

## Farmaci in gravidanza e allattamento

*Il medico di famiglia deve conoscere quali terapie sono più sicure in base all'evidence based medicine per trattare adeguatamente i sintomi e le patologie nella donna in gravidanza e durante l'allattamento, non sottovalutando anche il rischio di cure omesse per timore del pericolo teratogeno*

**S** spesso il medico si trova nella situazione di prescrivere farmaci a donne durante il periodo di gravidanza, con la preoccupazione di evitare sia il rischio di effetti teratogeni o tossici al feto sia il rischio di omissioni ingiustificate di cura alla donna gravida.

Circa il 70% delle donne in gravidanza assume farmaci, con una media di due farmaci per paziente, esclusi i farmaci assunti durante il ricovero per il parto. Spesso si tratta di ferro e vitamine, seguite da antibiotici e analgesici. Inoltre le donne esposte a farmaci non teratogeni in gravidanza tendono a sovrastimare il rischio di malformazioni fetali, che nella realtà è inferiore al 5% dei casi.

Le nostre pazienti vanno informate che le industrie farmaceutiche si autotutelano spesso nelle schede tecniche dei farmaci con la prudente affermazione: "il prodotto va somministrato solo in caso di effettiva necessità e sot-

to il diretto controllo del medico" che può creare allarmismo, ma di fatto ha la funzione di trasferire al medico la responsabilità degli effetti farmacologici. In realtà i farmaci di uso corrente dimostratisi teratogeni secondo i criteri della medicina basata sulle evidenze non sono molti (*tabella 1*) e anche i farmaci assolutamente controindicati durante l'allattamento sono un numero ristretto (*tabella 2*).

Inoltre, va rilevato che il riconoscimento di uno stato di gravidanza di solito avviene intorno alla 6<sup>a</sup> settimana di amenorrea, cioè quando sono già iniziati i vulnerabili processi di differenziazione e organogenesi dell'embrione che vanno circa dalla 3<sup>a</sup> all'8<sup>a</sup> settimana dal concepimento. Dunque al momento della diagnosi di gravidanza è possibile che la donna sia già stata esposta inconsapevolmente ad agenti teratogeni o all'assunzione di farmaci controindicati in gravidanza.

**Tabella 1**

### Principali farmaci teratogeni controindicati in gravidanza

Farmaco	Periodo critico	Effetto principale
ACE-inibitori	2°-3° trimestre	Displasia tubuli renali
Amiodarone	10 <sup>a</sup> settimana-termine	Ipotiroidismo neonatale
Aminoglicosidi	3° trimestre	Danno acustico-vestibolare
Antiepilettici	1° trimestre	Malformazioni multiple
Antineoplastici	1° trimestre	Malformazioni multiple
Cortisonici sistemici	1° trimestre	Schisi orale
Cumarinici	1° trimestre	Embriopatia
Cotrimoxazolo	1° trimestre	Schisi orale, cardiopatie
Danazolo	Tutta la gravidanza	Virilizzazione femmine
FANS	34 <sup>a</sup> settimana-termine	Chiusura del dotto di Botallo
Fluconazolo	1° trimestre	Embriopatia
Litio	1° trimestre	Cardiopatie
Metimazolo	1° trimestre	Embriopatia
Metotrexate	1° trimestre	Malformazioni multiple
Retinoidi	1° trimestre	Embriopatia
Sartani	26 <sup>a</sup> settimana-termine	Iposviluppo fetale, IRC

**Tabella 2**

### Principali farmaci controindicati durante l'allattamento

- Amiodarone
- Antidepressivi MAO inibitori
- Antineoplastici
- Bromocriptina
- Cabergolina
- Chinoloni
- Ergotamina
- Indometacina
- Litio
- Oppiacei
- Sulfamidici
- Tetracicline

### Patologie in gravidanza

In ogni caso il medico deve conoscere quali farmaci sono più sicuri in gravidanza secondo l'EBM per trattare in modo adeguato i sintomi e le patologie in corso nella donna gravida (*tabella 3*). Per esempio, per la cura di nausea e vomito del primo trimestre di gravidanza è preferibile usare metoclopramide, per il cui uso gli studi non indicano un aumento del rischio fetale, mentre il domperidone è risultato teratogeno nei ratti e non dispone di studi sulla sicurezza fetale nella donna gravida.

Le pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente devono passare all'uso dell'insulina dall'uso - controindicato in gravidanza - degli ipoglicemizzanti orali, che non risultano teratogeni ma possono causare iperinsulinemia e ipoglicemia fetale.

L'uso di corticosteroidi sistemici nel primo trimestre di gravidanza aumenta il rischio assoluto di schisi orale a 5/1000 casi contro il rischio di base senza farmaco di 1/1000 casi, mentre l'uso temporaneo di steroidi

Tabella 3

## Farmaci di prima scelta in gravidanza

Indicazione clinica	Farmaci di prima scelta
Prevenzione malformazioni fetali	Folati*
Iperemesi gravidica	Metoclopramide
Vaginiti da candida	Cotrimazolo per via vaginale
Infezioni	Amoxicillina, eritromicina
Diabete mellito	Insulina
Iperensione arteriosa	Calcioantagonisti, terazosina
Iperitiroidismo	Propiltiouracile
Ipotiroidismo	Levotiroxina
Asma bronchiale	Salbutamolo
Dolore	Paracetamolo
Rischio trombotico	Eparina
Stipsi	Lattulosio

\* L'uso dei folati è raccomandato nel periodo da tre settimane prima del concepimento per tutto il primo trimestre di gravidanza, alla dose variabile da 0.4-0.8 mg/die fino a 5 mg/die.

per aerosol non aumenta il rischio riproduttivo di base.

Le pazienti in terapia anticoagulante orale con cumarinici - che sono teratogeni - vanno poste in terapia con eparina, salvo casi selezionati, e monitorate mediante emocromo per il rischio di piastrinopenia, così come le pazienti in terapia antiaggregante piastrinica.

I betabloccanti non sono teratogeni, ma possono ridurre la perfusione uterina e causare al neonato un basso peso alla nascita, ipotensione, bradicardia, depressione respiratoria e ipoglicemia, per cui vanno preferiti i betabloccanti selettivi e comunque vanno sospesi 48-72 ore prima della data prevista del parto.

Le benzodiazepine nel 1° trimestre di gravidanza non aumentano il rischio di malformazioni congenite, ma in caso di terapie prolungate a dosi elevate possono causare iposviluppo fetale e sindrome da astinenza neonatale.

I farmaci antinfiammatori non steroidei, compresi i coxib, possono aumentare il rischio di aborto spontaneo e di precoce chiusura del dotto di Botallo con conseguente ipertensione polmonare.

Secondo l'EBM non esistono evidenze di un aumento del rischio riproduttivo nella donna per le seguenti categorie di farmaci:

■ **cardiologici:** calcioantagonisti, betabloccanti, clonidina, digossina, furosemide, idroclorotiazide, indapa-

mide, nitrati, propafenone, terazosina, mentre le statine sono sconsigliate in gravidanza;

■ **pneumologici:** salbutamolo, formoterolo, aminofillina, ipratropio, antileucotrieni, destrometorfano;

■ **gastroenterologici:** antiacidi, inibitori di pompa protonica, ipecacuana, loperamide, lattulosio, mesalazina, scopolamina, invece è controindicato l'uso di ribavirina in gravidanza;

■ **neurologici:** antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, sumatriptan; valeriana;

■ **varie:** antistaminici, allopurinolo, terbinafina, tiocolchicoside, insulina, ferro, vitamina D; è controindicato l'uso di alte dosi di vitamina A e di androgeni; mentre l'uso di progesterone nella minaccia d'aborto e nell'aborto abituale è consentito.

Per la cura dell'ipertiroidismo l'Agenzia Italiana del Farmaco ha affermato nel 2005 che il metimazolo è controindicato in gravidanza in quanto teratogeno e ha riconosciuto che l'alternativa terapeutica elettiva è rappresentata dal propiltiouracile che però non è in commercio in Italia. Chi deve preoccuparsi, se non l'AIFA, di promuovere la disponibilità anche in Italia dell'unico farmaco alternativo sicuro per la cura dell'ipertiroidismo in gravidanza?

In gravidanza sono consigliate, in caso di esposizione, le immunoglobuline umane normali per rosolia ed epatite A, immunoglobulina tetanica, im-

munoglobulina antivaricella-zoster entro 96 ore dall'esposizione per prevenire l'infezione materna, immunoglobulina epatitica B, vaccino tifoideo, vaccino tetanico, vaccino influenzale, vaccino per l'epatite A. Sono controindicati i vaccini per il morbillo, per la rosolia e per la varicella.

## Allattamento

Durante l'allattamento viene raccomandata la prescrizione dei farmaci (tabella 4) consigliati con le seguenti avvertenze:

1. evitare le formulazioni long-acting (retard o crono), che aumentano il passaggio del farmaco nel latte materno e preferire i farmaci con più breve emivita e tempo di picco;

2. assumere il farmaco preferibilmente dopo la poppata e cioè a maggiore distanza possibile dalla poppata successiva, per esempio prima del periodo di sonno più prolungato del lattante. Va rilevato però che nei lattanti richiedenti frequenti poppate questa raccomandazione è inutile;

3. informare le madri sui possibili più frequenti effetti collaterali dei farmaci prescritti nei lattanti, perché siano in grado subito di rilevarli e segnalarli (coliche addominali, diarrea, sedazione, irritabilità, riduzione dell'alimentazione).

Durante l'allattamento non esiste controindicazione generale all'uso temporaneo di cortisonici per aerosol o via orale e di antibiotici (cefalosporine, macrolidi e penicilline). Sono controindicati chinolonici, cotrimoxazolo e tetraciline.

Tabella 4

## Principali farmaci di prima scelta durante l'allattamento

- FANS: ibuprofene
- Antipiretici: paracetamolo
- Antidepressivi: sertralina
- Antistaminici: idrossizina
- Ansiolitici: buspirone
- ACE-inibitori: enalapril
- Betabloccanti: labetalolo
- Calcioantagonisti: nifedipina e verapamil
- Diuretici: idroclorotiazide e spironolattone
- Ipnotici: triazolam
- Lassativi: lattulosio