



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

FARMACI IN GRAVIDANZA

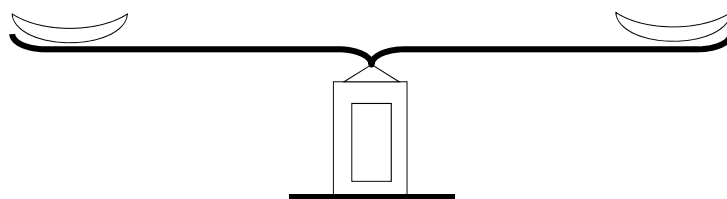
Prof N. COLACURCI

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

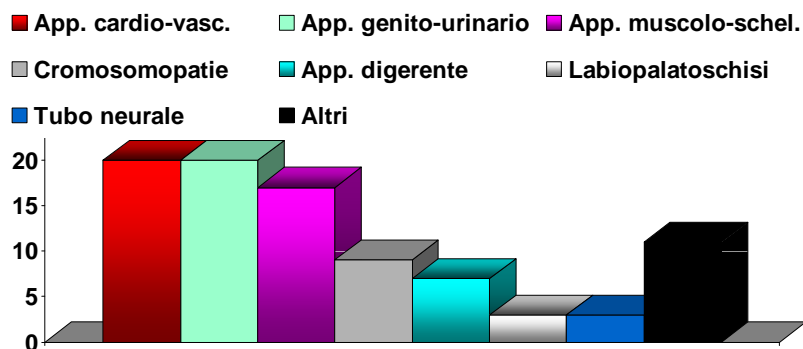
-Epidemiologia

-Eziologia

-Prevenzione

Difetti congeniti: epidemiologia

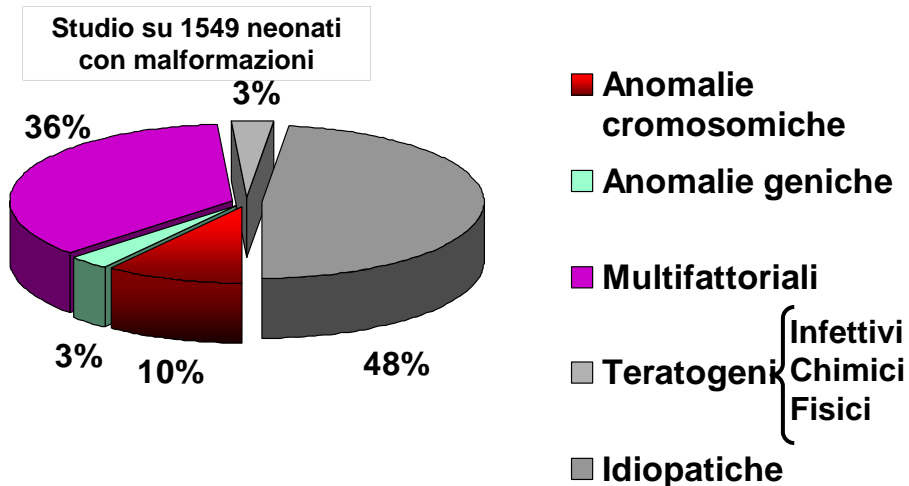
2-3% sul totale delle nascite/anno
(prevalenza immodificata nel tempo)



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



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



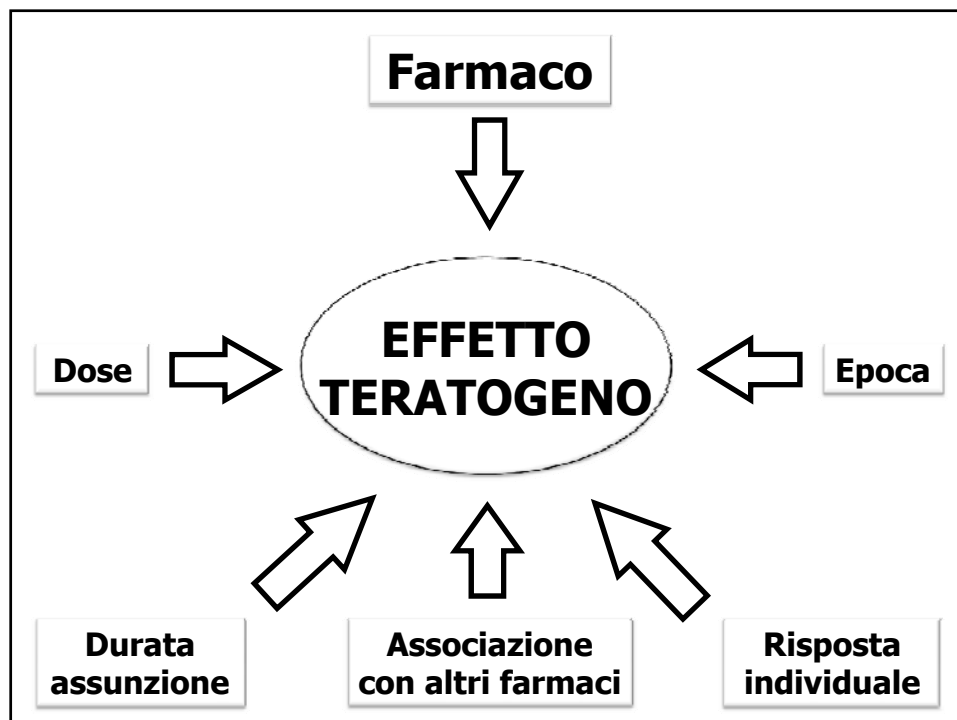
RISCHIO
TERATOGENO

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

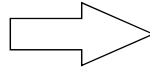
Il feto

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

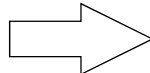
EFFETTO DEI FARMACI IN BASE ALL'EPOCA GESTAZIONALE

Prime 2 settimane



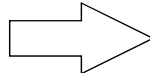
Aborto o prosecuzione della gravidanza (tutto o nulla)

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

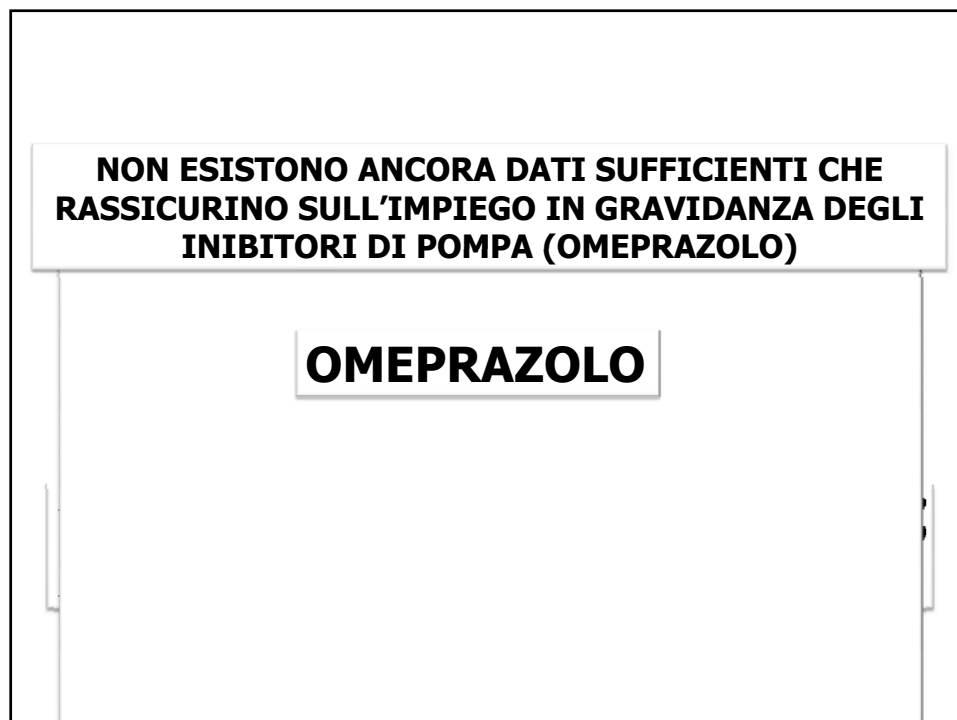
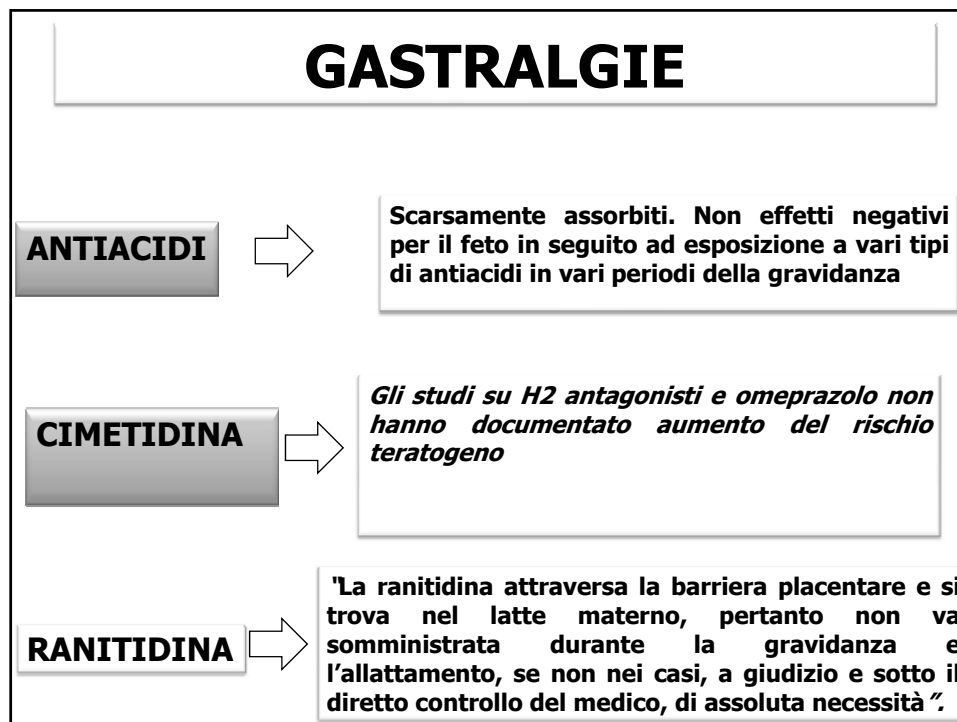
- uno dei sintomi più frequenti nelle prime settimane di gravidanza
- . Tende a scomparire spontaneamente verso il 3°-4° mese.

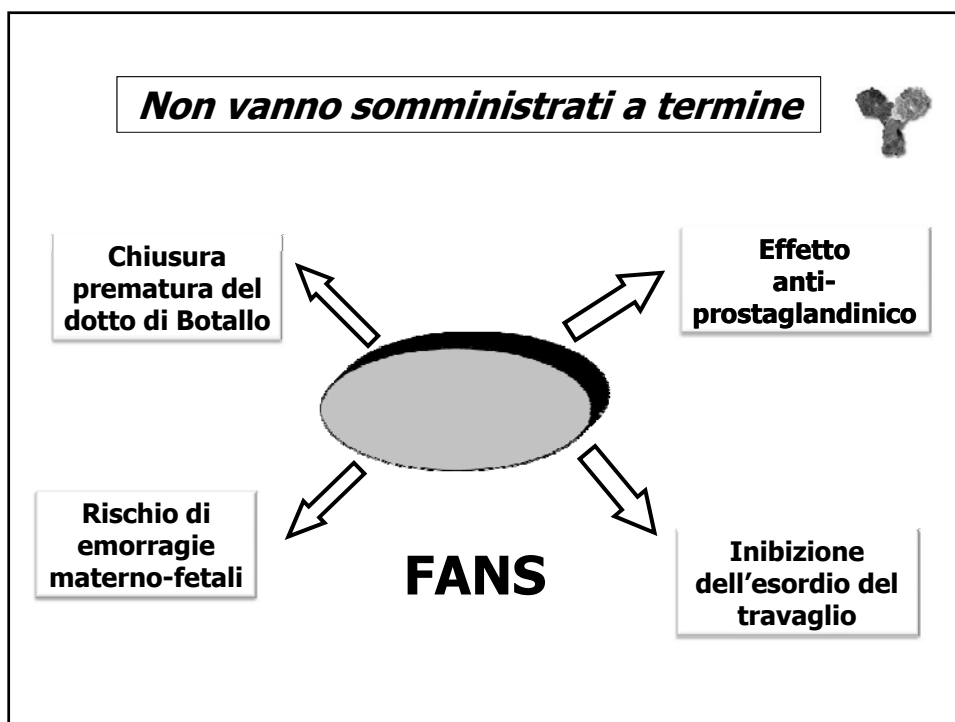
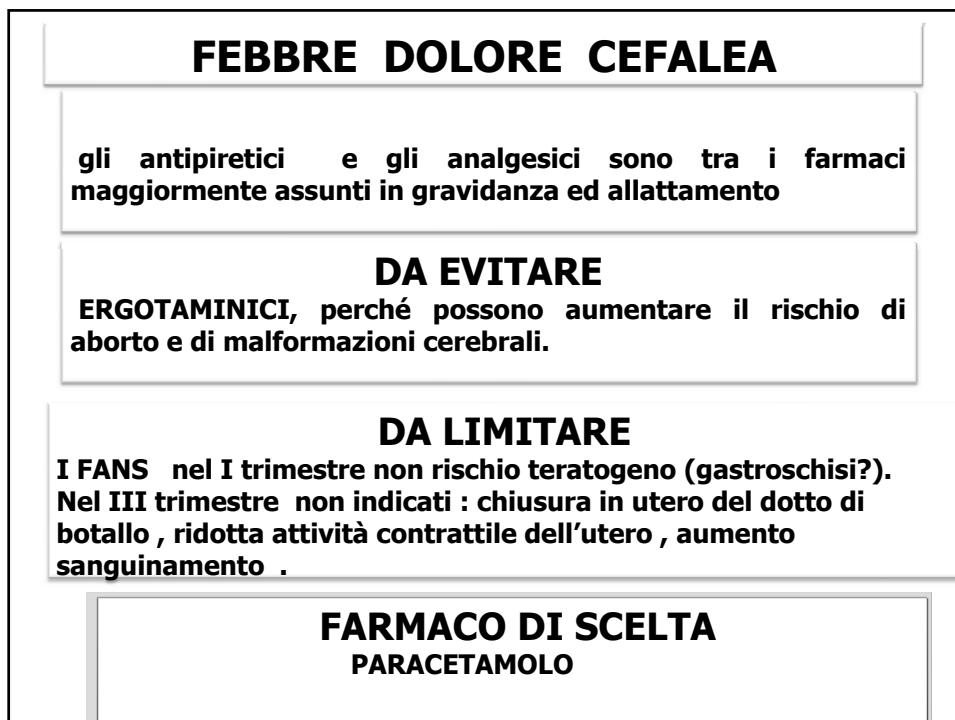
**Pasti piccoli,
frequenti
VITAMINA B6**

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 ^a	Idrocele sn
Clorpropamide	22 ^a	Microtia, appendici preauricolari
Clorpropamide	8 ^a	Appendici preauricolari
Clorpropamide	14 ^a	Arteria ombelicale unica
Fenformina	15 ^a	DIA
Tolazamide	12 ^a	Difetto auricolare
Gliburide	10 ^a	Anencefalia
Clorpropamide	10 ^a	Appendice preauricolare

NON UTILIZZARE!

Clorpropamide	15 ^a	Anomalie facciali, auricolari e vertebrali, DIV
Gliburide	23 ^a	DIV
Clorpropamide	14 ^a	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

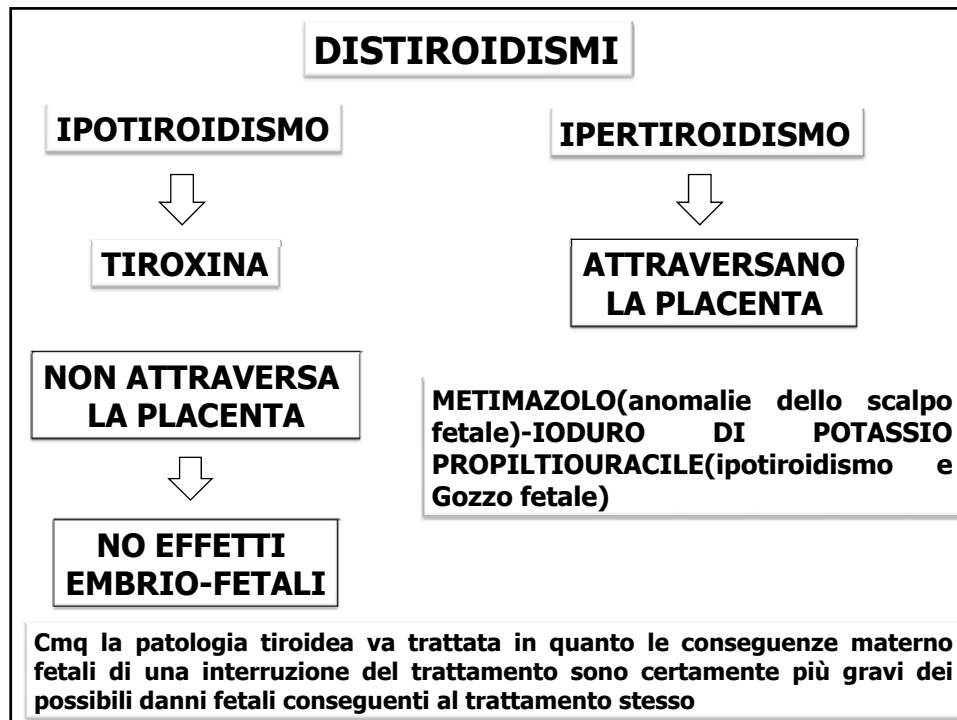


**TERATOGENA
NEGLI ANIMALI**



**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

