

Giorn. It. Ost. Gin. Vol. XXVIII - n. 9
Settembre 2006

Impiego dell'atosiban nella minaccia di parto prematuro

G. LO DICO, P. FASULLO, R. CASCIO, T. MERCADANTE, A. POLLINA, A.M. LUCIDO

RIASSUNTO: Impiego dell'atosiban nella minaccia di parto prematuro.

G. LO DICO, P. FASULLO, R. CASCIO, T. MERCADANTE, A. POLLINA, A.M. LUCIDO

È stato condotto uno studio prospettico su 66 gravide con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'atosiban nel trattamento della minaccia di parto pretermine. L'efficacia tocolitica è stata valutata in termini di numero di donne che non hanno partorito dopo 48 ore e dopo 7 giorni dall'inizio della terapia. La sicurezza del farmaco, invece, in termini di effetti collaterali materni e morbilità neonatale. Le pazienti che presentavano contrazioni uterine intense e persistenti (3 ogni 10 minuti) sono state suddivise in relazione alle modificazioni del collo in 3 gruppi. Il I gruppo è composto da 20 gravide con lunghezza del collo compresa tra 25-35 mm, il II gruppo è composto da 30 gravide con lunghezza del collo compresa tra 20-25 mm, il III gruppo è composto da 16 gravide con lunghezza del collo <20 mm.

Tutte le pazienti sono state sottoposte al seguente iter diagnostico: ecografia ostetrica, C.T.G., tamponi vaginali, visita ostetrica, esami ematochimici di routine. L'atosiban è stato somministrato secondo lo schema dei III steps. Le gravide del I gruppo hanno procrastinato il parto di almeno 7 giorni; delle gravide del II gruppo, 20 hanno procrastinato il parto di almeno 7 giorni, 10 hanno partorito dopo le 48 ore, ma prima dei 7 giorni; delle gravide del III gruppo, 4 hanno procrastinato il parto di almeno 7 giorni, 12 hanno partorito dopo le 48 ore, ma prima dei 7 giorni. La somministrazione dell'atosiban non è stata interrotta in nessuna paziente per effetti collaterali dovuti al farmaco. Nessuna aveva ricevuto un trattamento con farmaci tocolitici alternativi. La nostra esperienza ha evidenziato l'efficacia dell'atosiban con scarsa incidenza di effetti collaterali.

SUMMARY: The use of oxytocin antagonist in the preterm labour.

G. LO DICO, P. FASULLO, R. CASCIO, T. MERCADANTE, A. POLLINA, A.M. LUCIDO

A perspective study was made over 66 pregnant women with the aim of determining the efficacy and safety of atosiban during a threatening date birth treatment.

The tocolytic efficacy was assessed on the basis of the number of pregnant women who did not bear after 48 hours and 7 days from the beginning of the therapy. The safety of drug was assessed in terms of maternal side effects and neonatal morbidity. The patients who showed strong and persistent uterine contractions (three in ten minutes) were divided by modification of the uterine cervix into 3 groups. The first group was made up of 20 patients with cervix length between 25 and 35 mm, the second group was made up of 30 patients with cervix length between 20-25 mm, the third group was made up of 16 patients with cervix length < 20 mm. All the patients were exposed to the following diagnostic procedure: obstetric echography, C.T.G., vaginal tampons, obstetric visit and routine blood-tests.

The atosiban was administered on the basis of III steps scheme. The patients of the first group procrastinated birth at least 7 days, 20 of the patients of the second group procrastinated birth at least 7 days while 10 gave birth after 48 hours but before the 7 days; 4 of the patients of the third group procrastinated birth at least 7 days, 12 gave birth after 48 hours but before 7 days.

The administration of the atosiban was not discontinued in any patients after its side effects, while none of them chose an alternative obstetric treatment. Our experience highlighted the efficacy of atosiban without any impact on its side effects.

KEY WORDS: Minaccia di parto pretermine - Terapia - Atosiban.
Threatening date birth - Therapy - Atosiban.

Introduzione

Il parto prematuro interessa circa il 10% delle gravidanze ed è responsabile di circa l'85% di tutta la

mortalità e morbilità perinatale (9). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (1977), definisce il parto prematuro, "la nascita di un prodotto del concepimento che manifesti segni vitali (movimenti respiratori, pulsazioni cardiache, movimenti dei muscoli volontari, etc.) e che abbia una età gestazionale di almeno 22 settimane, un peso di almeno 500 grammi e/o una lunghezza di 25 cm".

Università degli Studi di Palermo
Azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Trapani
Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia
(Direttore: G. Lo Dico)

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

La Società Italiana di Medicina Perinatale (1999) così definisce il nato pretermine: "feto di età gestazionale alla nascita compresa tra l'inizio della 23^a settimana (154 giorni; 22.0 sett.) e la fine della 37^a settimana (258 giorni; 36.6 sett.)" (12). Purtroppo in Italia è ancora in vigore la norma legislativa per cui un prodotto del concepimento si considera aborto fino al 180° giorno, ovvero 25,5 settimane.

A questo proposito dobbiamo ricordare il rischio rappresentato dall'induzione dell'aborto al 2° trimestre, in base all'art. 6 della legge n. 194/78.

Un'accurata diagnostica della minaccia di parto prematuro è molto importante per prevenire o ridurre la conseguente morbidità perinatale. Tale diagnostica è spesso difficile perché si basa solamente sui sintomi: crampi di tipo mestruale fissi o intermittenti, in regione sovrapubica; dolori lombosacrali fissi o intermittenti; premiti: come se il bambino spinga o pesi; crampi addominali con o senza diarrea; modificazioni della leucorrea: mucosa, acquosa, chiara, ematica; perdita di liquido dalla vagina; contrazioni uterine più frequenti di una in 10 minuti, dolorose o non dolorose. Molte volte è impossibile distinguere precocemente il vero dal falso travaglio di parto pretermine.

La presenza di contrazioni uterine persistenti e modificazioni cervicali quali centralizzazione e/o dilatazione cervicale trasformano la minaccia di parto pretermine in travaglio di parto pretermine (1, 3). Tali elementi costituiscono tuttavia una identificazione tardiva che potrebbe vanificare l'intervento terapeutico. Il *primum movens* del parto pretermine sembra costituito da modificazioni biochimiche sia sistemiche (ormonali) che locali (paracrine, infiammatorie) (8, 13). Momenti importanti dello scatenamento del parto pretermine sono lo scollamento ed il danneggiamento della giunzione deciduo-coriale e cioè dell'interfaccia materno-fetale. Segue la produzione di citochine, PGs con stimolazione dell'attività contrattile e di proteasi che producono modificazioni cervicali e/o rottura delle membrane. Tale danneggiamento può essere determinato o aggravato sia da stimoli meccanici, attribuibili alle contrazioni uterine o alla modificazione cervicale, sia da fenomeni infiammatori (citochine, proteasi) indotti da colonizzazione batterica ascendente (15). Pertanto, una volta confermata la diagnosi di minaccia e/o travaglio di parto pretermine, in assenza di controindicazioni, alla paziente dovrebbe essere offerta la possibilità di una terapia tocolitica.

L'intervento con farmaci volti ad arrestare le contrazioni uterine è il trattamento di prima linea della minaccia e/o del travaglio di parto pretermine da più di 40 anni. Nel corso di questo periodo sono stati impiegati numerosi agenti tocolitici con diversi gradi di successo.

Più recentemente, sulla base delle nuove acquisizioni sul ruolo delle infezioni nella patogenesi del parto pretermine, ai fini della prevenzione della prematurità è stata proposta anche la terapia antibiotica (5-7).

I principali farmaci impiegati nella terapia tocolitica sono: agenti β -mimetici, i più impiegati nella pratica clinica; solfato di magnesio; inibitori della sintesi di prostaglandine; calcio-antagonisti; antagonisti della ossitocina, gli ultimi introdotti nella pratica clinica.

In Europa i farmaci che hanno trovato largo impiego nella pratica clinica sono gli agenti β -mimetici, a cui del tutto recentemente si sono aggiunti gli *antagonisti della ossitocina*.

Agenti β -mimetici: i recettori β -1 e 2 sono presenti in numerosi organi. I primi mediano effetti stimolatori e prevalgono a livello cardiaco, intestinale e del tessuto adiposo; i secondi mediano effetti inibitori e sono localizzati prevalentemente a livello dell'utero, dei bronchioli respiratori e del fegato. L'attivazione dei recettori β -2 stimola l'enzima adenilatociclastasi con conseguente incremento della concentrazione intracellulare dell'AMPc; quest'ultimo funge da secondo messaggero e, attraverso una serie di reazioni cellulari, porta alla riduzione dei livelli di calcio all'interno delle cellule muscolari del miometrio con diminuzione della sensibilità dell'unità contrattile della parete uterina al calcio ed alle prostaglandine.

Il primo farmaco β -agonista non selettivo, proposto nel 1961, fu la *isosuprina*; tuttavia, a causa dei suoi importanti effetti collaterali, rappresentati soprattutto dalla ipotensione materna e dalla bradicardia fetale, il suo uso clinico è stato piuttosto limitato.

All'inizio degli anni '80 è stata introdotta la *ritodrina*, farmaco appartenente alla categoria dei β -2 agonisti selettivi che comprende anche il *salbutamolo*, la *terbutalina* ed il *fenoterolo*. Si tratta di farmaci aventi modalità di somministrazione, efficacia ed effetti collaterali pressoché sovrapponibili. Dal momento che nessuno dei farmaci β -2 agonisti è specifico per i recettori uterini, l'impiego di questi farmaci ha determinato degli effetti collaterali sistemici sia materni che fetali.

I principali effetti collaterali sono stati osservati sul sistema cardiovascolare. Infatti, i β -agonisti producono una vasodilatazione generale con conseguente ipotensione sistemica che induce un incremento compensatorio della gittata cardiaca materna di circa il 40-60% (11). In aggiunta, l'incremento della richiesta di ossigeno e la ridotta perfusione coronarica possono contribuire all'ischemia miocardica (4). La complicanza più seria è, comunque, rappresentata dall'edema polmonare, correlato all'effetto antidiuretico di questi farmaci (2). L'edema polmonare è responsabile anche dei 25 casi di morte materna riportati in seguito all'assunzione di farmaci β -agonisti (10). La necessità di sviluppare sicure ed efficaci alternative alla *ritodrina* ha

portato, già negli anni Ottanta alla rivalutazione degli effetti tocolitici del solfato di magnesio, degli inibitori della sintesi di PGs e dei farmaci calcio-antagonisti.

Il livello di efficacia di questi farmaci non è stato valutato appieno e ciascuno di essi è comunque gravato da effetti avversi, più o meno marcati, sia sulla madre che sul feto.

Gli effetti collaterali indesiderabili dei comuni farmaci tocolitici sono da addebitare al fatto che la loro azione si sviluppa in maniera non selettiva su tutti gli organi materni e fetali.

In effetti, un farmaco tocolitico ideale dovrebbe caratterizzarsi per la sua azione selettiva solo sulla muscolatura uterina e, sulla base di questa esigenza, del tutto recentemente, si è sviluppato un interessante filone di ricerca sui farmaci antagonisti dell'ossitocina.

L'ossitocina è una delle componenti chiave dell'inizio del travaglio di parto, sia direttamente, attraverso la stimolazione del miometrio, sia indirettamente, aumentando la PGs, da parte della decidua. Il più promettente dei farmaci antagonisti dell'ossitocina è l'atosiban, un peptide sintetico ((Mpa¹, D- Tyr(ET)², Thr⁴, Orn⁸)-ossitocina), analogo della ossitocina endogena con la quale compete a livello dei recettori del miometrio e della decidua.

Materiale e metodo

Questo studio ha lo scopo di valutare l'efficacia tocolitica e la sicurezza dell'atosiban nel trattamento della minaccia del parto pretermine. L'efficacia tocolitica è stata valutata in termini di numero di donne che non hanno partorito dopo 48 ore e dopo 7 giorni dall'inizio della terapia; la sicurezza del farmaco, invece, in termini di effetti collaterali materni e morbilità neonatale.

Gli effetti collaterali materni dell'atosiban possono essere: nausea, cefalea, vertigini, vomito, tachicardia, ipotensione, iperglicemia, reazione allergica. Gli effetti a carico del feto non sono significativi.

Lo studio è stato condotto su 66 pazienti di età compresa tra i 16 ed i 39 anni ed epoca gestazionale compresa tra la 26^a e la 34^a settimana, 40 primigravide e 26 pluripare ricoverate presso l'U.O. di Ostetricia e Ginecologia dell'A.O. S. Antonio Abate di Trapani (Tab. 1).

Le pazienti incluse nello studio presentavano i sin-

TABELLA 1 - DISTRIBUZIONE DELLE PAZIENTI SECONDO L'EPOCA GESTAZIONALE, LA PARITÀ.

Primipare	Pluripare	Epoca gest.
8	4	26 ^a -28 ^a sett.
26	8	29 ^a -31 ^a sett.
6	14	32 ^a -34 ^a sett.

tomi e i segni della minaccia di parto pretermine, contrazioni uterine intense e persistenti almeno 3 ogni 10 minuti e modificazioni del collo uterino, sia in assenza che in presenza di fattori di rischio del parto pretermine.

Le pazienti sono state suddivise, in relazione alla lunghezza del collo uterino valutata ecograficamente al momento del ricovero, in 3 gruppi:

- *I gruppo*, costituito da 20 casi con una lunghezza del collo uterino compresa tra 25 e 35 mm;
- *II gruppo*, costituito da 30 casi con una lunghezza del collo uterino compresa tra 20 e 25 mm;
- *III gruppo*, costituito da 16 casi con una lunghezza del collo uterino minore di 20 mm (Tab. 2).

TABELLA 2 - DISTRIBUZIONE DELLE PAZIENTI IN RELAZIONE ALLA LUNGHEZZA DEL COLLO UTERINO.

Gruppi	Casi	Lunghezza cervicale
I	20	25-35 mm
II	30	20-25 mm
III	16	<20 mm

Le pazienti sono state sottoposte al seguente iter diagnostico:

- **ecografia ostetrica:** utile per la valutazione della presentazione fetale, della biometria fetale con stima del peso fetale e dell'epoca gestazionale e della lunghezza della cervice;
- **C.T.G.:** con l'obiettivo di valutare e quantificare la presenza di attività contrattile;
- **tamponi vaginali:** per la ricerca dello Streptococco di gruppo B, Chlamydia e comuni patogeni;
- **visita ostetrica:** con lo scopo di valutare le caratteristiche del canale cervicale (posizione, lunghezza, dilatazione, consistenza), la presentazione e il livello della parte presentata;
- **esami ematochimici:** emocromo, piastrine, glicemia, VES, PCR, uricemia, creatinina, azotemia, SGOT, SGPT, bilirubina, PT, PTT;
- **elettrocardiogramma.**

L'atosiban è stato somministrato secondo lo schema classico dei 3 step.

Il *I step* prevede una dose iniziale somministrata in bolo 6,75 mg in 0,9 ml.

Il *II step* prevede una infusione di carico 300 µg/min, corrispondente a 24 ml/ora (=8 gocce/minuto) per la durata di 3 ore.

Il *III step* prevede una infusione a bassa dose 100 µg/min, corrispondente a 8 ml/ora (= 3 gocce/minuto) per un periodo massimo di 45 ore.

La dose totale somministrata, quindi, durante un ciclo completo di terapia a base di atosiban non dovrebbe di norma superare i 330 mg di principio attivo;

mentre, la durata del trattamento non dovrebbe superare le 48 ore.

Al fine di regolare la velocità del flusso in gocce/minuto, per ottenere un dosaggio accurato, vengono utilizzati dei dispositivi per infusione controllata.

A tutte le pazienti è stata praticata la profilassi corticosteroidica con *Betametasona* 12 mg i.m. in unica somministrazione, allo scopo di accelerare la formazione della sostanza tensioattiva a livello degli alveoli polmonari del feto, come prevenzione della sindrome da distress respiratorio (R.D.S.).

Sono state considerate controindicate, all'utilizzo del farmaco, le pazienti con: ritardo di crescita intrauterina e frequenza cardiaca anomala del feto; emorragia uterina pre-parto che richieda parto immediato; eclampsia e grave pre-eclampsia che richiedano il parto; morte intrauterina del feto; abrupcio placentae; qualsiasi altra condizione della madre o del feto nella quale la continuazione della gravidanza risulti pericolosa; conosciuta ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Risultati

• **I GRUPPO:** tutte le pazienti hanno procrastinato il parto di almeno 7 giorni dall'inizio della terapia tocolitica, raggiungendo un'epoca gestazionale al parto compresa tra la 32^a e la 36^a,1 settimana d'amenorrea.

• **II GRUPPO:** venti pazienti hanno procrastinato il parto di almeno 7 giorni, dieci hanno partorito dopo le 48 ore ma prima dei 7 giorni. È stata raggiunta un'epoca gestazionale al parto compresa tra la 30.1^a e la 32.5^a settimana d'amenorrea.

• **III GRUPPO:** quattro pazienti hanno procrastinato il parto di almeno 7 giorni, dodici hanno partorito dopo 48 ore ma prima di 7 giorni. È stata raggiunta un'epoca gestazionale al parto compresa tra la 28^a e la 30,1^a settimana d'amenorrea.

È stata riscontrata nausea in 8 pazienti, cefalea in 3 pazienti, vomito in 2 pazienti ma in nessun caso è stata interrotta la somministrazione del farmaco. Non è stato invece rilevato alcun effetto indesiderato nel neonato.

Quarantaquattro pazienti hanno partorito mediante taglio cesareo, ventidue mediante parto per via vaginale. In nessun caso è stato associato un trattamento con altri farmaci tocolitici (Tab. 3).

Discussione

Gli antagonisti dell'ossitocina sono i farmaci emergenti in grado di inibire il duplice effetto dell'ossitocina. L'atosiban è il più promettente antagonista dell'ossitocina ad essere utilizzato nella pratica clinica. L'effetto di rilassamento dell'atosiban sull'utero è dose-dipendente e si instaura rapidamente, infatti le contrazioni uterine risultano significativamente ridotte entro 10 minuti, per raggiungere poi una quiescenza uterina stabile (≤ 4 contrazioni/ora) per 12 ore.

L'atosiban (Tractocile nome commerciale in Italia e in molti Paesi Europei) ha una azione utero-specifica e per questo è una alternativa più sicura rispetto ai tocolitici finora impiegati, che possono avere effetti a carico di vari organi.

L'efficacia e la sicurezza dell'atosiban, rispetto agli agonisti β -adrenergici, nel trattamento del travaglio di parto pretermine, sono state oggetto di un trial multicentrico, randomizzato, controllato, doppio cieco, *The Worldwide Atosiban Versus Beta-agonist Study Group*, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati. Sono state randomizzate 742 donne, con diagnosi di travaglio pretermine ed età gestazionale compresa tra 23 e 33 settimane compiute, 733 sono state sottoposte a terapia tocolitica: 363 con atosiban (Tractocile) e 379 con un β -agonista (ritodrina, salbutamolo o terbutalina) per almeno 18 ore e fino ad un massimo di 48 ore.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra l'atosiban e i β -agonisti in termini di procrastinazione del parto, a 48 ore (88,1% contro 88,9%) e a 7 giorni (79,7% contro 77,6%). L'efficacia tocolitica è risultata simile anche in termini di età gestazionale media al parto (35,8 settimane per l'atosiban e 35,5 settimane per il β -agonista). Non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini di outcome fetale/neonatale (bradicardia e tachicardia fetali, sofferenza fetale, morbilità neonatale e rico-

TABELLA 3 - EFFICACIA DEL TRATTAMENTO TOCOLITICO CON ATOSIBAN.

Gruppi	Casi	Lunghezza cervicale	Parto > 48 ore	Parto > 7 gg	Epoca gest	P. Cesareo	P. vaginale
I	20	25-35 mm	0	20	32 ^a -36.1 ^a sett.	10	10
II	30	20-25 mm	10	20	30.1 ^a -32.5 ^a sett.	18	12
III	16	< 20 mm	12	4	28 ^a -30.1 ^a sett.	16	0

vero in un reparto di terapia intensiva neonatale). Effetti negativi materni, in particolare di natura cardiovascolare, sono stati invece osservati più frequentemente nelle donne in terapia con β -agonisti che con atosiban (rispettivamente 81,2% contro 8,3%), rendendo necessaria l'interruzione del trattamento a causa di tali effetti nel 15,4% dei casi trattati con β -agonisti rispetto all'1,1% di quelli in terapia con atosiban (14).

In sostanza quindi, si è in presenza di una modalità terapeutica che, a fronte di un livello di efficacia comparabile a quello che caratterizza i comuni farmaci tocolitici β -agonisti, comporta il vantaggio clinico rappresentato da una significativa riduzione degli importanti effetti collaterali materni, tipici degli agenti β -mimetici.

La nostra esperienza ha evidenziato che l'impiego dell'atosiban ha permesso in tutti i casi di procrastinare il parto di almeno 48 ore, rendendo così possibile ed

efficace la profilassi della sindrome neonatale da distress respiratorio. In 44 casi, pari al 66% il parto è stato procrastinato di almeno 7 giorni raggiungendo una epoca di gestazione più idonea a ridurre la morbilità neonatale.

Non sono stati significativi gli effetti sulla madre, infatti in nessun caso è stato sospeso il trattamento. Assenti gli effetti sul feto.

Conclusioni

L'efficacia dell'atosiban non presenta differenze significative con quella di altri farmaci specialmente i β -agonisti. Gli effetti collaterali materno-fetali al contrario risultano con l'impiego dell'atosiban di gran lunga limitati e minori di quelli osservati con l'impiego di altri farmaci tocolitici.

Bibliografia

1. ACOG technical bulletin. *Preterm labor*. Int. J. Gynaecol Obstet 1995; 50: 303-13.
2. BESINGER R.E., IANNUCCI T.A.: *Tocolytic therapy*. In: Elder M.G., Lamont R.F., Romero R., eds. *Preterm labor*. New York: Churchill Livingstone 1997: 243-97.
3. CREASY R.K., IAMS D.I.: *Preterm labor and delivery*. In: Creasy R.K., Resnik R., eds. *Maternal-Fetal Medicine*. Fourth Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999: 498.
4. INGEMARSSON I., ARULKUMARAN S., KOTTEGODA S.R.: *Complications of betamimetic therapy in preterm labour*. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1985; 25: 182-9.
5. KENYON S.L., TAYLOR D.J., TARNOW-MORDI W.: *Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial*. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357: 989-94.
6. KENYON S.L., TAYLOR D.J., TARNOW-MORDI W.: *Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial*. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357: 979-88.
7. KING J., FLENADY V.: *Antibiotic for preterm labour with intact membranes*. Cochrane Database Syst Rev 2000.
8. MILLER J.G.: *Genital tract infection and premature labor/premature rupture of the membranes*. In: Pastorek G.J., ed. *Obstetric and Gynecologic infections disease*. New York: Raven Press 1994.
9. NICHOLSON W., CROUGHAN-MINIHANE M., POSNER S., WASHINGTON A.E., KIL-PATRICK S.K.: *Preterm delivery in patients admitted with preterm labor: a prediction study*. J. Mat. Fet. Med., 10, 102, 2001.
10. PRICE P.H.: *Review of betamimetic drugs for tocolysis*. Report to Special FDA Public Meeting on Re-Evaluation of Ritodrine Labelling, October 28, 1992.
11. SCHWARZ R., RETZKE U.: *Cardiovascular effects of terbutaline in pregnant women*. Acta Obstet Gynecol Scand 1983; 62: 419-24.
12. SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA PERINATALE: *Requisiti e Raccomandazioni per l'assistenza perinatale*. S.E.E., Firenze, 1999.
13. SPAZIANI E., O'BRIEN W.F., TSIBRIS J.C.M., BENOIT R.R., GOULD S.F.: *Modulation of the prostaglandin E receptor: a possible mechanism for infection induced preterm labor*. Obstet Gynecol 1999.
14. THE WORLDWIDE ATOSIBAN VERSUS BETA-AGONISTS STUDY GROUP. *Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour*. Br. J. Obstet Gynaecol 2001; 108: 133-142.
15. WENNERHOLM U.B., HOLM B., MATTSBY-BALTZER I., NIELSEN T., PLATZ-CHRISTENSEN J.J., SUNDELL G., et al.: *Interleukin-1a, interleukin-6 and interleukin-8 in cervicovaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1998.