nitrico è associato a minori effetti avversi materni;
- L'Atosiban e l'indometacina sembrano più efficaci.

Studi clinici randomizzati dimostrano che il solfato di magnesio non riduce significativamente il rischio di parto pretermine, anzi aumenta il rischio di RDS (Sindrome da Distress Respiratorio), emorragia cerebroventricolare, enterocolite necrotizzante, con aumento della mortalità neonatale (Bealt 1988, Cotton 1984) . Il solfato di magnesio non è raccomandato come agente tocolitico nel trattamento del parto pretermine, (Aramayo 1990; Chau 1992; Cotton 1984; Fox 1993; Glock 1993; Hollander 1987; Morales 1993; Wilkins 1988)

# E SE NON E' PARTO PRETERMINE?

- Spessissimo nella pratica clinica ci troviamo di fronte a episodi definibili non tanto di Ipercontrattilità uterina e di parto pretermine, ma di "ipereccitabilità" uterina
- Non si configura un vero rischio di parto prematuro
- Ma è una condizione che porta alla consultazione con il medico ostetrico o addirittura il PS ostetrico
- Una stima indica che su 30 accessi di PS ostetrico 5 (2.1%) sono per questa motivazione

# MECCANISMO CONTRAZIONI UTERINE

- La contrazione uterina è involontaria, peristaltica ed intermittente
- Il miometrio è costituito da tessuto muscolare liscio di tipo fasico, capace di contrazioni spontanee di origine miogenica (l'innesco della contrazione si genera come fenomeni intrinseci all'interno della fibrocellula, eccitazione autonoma, e la conduzione dello stimolo avviene lungo le stesse fibrocellule, conduzione miogena)
- Non possiede un plesso neuromuscolare intrinseco, come l'intestino, ma è innervato da fibre nervose eccitatorie ed inibitorie appartenenti al sistema simpatico e da fibre del parasimpatico che non avrebbero alcun ruolo nella regolazione della motilità uterina, mentre sembra che la stimolazione simpatica abbia effetti misti, inibitori o eccitatori, sul miometrio. La risultante di questi effetti dipende dalla specie animale e, soprattutto, dall'influenza degli ormoni sull'utero.

- gli stimoli ormonali o neuronali non sono essenziali per l'innesco del meccanismo contrattile, ma hanno più che altro un'importante azione modulatrice

il  $\text{Ca}^{2+}$  si lega alla calmodulina, formando un complesso *calcio-calmodulina* che, tramite un'attivazione enzimatica, permette l'interazione dell'actina con la miosina



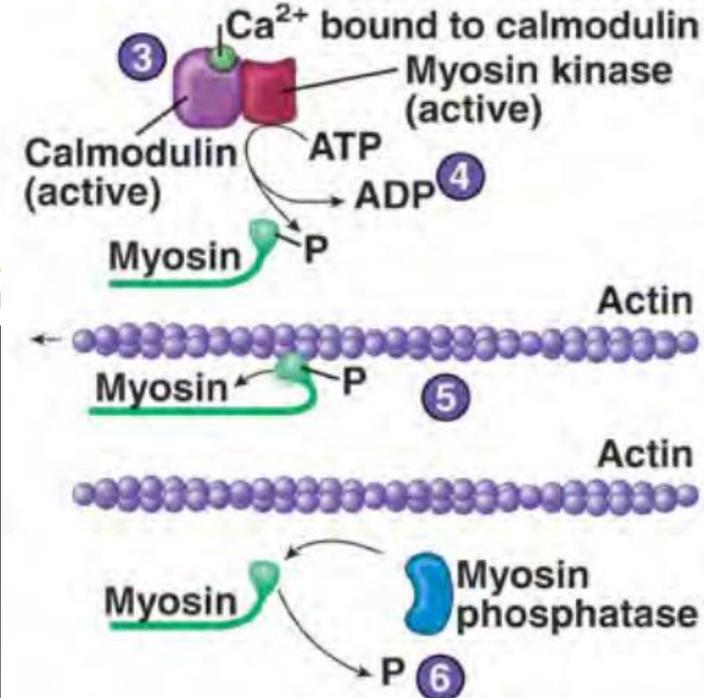
Contrazione miometriale

(Olson et al., 1990; Lukas et al., 1998; Moore e Ber

Un altro meccanismo di aumento del calcio nella cellula è dovuto al suo rilascio dagli stores intracellulari, in primis dal reticolo sarcoendoplasmico (*SER*)



Molti recettori implicati nella contrattilità uterina, inclusi quelli per l'ossitocina e le prostaglandine (**recettori FP, EP1 e EP2**), agiscono in questo modo



Il meccanismo contrattile che si instaura nelle singole cellule si traduce, tramite le gap-junctions, in contrazioni coordinate ed efficienti. Si può parlare, così, di **sincizio funzionale**

# MECCANISMO DELLE CONTRAZIONI UTERINE

- In gravidanza, il fenomeno delle contrazioni uterine è sempre presente, ma poco avvertibile fino alla 20a SG circa, quando compaiono le contrazioni di Braxton-Hicks che sono irregolari, intervallate anche di ore, con una pressione endouterina di 10-15 mmHg. Nella seconda metà della gravidanza compaiono anche contrazioni localizzate e incoordinate – onde di Alvarez – con frequenza di circa 10 ogni 10 minuti e con una pressione endouterina di 3-5 mmHg, che con l'inizio del travaglio diminuiscono fino alla frequenza di 4-5 ogni 10 minuti, mentre aumenta la loro intensità a circa 10 mmHg

# MECCANISMO DELLE CONTRAZIONI UTERINE

- Nel fondo dell'utero, che svolge la funzione di coordinare le contrazioni uterine, sono presenti delle cellule miometriali funzionanti come pacemakers, cellule interstiziali di Cajal, la cui attività è regolata dagli ormoni sessuali. La quiescenza e la relativa ineccitabilità delle fibre miometriali durante la gravidanza sono dovute all'azione inibente del progesterone, soprattutto di quello prodotto a livello del sito di impianto del feto.
- Nelle ultime 2-3 SG si verifica un significativo aumento della concentrazione di estrogeni nel plasma e nel liquido amniotico ed una diminuzione dei livelli sierici di progesterone, probabilmente a causa della produzione fetale di una proteina che "sequestra" il progesterone. È verosimile, pertanto, che il progesterone giochi un ruolo chiave anche nella minaccia di PP.

# MECCANISMO DELLE CONTRAZIONI UTERINE

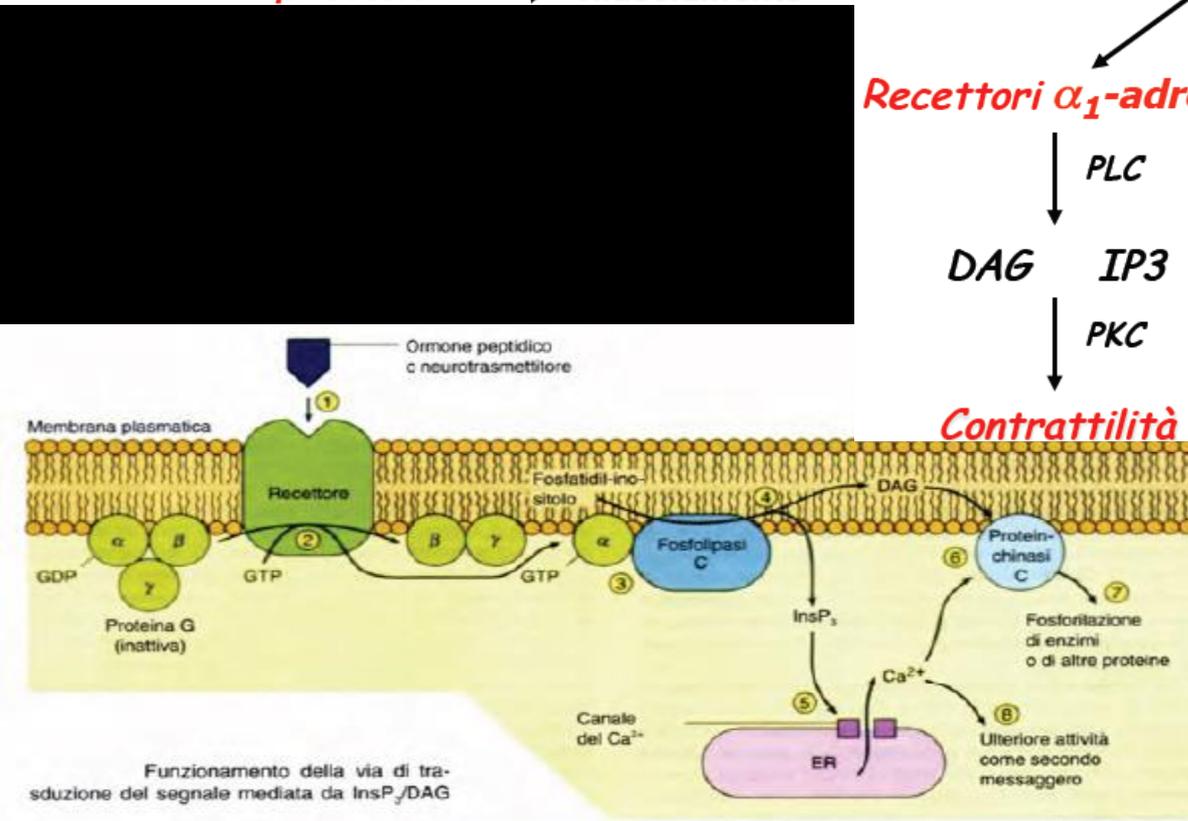
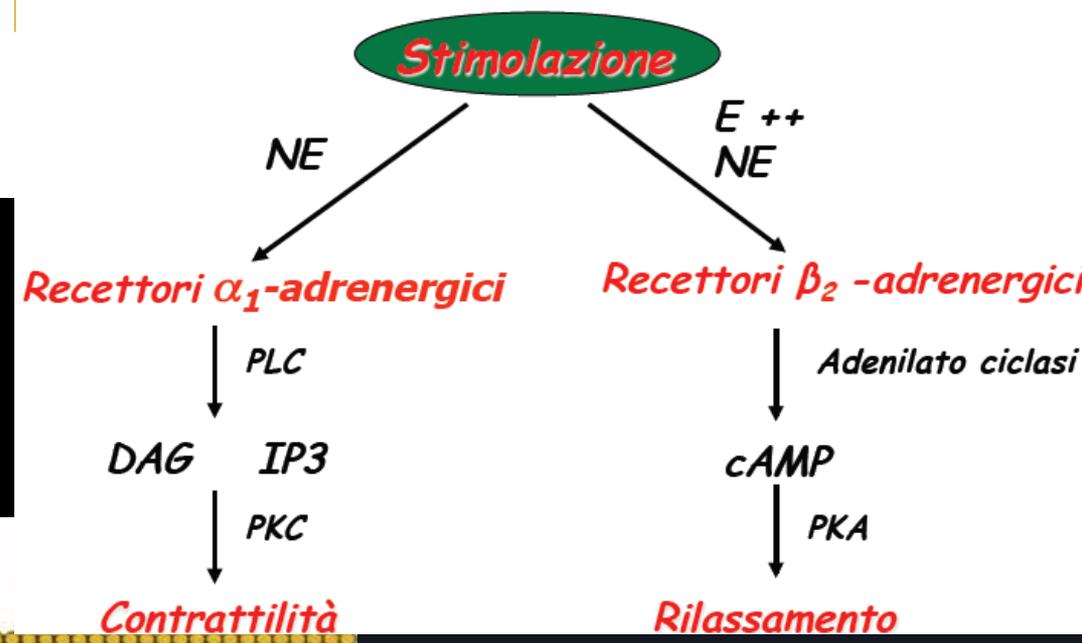
- Anche l'asse ipotalamo-ipofisario svolge un ruolo importante nella regolazione della motilità uterina. Nella donna non gravida e nei primi periodi di gestazione, l'utero è più sensibile sia alla vasopressina che all'ossitocina. La sensibilità ai due ormoni tende a bilanciarsi nel corso della gravidanza e ad invertirsi con l'approssimarsi del parto, grazie all'effetto stimolante degli estrogeni sulla sintesi di recettori dell'ossitocina nel miometrio e nella decidua. L'ossitocina stimola in modo intenso e selettivo il miometrio, inducendo contrazioni che si propagano dal fondo verso la cervice.
- Gli eventi biochimici ed elettrofisiologici che governano la contrazione del miometrio richiedono l'interazione tra le miofibrille di actina e di miosina, che dipende dalla fosforilazione delle catene leggere della miosina, mediata da specifiche chinasi

Tra le sostanze endogene ad azione contratturante sono importanti la **noradrenalina**, l'**ossitocina** e le **prostaglandine**

Le prostaglandine stimolano l'attività contrattile dell'utero mediante i recettori prostaglandinergici FP, EP1 ed EP3

La **noradrenalina** può avere sia funzione contratturante che rilasciante, in base al recettore sul quale agisce:

**$\alpha$ -recettori** → **contrazione**  
 **$\beta$ -recettori** → **rilasciamento**



L'ossitocina determina sia l'attivazione della fosfolipasi C che l'apertura dei canali del calcio voltaggio-sensibili, con aumento generale della  $[Ca^{2+}]_i$

# MECCANISMO DELLE CONTRAZIONI

## UTERINE

- Il rilasciamento del miometrio, invece, è regolato da due diversi sistemi mediati dal cAMP. Infatti, da un lato il cAMP inibisce la fosforilazione delle catene leggere della miosina, dall'altro promuove la captazione del calcio dai depositi del reticolo sarcoplasmatico, con conseguente diminuzione dei livelli citoplasmatici di questo ione. La sintesi del cAMP è mediata dall'enzima adenilciclastasi, mentre la sua demolizione è a carico della fosfodiesterasi. La stimolazione dei recettori b-adrenergici, posti sulla superficie delle fibrocellule miometriali, determina la stimolazione dell'adenilciclastasi e l'aumento dei livelli intracellulari di cAMP. Sulla base di questi processi, si conoscono molti farmaci in grado di indurre il rilasciamento della muscolatura uterina

## Il rilasciamento del miometrio si ha per:

- **inattivazione di enzimi specifici**
- **reuptake del  $Ca^{2+}$  all'interno degli stores intracellulari e sua estrusione nello spazio extracellulare**
- **aumento dei nucleotidi ciclici **cAMP** e **cGMP****  
(Hartshorne et al., 1998; Sanborn, 2001; Sanders, 2001) [Smith e Iyengar, 1998; Bernal, 2007; Yuan e Bernal, 2007]

Sostanze ad azione miorilasciante attivano proteine  $G_s$ , con attivazione dell'adenilatociclastasi e produzione di cAMP dall'ATP

**Recettori inibitori, come il recettore adrenergico  $\beta_2$  o il recettore E2 per la prostaglandina E sono accoppiati a proteine  $G_s$ , e quindi a rilasciamento.**

**Il NO aumenta la concentrazione di cGMP**

## **CONTRATTILITÀ MIOMETRIALE E ORMONI SESSUALI**

### **PROGESTERONE (P4)**

**IMPORTANTE FATTORE NELL'INDURRE  
QUIESCENZA DELL'UTERO**



(Lye, 1992; Challis et al., 2000)

## CONTRATTILITÀ MIOMETRIALE E ORMONI SESSUALI

### ESTROGENI (E2)

*favoriscono la contrazione del miometrio*

*depolarizzazione  
di membrana*

*aumentano la  
responsività agli  
agonisti*

*stimolano la  
propagazione delle  
contrazioni*

*rilascio di ossitocina e  
prostaglandine*

*migliora  
l'utilizzazione  
energetica del  
miometrio*

(Batra, 1980; Challis et al., 2000; Fanchin et al., 2002)

*Gli E2 e il P4 sembrano esercitare i loro effetti sull'utero anche influenzando l'omeostasi intracellulare del calcio e l'attività dei canali del potassio*

(Fomin et al., 1999)

# RUOLO DELLE INFEZIONI NELLA

## MPP

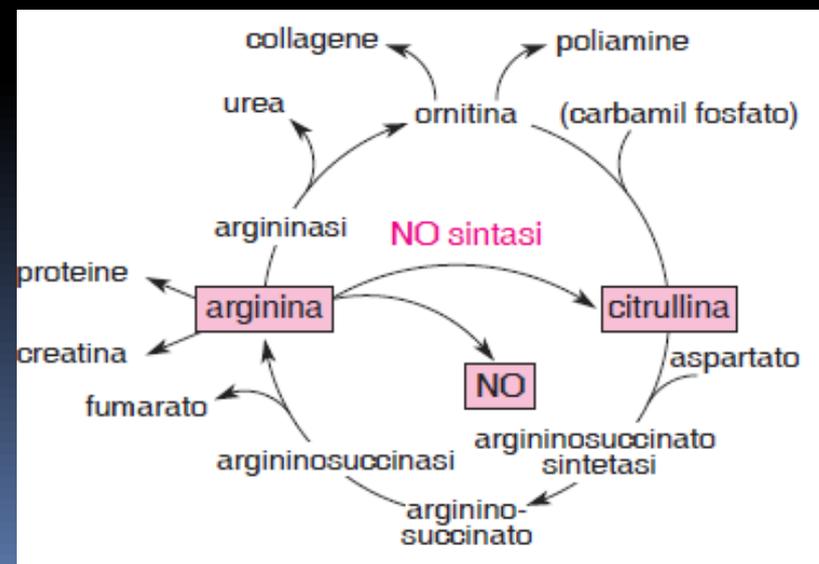
- Le infezioni, ad esempio, attraverso il rilascio di citochine e di prostaglandine, sono ritenute responsabili di almeno 1/3 di tutti i casi di PP; non sarebbero sempre ascendenti, ma possono essere causate da patogeni presenti nell'endometrio prima del concepimento e rimasti clinicamente silenti.
- Un recente studio, su un campione di donne che ha partorito spontaneamente entro la 32a SG, ha dimostrato la presenza di lesioni placentari compatibili con lo sviluppo di flogosi acuta o cronica delle membrane corio-deciduali, più frequentemente nelle pazienti con storia ostetrica di pregressi PP, rispetto a quelle con anamnesi negativa per PP. Ciò ha fatto ipotizzare il passaggio di citochine, rilasciate da granulociti neutrofili o da leucociti mononucleati, dai vasi della decidua al versante fetale delle membrane stesse.
- Sembra essere ormai ad un passo la dimostrazione della correlazione tra PP ricorrenti e/o PP precoce (prima delle 32 SG) e vasculiti ombelicali acute e amniositi acute (più probabile conseguenza di un'invasione diretta del liquido amniotico da parte degli agenti patogeni); ciò suggerisce che in queste pazienti una diffusa flogosi endometriale sia il primum movens dell'infiammazione acuta o cronica delle membrane stesse.

# RUOLO DELLE INFEZIONI NELLA MPP

- L'infiammazione endometriale, a sua volta, potrebbe essere indotta dalla permanenza di batteri nella mucosa del tratto genitale superiore da un'epoca precedente il concepimento e spiegare quindi il rischio di ricorrenza dei PP. Ciò spiegherebbe perché le citochine nel fluido cervicale si associno al PP. La relazione causale tra infezioni intrauterine precedenti la gravidanza ed il PP è suggerita, inoltre, da una effettiva riduzione di ricorrenza di PP ottenuta con trattamento profilattico antibiotico delle donne con positività colturale per Mycoplasma prima della gravidanza, con batteriuria asintomatica in gravidanza precoce, o con vaginosi batterica nel primo trimestre della gravidanza e storia di pregressi PP.

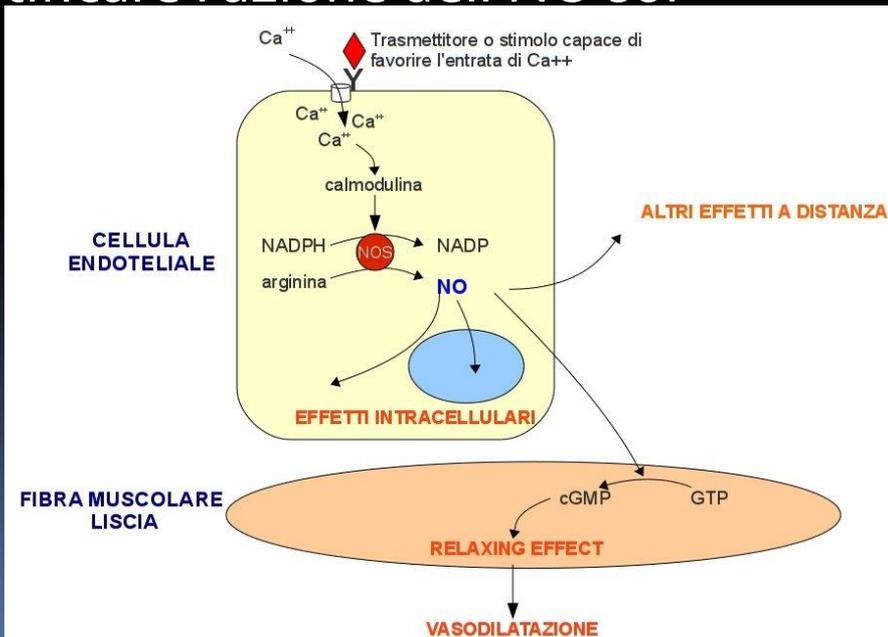
# NO E CONTRAZIONI UTERINE

- L'NO endogeno è un gas sintetizzato a partire dalla L-arginina attraverso l'azione svolta dalla NO sintetasi (NOS). Questo enzima catalizza la idrossilazione della L-arginina ad N-idrossi-L-arginina che viene convertita in L-citrullina ed NO. L'NO viene rapidamente ossidato a nitriti ( $\text{NO}_2^-$ ) e nitrati ( $\text{NO}_3^-$ ), i quali costituiscono i prodotti finali stabili di questa via metabolica e sono facilmente dosabili nel siero e nelle urine. L'NO libero nel circolo sanguigno presenta un'altissima affinità per l'emoglobina e viene rapidamente inattivato da essa con formazione di nitrosil-emoglobina e metaemoglobina.



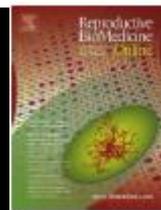
- L'NO prodotto diffonde nelle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni e dell'utero dove si lega al gruppo eme della guanilatociclastasi attivandola (20). Ne consegue un aumento del cGMP il quale, come secondo messaggero, attiva kinasi proteiche. Queste, catalizzando la fosforilazione di proteine intracellulari, agiscono inibendo il rilascio intracellulare di Ca e il flusso attraverso i canali del Ca, rilassando la cellula muscolare liscia a livello di vasi, utero, bronchi.
- Attualmente, la convinzione comune è quella che l'NO agisca come agonista rilassante sul miometrio nello stesso modo in cui agisce a livello delle altre cellule muscolari lisce. Tuttavia molti autori suggeriscono che elevate concentrazioni di cGMP non siano necessarie o insufficienti per giustificare l'azione dell'NO sul miometrio.

Nella gravidanza fisiologica l'NO viene prodotto nell'utero e serve a mantenerlo quiescente. Nel primo trimestre di gravidanza, a livello del trofoblasto, è stata notata la presenza di alti livelli di iNOS che gradualmente diminuiscono verso la fine della gravidanza.



# IN CASO DI IPERCONTRATTILITA' COSA ABITUALMENTE PRESCRIVIAMO?

- DOPO AVERE CONSTATATO CHE NON SI TRATTA DI MPP
- ANTISPASTICI, QUALI ROCIVERINA, NBUTILBROMURO DI JOSCINA, FLUROGLUCINABIIDRATA
- MA SONO VERAMENTE UTILI?
- FORSE L'UNICO AD AVERE UN RAZIONALE È L'ANTICOLINERGICO CHE PUO' RIDURRE IL RILASCIO DI ACETILCOLINA A LIVELLO DELLA PLACCA NEUROMUSCOLARE



# The effect of peri-implantation administration of uterine relaxing agents in assisted reproduction treatment cycles: a systematic review and meta-analysis

Mohammed Khairy <sup>a,\*</sup>, Rima K Dhillon <sup>b,c</sup>, Justin Chu <sup>b,c</sup>,  
Madhurima Rajkhowa <sup>a</sup>, Arri Coomarasamy <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Birmingham Women's Hospital Foundation Trust, Metchley Park Road, Edgbaston, Birmingham B15 2TG, UK; <sup>b</sup> School of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham, Birmingham, UK; <sup>c</sup> Academic Department, Birmingham Women's Hospital Foundation Trust, Birmingham, UK

\* Corresponding author. E-mail address: mohammed.mahmoud@bwnft.nhs.uk (M Khairy).

**Abstract** Sub-endometrial junctional zone peristalsis is increased by ovarian stimulation and traumatic embryo transfer, and is linked with decreased implantation and pregnancy rates in assisted reproduction treatments. Various agents have been used to inhibit uterine hyper-peristalsis at the time of embryo transfer with conflicting results. This systematic review aimed to identify if uterine relaxants administered in the peri-implantation period during assisted reproduction treatments could improve pregnancy outcomes through literature search with no language restrictions. The review reports on 3546 patients in 17 randomized controlled trials published between

The use of oral or transdermal agents is generally more appealing to patients and clinicians. In this review, the only oral agent that showed a significant effect on clinical pregnancy was the anticholinergic agent, hyoscine. This was, however, based on single clinical trial, which included a relatively small number of patients with low quality assessment grading and no reporting on the primary outcome of live birth rate (Zargar *et al.*, 2013). Another small trial showed improvement of biochemical pregnancy rate with hyoscine but no clear data on clinical pregnancy rate (Sohrabvand *et al.*, 2009). Therefore, caution must be taken when drawing any definitive conclusions for the use of these agents in routine clinical practice.

No statistically significant effect was found on live birth or clinical pregnancy from meta-analyses of other oral or transdermal agents. In the only RCT that exclusively included patients with recurrent implantation failure, however, a statistically significant effect was reported on clinical and ongoing pregnancy rate in the treatment arm using ritodrine (Tsirigotis *et al.*, 2000).

in embryo.

In conclusion, insufficient evidence is currently available to support the use of uterine relaxant agents around the time of embryo transfer in routine clinical practice. Given the methodological shortcomings of the current evidence, however, larger robust RCTs are clearly needed to investigate the usefulness of these agents if any (in particular, anticholinergic agents, oxytocin receptor antagonists and calcium channel blockers). It is possible that careful patient selection for the use of these agents might show greater benefit in future RCTs, e.g. patients who reported pain after previous embryo transfer, those where difficult embryo transfer is anticipated or patients with adenomyosis/endometriosis. With better scanning techniques and equipment, uterine hyper-peristalsis might be more readily detectable. This would allow the improved identification of patients who might benefit from these agents.



www.sciencedirect.com  
www.rbmonline.com



## ARTICLE

# Myometrial response to neurotropic and musculotropic spasmolytic drugs in an extracorporeal perfusion model of swine uteri

J Künzel, K Geisler, I Hoffmann, A Müller, MW Beckmann, R Dittrich \*

**Abstract** To compare the effects of neurotropic and musculotropic spasmolytic drugs in isolated swine uterus specimens, 80 swine uteri were perfused using an established model for preserving a viable organ that responds to oxytocic hormones and spasmolytic drugs. An intrauterine catheter was used to record pressure changes. Following initiation of rhythmic uterine contractions and recording of spontaneous rhythmic contractions, spasmolytic drugs (butylscopolamine, atropine, denaverine, morphine, metamizole, pethidine and celandine) were administered at various concentrations. The musculotropic relaxant denaverine in particular showed significant results ( $P \leq 0.05$ ) for all dosages and parameters investigated. In terms of muscle physiology, musculotropic agents (denaverine and celandine) have clear advantages in comparison with neurotropic (butylscopolamine and atropine) or musculoneurotropic (morphine, metamizole and pethidine) spasmolytic drugs for inhibiting contractions. Experiments with pethidine (Dolantin) also showed promising results; with celandine (Paverysat), an initial increase in contractions was observed that may suggest ways of promoting rapid directed sperm transport. Denaverine and pethidine in particular may in the future be able to play an important role in improving the pregnancy rate after IVF. 

## Butylscopolamine

No significant reduction in uterine contractions was observed for any tested dosage or time point, either in relation to absolute values for intrauterine pressure or in the pressure integrals (AUC) (Figure 2A–H, yellow bars). In

## Discussion

Butylscopolamine is widely used in clinical medicine and obstetrics to treat painful spasms in smooth muscle and was therefore examined in the present study in the perfused swine uterus as an example of a neurotropic antispasmodic agent. The results with butylscopolamine in the isolated organ showed no inhibitory effects on spontaneous uterine contractions. In fact, a slight increase in muscle tone was even observed at a dosage of 4 mg/ml. From the pharmacological point of view, this is best explained by the phenomenon of partial agonism. It is therefore likely that in the isolated and denervated organ, with a relative absence of acetylcholine no antagonizing effect can be expected with butylscopolamine. This view was further supported by an additional small series of experiments in four organs, in which uterine contractions induced by carbachol were clearly antagonized after administration of butylscopolamine. As carbachol can only be inactivated very slowly by the relevant cholinesterases, there is a delay before the agent takes effect. Later, when the receptor–ligand bond is saturated with carbachol, an additional application of butylscopolamine showed no significant effect (Figure 5). There is therefore a need to investigate the role of butylscopolamine in IVF in an in-vivo study in physiological conditions in connection with uterine innervation.

# INTEGRATORI PER IPERCONTRATTILITA'

- MAGNESIO: IN BASE AL CONCETTO CHE FACILITA LA TRASMISSIONE DEGLI IMPULSI MUSCOLARI, E LA SUA CARENZA PUO' ESSERE CAUSA DI CRAMPI O SPASMI MUSCOLARI
- ANCHE IN GRAVIDANZA E' USATO ANCHE SE ...



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

Similarly, no significant differences between the magnesium supplemented group and the control group were observed for the outcomes gestational age at birth (mean difference (MD) 0.06 weeks; 95% CI -0.07 to 0.20; five trials; 5564 women) (Analysis 1.7) and preterm birth (average RR 0.89; 95% CI 0.69 to 1.14; seven trials; 5981 women;  $\text{Tau}^2 = 0.04$ ;  $I^2 = 37\%$ ) (Analysis 1.8).

There was no significant difference between the magnesium supplemented group and the control group for the outcome miscarriage (average RR 0.85; 95% CI 0.49 to 1.49; six trials, 3704 women) (Analysis 1.6).

## PLAIN LANGUAGE SUMMARY

There is not enough high quality evidence to show that dietary magnesium supplementation during pregnancy is beneficial

**Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. Authors Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A, Reed K, O'Sullivan MJ**

**American journal of obstetrics and gynecology 165:3 1991 Sep pg 603-10**

**Abstract**

**A prospective randomized clinical trial was conducted to assess the efficacy and safety of enteric-coated magnesium chloride (SLOW MAG) as an oral tocolytic agent. Seventy-five patients between 24 and 34 weeks' gestation who were treated with intravenous magnesium sulfate for a first episode of preterm labor were enrolled. After a 12-hour contraction-free period on intravenous therapy, patients were randomized by sealed envelope to one of three groups: group 1, SLOW MAG (535 mg every 4 hours); group 2, oral ritodrine (20 mg every 4 hours); or group 3, no therapy (control). Patients receiving oral therapy were treated until delivery or completion of 36 weeks' gestation. No difference was found between groups with respect to time gained with the use of oral therapy or number completing 36 weeks' gestation. Therapy with enteric-coated magnesium chloride was associated with significantly fewer side effects (20%) as compared with ritodrine (48%) (p less than 0.01). Our results suggest that compared with ritodrine, enteric-coated magnesium chloride is as effective in prolonging pregnancy and preventing recurrent preterm labor. However, neither enteric-coated magnesium chloride nor ritodrine appeared to be any more effective in the prevention of preterm delivery than observation alone.**

## Herbal supplements in pregnancy: unexpected results from a multicentre study

F. Facchinetti<sup>1,\*</sup>, G. Pedrielli<sup>1</sup>, G. Benoni<sup>2</sup>, M. Joppi<sup>3</sup>, G. Verlato<sup>4</sup>,  
G. Dante<sup>1</sup>, S. Balduzzi<sup>5</sup>, and L. Cuzzolin<sup>2</sup>

**MAIN RESULTS AND ROLE OF CHANCE:** One hundred and eighty-nine women were considered 'regular users', since they consumed herbs every day, for at least 3 months. Almond oil, chamomile and fennel were the most commonly used herbs. Both length of gestation and birthweight were affected by herb consumption. Almond oil users showed more pre-term birth (29 of 189) than non-users (51 of 511). After adjusting for multiple pregnancies, smoking, advanced age and drug intake, almond oil users maintained an increased risk to give birth <37th week (odds ratio = 2.09, 95% confidence interval: 1.08–4.08).

Several possible reasons for the association between almond oil and shortening of gestation can be advanced. Spreading of oil on the abdomen could mechanically stimulate the myometrium, thereby inducing premature contractions. Indeed, physical stress such as strenuous work is known to induce preterm delivery (Hobel *et al.*, 1999; Ruiz *et al.*, 2002). The observation that herbal users specifically received more treatments targeting uterine contractions (tocolytics), despite a lower consumption of conventional drugs seems to support the hypothesis that almond oil application induced PTB through chronic uterine stimulation.



# INTEGRATORI PER IPERCONTRATTILITA' UTERINA

- PRODOTTI CHE ABBIANO ATTIVITA' ANTIPROSTAGLANDINICA
- PRODOTTI CHE ABBIANO ATTIVITA' DI AUMENTARE LA PRODUZIONE ENDOGENA DI NO (L-ARGININA)
- MIORILASSANTI

# STUDIO

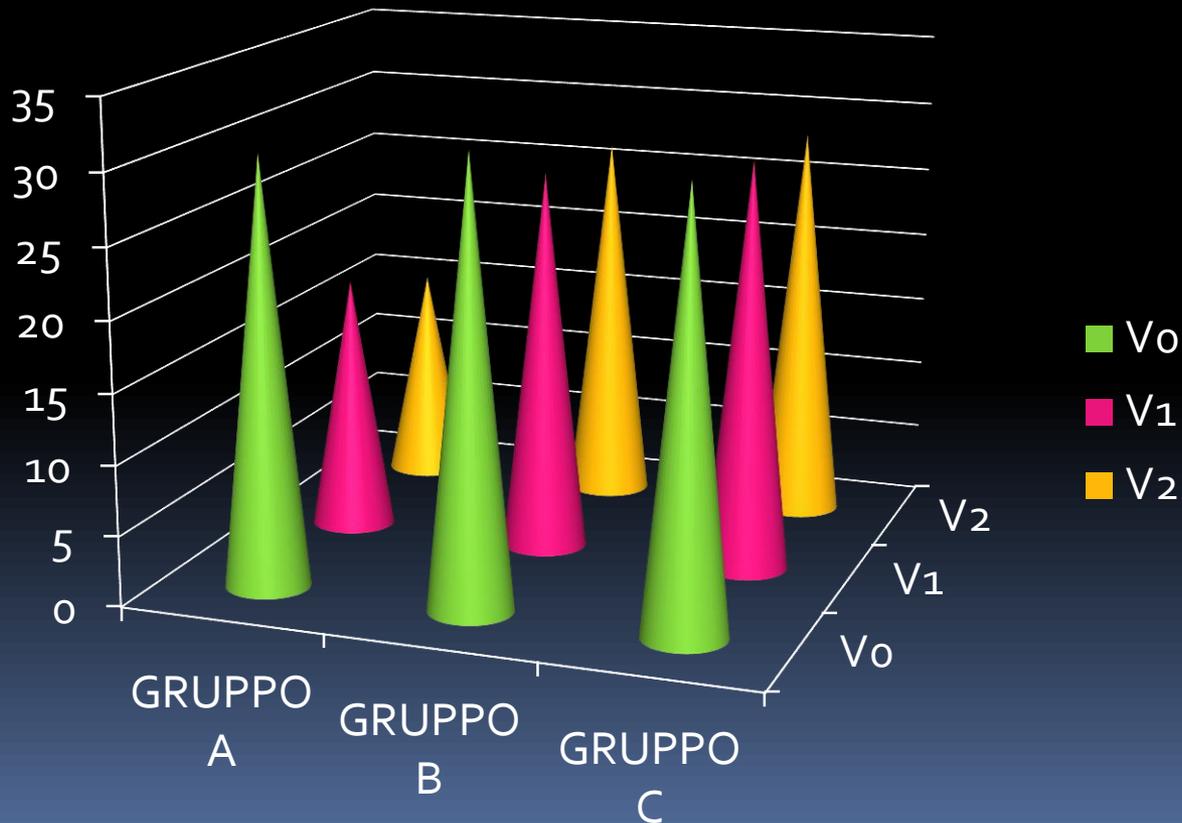
- OBIETTIVO: VERIFICARE IN DONNE CHE SPERIMENTANO UNA IPERCONTRATTILITA' UTERINA ( CIRCA  $<1$  CONTRAZIONE OGNI 10 MINUTI IN ASSENZA DI MODIFICAZIONI CERVICALI E/O CERVICOMETRIA RIDOTTA CON FUNNELING) L'EFFETTO DI UN INTEGRATORE A BASE DI MAGNESIO, ESTRATTO DI SALICE ED L-ARGININA
- MATERIALI E METODI: GRAVIDE CON ETA' GESTAZIONALE COMPRESA FRA 20 E 34 SETTIMANE, PARA 0-3, NESSUN PREGRESSO PARTO PRETERMINE, NE' FATTORI DI RISCHIO PER PARTO PRETERMINE, CHE LAMENTANO ATTIVITA' CONTRATTILE UTERINA SENZA SEGNI DI PARTO PRETERMINE.
- LE PAZIENTI VENGONO SUDDIVISE IN 3 GRUPPI: UN GRUPPO ASSUME 1 BUSTA AL GIORNO DI INTEGRATORE, UN GRUPPO 3 CPR DI BUSCOPAN AL DI' ED UN GRUPPO CONTROLLO NON ASSUME NULLA

# STUDIO

- LE GRAVIDE SONO STATE RECLUTATE AL LORO ACCESSO O IN PS O IN AMBULATORIO E VENIVANO ASSEGNATE RANDOM AI VARI GRUPPI
- GRUPPO A : N°30 GRAVIDE HA ASSUNTO INTEGRATORE UNA BUSTINA AL DÌ
- GRUPPO B: N° 28 GRAVIDE HA ASSUNTO BUSCOPAN 1 CPR 3 VOLTE DIE
- GRUPPO C: N°31 GRAVIDE NON HA ASSUNTO FARMACI
- LE VISITE DI CONTROLLO VENIVANO EFFETTUATE DOPO 15 GIORNI DI TRATTAMENTO (V<sub>1</sub>) E DOPO 30 GIORNI DALLA V<sub>1</sub> (V<sub>2</sub>)

# RISULTATI

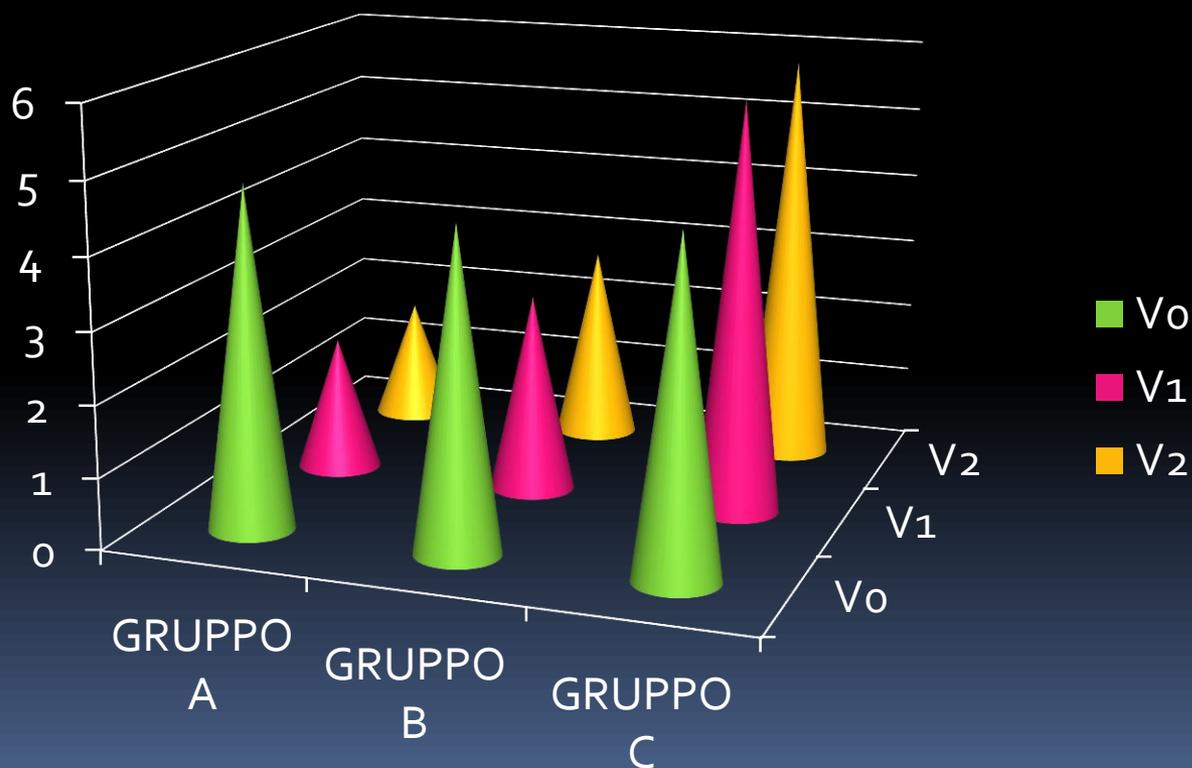
GRUPPI	N° MEDIO DI CONTRAZIONI RIFERITE IN 24 ORE		
	V <sub>0</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>
A	30,57	18,34	15,32
B	31,74	27,36	26,76
C	30,82	29,34	28,44



NEL GRUPPO B 8 PAZIENTI HANNO INTERROTTO LA SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO PER EFFETTI COLLATERALI, SOPRATTUTTO STIPSI

# RISULTATI

GRUPPI	VAS MEDIA		
	V0	V1	V2
A	4,8	1,9	1,7
B	4,5	2,8	2,76
C	4,65	5,78	5,83



# CONCLUSIONI

- L'IPERCONTRATTILITA' UTERINA, ANCHE SE NON CONFIGURA UNA VERA MINACCIA DI PARTO PRETERMINE, PUO' ESSERE UN PROBLEMA CHE PORTA ALLA CONSULTAZIONE MEDICA ED AMBULATORIALE E CHE CREA DISCONFORT ALLA PAZIENTE GRAVIDA
- A TUTT'OGGI O NON ABBIAMO A DISPOSIZIONE TERAPIE, O SE NE PRESCRIVONO DI INUTILI SE NON ADDIRITTURA DANNOSE
- UNA SOLUZIONE , ANCORA DA TESTARE E DA PROVARE POTREBBE ESSERE L'INTEGRAZIONE CON PRODOTTI AD HOC

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!!**

