

TOCOLISI CON SALBUTAMOLO

G.C. DI RENZO **, E. ZARDINI *,
F. TOSATTO *, G.D. MONTANARI **

* Clinica Ostetrica e Ginecologica
dell'Università di Padova, sede di Verona
(Direttore: Prof. G. Vecchietti)

** Clinica Ostetrica e Ginecologica
dell'Università di Messina
(Direttore: Prof. G.D. Montanari)

Riferiremo brevemente sull'esperienza acquisita nel trattamento della minaccia di parto pre-termine con salbutamolo.

Tale esperienza è stata da noi iniziata nell'Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Padova — sede di Verona — nell'aprile 1975 (sotto la direzione del prof. Vecchietti) e continuata, oltre che a Verona, anche nell'Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Messina.

A tutt'oggi i casi trattati e seguiti adeguatamente sono 85.

L'uso di beta-mimetici ha quasi completamente soppiantato la terapia farmacologica tradizionale del parto pre-termine basata sull'uso di spasmolitici, tranquillanti, gestageni ed etanolo.

Com'è noto, i beta-mimetici sono derivati per sintesi dalla molecola dell'adrenalina ed agiscono elettivamente sui beta-recettori: i beta 1 ai quali viene attribuita l'azione stimolante a livello cardiaco, l'inibizione della muscolatura liscia intestinale e la lipolisi; ed i beta 2 cui spetta l'azione di rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale, di quella uterina, di quella vasale, scheletrica nonché la stimolazione della glicogenolisi (^{56, 37}).

Ovviamente gli ostetrici sono interessati soprattutto ai beta-stimolanti ad azione prevalentemente, od esclusivamente, beta 2.

Di questi ne sono stati sperimentati parecchi per saggiarne il potere tocolitico: il primo fra questi farmaci di sintesi è l'isoproterenolo (ottenuto sostituendo al gruppo N-metilico dell'adrenalina un gruppo N-propilico).

Isomero di posizione dell'isoproterenolo è l'orciprenalina (²⁴).

Fra i primi beta-mimetici di sintesi va pure ricordata l'isossisuprina (^{47, 11}) la quale ha il vantaggio di non essere inattivata dalla mucosa parenterale.

Altro beta-mimetico di sintesi è la bufenina (³) a struttura molto simile a quella dell'isossisuprina. Una sintesi di struttura fra orciprenalina e bufenina è stata raggiunta con il fenoterolo (Th 1165a) (^{18, 2, 58, 30, 92, 74}) molto usato nei paesi anglosassoni.

Di più recente sintesi ed ormai largamente sperimentata in Italia è la ritrodina (^{25, 91, 5}) a struttura simile a quella della bufenina.

Un altro beta-mimetico di ancor più recente introduzione in terapia ostetrica è la terbutalina (^{1, 22}) che è largamente sperimentata in Svezia.

SUMMARY

Tocolysis with Salbutamol.

After a short analysis on the use of β -mimetics drugs in obstetrics, the Authors report their clinical experience on the treatment of the threatened premature labour with Salbutamol.

In 57,5% of the cases the therapy was completely successful, this being understood as the deferment of delivery to the 38th week with prolongation of pregnancy of at least 14 days from the beginning of therapy; a partial success evaluable as prolongation of pregnancy by at least 14 days, but without reaching the 38th week was registered in 18.8% of the cases while the percentage of failure was of 23.7%.

The index of prolongation of pregnancy in respect of the index of tocolysis is also considered for a more real evaluation of the results and for a more exact prognostic indications.

La valutazione dell'effetto tocolitico dei beta-mimetici, se ci si basa sui dati della letteratura, appare estremamente complessa, sia per la frammentarietà di tali dati, sia per le diverse condizioni sperimentali, sia per i diversi schemi terapeutici adottati sia infine per i differenti criteri di valutazione dei risultati.

Tra i farmaci più largamente studiati, comunque, sembra che la maggiore efficacia si debba attribuire alla orciprenalina, bufenina e ritodrina e, dove si consideri il rapporto tra efficacia ed effetti collaterali, risulta che l'indice più favorevole è appannaggio della ritodrina^(49, 15, 16, 9, 90, 93).

Il beta-mimetico utilizzato quasi di routine in questi ultimi due anni nella terapia della minaccia di parto pre-termine è il salbutamolo (o butilaminometilidossixilenediolo)⁽⁵⁷⁾.

Si tratta di un beta-stimolante che presenta: (1) una marcata azione selettiva sui recettori beta 2 del muscolo uterino, dei bronchi e dei vasi periferici; (2) una debole azione sui recettori beta 1 del miocardio; e (3) una lenta metabolizzazione che gli conferisce una azione abbastanza prolungata^(80, 50).

È poco tossico (nel ratto la LD/50 per os è superiore a 2g/Kg) e non sembra avere effetti teratogeni.

A tale conclusione si è giunti con ricerche condotte esaminando 4700 topi, ratti e conigli nati da madri trattate cronicamente con salbutamolo⁽²⁹⁾.

Nell'animale sul corno uterino isolato, il salbutamolo induce una inibizione delle contrazioni spontanee nonché quelle indotte dalla acetilcolina e dalla ossitocina sintetica.

I beta-bloccanti (quali ad esempio il propranololo) antagonizzano il rilasciamento provocato dal salbutamolo⁽⁴⁶⁾.

La sperimentazione generale in campo umano ha permesso di valutarne le seguenti azioni farmacologiche:

(1) risoluzione del broncospasmo nei casi di asma bronchiale, bronchiti ed enfisema^(87, 50) (ricordiamo a questo proposito che per ora il salbutamolo è in commercio in Italia come broncodilatatore e solo in compresse);

(2) efficiente tocolisi⁽⁶⁷⁾ come dimostra la figura 1 che si riferisce ad un caso di primi-

gravida affetta da minaccia di parto pre-termine alla 31^a settimana con dilatazione di circa cinque cm, in cui all'infusione di salbutamolo, alla dose di 25 gamma minuto, fa seguito una pronta ed evidente tocolisi;

(3) tachicardia e modica diminuzione della pressione arteriosa, soprattutto della minima, riferibili a marcata vasodilatazione periferica^(43, 69, 32, 27);

(4) innalzamento della cortisolemia e dell'insulinemia materna^(60, 32);

(5) stabilità della glicemia materna o aumento non significativo della medesima, interpretabile come equilibrio fra aumentata gliconolisi ed aumentata insulinemia⁽³⁵⁾;

(6) diminuzione della potassiemia interpretabile come azione del salbutamolo sulla pompa sodio-potassio a livello della membrana delle cellule muscolari, e conseguente aumento del potassio intracellulare^(86, 81).

La sperimentazione più specifica sulla gravida ha inoltre permesso di precisare:

(1) il passaggio del farmaco attraverso la barriera placentare;

(2) l'aumento nel feto della glicemia, l'abbassamento dell'insulinemia senza modificazioni della cortisolemia^(35, 32);

(3) l'assenza di modificazioni della frequenza cardiaca fetale^(57, 54) e dell'EEG⁽³⁵⁾ del feto;

(4) solo in caso di PO₂ fetale abbassata si osservano delle modificazioni dell'equilibrio acido-base che trovano la spiegazione nel fatto che la vasodilatazione prodotta dal salbutamolo nei distretti periferici del feto comporta l'immissione nel sangue da parte di tessuti asfittici di radicali acidi provenienti dal metabolismo anaerobico degli idrati di carbonio a cui tali tessuti hanno dovuto per necessità ricorrere⁽³⁵⁾.

MATERIALE E METODI

Abbiamo sottoposto a terapia con salbutamolo 85 pazienti, di età compresa tra i 18 ed i 36 anni, ricoverate presso le Cliniche Ostetriche e Ginecologiche di Verona e di Messina dall'aprile 1975 al giugno 1977 e che presentavano minaccia di parto pre-termine.

Nella scelta dei casi abbiamo applicato i seguenti criteri di selezione:

(1) esistenza di contrazioni uterine di frequenza ed intensità regolari (documentate da tocografia esterna nella maggior parte dei casi) associate a modificazioni nella cervice uterina;

(2) sono state escluse dalla casistica le pazienti entrate con membrane rotte e/o dilatazione superiore a 5 cm.

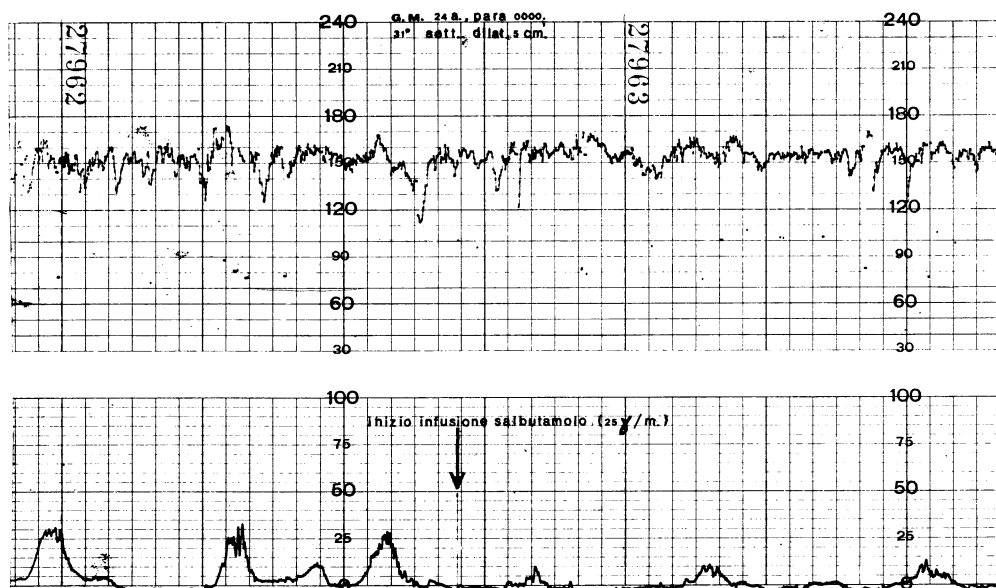


Fig. 1: spiegazione nel testo.

In tutte le pazienti abbiamo valutato l'indice di tocolisi secondo Baumgarten e Gruber (1974).

La casistica è costituita prevalentemente da primigravide (30%) e secondigravide (33,6%); il 21,7% circa delle pazienti aveva avuto in precedenza uno (13,8%) o più aborti ed il 6,6% uno (5,2%) o più parti prematuri (tab. 1 e 2).

Il periodo di gestazione medio al momento dell'inizio del trattamento era di 31,1 settimane.

Il salbutamolo è stato somministrato alle pazienti secondo le seguenti modalità:

(1) dose d'attacco - costituita da infusione endovenosa di 5 mg di salbutamolo in 500 ml di soluzione glucosata al 5%, alla velocità va-

TABELLA 2. — Percentuali di pregressa patologia di durata della gravidanza in una serie di 85 osservazioni di minaccia di parto pretermine.

N. aborti pregressi	%	N. parti pretermine pregressi	%
1	13,8	1	5,2
2	6,5	2	1,4
3 o più	1,4	3 o più	0,0

TABELLA 1. — Percentuali di parità in una serie di 85 osservazioni di minaccia di parto pretermine.

Gravidanze pregresse	%
0	30,0
1	33,6
2	24,7
3	6,5
4	3,8
5 o più	1,4

riante da un minimo di 5 gamma/minuto ad un massimo di 30 gamma/minuto; l'infusione endovenosa veniva mantenuta fino alla cessazione delle contrazioni e comunque per un minimo di 24 h;

(2) dose di mantenimento - costituita dalla somministrazione di 4-6 compresse da 2 mg di salbutamolo al giorno.

Durante la terapia d'attacco venivano controllate per le prime 12 ore i seguenti parametri: pressione arteriosa materna, frequenza cardiaca materna e fetale, sintomatologia soggettiva materna e potassiemia materna. Successivamente venivano controllati periodicamente, con frequenza variabile, l'hPL plasmatico e l'estrioluria.

Al parto si è valutata accuratamente la perdita ematica ed i suoi effetti sulla madre.

RISULTATI

Per valutare l'efficacia del trattamento ci siamo attenuti ai criteri esposti da Melchior e Bernard (1975)⁽⁶⁴⁾ che considerano come successo della terapia tocolitica: il completamento della 37^a settimana di gravidanza, il prolungamento della stessa suddiviso da 0 a 7 giorni, da 8 a 14 ed oltre i 15 giorni, il superamento dei 2500 g di peso alla nascita e infine lo stato del neonato, considerando in particolare la mortalità neonatale precoce.

In base a tale criterio i nostri risultati possono essere così suddivisi: la 38^a settimana è stata raggiunta nel 66,25% dei casi; il prolungamento della gravidanza è stata in media di poco meno di 40 giorni (esattamente 39,8 giorni).

Secondo il criterio di Melchior e Bernard⁽⁶⁴⁾, nel 73% dei casi si sono superate le due settimane, nel 14% il prolungamento è stato compreso tra gli otto e i 14 giorni e nel 13% è stato minore di una settimana.

Abbiamo voluto come termine di confronto per questo parametro, seguire anche un'altra classificazione (quella di Bompiani e Romanini, 1974)⁽¹⁵⁾ che prevede la suddivisione del prolungamento di gravidanza di 10 giorni in 10 giorni: i nostri risultati, alla luce di questo altro criterio, possono essere così ripartiti: il 52,5% ha superato i 30 giorni di prolungamento di gravidanza dall'inizio della

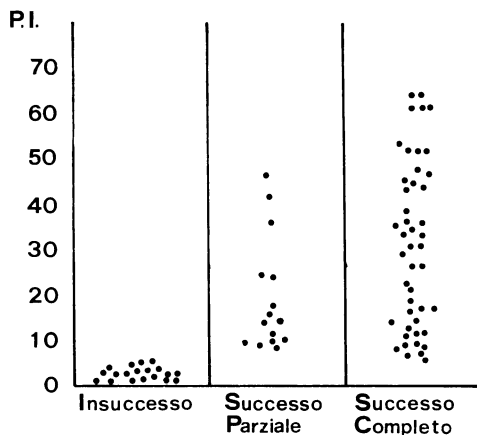


Fig. 2 — Rapporto tra classificazione clinica di successo e indice di prolungamento (PI).

terapia; l'11% ha avuto un prolungamento compreso tra i 21 e i 30 giorni; il 16% tra gli 11 e i 20 giorni ed infine il 20% meno di 10 gg.

Ritornando alla valutazione dei risultati e seguendo il criterio di Melchior e Bernard⁽⁶⁴⁾, si è rilevato un peso neonatale superiore a 2500 g nel 78,7% dei casi.

Più in particolare il peso medio dei neonati è risultato di 2865 g: specificatamente il 3,6% presentava peso inferiore a 1500 g, il 17,7% tra i 1500 e i 2500 g e il 78,7% un peso superiore ai 2500 g.

Ci sono da considerare infine le condizioni dei feti e dei neonati. La mortalità perinatale è stata di 4 casi su 85, pari cioè al 4,7%; di questi, uno è morto in utero e gli altri tre entro 7 giorni dalla nascita per grave immaturità (mortalità neonatale precoce).

Le condizioni degli altri neonati sono così risultate: il punteggio della Apgar al primo minuto è stato in media di 7,8 con le seguenti percentuali: l'87,2% dei neonati ha presentato un Apgar tra 7 e 10, il 10,5% tra 4 e 6 e il 2,3% inferiore a 4.

Ci sembra opportuno considerare i risultati anche alla luce del già ricordato

TABELLA 3. — Efficacia della terapia con Salbutamolo in rapporto all'indice di tocolisi.

Parametro	Indice di tocolisi	
	< 4	≥ 4
Ragg. 38 ^a sett. di gestazione	81%	44%
Ragg. 36 ^a sett. di gestazione	94%	78%
Peso alla nascita > 2500 g	89%	62%
Prol. della gestaz. > 15 gg	95%	47%
Mortalità neonatale precoce	2%	9%

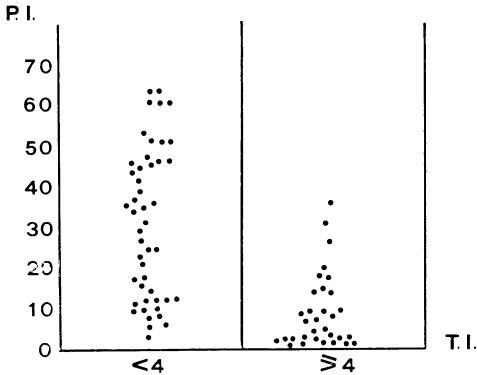


Fig. 3 — Rapporto tra indice di prolungamento (PI) e indice di tocolisi (TI).

indice di tocolisi (Baumgarten e Gruber, 1974)⁽⁶⁾, questo perché si tratta anche a nostro giudizio di un indice prognostico sufficientemente attendibile.

Dalla nostra casistica (Tab. 3), la differenza tra i risultati ottenuti nei casi con indice di Baumgarten inferiore a 4 e in quelli con indice uguale o superiore a 4, risulta estremamente significativa. Nella parte sinistra dell'immagine sono riportati in percentuale i risultati dei casi con indice di tocolisi inferiore a 4 e nella parte destra quelli con indice superiore o uguale a 4.

Le differenze tra i due gruppi sono altamente significative ($p < 0,001$) eccettuato quella che riguarda il raggiungimento della 36^a settimana. Il raggiungimento della 36^a settimana di gestazione, ottenuto nella nostra casistica nell'87,5% dei casi, pur essendo un parametro indubbiamente utile, si è dimostrato significativo solo se confrontato con la mortalità neonatale precoce; infatti quando con la terapia si è conclusa la 35^a settimana, non vi è stato alcun caso di morte neonatale né alcun caso di «distress» respiratorio neonatale, ciò evidentemente per la raggiunta maturità, soprattutto polmonare, del feto.

Affatto recentemente è stato introdotto da Richter (1977)⁽⁷²⁾ un criterio an-

cor più selettivo per giudicare l'efficacia dei tocolitici nella minaccia di parto pretermine. Secondo Richter, si parla di successo completo quando il parto viene differito fino alla 38^a settimana con un prolungamento della gravidanza di almeno 14 giorni, dall'inizio della terapia; per successo parziale si intende il prolungamento della gestazione di almeno 14 giorni, ma senza che si sia raggiunta la 38^a settimana; infine per insuccesso si deve intendere il mancato prolungamento della gravidanza di almeno due settimane dall'inizio della terapia.

Secondo tale criterio i nostri risultati si possono così suddividere: successo completo nel 57,5% dei casi, parziale nel 18,8%; insuccesso nel 23,7%.

Richter a tale proposito ha ideato un nuovo indice, definito come indice di prolungamento (PI) con il quale è possibile valutare numericamente il successo della terapia tocolitica del parto pretermine.

Questo indice è la risultante del rapporto tra prolungamento della gravidanza espresso in settimane (Dt) e settimana di gravidanza nella quale si è iniziata la terapia (tO), il tutto moltiplicato per cento.

Con tale indice si riesce a quantificare il criterio per giudicare l'efficacia della terapia tocolitica nel parto pretermine.

Infatti, come mostra la figura 2 che si riferisce alla nostra casistica, tutti gli

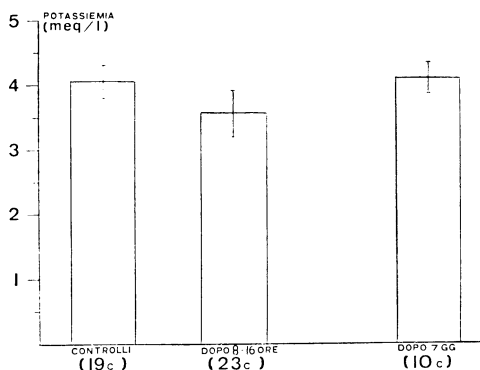


Fig. 4 — Modificazioni della potassiemia in trattamento con Salbutamolo.

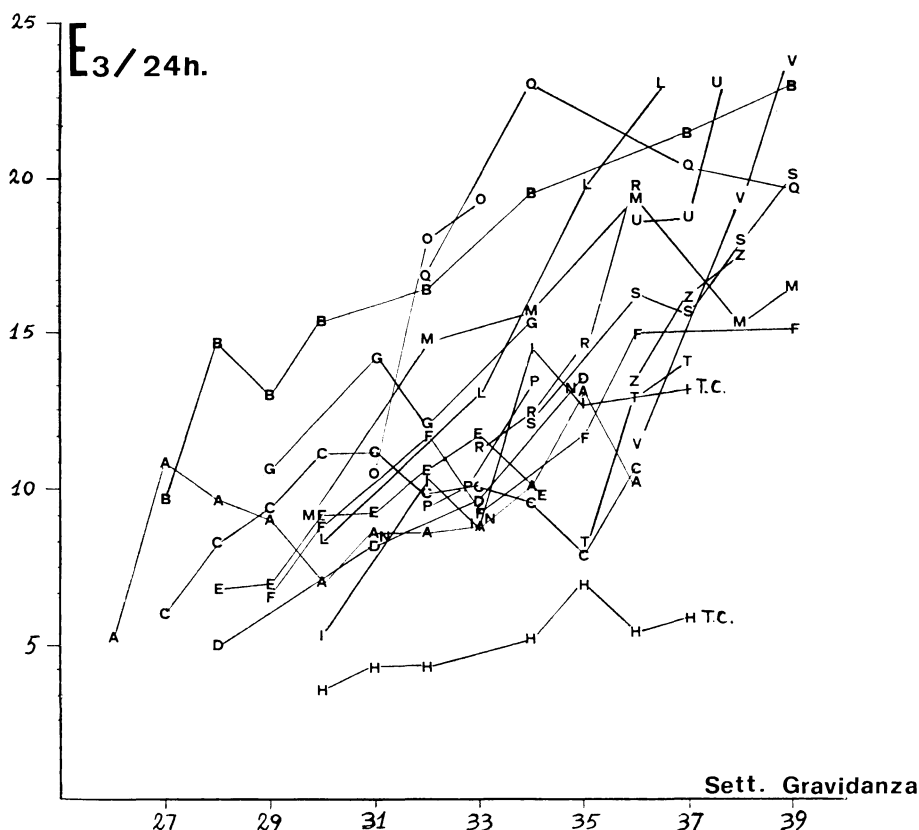


Fig. 5 — Incremento dell'Estrioluria/24 h in 21 casi di pazienti in trattamento con Salbutamolo per minaccia di parto pretermine.

insuccessi sono compresi tra valori di 0 e 8 dell'indice di prolungamento (PI); al di sopra di 8 si parla di successo parziale o di successo completo.

La differenza tra i tre gruppi è risultata altamente significativa ($p < 0,001$).

Analogamente, il rapporto tra questo indice e quello di tocolisi (TI) permette di valutare, al termine del trattamento, la corrispondenza tra indicazione prognostica e risultati reali.

Nella nostra casistica (figura 3) come avevamo precedentemente osservato, un indice di tocolisi (TI) inferiore a 4 è statisticamente correlato ad un indice di pro-

lungamento (PI) con valori alti, cioè con la maggior parte dei successi (media $30,15 \pm 18,11$); mentre un indice di Baumgarten superiore a 4 è correlato agli indici di prolungamento con valori più bassi, quindi con la maggior parte degli insuccessi (media $8,46 \pm 8,61$) ($p < 0,001$).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali sulla pressione arteriosa materna e sulle frequenze cardiache materna e fetale dell'infusione venosa di salbutamolo, il farmaco, alle dosi da noi usate, abbassa lievemente la pressione diastolica materna e non modifica sensibilmente la pressione arteriosa sistolica materna (⁹⁴).

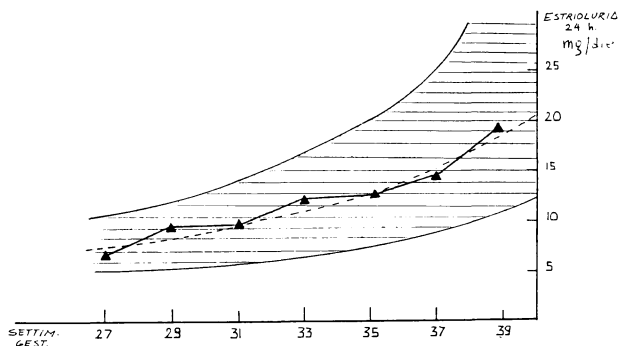


Fig. 6 — Incremento medio dell'estrioluria/24h rispetto alla fascia di normalità in 21 casi di minaccia di parto pre-termine in trattamento con Salbutamolo.

Per quanto riguarda la frequenza cardiaca materna fetale, la prima viene sensibilmente elevata (incremento massimo di 40 battiti per minuto), la seconda non risulta modificata⁽⁹⁴⁾.

Il controllo degli stessi parametri durante la terapia di mantenimento ha rilevato sempre la normalizzazione di quelli alterati durante la terapia d'attacco.

La sospensione della terapia d'attacco si è verificata solo in un caso (cioè l'1,1%) per l'instaurarsi di importanti disturbi soggettivi, caratterizzati da tremori, nausea e senso di soffocamento.

La valutazione ripetuta della potassiemia (figura 4) eseguita su 19 gravide non trattate che servivano di controllo (prima colonna a sinistra), su 23 pazienti in cui i valori del potassio si erano potuti determinare nel corso del trattamento d'attacco con salbutamolo entro 8-16 ore dall'inizio (colonna di centro) e su un gruppo di 10 pazienti in cui la determinazione era stata fatta anche dopo 7 giorni di terapia (colonna di destra) ha fatto rilevare una caduta media della potassiemia fino ai limiti inferiori della norma dopo alcune ore di trattamento con suo ritorno

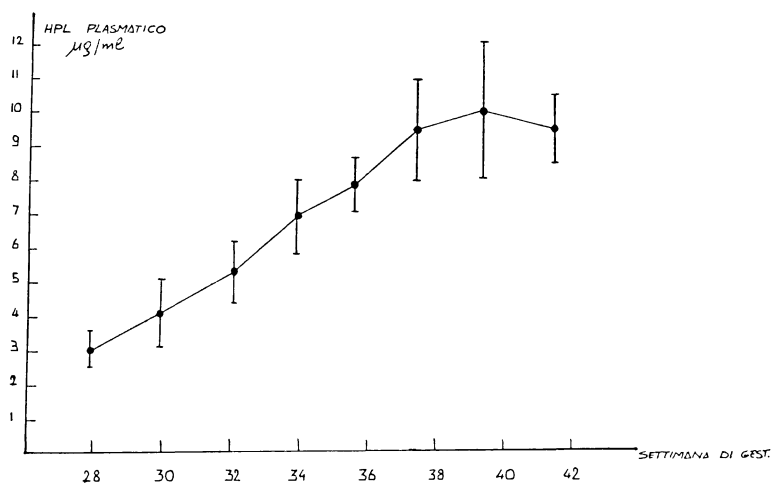


Fig. 7 — Incremento medio dell'hPL plasmatico in 6 casi di minaccia di parto pre-termine in trattamento con Salbutamolo.

ai valori di partenza nei controlli eseguiti dopo 7 giorni.

I parametri di funzionalità feto-placentare si sono sempre mantenuti nella fascia di normalità: nella figura 5 vengono riportati sul grafico gli andamenti dell'estrioluria in 21 casi che hanno potuto essere seguiti costantemente abbastanza a lungo, ossia fino al parto. Si può notare come (figura 6) la risultante delle singole determinazioni rientri pienamente nella fascia di normalità.

Nella figura 7 è mostrato l'incremento medio dei valori nell'hPL plasmatico in sei pazienti in cui è stato costantemente controllato.

L'andamento della curva è del tutto simile a quello che si osserva nella gravidanza normale (secondo la curva del nostro laboratorio).

La conservata capacità contrattile della muscolatura uterina, una volta cessata la terapia con salbutamolo, è stata confermata in maniera diretta dalla valutazione dell'entità della perdita ematica ed indirettamente dai rilevamenti del livello del fondo uterino in quinta giornata e della emoglobina materna in terza giornata di puerperio: i valori di tutti questi parametri non si discostano da quelli di puerpere normali.

RIASSUNTO

Gli Autori, dopo una breve analisi sull'impiego dei farmaci beta-mimetici in ostetricia, riferiscono i risultati della loro esperienza clinica nel trattamento della minaccia di parto pretermine con salbutamolo.

Nel 57,5% dei casi la terapia ha avuto un successo completo, inteso come differimento del parto fino alla 38ª settimana con prolungamento della gravidanza di almeno 14 giorni dall'inizio della terapia; un successo parziale valutabile come prolungamento della gestazione di almeno 14 giorni, ma senza che sia raggiunta la 38ª settimana, si è registrato nel 18,8% dei casi mentre la percentuale di insuccesso è stata del 23,7%.

Vengono considerati anche l'indice di prolungamento della gravidanza in rapporto all'ir-

dice di tocolisi per una più reale valutazione dei risultati e per una più precisa indicazione prognostica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Akerlund M., Andersson K.E., Ingemarsson I.: *Brit. J. Obst. Gyn.*, 83, 673, 1976.
- 2) Althabe O.H., Schwarcz R.L., Pueyrredon H., Skrobak B.: *Med. Klin. Argent.*, 10, 101, 1970.
- 3) Bailer O., Wolff C.H.: *Landarzt*, 43, 673, 1967.
- 4) Barmig H., Kazoska C.: *Zbl. Gynäk.*, 96, 55, 1974.
- 5) Baumgarten K., Frolich A., Seidi A., Sokol M., Lim-Rachmat F., Hager R.: *Europ. J. Obst. Gyn.*, 2, 69, 1971.
- 6) Baumgarten K., Gruber W.: *Tokolyseindex*. In: Dudenhausen J.W., Saling E.: «Perinatale Medizin». G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.
- 7) Baumgarten K.: *Results of tocolysis in threatened premature labour*. In: Bompiani A. e Coll.: «Recent advances on beta-mimetic drugs in obstetrics», SEU, Roma, 1977.
- 8) Bedoya J.M., Bedoya C., Nieto M.: *Toko Gynec. Pract.*, 33, 1099, 1973.
- 9) Belizan J.M., Diaz A.G., Abusleme C., Poseiro J.J., Caldeyro-Barcia R.: *Obst. Gyn.*, 46, 385, 1975.
- 10) Bengtsson L.P.: *Acta Obst. Gyn. Scand. Suppl.*, 47, 36, 1974.
- 11) Bishop E.H., Wontersz T.B.: *Obst. Gyn.*, 17, 442, 1961.
- 12) Bishop E.H.: *Obst. Gyn.*, 24, 266, 1964.
- 13) Blouin D., Murray M.A.F., Beard R.W.: *Brit. J. Obst. Gyn.*, 83, 711, 1976.
- 14) Boden W., Crabben H.: *Med. Welt*, 21, 1342, 1970.
- 15) Bompiani A., Romanini C.: *Il trattamento farmacologico del travaglio pretermine*, Atti Soc. Ital. Ost. Gin., 1974.
- 16) Bompiani A., Cosmi E.C.V., Fischetti B., Gasparri F., Romanini C.: *Recent advances on beta mimetic drugs in obstetrics*, SEU Roma, 1977.
- 17) Brittain R.T., Farmer J.B., Jack D., Martin L.E., Simpson W.T.: *Nature*, 219, 862, 1968.
- 18) Brugger A., Sopena M., Salva J.A.: *Rev. Esp. Fisiol.*, 25, 113, 1969.
- 19) Brugger A.J., Sotobaca L., Morales Olivas F.J., Esplugues J.: *Rev. Esp. Fisiol.*, 27, 199, 1971.
- 20) Campagna G., Antifora E., Mojana G., Di Francesco G.: *Riv. Ost. Gin. Med. Per.*, 3, 423, 1977.
- 21) Carminati P., Lerner L.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 148, 455, 1975.

- 22) Claudiani R., Gelman A., Sellarese E., Romeo M.M., Closs M.C.: *Obst. Gyn. Lat. Am.*, 33, 105, 1975.
- 23) Condorelli S., Tonelli F., Cosmi E.V.: *Acta Anaesthes.*, 21, 707, 1970.
- 24) Cosmi E.V., Gozzi G., Lavri A., Marzetti L.: *Acta Anaesth.*, 19, (suppl. 2), 33, 1970.
- 25) Coutinho E.M., Bomfim De Sousa M.F., Wilson K.H., Landesman R.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 104, 1053, 1969.
- 26) Csapo A.I., Herczeg J., Pitkanen Y., Pulkkinen M.: *Obst. Gyn.*, 46, 58, 1975.
- 27) Dawson A.M., Davies M.J.: *Brit. J. Obst. Gyn.*, 84, 348, 1977.
- 28) Dellenbach P., Vors J.: *Therapeutique*, 48, 671, 1972.
- 29) Drug S.: *Drugs*, 1, 274, 1971.
- 30) Edelstein H., Baillie P.: *Med. Proc.*, 18, 92, 1972.
- 31) Editorial: *Lancet*, 2, 875, 1974.
- 32) Ehrenkranz R.A., Hamilton L.A., Brennan S.C., Oakes G.K., Walker A.M., Chez R.A.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 128, 287, 1977.
- 33) Eskes T.K.A.B., Haan J.: *Z. Geburtsh. Perinat.*, 176, 97, 1972.
- 34) Fargier P., Salomon B., Dolfus J.M., Magnin P.: *J. Gyn. Obst. Biol. Rep.*, 3, 355, 1974.
- 35) Fargier P., Bremond A., Salomon B., Dolfus J.M., Chandenson O., Dargent D., Reymondom M.: *Effect d'un beta sympathicomimetique sur le travail de l'accouchement, l'electroencephalogramme foetal, le metabolisme hydrocarbone et l'equilibre acido-basique foetal et maternal*, 1976. A paraître.
- 36) Farmer J.B., Levy P.G.: *Brit. J. Pharm.*, 34, 698, 1968.
- 37) Fischetti B.: *Pharmacology of beta-mimetic drugs*. In: Bompiani A. e Coll.: *Recent advances on betamimetic drugs in obstetrics*, SEU, Roma, 1977.
- 38) Fuchs A.B.: *Acta Endocrinol.*, 44, 593, 1963.
- 39) Fuchs F.: *J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth.*, 72, 1011, 1965.
- 40) Fuchs F., Stakemann G.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 79, 172, 1960.
- 41) Fuchs F., Fuchs A.B., Problete V.F., Risk A.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 99, 627, 1967.
- 42) Gamissans Olive O.: *Acta Gynec.*, 19, 445, 1968.
- 43) Gibson D.G., Coltart D.J.: *Postgrad. Med. J.*, 47, 40, 1971.
- 44) Graff G.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 110, 878, 1971.
- 45) Guikovaty J.P., Vors J., Vergnes R., Truchot M., Dellenbach P.: *J. Gyn. Obst.*, 4, 671, 1975.
- 46) Harichaux P.: *Rapport d'expertise pharmacologique*, 1972.
- 47) Hendricks C.H., Cibils L.A., Pose S.V., Eskes T.K.A.B.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 82, 1064, 1961.
- 48) Hollingsworth M., Schnieden H.: *J. Pharm. Pharmac.*, 25, 996, 1973.
- 49) Huter J., Ripper T.Ch., Meyer C.: *Geburtsh. Frauenheilk.*, 32, 97, 1972.
- 50) Jack D.: *Les beta stimulants: etude du salbutamol*. Symposium Salbutamol, London, 1971.
- 51) Johnson J.W.C., Austin K.L., Jones G.S., Davis G.H., King T.M.: *N. Engl. J. Med.*, 293, 675, 1975.
- 52) Jung H., Abramowski P., Klock F.K., Schwenzei W.: *Geburtsh. Frauenheilk.*, 31, 11, 1971.
- 53) Jütting G., Austermann R., Barenzy W., Biemann Hochstrate C.: *Z. Geburtsh. Perinat.*, 177, 356, 1973.
- 54) Korda A.R., Lyncham R.C., Jones W.R.: *Med. J. Austr.*, 1, 744, 1974.
- 55) Landesman R., De Souza J.A., Coutinho E.M., Wilson K.H., De Sousa M.B.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 103, 430, 1969.
- 56) Lands A.M., Arnold A., McAuliff J.P., Luduena F.P., Brown T.G. Jr.: *Nature*, 214, 597, 1967.
- 57) Liggins G.C., Vaughan G.S.: *J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth.*, 80, 29, 1973.
- 58) Llixiona J., Ferreres L.: *Toko Gyn. Pract.*, 28, 763, 1969.
- 59) Lunell N.O., Joelsson I., Bjorkman U., Lamb P., Persson B.: *Acta Obst. Gyn. Scand.*, 55, 333, 1976.
- 60) Mariani M.M., Laubatières A.L., Sorez G., Savi L.: *J. Pharmacol. Pharm.*, 2, 473, 1971.
- 61) McDevitt D.G., Wallace R.J., Roberts A., Whitfield C.R.: *Brit. J. Obst. Gyn.*, 82, 442, 1975.
- 62) McLeod J., Selman J.: *N. Zeal. Med. J.*, 78, 209, 1973.
- 63) Mentasti P., Gagliardi F., Rigon D., Franco G.: *Attual. Ost. Gin.*, 13, 193, 1967.
- 64) Melchior J., Bernard N.: *Possibilites actuelles de prevention et de traitement des menaces d'accouchement premature: aspect clinique, resultats, consequences generales*. In: Bompiani A. e Coll.: «Recent advances on beta-mimetic drugs in obstetrics». SEU, Roma, 1974.
- 65) Merz W.R., Dolivo M., Revaz C., Bossart H., Getaz D., Prod'Hom L.S.: *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.*, 1, 193, 1965.
- 66) Mosler K.H., Rosenboom H.G.: *Z. Geburtsh. Perinat.*, 176, 85, 1972.
- 67) Muller P.: *Rapport d'expertise clinique*, 1973.
- 68) Muller Tyl E., Reinold E., Hernuss P.: *Z. Geburtsh. Perinat.*, 178, 128, 1974.

- 69) Ng K.H., Sen D.K.: *Brit. Med. J.*, 3, 257, 1974.
- 70) Pritchard D., McDonald - Williams Obstetrics.: Appleton Ed., New Haven, 1977.
- 71) Richter R., Hammacher K., Hinselmann M.: *Gyn. Datsch.*, 15, (suppl. 1), 58, 1975.
- 72) Richter R.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 127, 487, 1977.
- 73) Rovere F., Lombardo R.: *Riv. Ost. Gin. Prat. Med. Perin.*, 57, 202, 1977.
- 74) Ruttgers H., Schent D., Scheffzek H.D.: *Tokolytische beandlung mit th 1165*, in: « Partusisten in Geburtshilfe und perinatologie », G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1975.
- 75) Saling E.: *Arch. Gynäk.*, 211, 365, 1971.
- 76) Salva J.A.: *Am. Med. (Med.)*, 55, 3, 1964.
- 77) Schindl R.: *Wien Medizin. Wochensch.*, 122, 174, 1972.
- 78) Schmidt J., Hirdes G.: *Zbl. Gyn.*, 95, 84, 1973.
- 79) Shenfield G.M., Paterson J.W.: *Thorax*, 28, 124, 1973.
- 80) Simpson W.T.: *Postgrad. Med. J.*, 47, 35, 1971.
- 81) Smith S.K., Thompson D.: *Brit. J. Obst. Gyn.*, 84, 344, 1977.
- 82) Stolte L., Eskes T., Seelen J.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 92, 865, 1965.
- 83) Tamby Raja R.L., Anderson A.B.M., Turnbull A.C.: *Brit. Med. J.*, 4, 67, 1974.
- 84) Unbehaun V., Contradt A., Meiswinkel E.: *Med. Welt.*, 23, 1920, 1972.
- 85) Vors J., Hartmann J.M., Lemmer R., Del-lenbach P.: *La Femme et l'Enfant*, 6, 341, 1972.
- 86) Wang P., Clasent R.: *Lancet.*, 1, 221, 1976.
- 87) Warrell D.A., Robertson D.G., Newton Howes J., Conolly M.E., Paterson J.W., Beilin L.J., Dollery C.T.: *Brit. Med. J.*, 1, 65, 1970.
- 88) Weidinger H., Wiest W.: *Z. Geburtsh. Perinat.*, 177, 233, 1973.
- 89) Weidinger H., West W.: *Z. Geburtsh. Perinat.*, 177, 238, 1973.
- 90) Welti H.: *Traitement actuel de la menace d'accouchement premature au immature*. Colloques et cours postgradues, Lousanne, 1973.
- 91) Wesselius De Casparis A., Thiern H., Yo Le Sian A., Baumgarten K., Brosens I., Gamisans O., Stolk J.G., Viver W.: *Brit. Med. J.*, 3, 144, 1971.
- 92) Zahn V.: *Geburtsh Frauenheilk.*, 33, 818, 1973.
- 93) Zahn V., Bittner S., Zach H.P.: *Geburtsh. Frauenheilk.*, 37, 207, 1977.
- 94) Zardini E., Di Renzo G.C.: *Attual. Ost. Gin.*, 22, 786, 1976.
- 95) Zedda S., Aresini G., Sartorelli E.: *Minerva Pneumol.*, 12, 165, 1973.