



Seconda Università degli Studi di Napoli  
Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e della  
Riproduzione

## FARMACI IN GRAVIDANZA

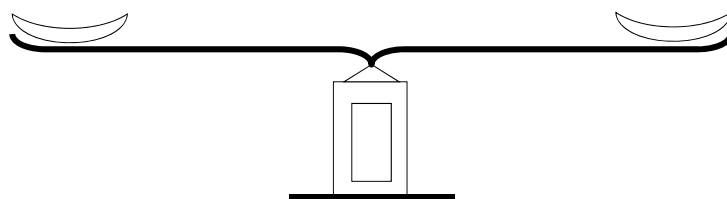
*Prof N. COLACURCI*

## BENESSERE IN GRAVIDANZA

Realizzazione/  
soddisfazione  
per l'evento  
gravidanza



Ansia per  
- Modificazioni  
personali  
- Rischi  
feto-neonatali



## Difetti congeniti (CM)

Anomalie anatomiche, metaboliche o funzionali insorte prima della nascita

### IMPATTO

- Vissuto personale e familiare
- ↑ IVG ( 4-6 IVG/1000 nascite desiderate)
- ↑ Mortalità perinatale e nei primi anni di vita:
  - 10-20 morti entro 5 anni/10000 nati
  - ~1/3 di tutte le cause di morte
- ↑ disabilità
- ↑ spesa sanitaria

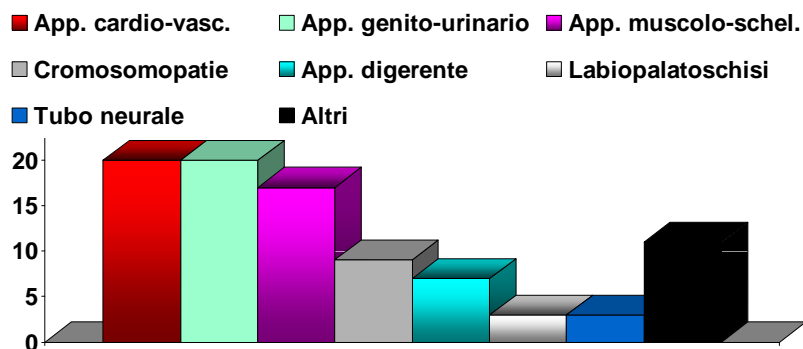
-Epidemiologia

-Eziologia

-Prevenzione

## Difetti congeniti: epidemiologia

2-3% sul totale delle nascite/anno  
(prevalenza immodificata nel tempo)

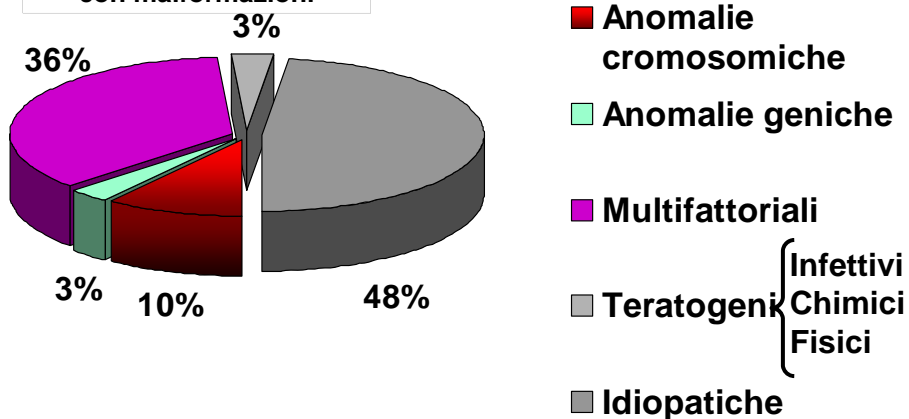


Dati elaborati nel periodo 1996-2002 (su oltre 1.200.000 nati) dai Registri regionali sui difetti congeniti di Veneto, Friuli, Trentino, Lombardia, Toscana, Emilia Romagna, Campania, Sicilia

Dati ISS - Network Italiano Promozione Acido Folico/Prevenzione di Difetti Congeniti 2007

## Difetti congeniti: eziologia

Studio su 1549 neonati  
con malformazioni



Nelson K and Holmes LB; N Engl J Med 1989

## FARMACI IN GRAVIDANZA

**LE MALFORMAZIONI CONGENITE SONO EVENTI MOLTO RARI (1-3% DELLA POPOLAZIONE GENERALE)**

**SOLO UNA QUOTA MINIMA DI QUESTE MALFORMAZIONI CONGENITE E' IMPUTABILE ALL'ESPOSIZIONE AI FARMACI DURANTE LA GRAVIDANZA**

## **DIFETTI CONGENITI: STRATEGIE**



## **PREVENZIONE**

- **Primaria**  
Rimozione della causa (o fattore di rischio) prima del determinismo della patologia  
(es.: rosolia congenita, CM da farmaci)
- **Secondaria**  
Finalizzata ad impedire il manifestarsi clinico di una patologia già presente  
(es.: lussazione congenita anca, ipotiroidismo, fenilchetonuria)
- **Terziaria**  
Prevenzione dello sviluppo di possibili complicanze note della malattia  
(es.: contratture articolari nelle paralisi cerebrali infantili)

## PREVENZIONE IN GRAVIDANZA

- Le MC si realizzano durante le prime fasi dello sviluppo embrionale
- Consapevolezza della gravidanza non sempre tempestiva

PREVENZIONE  
PRIMARIA

PREVENZIONE  
SECONDARIA



In epoca  
pre-concezionale o  
quanto più precoce



In corso di gravidanza  
(diagnosi prenatale)



## FARMACI IN GRAVIDANZA



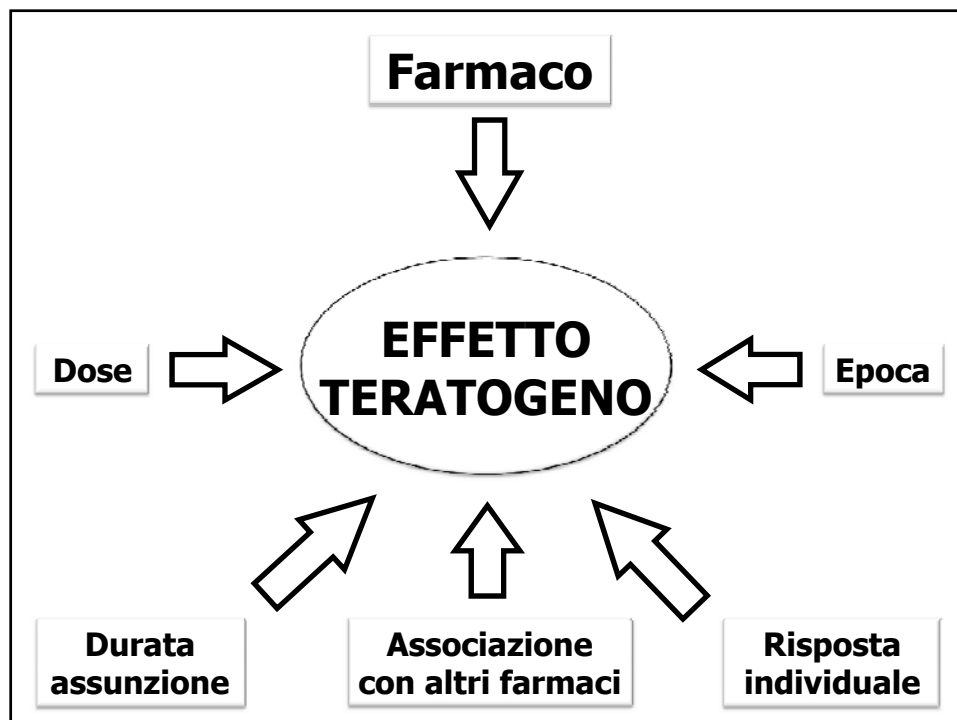
RISCHIO  
TERATOGENO

MIGLIORAMENTO  
PATOLOGIA DI  
BASE

## FARMACI IN GRAVIDANZA

### QUESITI

- ✓ **IL FARMACO HA UN'AZIONE TERATOGENA?**
- ✓ **SONO STATI SEGNALATI EVENTI AVVERSI?**
- ✓ **QUALI SONO I RISCHI MATERNI IN CASO DI SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ?**
- ✓ **QUALI SONO LE FONTI PIÙ AGGIORNATE PER CORRELARE E QUANTIFICARE L'EVENTUALE RISCHIO DA FARMACI?**



## ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

### La madre

- ✓ Le modificazioni fisiologiche materne si riflettono sulla cinetica dei farmaci: assorbimento gastro-intestinale ridotto, distribuzione modificata x aumento volume plasmatico, metabolismo epatico aumentato per alcuni ridotto per altri, eliminazione renale più rapida
- ✓ Tutti i farmaci attraversano la placenta, ma in modo diverso, dipendente dalle caratteristiche fisico-chimiche della sostanza, dallo spessore e dimensioni placentari
- ✓ I farmaci possono essere escreti col latte, in rapporto a liposolubilità, peso molecolare, concentrazione nel plasma materno, emivita

## ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

### La madre

- ✓ **CARATTERISTICHE FISICO-CHIMICHE DEL FARMACO (LIPOSOLUBILITÀ, IONIZZAZIONE, PESO MOLECOLARE, LEGAME PROTEICO)**
- ✓ **PERFUSIONE PLACENTARE**
- ✓ **MODIFICAZIONI FISILOGICHE DELLA GRAVIDANZA (MASSA SANGUIGNA, FREQUENZA CARDIACA, INDUZIONE ENZIMATICA EPATICA)**

## ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

### Il feto

- ✓ **Circolazione fetale** (il farmaco somministrato, attraverso il dotto venoso, salta il fegato ed arriva a cuore e cervello)
- ✓ **Permeabilità della barriera emato-encefalica**
- ✓ **Re-uptake del farmaco attraverso il liquido amniotico**
- ✓ **Immaturità degli enzimi epatici fetali**
- ✓ **Maggior contenuto di acqua e minore di lipidi nel cervello fetale rispetto a quello adulto**
- ✓ **Maturazione recettoriale**
- ✓ **Maturazione del filtro renale**

## ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

### Il feto

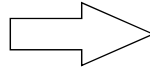
#### POSSIBILI EFFETTI TERATOGENI

- immediati (malformazioni, aborto, ritardo di crescita)
- a distanza sul lattante (disturbi comportamentali) dipendenti da :
  - dose (esiste una dose minima di non tossicità)
  - durata
  - epoca gestazionale



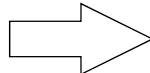
## EFFETTO DEI FARMACI IN BASE ALL'EPOCA GESTAZIONALE

**Prime 2 settimane**



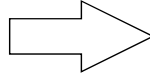
**Aborto o prosecuzione della gravidanza (tutto o nulla)**

**3-12 settimane**



**Effetto teratogeno per danno d'organo**

**Oltre 12 settimane**



**Danno di sviluppo e di funzionalità d'organo**

## CLASSIFICAZIONE

- ✓ **Non controindicato in gravidanza**
- ✓ **Non consentito in gravidanza**
- ✓ **Da usarsi sotto il diretto controllo del medico**



*Aziende Farmaceutiche Italiane*

## CLASSIFICAZIONE

- A FARMACI IL CUI IMPIEGO IN GRAVIDANZA È SICURO**
- B FARMACI CHE NON COMPORTANO RISCHI CONOSCIUTI, MA MANCANO STUDI CONTROLLATI NELL'UOMO**
- C FARMACI DEI QUALI NON SI DISPONE DI INFORMAZIONI**
- D FARMACI CHE COMPORTANO UN RISCHIO CONOSCIUTO MA DEI QUALI NON SI PUÒ FARE A MENO**
- X FARMACI CHE COMPORTANO UN RISCHIO CONOSCIUTO MAGGIORE RISPETTO AI POSSIBILI BENEFICI**

*FDA*

## PRESCRIVERE IN GRAVIDANZA

### **FERRO, AC.FOLICO e/o VITAMINE**

sono risultati di gran lunga le sostanze più comunemente utilizzate (in 90% delle pazienti).

**Al secondo posto  
ANALGESICI**

**usati in media dal  
65% delle donne**

**AGENTI GASTROINTESTINALI  
(antiemetici ed antiacidi)  
hanno un utilizzo medio del  
35%**

## SITUAZIONI CHE RICHIEDONO L'UTILIZZO DI FARMACI IN GRAVIDANZA

### DISTURBI GRAVIDICI

- Vomito/Nausea
- Gastralgie
- Cefalee

### INFEZIONI

- Infezioni sistemiche
- Infezioni locali (vaginiti,cistiti)

### PATOLOGIE SISTEMICHE

- Pat. Autoimmuni
- Ipertensione
- Diabete

### VACCINAZIONI

## NAUSEA/VOMITO

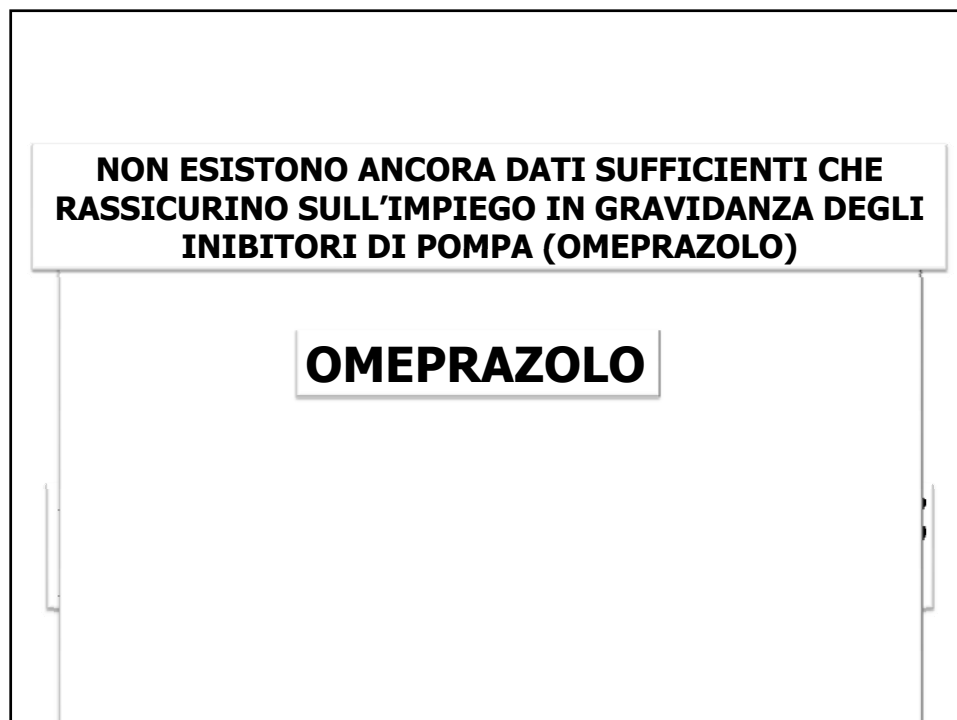
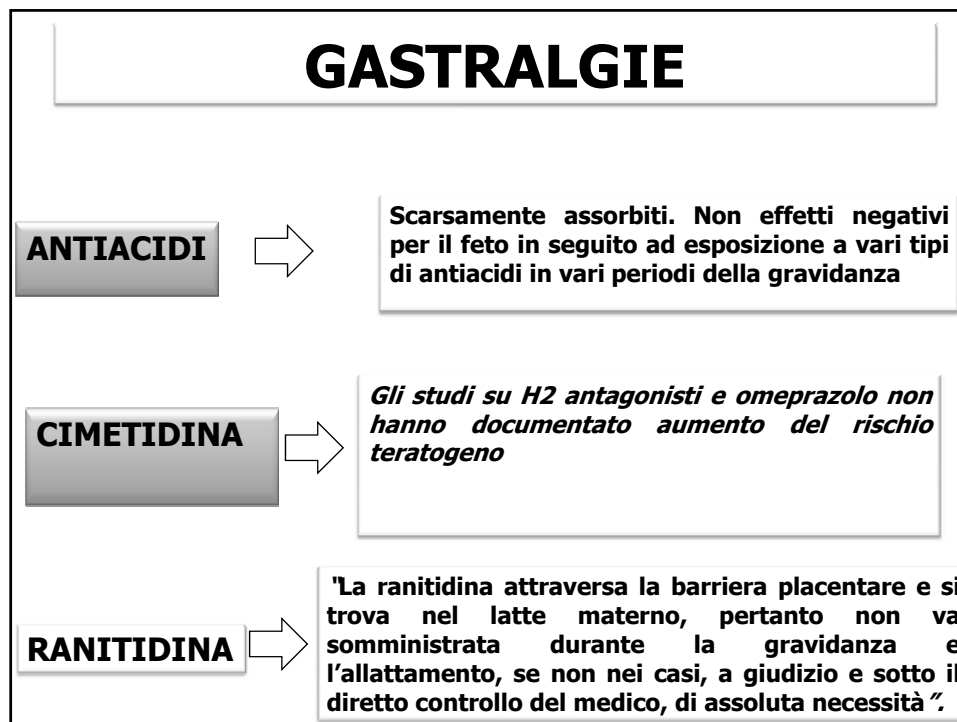
- uno dei sintomi più frequenti nelle prime settimane di gravidanza
- . Tende a scomparire spontaneamente verso il 3°-4° mese.

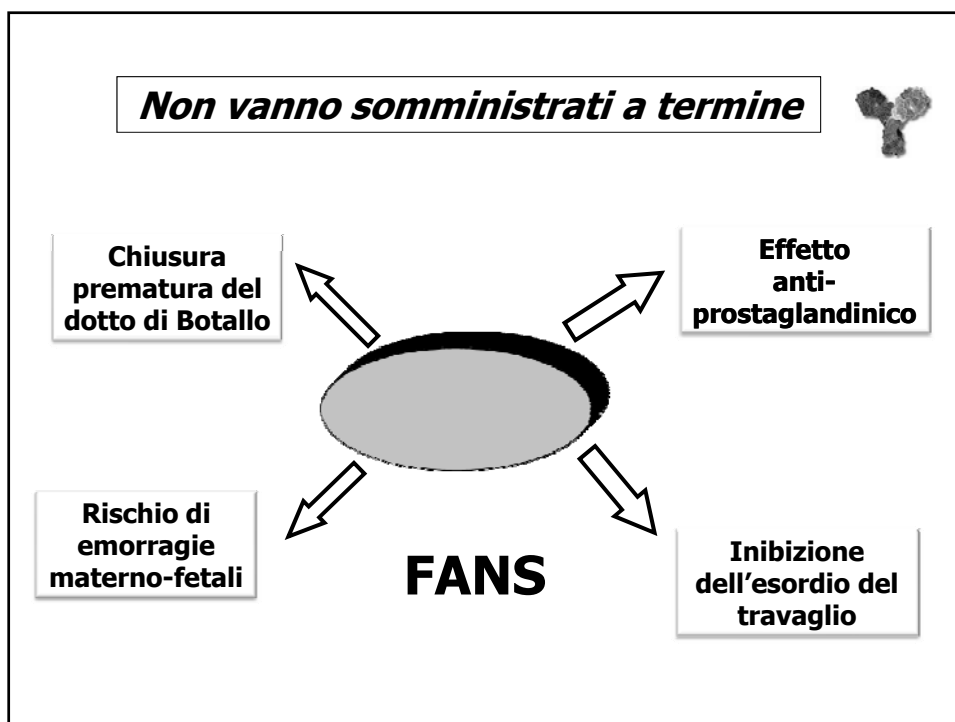
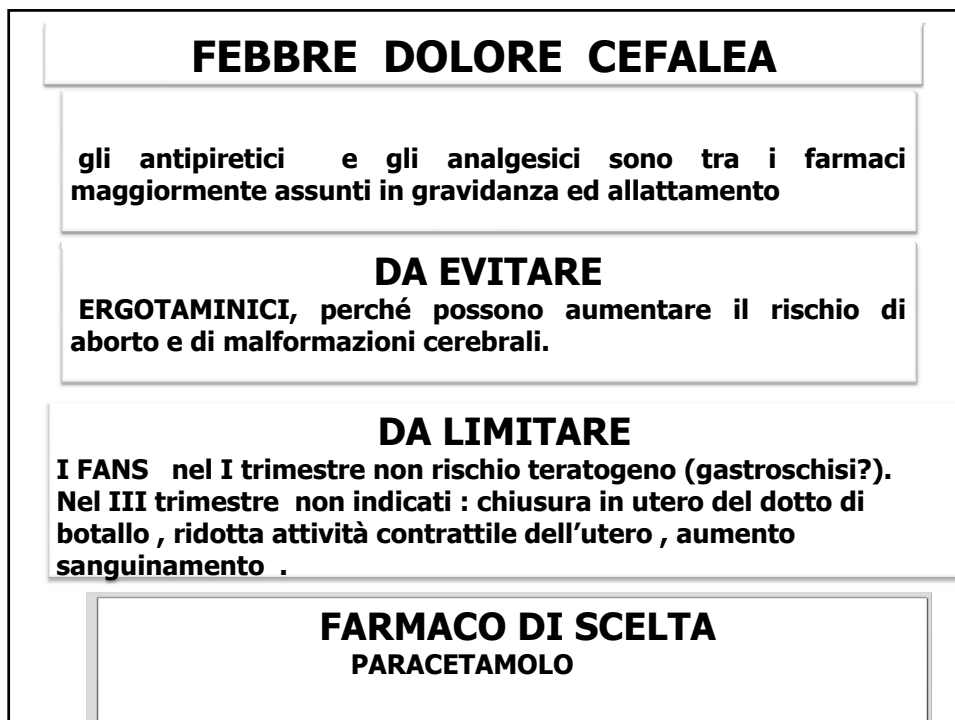
**Pasti piccoli,  
frequenti  
VITAMINA B6**

**METOCLOPRAMIDE (PLASIL)**  
gli studi epidemiologici non hanno documentato  
aumento dei rischi

possibili alternative la prometazina o la clorpromazina.

**Sembra efficace la doxilamina (non in commercio in Italia)**





## INFEZIONI SISTEMICHE

LA MAGGIOR PARTE DELLE INFEZIONI DI COMUNE OSSERVAZIONE  
PUÒ ESSERE TRATTATA IN GRAVIDANZA SENZA RISCHI

AMPIO SPETTRO DI ANTIBIOTICI UTILIZZABILI CON SICUREZZA  
IL CUI SPETTRO RICOPRE GRAN PARTE DELLE POSSIBILI INFEZIONI

### UTILIZZABILI:

**BETALATTAMINE:** PENICILLINA E CEFALOSPORINE SONO  
CONSIDERATE INNOCUE. POSSIBILE ANCHE L'ASSOCIAZIONE  
CON AC CLAVULANICO, IMIPENEM E AZTREONAM SCARSI STUDI

**MACROLIDI:** TUTTI UTILIZZABILI SEBBENE SIA STATA TESTATA  
SOLO L'ERITROMICINA

**GLICOPEPTIDI:** VANCOMICINA SOLO PER INF DA STAFILOCOCCO

**LINCOSAMIDI:** LINCOMICINA, SPIRAMICINA E CLINDAMICINA  
SONO UTILIZZABILI

**NITROFURODANTOINA:** SICURA NEL TRATTAMENTO DELLE  
INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

## INFEZIONI SISTEMICHE:ANTIBIOTICI

### CONTROINDICATI:

**TETRACICLINE**  
**SULFAMIDICI**  
**AMINOGLICOSIDI**  
**CLORAMFENICOLO**



### CHINOLONICI:

I DATI PRESENTI NON SEGNALANO,  
PER ORA, AUMENTO DI MALFORMAZIONI, RIMANE  
QUALCHE PERPLESSITA' LEGATA ALLA SEGNALATA  
TENDENZA AL LORO ACCUMULO NELLE CARTILAGINI  
DI ACCRESCIMENTO

## VAGINITE BATTERICA

E' POSSIBILE UTILIZZARE TUTTI I PREPARATI TOPICI:

TERAPIA: topica

- Clindamicina crema 2%: 5g x 7 gg
- Metronidazolo: gel 0,75%: 5g x 7gg  
candefette 500 mg: 1 x 10 gg

**EVITARE SOMMINISTRAZIONE SISTEMICA DI METRONIDAZOLO**

## INFEZIONI VAGINALI

### CANDIDOSI

- AZOLI TOPICI
- ACIDO BORICO
- FLUCONAZOLO
- ITRACONAZOLO

**SOLO  
SOMMINISTRAZIONE  
TOPICA**

### TRICOMONAS

- METRONIDAZOLO
- TINIDAZOLO

**SOLO  
SOMMINISTRAZIONE  
TOPICA**

**PROTOCOLLO PER INFEZIONE DA  
STREPTOCOCCO BETA EMOLITICO gruppo B**

La società italiana di Medicina Perinatale raccomanda l'esecuzione di un esame colturale vaginale a tutte le gravide alla 36°-38° sett.

**VANNO TRATTATE TUTTE LE DONNE:**

- GRAVIDE AD ALTO RISCHIO (MINACCIA PARTO PRETERMINE, PROM, FEBBRE IN TRAVAGLIO...)
- DONNE POSITIVE PER L'SGB IN GRAVIDANZA

**PROTOCOLLO TERAPEUTICO:**

-AMPICILLINA 2g e.v. seguita da ampicillina 1g e.v.ogni 4 ore fino all'espletamento del parto

**PROTOCOLLO PER INFEZIONE DA  
TOXOPLASMA**

**SPIRAMICINA 9 MILIONI DI UNITA' AL  
GIORNO SINO AL TERMINE DI GRAVIDANZA**

**IN CASO DI AVVENUTA INFEZIONE FETALE SI  
PREFERISCE UTILIZZARE PIRIMETAMINA  
ASSOCIATA O MENO A SULFAMIDICI**



## DIABETE

SE LA SOLA DIETA INSUFFICIENTE



**INSULINA RAPIDA IN 3 SOMMINISTRAZIONI CON DOSI INIZIALI BASSE (4-6UNITA') PER CONTROLLARE MEGLIO IL PROFILO GLICEMICO E AUMENTARE O DIMINUIRE IL DOSAGGIO**

**EVITARE INSULINE INTERMEDIE PER RISCHIO DI IPOGLICEMIE INCONTROLLABILI**

**NON VANNO UTILIZZATI GLI IPOGLICEMIZZANTI ORALI PERCHE' OLTREPASSANO LA BARRIERA PLACENTARE E CAUSANO GRAVI DANNI NEL PRODOTTO DEL CONCEPIMENTO**

## DIABETE: IPOGLICEMIZZANTI ORALI

Antidiabetico	Settimana di esposizione	Difetto congenito
Sconosciuto	3 <sup>a</sup>	Idrocele sn
Clorpropamide	22 <sup>a</sup>	Microtia, appendici preauricolari
Clorpropamide	8 <sup>a</sup>	Appendici preauricolari
Clorpropamide	14 <sup>a</sup>	Arteria ombelicale unica
Fenformina	15 <sup>a</sup>	DIA
Tolazamide	12 <sup>a</sup>	Difetto auricolare
Gliburide	10 <sup>a</sup>	Anencefalia
Clorpropamide	10 <sup>a</sup>	Appendice preauricolare

**NON UTILIZZARE!**

Clorpropamide	15 <sup>a</sup>	Anomalie facciali, auricolari e vertebrali, DIV
Gliburide	23 <sup>a</sup>	DIV
Clorpropamide	14 <sup>a</sup>	Anomalie vertebrali, DIV, coartazione aortica, appendici preauricolari

### METFORMINA (GLUCOPHAGE)

**Effetti feto-neonatali: Aumento di preeclampsia in diabetiche trattate con metformina vs diabetiche trattate con sulfanilurea o insulina (10% p<0.02); aumento di mortalità perinatale negli esposti nel 3° trimestre a metformina vs esposti a sulfaniluree o insulina (p<0.02) (Hellmuth et al 2000); iperbilirubinemia (30%), macrosomia (18%) (Coetzee e Jackson 1985).**

## ANTIPERTENSIVI

### FORME LIEVI/MODERATE

METILDOPA (aldomet 250 mg)

### EVENTUALMENTE

- NIFEDIPINA (Adalat AR) 20mg per 2 -3 volte/die
- FAVORIRE LA MATURAZIONE POLMONARE E VALUTARE L'ESPLETAMENTO DEL PARTO

## ANTIPERTENSIVI

### FORME GRAVI:

- **NIFEDIPINA** (TERAPIA D'ATTACCO ADALAT 40mg  
SUBLINGUALE OGNI 15MIN FINO A PA 100mmHg. TERAPIA DI  
MANTENIMENTO: Adalat AR 20mg PER 2-3 VOLTE DIE

- **CLONIDINA** (TERAPIA D'ATTACCO: CATASEPRAN E.V.)

#### IN ALTERNATIVA:

- ATENOLOLO

- LABETOLOLO

- METILDOPA+IDRALAZINA

- METILDOPA+ATENOLOLO

- METILDOPA+NIFEDIPINA

- METILDOPA o ATENOLOLO+IDROCLOROTIAZIDE+AMILORIDE

## MALATTIE AUTOIMMUNI

### CORTISONICI:

Prednisone (60 mg /die) non passa la placenta, per gli effetti sulla madre

Desametasone (Decadron cp) passa la barriera placentare, quindi per un effetto sul feto 0,75 x2 ogni 8 ore) (terapia di attacco da 4 a 8 mg/die x 2 sett succ. 4mg die x 3 sett)

EPARINA A BASSO DOSAGGIO



### CICLOSPORINA

Idrossiclorochina

Ig ad alte dosi

### FARMACI CONTROINDICATI

Azatioprina Ciclofosfamide Methotrexate Leflunomide

Anticoagulanti orali

## IMMUNOSOPPRESSORI

**Azatioprina**



**TERATOGENA  
NEGLI ANIMALI**



**ASSENZA DI  
STUDI IN CAMPO  
UMANO**

**VA CMQ CONTINUATO  
IN GRAVIDANZA IN CASO  
DI PZ SOTTOPOSTE A  
TRAPIANTO RENALE**

**Ciclosporina**

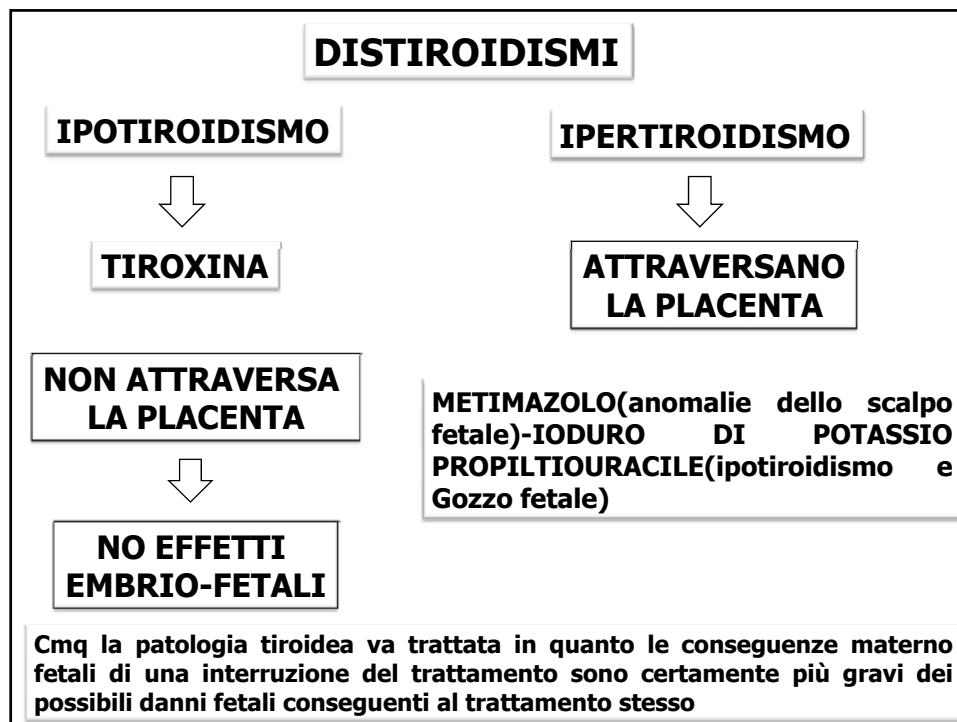


**TERATOGENA  
NEGLI ANIMALI**



**ASSENZA DI  
STUDI IN CAMPO  
UMANO**

**VA CMQ UTILIZZATO  
IN GRAVIDANZA PER  
LA PREVENZIONE  
DELL'ALLOGRAFT REACTION**



## **VACCINI E GRAVIDANZA**

**IN LINEA DI MASSIMA SI RITIENE CHE SIA SCONSIGLIATA IN GRAVIDANZA L'EFFETTUAZIONE DI VACCINAZIONI CON VACCINI COSTITUITI DA VIRUS VIVI MA ATTENUATI, MENTRE SI RITIENE AMMISSIBILE LA PRATICA DI VACCINAZIONI CON VIRUS INATTIVI O CON ALTRE SOSTANZE ANTIGENICHE**

## **VACCINI NON CONTENENTI VIRUS VIVI**

- ✓ **Desensibilizzanti (allergie)**
- ✓ **Anti-influenzale**
- ✓ **Anti-epatite A**
- ✓ **Anti-epatite B (soggetti a rischio)**
- ✓ **Anti-poliomielite**
- ✓ **Anti-pertosse**
- ✓ **Anti-piogeno**
- ✓ **Anti-pneumococcico**
- ✓ **Anti-emofilo**
- ✓ **Anti-rabbico**
- ✓ **Anti-tetanico (rischio lavorativo)**

## VACCINI CONTENENTI VIRUS VIVI ATTENUATI

- ✓ **Anti-tifo orale** (alcuni tipi)
- ✓ **Anti-febbre gialla** (non nel 1° trimestre)
- ✓ **Anti-polio** (Sabin)



### Vaccini sconsigliati per la mancanza di dati conclusivi

- ✓ **ANTI-ROSOLIA** (CONSIGLIATO ASPETTARE 3 MESI)
- ✓ **Anti-parotite**
- ✓ **Anti-morbillo**
- ✓ **Anti-difterite**
- ✓ **Anti-vaiolo ?**
- ✓ **Anti-varicella ?**
- ✓ **Anti-tubercolare**
- ✓ **Anti-colera**

## PRESCRIVERE IN GRAVIDANZA

La prescrizione di farmaci in gravidanza segue le regole già indicate per quanto riguarda l'età fertile, particolare attenzione deve essere posta a:

- *garantire, a parità di effetti fetali la terapia più efficace ed appropriata per la patologia materna;*
- *evitare, se possibile, la prescrizione di farmaci per patologie minori la cui storia naturale non preveda tassativamente l'assunzione degli stessi;*
- *prescrivere nell'ambito della classe terapeutica i farmaci che sono stati introdotti sul mercato da più tempo.*

Per quanto riguarda la posologia del farmaco è necessario tenere conto che i mutamenti della farmacocinetica in gravidanza e l'aumento del peso corporeo possono, in alcuni casi, richiedere un aumento dei dosaggi del farmaco

