

FARMACI E GRAVIDANZA

Dal momento che la maggior parte dei farmaci raggiunge il feto, non è da sorprendersi che possa dare origine ad effetti tossici.

Il tipo di questi effetti è legato allo stadio della gravidanza durante il quale avviene il contatto. Effetto legato al momento della gravidanza (3 -10 settimana)

Nel primo trimestre di gravidanza si verifica l'organogenesi e certi farmaci dati in questo periodo possono causare malformazioni congenite (farmaci teratogeni): Se la malformazione è letale in genere si ha aborto, se invece non è letale si possono osservare alla nascita dei difetti nei neonati.

Il periodo più critico per le grosse alterazioni congenite è lo stadio metamerico di sviluppo embrionale che nell'uomo si verifica nei primi 20-30 giorni di vita intrauterina.

Il sistema nervoso centrale, il cuore, l'intestino, il sistema scheletrico e la muscolatura iniziano a differenziarsi e quindi i farmaci teratogeni che vengono somministrati in questo momento possono colpire questi sistemi.

Gli abbozzi degli arti si formano fra il 34 e 39 giorno di vita intra-uterina e quindi un teratogeno che colpisca questo stadio può determinare anche totale assenza degli arti.

Periodo critico: 20-30 giorni per SNC – scheletro – muscoli –intestino – cuore 34-38 giorni per abbozzi di arti dopo 8-10 settimane ritardi crescita e disordini funzionali

E' da sottolineare che raramente i farmaci producono anomalie assolutamente aspecifiche: benchè la maggior parte dei farmaci colpiscano preferenzialmente particolari aspetti dello sviluppo, un singolo farmaco può produrre differenti malformazioni così come le stesse malformazioni possono essere determinate da farmaci diversi.

Dopo la ottava-decima settimana di vita intrauterina l'embrione è pienamente differenziato ed i farmaci non possono essere più teratogeni nel senso letterale del termine, tuttavia possono ancora causare disordini nella crescita e nella funzionalità del feto. Il sistema nervoso centrale in particolare continua a svilupparsi durante la gravidanza ed i danni, prodotti dopo il primo trimestre di gravidanza, possono sfociare in microencefalia o ritardo mentale.

Di conseguenza il periodo critico per la teratogenicità viene - considerato quello compreso tra la 3 e la 8 o 10 settimana di vita intrauterina e purtroppo durante una buona parte di questo periodo la donna può ignorare di essere gravida.

I farmaci dati dopo il primo trimestre non sono in genere teratogeni nel senso stretto del termine, ma possono colpire la crescita o la funzione dei tessuti o organi a più lenta istogenesi o possono determinare nel feto effetti tossici legati alla loro azione farmacologica e quindi simili a quelli riscontrabili nell'adulto. (reazioni di tipo A : perchè il feto è più sensibile agli effetti tossici della madre)

1. ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOSOPPRESSORI

antimetaboliti (metotrexate) -alchilanti (ciclofosfamide-clorambucile-busulfan) - alcaloidi (vinblastina-vincristina) - antibiotici (actinomicina D) immunodepressori (imuran)

Questa categoria di farmaci è stata per molti anni la sola ad essere sicuramente identificata come teratogena. In effetti il tessuto embrionale è simile sotto certi aspetti al tessuto neoplastico ed è particolarmente sensibile a questi agenti. Nel ratto fra l'ottavo e l'undicesimo giorno, il contenuto di DNA aumenta di circa 1000 volte.

Così molti antimetaboliti, quali il metotrexato (antifolico), ed agenti alchilanti, quali ciclofosfamide (Endoxan), Clorambucile (Leukeran) e busulfan (Myleran) si sono dimostrati causa di anomalie fetali. Vari alcaloidi vegetali, quali colchicina, vinblastina (Velbe) e vincristina, antibiotici (actinomicina D) ed agenti immunodepressivi (Imuran) sono sicuramente teratogeni negli animali, mentre a livello clinico i dati non sono concordi.

Fra l'altro l'attività teratogena del metotrexate viene attribuita proprio all'azione di anti metabolita dell'acido folico.

Tra gli antineoplastici quelli che sembrano essere più pericolosi sono gli antimetaboliti dell'acido folico sia per quello che riguarda la comparsa di malformazioni sia la possibilità di determinare aborto. **Il fatto che questi farmaci debbano essere somministrati alle massime dosi tollerate aumenta ovviamente il pericolo di teratogenicità**, benchè in letteratura vengano citati casi di 20 donne trattate con methotrexate nella prima parte della gravidanza senza conseguenze per il neonato.

2. ORMONI

Cortisone

Palatoschisi

Insufficienza surrenalica

Cataratta

Progestinici (utilizzati) per minaccia aborto e endometriosi

⇒ virilizzazione feti di sesso femminile

Estrogeni ⇒ femminilizzazione feti maschili. Stilbestrolo

Anticoncezionali

Uso di contraccettivi orali non a rischio

Sconsigliato l'uso di progestinici per minaccia di aborto

In conclusione:

- l'uso di contraccettivi orali prima del concepimento o in caso di esposizione nelle prime settimane di gravidanza per un loro fallimento **non è associato ad un aumentato rischio riproduttivo**
- **l'uso routinario di ormoni femminili nella minaccia di aborto è sconsigliabile**, non solo per la mancata efficacia terapeutica, ma anche per un possibile minimo rischio malformativo ad essi associato
- **i progestinici ad azione androgena sono associati ad un rischio specifico (sebbene non elevato) di virilizzazione dei feti femminili**

3. ANTICONVULSIVANTI

Fenobarbital-primidone-idantoina ⇒ **sindrome fetale da idantoina**

⇒ anormalità facciali

⇒ ipoplasia delle dita

⇒ difetti cardiaci

⇒ compromissione crescita

⇒ ritardo mentale

Osservata: diminuzione acido folico (integrazione)

carezza vitamina K (integrazione)

Carbamazepina ⇒ ritardo accrescimento del cranio

Valproato ⇒ anormalità craniche e facciali – spina bifida

Gabapentina – Vigabatrina – Tiagabina – Lamotrigina ecc

L'incidenza di malformazioni congenite in neonati nati da madri epilettiche in trattamento con anticonvulsivanti è circa 2 o 3 volte superiore a quella osservata nei bambini di madri non epilettiche.

Se l'effetto teratogeno sia dovuto al trattamento o allo stato epilettico di per se stesso o ad entrambe le cause, questo è ancora controverso.

Ovviamente è stata presa in considerazione la possibilità che l'epilessia stessa sia responsabile di malformazioni; al riguardo sono state osservate le seguenti risultanze:

* non vi è correlazione fra grado di malformazione e frequenza degli attacchi verificatisi durante la gravidanza

•il grado di malformazioni nei neonati le cui madri erano state trattate giornalmente con **fenitoina** durante i primi 4 mesi era simile a quello riscontrato nei neonati di madri epilettiche che non avevano assunto **fenitoina**.

* l'incidenza totale di malformazioni era tuttavia del 60% maggiore nel gruppo nato da soggetti epilettici (trattati o non trattati) rispetto quello nato da soggetti non epilettici.

Tra i farmaci sotto accusa vi sono il **fenobarbital**, il **primidone** (Mysoline) ed in particolar modo la **fenitoina** o difenilidantoina (Dintoina), tanto che si parla di una "sindrome fetale da idantoina" che consiste in varie anomalie:

- 1) **facciali** (naso corto con radice larga ed appiattita, impianto basso o anomalo delle orecchie, ptosi palpebrale, strabismo, bocca larga con labbra prominenti)
- 2) **difetti delle mani** (ipoplasia delle dita e delle unghie)
- 3) **difetti cardiaci**
- 4) **compromissione della crescita**
- 5) **ritardo nello sviluppo psico-fisico**

Simili malformazioni sono state riportate anche dopo trattamento con barbiturici.

Fenobarbital, primidone e fenitoina sono noti causare una diminuzione dei livelli di **acido folico** nel plasma tanto che uno degli effetti collaterali di questi farmaci è rappresentato dalla possibilità di provocare casi di anemia megaloblastica sensibile al trattamento con acido folico.

Cause sconosciute, ma sembra comunque che ci sia interferenza a livello dell'assorbimento intestinale dei folati. Il folato è essenziale per la sintesi del DNA e, come già accennato, ci sono significative evidenze che una carenza di folati possa provocare anomalie congenite. Per questo motivo sarebbe consigliabile per una donna epilettica l'assunzione durante il periodo della gravidanza di una integrazione di acido folico.

Si ritiene inoltre che il fenobarbital, la fenitoina ed il primidone siano anche implicati in un **difetto della coagulazione del sangue** che somiglia a quello determinato dalla carenza di vitamina K; per questo motivo si tende a consigliare la somministrazione orale di vitamina K alle madri all'ultimo mese di gravidanza ed eventualmente la somministrazione endovenosa durante il parto.

Fra l'altro anche nei neonati di madri che hanno assunto fenobarbitale, primidone o fenitoina durante la gravidanza si può sviluppare una carenza di fattori coagulanti dipendenti dalla vitamina K e quindi si possono produrre gravi emorragie nelle prime 24 ore di vita. **Una somministrazione di vitamina K può prevenire il verificarsi dell'emorragia.**

Un ritardo dell'accrescimento della testa del feto viene citato per la **carbamazepina** (Tegretol); non vi sono però al momento dati sicuri di un possibile effetto teratogeno di tali farmaci.

Anche il valproato sodico (Depakin) sembra produrre anomalie facciali e malformazioni agli arti, ma soprattutto anomalie nella chiusura del tubo neurale con spina bifida. La frequenza di questi effetti è stimata dell'ordine dell'1-2%.

Il rischio derivante dall'impiego in gravidanza degli **antiepilettici più moderni** (Levetiracetam, gabapentina, topiramato, felbamato, lamotrigina, tiagabina, vigabatrina) è in realtà ancora poco noto. I dati al riguardo in campo umano sono ancora scarsi e le conclusioni sono difficili anche perché in ciascuna gravidanza riferita vi era la presenza di concomitanti farmaci antiepilettici.

NB: Il rischio di bambini malformati nati da madri epilettiche sotto trattamento con anticonvulsivanti non è elevato ed è probabilmente minore del rischio legato ad una brusca sospensione del trattamento.

Antiepilettici in gravidanza

Nel caso di una donna con epilessia che desideri affrontare una gravidanza, è opportuno:

- garantire il controllo dell'attività convulsiva con un solo farmaco (monoterapia) al dosaggio (efficace) minore possibile evitando, se possibile, l'acido valproico
- somministrare acido folico nei tre mesi precedenti il concepimento e durante il primo trimestre di gravidanza
- effettuare un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di antiepilettico
- effettuare controlli ecografici e un dosaggio dell'alfa-fetoproteina serica a 15-18 settimane di gravidanza
- somministrare vitamina K per os nell'ultimo mese di gravidanza

L'AFP è prodotta dal fegato del feto e può essere misurata nel sangue materno. I livelli normalmente crescono durante le settimane di gravidanza per calare velocemente dopo il parto, tornando ai valori normali. Per questo è estremamente importante una corretta datazione della gravidanza per eseguire questo test. Il test dell'AFP, in principio, è stato introdotto per rivelare i difetti del tubo neurale, rappresentati da livelli più alti della norma di AFP.

OGGI, il dosaggio dell'alfafetoproteina nel sangue viene utilizzato come screening di controllo per eventuali malformazioni congenite a carico del tubo neurale (come la spina bifida o l'anencefalia). Inoltre, l'esame è utile per supportare la diagnosi di trisomia 21 (o sindrome di Down). Il dosaggio dell'alfafetoproteina si esegue insieme all'estriolo ed al β -hCG; la combinazione di queste tre valutazioni prende il nome di tri-test e si esegue tra la quindicesima e la ventesima settimana di gravidanza.

<i>Età in combinazione di marcatori</i>	<i>Potere diagnostico per S. Down</i>
Età (35) senza esame del sangue	30%
Età+AFP	40%
Età+AFP+HCG (bitest)	60%
Età+AFP+HCG+inibinaA	70%
Età+AFP+HCG+inibinaA+estriolo	75%
Età+PAPP-A+BetaHCGlibera	60%
Età+TN	70%
Età+PAPP-A+BetaHCGlibera+TN	90%

Duo-test: test di screening che si esegue tra la 10a e la 14a settimana tramite il dosaggio della Beta-hCG (subunità Beta della gonadotropina corionica umana) e della PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza), sostanze che subiscono variazioni in presenza di anomalie del cariotipo fetale. La variazione nelle concentrazioni di queste due sostanze incrociata con l'età materna e l'epoca gestazionale permette di calcolare il rischio individuale.

Triplo-test: è il più diffuso, si esegue tra la 15a e la 17a settimana attraverso il dosaggio ematico materno dell'alfafetoproteina, dell'estriolo non coniugato e della Beta-hCG. L'incrocio dei valori trovati con l'età materna e l'epoca gestazionale permette di calcolare il rischio specifico individuale.

Quadruplo-test: si associa il dosaggio dell'inibina A al triplo-test.

Test combinato: è l'associazione della translucenza nucale (NT) con i livelli di Beta-hCG e PAPP-A, l'età materna e quella gestazionale e l'epoca migliore per effettuarlo è l'11a settimana.

La Translucenza Nucale (NT): corrisponde allo spessore della regione posteriore del collo fetale, compresa tra la cute e la colonna vertebrale. La sua misurazione si esegue tra la 10a e la 13° settimana di gestazione. La NT da sola non è abbastanza sensibile per essere utilizzata come test di **screening**.

Test integrato: è l'insieme del test combinato effettuato al primo trimestre e di un secondo esame del siero materno eseguito alla 16° settimana.

4. ANTI-ISTAMINICI

Palatoschisi e malformazioni mascella in animali → Importanza istamina nella crescita dei tessuti
Rischio non probabile.

La **meclizina** e la **clorciclizina** (antiistaminici piperazinicici) sono estremamente teratogene nel ratto (**palatoschisi**, malformazioni della mascella). Poichè si ritiene che l'istamina abbia un ruolo importante nella crescita dei tessuti si è temuto che la teratogenesi potesse essere una proprietà comune a tutti gli antiistaminici.

Alcuni anni fa c'era paura in campo medico poiché vari antiistaminici (anche fenotiazine es. prometazina o Fargan), talora in associazione con piridossina, sono stati frequentemente usati nel controllo di episodi di nausea e vomito di prima mattina che si verificano nel 50-80% delle gravidanze proprio nel periodo di massimo rischio di teratogenicità. **Numerosi studi retrospettivi con ampia casistica (alcune migliaia di bambini di madri che avevano assunto questi farmaci all'inizio della gravidanza) sembrano escludere questa possibilità. .**

Gli antistaminici non sono consigliati nel secondo e terzo trimestre di gravidanza perché il feto sembra essere particolarmente sensibile all'azione antiistaminica.

5. SALICILATI

Acido acetilsalicilico ⇒ malformazioni cardiache (alte dosi)

⇒ ipertensione polmonare

⇒ disfunzioni renali sino a insufficienza

⇒ riduzione di peso – emorragie

L'aspirina è stata accusata in vari studi di essere un agente teratogeno, ma allo stato attuale non è stato provato con certezza che ciò si verifichi in campo umano alle dosi comuni, come invece è stato dimostrato nei roditori (Edema alle labbra e ipoplasia della coda).

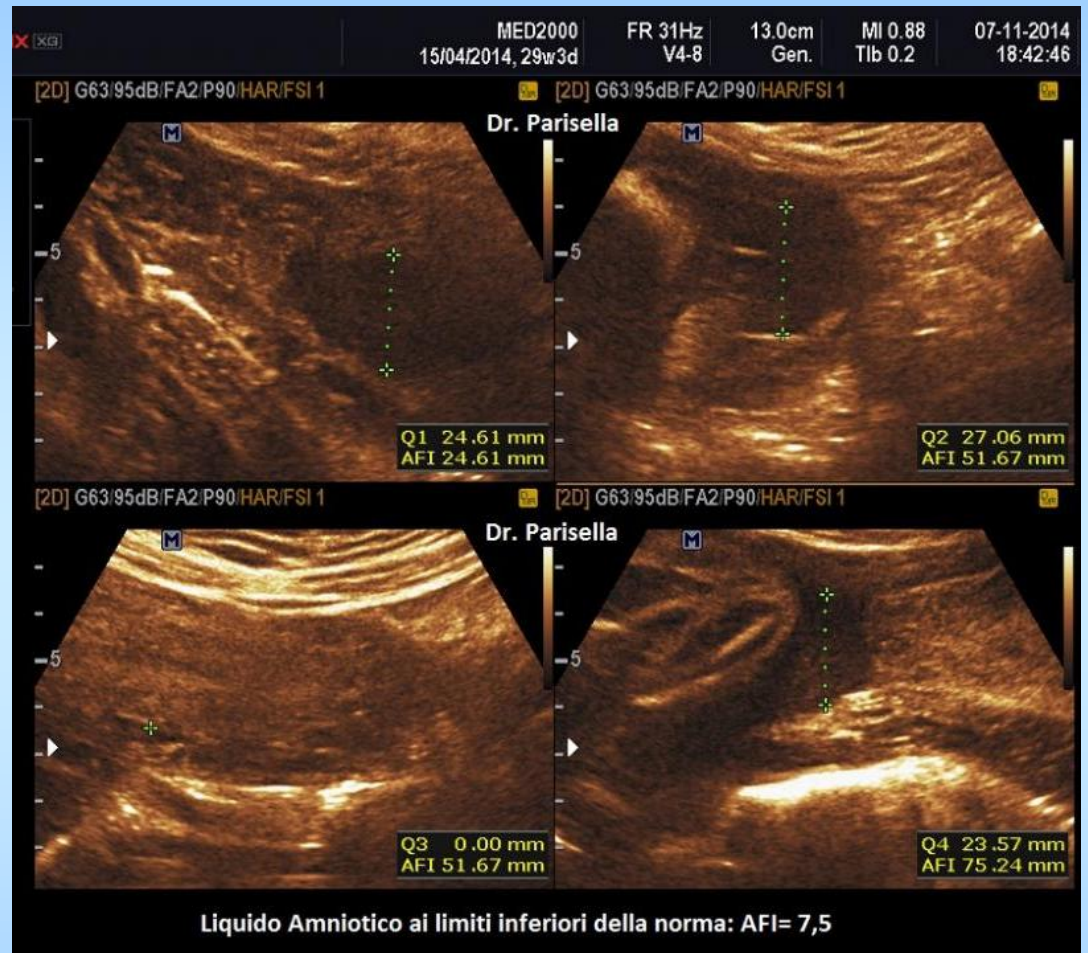
E' tuttavia risultato che i bambini nati da madri che avevano preso una dose eccessiva di aspirina all'inizio della gravidanza (di solito a scopo suicida) presentavano un maggior numero di anomalie congenite e di difetti cardiaci.

Si ritiene che l'aspirina possa essere prescritta se occorre, come terapia occasionale, mentre in caso di terapia cronica, non si dovrebbero superare i 150 mg/die. **(NB: meglio il paracetamolo)**

Tutti i FANS attraversano facilmente la barriera placentare. E' stato dimostrato che l'esposizione prenatale ai FANS incrementa l'ipertensione polmonare e genera una situazione di insufficienza renale che porta all' **Oligoidramnios**

→. **Ritardo nella crescita.** In genere tali alterazioni ritornano nella norma dopo 24 ore dalla sospensione del trattamento.

- **Oligoidramnios (alterazione= diminuzione della quantità di liquido amniotico)**
- Il liquido amniotico nelle prime settimane di gravidanza viene prodotto prevalentemente per filtrazione attraverso la placenta e la membrana amniocoriale. Successivamente, a partire dalla 14-16° settimana inizia ad essere significativa la diuresi fetale. **Pertanto, a partire da quel momento il liquido amniotico è costituito essenzialmente dall'urina fetale.**
- **Il liquido amniotico non deve essere considerato come un compartimento stabile, anzi, è in continuo ricambio: il feto lo deglutisce, e questo è molto importante perchè esso aiuta lo sviluppo dei polmoni, del tratto gastroenterico e dell'apparato muscolo-scheletrico.**
- Si parla di oligoidramnios quando l'indice AFI è inferiore a 50 mm o la tasca massima è inferiore a 2 cm (si divide idealmente l'addome materno in quattro quadranti, che si incrociano a livello dell'ombelico. In ogni quadrante si misura la massima tasca verticale di liquido amniotico, e si fa la somma dei quattro quadranti)
- I valori di riferimento (normalità) sono:
- AFI: tra 50 e 250 mm (o 5-25cm). Se il liquido è tra 50 e 80 mm si parla di AFI ai limiti inferiori della norma, se il liquido è tra 220 e 250 si parla di liquido ai limiti superiori della norma.
- tasca massima: regolare quando è compresa tra 2 e 8 cm.



6 . AGENTI CHEMIOTERAPICI

Infezioni che insorgono durante la gravidanza richiedono una appropriata chemioterapia, che deve essere attuata con cautela perchè la maggior parte degli agenti antimicrobici attraversano facilmente la placenta ed alcuni sono più tossici per il feto che per la madre.

I motivi di questa maggiore sensibilità comprendono:

- Scarso metabolismo ed escrezione da parte di fegato e reni fetali**
- Maggiore penetrazione del farmaco nel SNC data la maggiore permeabilità della barriera emato-liquorale fetale**

La maggior parte degli antibiotici possono essere usati con tranquillità durante la prima gravidanza; tuttavia alcuni composti devono essere utilizzati con cautela o, meglio, non utilizzati per nulla durante la gravidanza. (vedi seguito)

*Tetracicline

Da evitare. Reale pericolo dopo il 3 - 4 mese

dovrebbero essere evitate perchè si ritiene che possano essere responsabili di malformazioni congenite soprattutto a carico delle ossa e dei denti (**reale pericolo solo a partire dal 3 mese di gravidanza**).

I denti cominciano a calcificarsi a partire dal 4 mese di gravidanza. (meccanismo dovuto alla loro capacità di chelare ioni bivalenti tra cui il Ca^{++} , in questo modo si fissano a denti e ossa)

Visualizzati con la lampada di Wood, i denti dei neonati appaiono fluorescenti, si nota una colorazione dei denti decidui, giallastra o grigio-marrone.

Le alterazioni sono in rapporto al tipo di tetraciclina, alla dose, alla durata del trattamento, ed allo stato di calcificazione dei denti al momento dell'esposizione.

Le tetracicline determinano anche alterazioni sullo sviluppo osseo, poco evidenti e molto probabilmente di nessuna rilevanza clinica.

*Amfenicoli

Cloramfenicolo non aumento del rischio nel 1 trimestre

Pericolo di sindrome grigia in gravidanza a termine

Tiamfenicolo: non disponibili dati (ma meglio evitarlo)

Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1 trimestre di gravidanza non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Tuttavia l'eventualità di una sindrome grigia nel nato, **esposto al termine della gravidanza, va considerata seriamente.** (meccanismo d'azione dovuto alla **scarsissima capacità di glicuronoconiugazione del neonato → effetti tossici cardiovascolari = cianosi**) (specie a dosaggi più alti, si può accumulare, dando sintomi quali flaccidità, vomito, ipotermia, colorito grigio, fino allo shock e collasso).

*Betalattamici

Totale mancanza di rischio (L'ampicillina e l'amoxicillina sono usate comunemente in gravidanza).

Non dati su associazioni (Associazioni con acido clavulanico risultano poco studiate, ma non appare ipotizzabile un rischio di teratogenicità) .

Benzilpenicillina da evitare (per non rischiare sensibilizzazione del feto)

Cefalosporine ampiamente usate

*Sulfonamidi

Uso durante 1 trimestre non evidente rischio (studi abbastanza ampi)

Si ipotizza un possibile aumento del rischio riproduttivo sulla base di studi recenti eseguiti sul sulfametossazolo (componente del cotrimossazolo) e sulla base di studi di teratogenicità sperimentale sugli animali, **che indicano un possibile meccanismo di azione teratogena legato alla carenza di acido folico**. Qualora tali farmaci fossero giudicati indispensabili, dovrebbero sempre essere dati con un complemento di acido folico.

Consigliato supplemento con acido folico

Uso ultimo trimestre possibile iperbilirubinemia nel neonato (L'uso dei sulfamidici nell'ultimo periodo di gravidanza può determinare grave iperbilirubinemia nel neonato. **Questi farmaci si legano intensamente alle proteine plasmatiche ma attraversano la placenta e nel feto possono teoricamente spiazzare la bilirubina dai siti di legame con le proteine o competere con essa per gli enzimi epatici (glicuronazione) ancora inadeguati**

*Sulfonamidi Trimetoprim

Uso nel 1 trimestre rischio difetti cardio-vascolari (calcolato di circa 2 - 4 volte rispetto la popolazione di riferimento)

Il trimetoprim è teratogeno nei ratti, ma l'effetto teratogeno non è impedito dalla contemporanea somministrazione di acido folinico, **suggerendo un meccanismo d'azione complesso, non direttamente legato all'inibizione della sintesi dei folati**.

***Macrolidici**

Non ipotizzabile un rischio teratogeno

***Lincosamidi**

Poco studiati

***Aminoglicosidi**

Non noto effetto teratogeno nel 1° trimestre

Rischio di ototossicità (+ alto per streptomina) e nefrotossicità in periodi più avanzati di gravidanza.

NB: streptomina usata per trattamento di tubercolosi in gravidanza, va tutto bene, basta non superare le concentrazioni terapeuticamente consigliate per non avere livelli ematici tossici.

***Rifampicina**

Non noto effetto teratogeno nel 1° trimestre

Da evitare nel 3° trimestre per interferenza con sintesi protrombina

*Isoniazide

Non riportati casi di teratogenesi (1 trimestre)

Da non escludere possibili danni al SNC (a causa della nota neurotossicità del farmaco nell'adulto)

NB: buona regola associarla in gravidanza (per tubercolosi) alla piridossina per prevenire i danni eventuali al SNC. L'isoniazide viene insufficientemente metabolizzata e forma complessi con la vitamina B6 neuropatia da carenza di vitamina B6 (piridossina)

*Pirazinamide e Etambutolo

Non disponibili studi specifici

*Chinolonici e fluochinolonici

Osservati danni cartilaginei in animali da esperimento (Notata in cuccioli di ratto e di cane la possibilità di danni cartilaginei tale eventualità non è stata riportata per un piccolo gruppo di bambini nati da madri trattate)

Notoriamente possono provocare alterazioni a livello cartilagineo con possibilità di rottura dei tendini. **Pertanto sono considerati pericolosi in gravidanza e sino a 18 anni di età.**

*Derivati nitroimidazolici

Non riscontrati danni nel 1 trimestre. Non sembra ci sia rischio di tumori

Non ipotizzabile un rischio teratogeno

***Derivati nitrofuranici**

Non riscontrati danni nel 1° trimestre

Sconsigliati nell'ultimo periodo per rischio anemia emolitica (per carenza di glucosio-6P-deidrogenasi nel neonato)

***Ketoconazolo**

Rischio teorico di inibizione sintesi steroidi sessuali

(Teoricamente l'inibizione della sintesi degli steroidi gonadici e surrenalici potrebbe alterare la differenziazione degli organi sessuali fetali.) **Per tale motivo andrebbe usato in gravidanza con estrema cautela.**

***Fluconazolo e Itraconazolo**

Alte dosi e uso protratto nel 1° trimestre rischio di ipoplasia nasale, palatoschisi, fusioni ossee degli arti e cardiopatie per Fluconazolo.

NB: non ci sono evidenze di rischi per bassi dosaggi di Itraconazolo ma l'analogia con il fluconazolo suggerisce la possibilità di rischio a dosaggi più elevati

8. Farmaci attivi a livello centrale

Tra le benzodiazepine il **diazepam** (Valium) è stato associato alla comparsa di labbro **leporino** e di **palatoschisi** ed il **clordiazepossido** (Librium) ad altre anomalie congenite; questi dati **non** sembrano essere confermati da ulteriori studi benchè **sia noto** che si **concentrano** fortemente a livello fetale, raggiungendo delle concentrazioni a livello del fegato più elevate di quelle ematiche materne.

Attualmente è opinione corrente che il gruppo dei farmaci ansiolitici-sedativi-ipnotici presenti un **potenziale teratogeno estremamente basso** o addirittura assente soprattutto se l'uso non è prolungato e a dosi normali, **si consiglia comunque cautela**.

In seguito ad esposizione nell'ultima parte della gravidanza sono stati osservati poi sintomi da astinenza nei neonati.

Se l'uso delle BDZ appare essenziale è importante utilizzare il più basso dosaggio efficace ed è preferibile usare BDZ ad azione breve e interrompere il trattamento prima del parto.

E' stata avanzata l'ipotesi di possibili alterazioni comportamentali, come è stato osservato negli animali di laboratorio.

9. Antidepressivi

* ANSIOLITICI E SEDATIVI

Sono farmaci ampiamente usati nei primi mesi di gravidanza e le opinioni su di essi sono quanto mai contrastanti.

•**ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI:** **Amitriptilina** (Laroxyl), **Imipramina** (Tofranil) ed altri sono sospettati di possibili effetti teratogeni dal momento che sono stati riferiti **3 casi di bambini** malformati nati da madri trattate con questi farmaci, ma anche in questo caso un'analisi retrospettiva di migliaia di casi ha fatto sorgere molti dubbi sulla fondatezza di una tale ipotesi.

Attualmente, considerati gli ampi studi a disposizione per questi prodotti, non esiste alcuna evidenza di aumento di rischio.

Tuttavia l'uso prolungato e/o in prossimità del parto, può determinare crisi di astinenza neonatale con irritabilità, tachicardia, tachipnea, convulsioni

***ANTIDEPRESSIVI INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA:**

Sono frequentemente prescritti in gravidanza e nel periodo post-partum per la depressione, malgrado il loro impiego sia controverso. La depressione materna di per sé è associata ad una serie di effetti avversi nel neonato quali: - basso livello di vitalità e diminuzione del tono motorio - basso peso alla nascita - difficoltà nella vocalizzazione - espressione facciale assente o quasi in risposta a stimoli o aumentata irritabilità ed inconsolabilità

Per altro le stesse donne depresse appaiono avere più complicazioni durante la gravidanza, quali: o parto prematuro o preeclampsia (fa parte della cosiddetta *gestosi* termine con il quale fino al 1988 si indicava una sindrome caratterizzata dalla presenza, singola o in associazione, di sintomi quali edema, proteinuria o ipertensione. Si parla di preeclampsia quando l'incremento pressorio rilevato dopo la 20a settimana di gestazione in donne precedentemente normotese, si accompagna a proteinuria circa 0,3 g/l in un campione delle 24h).

Il passaggio placentare di questi farmaci è ampiamente documentato. Tali farmaci non sembrano essere associati ad un aumento di rischio di malformazioni nella popolazione, oltre il livello basale dell'1-3% (dicembre 2005).

*SSRI: (continua)

Tuttavia è stato dimostrato che la serotonina è presente già nelle prime fasi dello sviluppo fetale ed ha un importante ruolo come neurotrasmettitore nella morfogenesi del cervello. Tale ruolo non è ancora perfettamente conosciuto, ma sembra che la serotonina contribuisca all'autoregolazione dello sviluppo dei neuroni serotonergici ed allo sviluppo di diversi neuroni produttori di altri neurotrasmettitori. **Queste osservazioni portano ad ipotizzare, per esposizione prenatale e perinatale agli SSRI preoccupanti effetti avversi sullo sviluppo fetale del cervello e conseguenti anomalie nel normale sviluppo neurologico nei bambini o a lungo termine, per quanto difficilmente evidenti.**

Febbraio 2006: segnalazione di allarme per paroxetina nel I° trimestre di gravidanza→lieve aumento del rischio di **malformazioni cardiovascolari** (setto ventricolare). Il meccanismo è sconosciuto.

Marzo 2006: segnalazione di rischio aumentato (6 volte) da uso di SSRI nella II metà della gravidanza per la comparsa di ipertensione polmonare che può dare (anche rischio letale) all'atto della nascita.

10. Antipsicotici

Vi è un sospetto che tali farmaci possano essere coinvolti con il verificarsi di malformazioni cardiovascolari. (singole segnalazioni)

La **tioridazina** (Melleril) in particolare si teme possa danneggiare **gli occhi del feto**, dal momento che attraversa la placenta e viene assunta dai tessuti fetali contenenti melanina.

In relazione all'uso di farmaci psicotropi in gravidanza è stato suggerito anche il concetto di "teratologia comportamentale"; si teme infatti che i farmaci che interessano i neurotrasmettitori, se dati mentre il cervello è ancora in fase di sviluppo, possano produrre insidiose alterazioni anatomiche che possono portare a disturbi funzionali permanenti.

In effetti la **clorpromazina** e analoghi agiscono antagonizzando le azioni della dopamina come neurotrasmettitore a livello dei gangli della base e delle porzioni limbiche, ma possiedono anche azione anticolinergica periferica e di blocco α -adrenergico.

Antipsicotici (continua)

E' verosimile infatti che i neurotrasmettitori come l'acetilcolina e le monoamine, oltre al loro ruolo convenzionale, siano coinvolti nel controllo della proliferazione cellulare nel SNC. Dal momento che le differenti popolazioni cellulari nervose sono generate in differenti momenti nello sviluppo cerebrale, un farmaco capace di colpire il controllo neuroumorale in un momento critico potrebbe causare irreversibili alterazioni in specifiche parti del cervello.

Effettivamente negli animali è stato visto che vi sono numerosi farmaci che, somministrati alla madre durante la gravidanza, hanno prodotto alterazioni comportamentali nei neonati (tossicità post-natale)

11. Farmaci anti-ipertensivi

In caso di ipertensione materna si ha una diminuzione del flusso placentare con ritardo nella crescita del feto. Per forme di ipertensione grave sono stati proposti vari farmaci come: **idralazina** e **vasodilatatori diretti** (nitroprussiato) o **labetalolo** per via parenterale o **nifedipina** a breve durata d'azione.

Per forme di ipertensione lieve o moderata i dati di letteratura sono insufficienti per determinare un corretto rapporto rischio-beneficio. Si ritiene che un controllo "meno stretto" di tale ipertensione possa essere di beneficio in quanto riduce il rischio di neonati con basso peso alla nascita. **Tuttavia questo controllo meno stretto può aumentare il rischio di ipertensione grave nella madre.**

In letteratura non ci sono chiare indicazioni su quale sia il farmaco di elezione. **Sembra comunque che la maggior parte dei farmaci anti-ipertensivi non rappresentino rischi di teratogenicità.**

* **α -metil-dopa e clonidina:** l' α -metil-dopa sembra essere il prodotto che ha dato i migliori risultati nel controllo dell'ipertensione in gravidanza. **tuttavia si ritiene che, qualora venga somministrato tra la 16° e 20° settimana di gravidanza, possa determinare microencefalia.** Questo è stato osservato in vari casi ed è stato notato che un ridotta circonferenza della testa che persisteva nei ragazzi (ma non nelle ragazze) ancora sino ai 7 anni di età **senza tuttavia compromissione della intelligenza.**

Si è osservato anche che alcuni neonati esposti a questo farmaco mostravano marcati **tremori (sindrome parkinson-simile)**, che sono stati attribuiti ad una depressione della funzione dopaminergica centrale. Tenuto conto che la metildopa può determinare un'alta incidenza **di effetti collaterali anche nella madre** (sedazione, cefalea, secchezza delle fauci, ipotensione posturale, diminuzione della acutezza mentale simil-parkinson) **si ritiene che questo farmaco attualmente non può essere considerato un farmaco di scelta per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza.**

*** β -bloccanti: secondo alcuni clinici sarebbero tra i migliori farmaci da usare.** Come categoria non appaiono essere teratogeni, tuttavia il loro uso protratto per settimane e mesi in gravidanza appare essere fetotossico con:

- **aumentato rischio di ridotto peso alla nascita in quanto questi farmaci riducono la perfusione placentare** (la stimolazione dei recettori β_2 determina dilatazione dei vasi uterini, quindi il blocco dà vasocostrizione e quindi minor irrorazione placentare)

- **presenza di bradicardia neonatale ed effetto inotropo negativo per blocco recettori β_1**

- **ipoglicemia** (la stimolazione dei recettori β_2 dà glicogenolisi e quindi iperglicemia) .

Sembra tuttavia che la bradicardia sia di scarsa rilevanza clinica.

Per ATENOLOLO invece è stato segnalato un forte decremento di peso neonatale; che sembra programmare il feto ad un ritardato sviluppo (se usato al momento del concepimento e/o durante il I trimestre di gravidanza).

Tale farmaco dovrebbe essere evitato in gravidanza.

***Calcio-antagonisti:** la somministrazione orale di calcio-antagonisti (soprattutto nifedipina e verapamile) non sembra rappresentare grande rischio di teratogenicità

*** α -bloccanti periferici:** non sono farmaci di comune uso in gravidanza, (solo in associazione con altri farmaci). **Non sono stati segnalati effetti avversi e non appaiono teratogeni negli animali**

***Minoxidil:** segnalati alcuni neonati con ipertricosi ed anche anomalie congenite (cardiopatie). L'applicazione topica può avere un effetto sistemico ed il farmaco può attraversare la placenta raggiungendo concentrazioni tali da avere effetto sul feto.

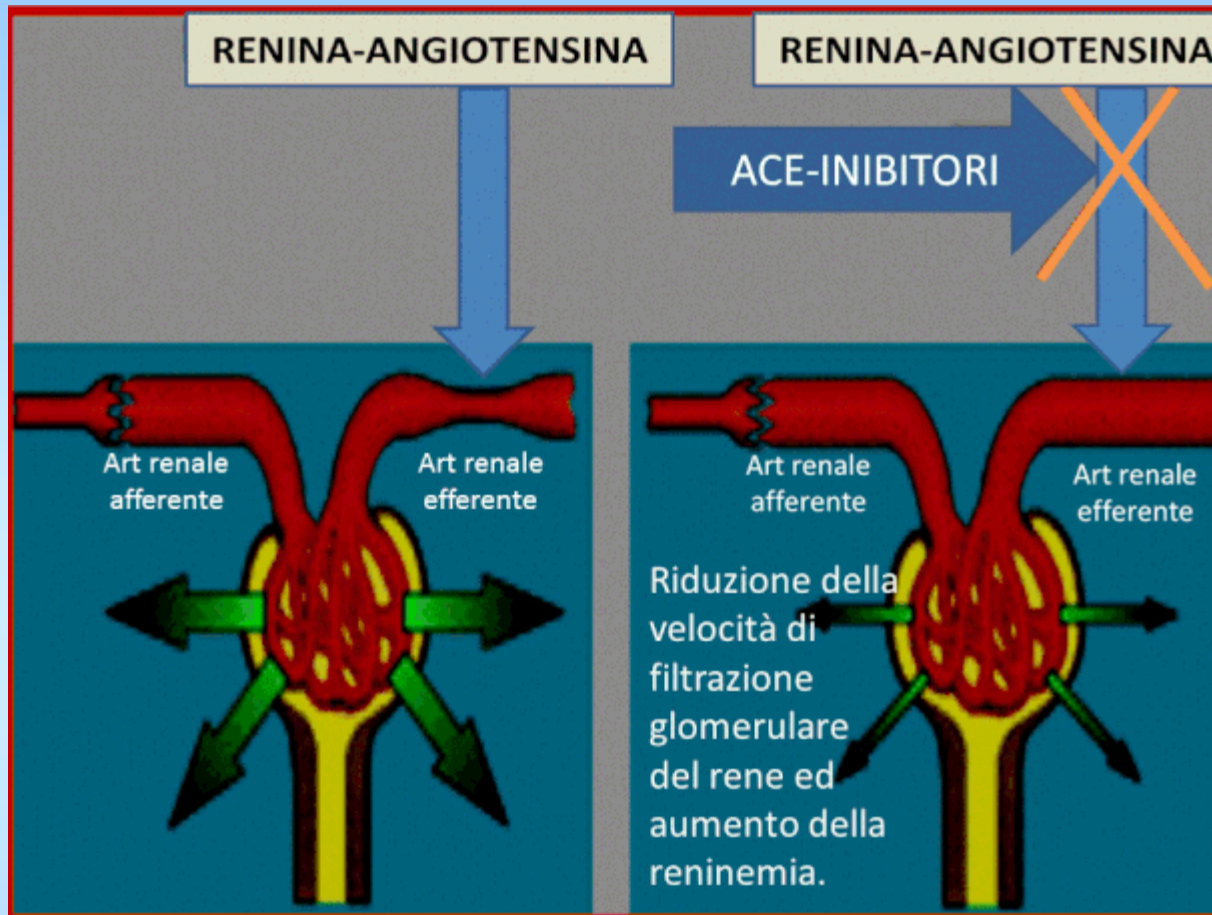
*** Diuretici:** i diuretici più utilizzati in gravidanza sono le tiazidi ed i risparmiatori di potassio (amiloride). **Non risulta esserci rischio di teratogenicità.**

Se usati nell'ultimo periodo di gravidanza possono determinare ipoglicemia neonatale secondaria all'iperglicemia materna, trombocitopenia e squilibri elettrolitici.

***ACE inibitori e Sartani: questa è l'unica classe di anti-ipertensivi che deve essere evitata durante la gravidanza.** E' stato dimostrato che il loro uso nel primo trimestre **non è associato a rischio di teratogenesi** anche se non si può escludere un basso rischio. Quando usati **nel 2° e 3° trimestre** appaiono associati ad **eventi avversi fetali (iposviluppo intrauterino, oligodramnios e morte) che neonatali (insufficienza renale, ipoplasia polmonare, alterazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone).**

Alcuni di questi effetti si pensa siano dovuti ad un effetto farmacologico diretto in quanto si ritiene che **l'angiotensina II** sia importante a livello del rene fetale, **nel quale sono necessari alti livelli di angiotensina II per mantenere il grado di ultrafiltrazione glomerulare** alla bassa pressione di perfusione presente nella circolazione fetale (**insufficienza renale**).

Inoltre **l'angiotensina II** sembra che abbia un ruolo nella **regolazione del flusso ematico utero-placentare**, perché stimolerebbe la produzione a livello vascolare di prostaglandine vasodilatatrici (suo blocco porta → **iposviluppo intrauterino**).



Angiotensina II è essenziale nella morfogenesi

12. Farmaci simpaticomimetici (tipo noradrenalina)

Possono causare indirettamente anossia fetale in quanto causano vasocostrizione uterina e, benchè possano essere parzialmente metabolizzati dagli enzimi placentari, riescono a raggiungere il feto.

Molti farmaci ad attività simpaticomimetica sono presenti in preparazioni locali o sistemiche per il raffreddore (**decongestionanti**) ed in preparazioni **per cefalee vasomotorie** (ergotamina che è un α -bloccante, ma ha potente attività adrenergica per effetto intrinseco, da cui forte vasocostrizione generale, in particolare dei vasi cerebrali con riduzione della cefalea: **Viridex e Cafergot**)

13. Fumo di sigarette

Fumo nel primo trimestre di gravidanza:

⇒ **maggiore incidenza malattie cardiache?**

⇒ **maggiore rischio di tumori in età adulta?**

Il dubbio che il fumo possa avere degli effetti teratogeni è sorto da uno studio eseguito su 24.000 neonati nel quale si evidenziava che l'incidenza di “malattie cardiache congenite” nei neonati provenienti da madri fumatrici era significativamente molto più alta di quella osservata nei bambini nati da madri non fumatrici indipendentemente dall'età della madre e dalla classe sociale di appartenenza.

Uso durante tutta la gravidanza associato a:

- **minor peso e lunghezza alla nascita**
- **più alta incidenza di aborti (+70% parti prematuri 10 sigar./die)**
- **frequenti complicazioni alla nascita**
- **maggiore mortalità neonatale (morte improvvisa)**

Pertanto il fumo è controindicato in gravidanza; né usare cerotti e chewinggum a base di nicotina.

Pericolo del fumo passivo

Si ritiene che il fumo possa determinare **ipossia fetale e conseguente compromissione della crescita:**

- ❖ per azione **della nicotina** che **determina vasocostrizione uterina**
- ❖ per il suo contenuto in **monossido di carbonio** che **provoca un aumento dei livelli di carbossi-emoglobina** (ai quali il feto è più sensibile dell'adulto).
- ❖ perchè **la nicotina aumenta la liberazione di adrenalina dalla midollare del surrene** (stimolazione a livello dei gangli adrenergici dove trasmissione colinergica con recettori nicotinici nel sangue materno), determinando **così tachicardia fetale** e quindi aumento del lavoro cardiaco fetale e perciò del consumo di ossigeno
- ❖ inoltre perchè **la nicotina** contenuta sia nel fumo (ma anche quella nel chewing gum o cerotti o bocchini) **riduce i movimenti respiratori fetali.**

NB: La nicotina a forti dosi stimola il centro bulbare del respiro, ma la stimolazione è seguita da depressione; la morte può risultare da insufficienza respiratoria x paralisi centrale e x blocco periferico dei muscoli respiratori.

14. Alcool

Sindrome alcolica fetale (FAS) descritta per I volta nel 1973 con:

- **ritardo della crescita (lunghezza e peso)**
- **anomalie cranio-facciali: riduzione rima palpebrale -setto nasale allargato - naso alterato -riduzione spessore labbro superiore**
- **microencefalia ed idrocefalia**
- **alterazioni psicomotorie con:**
 - ↳ **ritardo mentale con riduzione del QI (85%)**
 - ↳ **carenze di apprendimento e facile distrazione**
 - ↳ **alterazioni della parola e del linguaggio**

Rischio legato al consumo alcool, minore se riduzione consumo

Rischio di avere neonati malformati è del 10% per le madri che assumono giornalmente 30-60 g di alcool assoluto ($\frac{1}{2}$ l. vino, 1 e $\frac{1}{2}$ l. di birra) e raggiunge il 43% in caso di alcoolismo cronico.

Il rischio diminuisce considerevolmente se il consumo di alcool viene ridotto nel terzo trimestre di gravidanza.

Meccanismi ?

⇒ Tossicità diretta sul feto ?

- All'etanolo è riconosciuta la capacità di alterare il patrimonio genetico.
- **L'effetto teratogeno diretto, anche se aspecifico, riguarda in particolare l'acetaldeide, uno dei metaboliti dell'etanolo.**
- L'alcol può influenzare il flusso ematico placentare, alterando il trasferimento di varie sostanze come aminoacidi essenziali e zinco, entrambi necessari per la sintesi proteica.
- Altre segnalazioni attribuiscono all'alcol interferenze ormonali o un effetto diretto sulle funzioni cellulari.
- **La tossicità dell'alcol sarebbe aumentata da carenze vitaminiche, (ac.folico e vit B1 e B6) determinate dall'etanolo stesso.**

- **1. Difetto di crescita:** il peso, la lunghezza e la circonferenza cranica sono inferiori al 10° percentile.
- Il difetto di crescita è uno dei segni più costanti alla nascita e tende a mantenersi nelle età successive.
- Il peso può migliorare, mentre lunghezza e microcefalia rimangono più stabili. Questi bambini si alimentano svogliatamente e spesso vengono ospedalizzati. *Sul difetto di crescita, osservato anche negli adottati, appare evidente la prevalenza del danno biologico su quello ambientale.*
- L'influenza negativa sul peso neonatale riguarda anche le modeste bevitrici. Esistono segnalazioni di un iposviluppo fetale perfino nei figli di quelle madri che, pur astinenti in gravidanza, hanno avuto una storia precedente di alcolismo.
- **La natura biologica di tale influenza potrebbe riguardare il coinvolgimento epatico o altri problemi sia fisici che comportamentali.**

- **2. Anomalie morfologiche:** sono molto variabili nella loro espressività ed interessano prevalentemente il volto.
- **Le classiche anomalie facciali** includono: rime palpebrali brevi, epicanto, naso corto e rivolto in alto, labbro superiore sottile, ipoplasia del mascellare, micrognazia (mandibola); talora c'è palatoschisi, strabismo, ptosi palpebrale, orecchie bassoposte e ruotate in dietro. I denti hanno spesso forme e posizione anomale con malocclusione. **La severità delle anomalie facciali sembra correlata con la severità della compromissione intellettuale.**
- Con il progredire degli anni le alterazioni facciali diventano meno distintive.
- Sono **descritte malformazioni cardiache**, soprattutto a carico del setto, anomalie delle articolazioni minori e degli arti (displasia dell'anca, sinostosi radio-ulnare, sindattilia, anomalie vertebrali), alterazioni dei solchi palmari, malformazioni del tratto urogenitale e malformazioni cerebrali con alterazioni della migrazione neuronale.
- Analizzando il follow-up di questi bambini si nota: storie di otite cronica media, ipoacusia conduttiva, strabismo, miopia severa, ipotonia, contratture in flessione, scoliosi, infezione delle vie urinarie, idronefrosi ed epilessia.

- **3. *Compromissione del SNC: il ritardo mentale rappresenta la sequela più devastante dell'esposizione prenatale all'alcol.***
- Negli USA la FAS viene considerata la causa di ritardo mentale più importante tra quelle prevenibili.
- Nei casi più severi, oltre al ritardo mentale, c'è iperattività, difetto di attenzione, scarso adattamento sociale e quadri di ritardo motorio. Il Q.I. di questi bambini si colloca di solito nella fascia del ritardo borderline, ma la variabilità delle situazioni comprende, accanto a bambini normali (meno della metà dei casi), anche bambini con ritardi severi.
- I figli di madri alcoliste devono essere seguiti con attenzione nei primi anni di scuola per possibili problemi di apprendimento e/o di comportamento.
- Anche le alterazioni del sistema nervoso sono molto variabili: da quadri già evidenti precocemente, a situazioni sfumate che si manifestano solo quando vengono richiesti processi cognitivi più complessi.
- Nel periodo neonatale sono segnalati irritabilità, tremori, ipo-iper-tonia, pianto inconsolabile, suzione poco efficiente, alterazione dei ritmi sonno-veglia. **In alcuni neonati esposti a sindrome d'astinenza di alcol sono state osservate convulsioni, problemi gastrointestinali, meteorismo e vomito.**

- Posto che l'alcol pesa 800 grammi per litro e che la gradazione alcolica indica la percentuale di alcol in volume, **un litro di vino a 12° conterrà $120 \times 0,8 = 96$ gr. di alcol.**
- Le bevande comunemente usate vengono consumate in dosi che contengono circa 10 gr. di alcol: questa dose è infatti contenuta in un bicchiere da 1/10 di vino a 12°, in un bicchiere da un quarto di birra a 5°, in un bicchierino medio di liquore (20 cc quello standard da bar con 6,5 gr di alcool; circa 10 grammi in un bicchierino un po' abbondante, da 30 cc).
- È quindi facile calcolare quanti grammi di alcol si berranno o si sono bevuti complessivamente, trasformando ogni consumazione in dosi da 10 grammi; ad es.:
- Mezzo litro di vino = 5 bicchieri = $5 \times 10 = 50$ gr
- Mezzo litro di birra = 2 quarti = $2 \times 10 = 20$ gr
- Un digestivo e un grappino = 2 bicchierini = 20 gr

15. Cloroquina e chinina

Per questi due composti e per i farmaci antimalarici in genere non vi è convincente evidenza che siano teratogeni almeno **quando usati a dosi terapeutiche**.

Cloroquina alle dosi prescritte come profilassi della malaria (1 compressa alla settimana) **non risulta tossico per l'embrione**; tuttavia se usata **a dosi elevate** come anti-infiammatorio nell'artrite reumatoide, durante il primo trimestre di gravidanza, provoca danni all'udito (**ototossica**) ed a **livello retinico**.

Chinina (vecchio farmaco antimalarico) è stata ampiamente usata proprio come farmaco abortivo: se non si verifica aborto è **teratogena** e produce alterazioni scheletriche e renali.

16. COCAINA

E' per l'uomo un potenziale teratogeno e può indurre anomalie strutturali ed alterazioni comportamentali in bambini esposti in utero (si nota infatti un'incidenza 2-3 volte superiore alla norma).

In uno studio controllato si è visto che su 70 neonati esposti alla cocaina il 6% manifestava malformazioni congenite con sindrome da deficienza della muscolatura addominale, casi di infarto intestinale (ricordare che è un potente vasocostrittore), e alterazioni varie a carico degli arti e del tratto genitourinario.

In caso di assunzione della cocaina anche durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza oltre queste malformazioni si è osservata una maggiore incidenza (6-7 volte) di parto prematuro e nei bambini nati a termine una significativa differenza di peso, di lunghezza e di circonferenza cranica forse perché, **data l'azione vasocostrittrice, è mancato un adeguato nutrimento al feto.**

17. ISOTRETINOINA (ROACCUTANE)

Attualmente le preoccupazioni più consistenti si hanno riguardo l'uso di retinoidi sintetici durante la gravidanza. Come ulteriore risultato delle ricerche sui retinoidi dall'etretinato (Tigason) è stato ottenuto un nuovo preparato, appunto **l'isotretinoina che è altamente efficace in casi di acne cistica recidiva.**

Nonostante le chiare avvertenze riportate sulla confezione, ogni anno viene riportata una certa incidenza di malformazioni attribuibili all'esposizione a tale sostanza.

In uno studio condotto su 57 donne gravide esposte durante il primo trimestre, 9 ebbero un aborto spontaneo, 1 diede alla luce un bambino morto malformato, 10 partorirono bambini vivi malformati e 37 ebbero bambini senza apparenti danni.

Le conseguenze dell'assunzione di isotretinoina possono essere:

- **Aborto spontaneo con un rischio del 40%**
- **Malformazioni con un rischio del 26%, con difetti a carico del SNC (idrocefalia, difetti cerebellari, cecità corticale, ipoplasia del nervo ottico, difetti retinici)**
- **Malformazioni craniofacciali (palatoschisi, asimmetria facciale)**
- **Difetti cardiaci settali**
- **Interruzione o ipoplasia aortica**
- **Ipoplasia del timo con immunodeficienza**
- **Ipoagenesia degli arti**
- **Ritardo mentale**

Forti restrizioni nell'uso: Necessità di esame per accertare non gravidanza. Necessità di non intraprendere una gravidanza prima di 3 anni dal termine dell'assunzione.

Sono state trovate concentrazioni nel plasma e nel grasso sottocutaneo di donne che avevano interrotto la terapia 29 mesi prima.

18. Ipervitaminosi

La stessa VITAMINA A o retinolo, strutturalmente collegata ai derivati precedenti, non è priva di pericoli qualora se assunta in quantità eccessiva. **Non è teratogena per dosaggi di 10.000 UI.**

La vitamina A viene assunta anche con la dieta anche sotto forma di β -carotene (2 molecola di vitamina A unite) senza pericolo, ma si sa che in vivo genera livelli significativi di acidi retinoici. Tali livelli non sembrano essere critici sino all'assunzione di 10.000 - 30.000 UI. di retinolo. Tuttavia per dosaggi compresi tra le 30.000 - 40.000 U.I. non è esclusa la possibilità di malformazioni.

E' opportuno che le donne in età fertile e le gestanti non assumano dosi superiori a quelle raccomandate, massimo 8.000 U.I./die.

In America secondo la FDA il consumo medio di vitamina A è il 200% della dose media raccomandata ed oltre il 4% della popolazione assume oltre le 25.000 UI di vit. A giornaliera.

Un eccesso di vitamina A nell'adulto dà:

- **colorazione gialla delle cute (sfruttato per aumentare l'abbronzatura)**
- **secchezza delle cute**
- **alopecia**
- **anoressia - astenia - cefalea**
- **epato e splenomegalia**

*** VITAMINA D: Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra vitamina D ed aumento del rischio riproduttivo,** anche se per lungo tempo si è ritenuto che la vitamina D, se usata a dosi eccessive nel primo trimestre possa rappresentare una fonte di rischio.

Nell'adulto un iperdosaggio della vitamina D determina una situazione di ipercalcemia con:

o Disturbi gastro-intestinali

o Debolezza fisica e senso di fatica

O A livello renale una ridotta capacità di concentrare le urine (poliuria) e nefrocalcinosi

19. Misoprostolo (Cytotec)

Si tratta di un analogo della PGE1, usato per prevenire la comparsa di ulcera gastrica o duodenale in pazienti in terapia cronica con FANS. **Provoca aborto nel primo trimestre di gravidanza.**

20. Warfarin (Coumadin).

Il feto è particolarmente sensibile ai dicumarolici a causa della immaturità del sistema enzimatico epatico deputato al metabolismo dei farmaci; di conseguenza possono verificarsi emorragie fetali e neonatali ed anche morte intrauterina mentre il tempo di protrombina materno è nei limiti di assoluta sicurezza.

Perciò si ritiene che la terapia debba essere rimpiazzata con eparina (Calciparina s.c.) che non passa la placenta. Il trattamento può continuare per tutta la gravidanza ed il puerperio.

Esistono due tipi ben distinti di difetti associati all'uso dei cumarinici in gravidanza, in rapporto al periodo di esposizione.

L'esposizione precoce nel primo trimestre (soprattutto tra la 6° e la 9° settimana di gestazione) può portare a:

- ❖ **Difetti di ossificazione delle ossa nasali, che vanno dalla sella nasale meno pronunciata ad una totale aplasia, con il naso infossato sul volto**
- ❖ **Displasia epifisaria soprattutto a carico della porzione lombosacrale del femore e del calcagno**
- ❖ **Idrocefalia e microcefalia**

Una somministrazione durante il secondo e terzo trimestre possono dare origine a:

aborto -difetti soprattutto a carico del SNC - basso peso neonatale -ipoplasia delle dita -alterazioni a livello dell'occhio

Il rischio teratogeno è valutato attorno al 5 - 10 %.

21. Preparazioni a base di ferro

L'uso di questi farmaci è diffusissimo come antianemici. E' stato registrato un lieve aumento dell'incidenza di malformazioni fetali a seguito dell'uso di questi farmaci nei primi 56 giorni di gravidanza (**quando generalmente non sono necessari**).

22. Ipoglicemizzanti orali

Non vi è convincente evidenza che gli ipoglicemizzanti orali siano teratogeni tuttavia durante la gravidanza si ritiene preferibile l'uso dell'insulina. **E' stato osservato che l'insulina a dosi normali non produce significativi effetti sul feto anche perchè la permeabilità placentare a questo farmaco è probabilmente limitata.**

Al contrario gli ipoglicemizzanti orali attraversano liberamente la placenta. In genere sono considerati controindicati per la loro potenziale capacità di indurre ipoglicemia fetale.

23. Digossina

Non sembrano esserci controindicazioni per l'impiego della digossina in gravidanza che può essere usata nel modo consueto; anzi la somministrazione alla madre di digossina (passa la barriera placentare nonostante il suo alto peso molecolare 792 per diffusione passiva) è stata usata per il trattamento in utero della tachicardia sopraventricolare fetale, benchè la concentrazione di digossina nel cordone ombelicale sia inferiore a quella nel sangue materno

Farmaci usati per prevenire parto prematuro

E' stato ripetutamente affermato che l'uso di farmaci per inibire il parto è "usualmente non necessario, frequentemente inefficace e talora pericoloso". Tuttavia si continuano ad usare farmaci per questo scopo dal momento che un parto precoce comporta un alto rischio di mortalità prenatale

In particolare tra i vari farmaci impiegati, quelli che destano molto interesse sono i **beta-agonisti** che agiscono direttamente sui recettori beta contenuti nella muscolatura liscia dell'utero e dei vasi dando rilassamento. I beta-agonisti non selettivi (isosuprina, orciprenalina) **producono effetti collaterali nella madre** (tachicardia da stimolazione β_1 ed ipotensione da " stimolazione β_2 con dilatazione dei vasi muscolari, coronarie e vasi viscerali) **che ne hanno limitato l'impiego**; l'introduzione di β_2 -agonisti più selettivi [salbutamolo (Ventolin) e salmeterolo (Arial, Salmetedur, Serevent)] normalmente determina comparsa solo di minimi effetti collaterali a livello vascolare.

E' stato studiato in particolare un composto, la ritodrina (Miolene), che è un agonista β 2-specifico, proprio per ottenere rilassamento della muscolatura uterina ed impedire un parto prematuro. *In linea di massima tuttavia non sono da escludere rischi per la madre e per il feto*; sono stati così riportati casi di: -

edema polmonare. La stimolazione dei recettori β 1 a livello delle cellule juxtaglomerulari provoca un aumento della liberazione di renina che viene riversata nel circolo renale e quindi generale. La secrezione di renina provoca una attivazione dell'angiotensinogeno (a-globulina) in angiotensina I che a sua volta viene attivata ad angiotensina II: quest'ultima provoca di per se stessa vasocostrizione (da cui ipertensione) e agisce sulla corticale surrenalica aumentando la sintesi ed il rilascio di aldosterone, che agendo sui tubuli contorti distali e sul dotto collettore, promuove una maggiore eliminazione di K e di H ed un riassorbimento di Na e di conseguenza di acqua. Ciò determina un aumento della volemia. →

Durante la terapia con ritodrina si consiglia uso moderato di acqua (<2 L/die)

- **ischemia del miocardio (da eccessiva stimolazione del lavoro cardiaco)**
- **aritmie cardiache nella madre (da effetto batmotropo positivo β 1)**
- **iperproduzione di insulina nel neonato (e conseguente ipoglicemia) attribuita alla iperglicemia materna conseguente al trattamento**

FARMACI E NEONATO

I neonati, specie se prematuri, sono particolarmente sensibili agli effetti tossici di certi farmaci (reazioni di tipo A).

Questa vulnerabilità può essere una conseguenza di differenze farmacocinetiche fra neonato ed adulto. Spesso più cause sono coinvolte contemporaneamente. Es: CAF sembra tox. per carenze metaboliche, ma anche x una ritardata eliminazione renale e x una aumentata penetrazione cellulare. Alcuni farmaci (morfina, cumarolici, CAF) sono più tossici nel neonato, altri (digossina) possono essere meno tossici nel neonato.

Es. Digossina: nei primi due mesi di vita neonatale bisogna usare una certa cautela nell'impiego della digossina per escrezione urinaria minore nel neonato; oltre i due mesi il dosaggio pro chilo cui deve essere impiegata la digossina è notevolmente maggiore rispetto a quello usato nell'adulto perchè nel neonato vi è: un maggiore volume di distribuzione; una minore affinità di legame ai recettori.

Conseguenza: i neonati sono meno sensibili alla digossina e quindi una posologia maggiore di adulto

La scelta della dose pediatrica adatta di un farmaco è piuttosto complessa: il bambino non è affatto un adulto in miniatura e, come è noto, presenta forti differenze nei volumi di acqua corporea e nella velocità di metabolismo e di escrezione dei prodotti endogeni ed esogeni.

Calcolo dose pediatrica sulla base dell'area della superficie corporea perché si è osservato che l'area della superficie corporea appare essere meglio correlata che non il peso ai diversi parametri fisiologici, quali gittata cardiaca, metabolismo respiratorio, volume sanguigno e volume dell'acqua extracellulare.

$$\text{Dose pediatrica} = \text{Dose adulto} \left(\frac{P_{\text{bambino}}}{P_{\text{adulto}}} \right)^{0,728}$$

Calcolo utilizzato per la dose iniziale, per il trattamento continuato è tuttavia opportuno individualizzare ulteriormente il dosaggio sulla base della risposta clinica.

NB: la superficie corporea si calcola conoscendo il peso: (P in Kg) e altezza (A in cm) $S = P^{0,425} \cdot A^{0,725} \cdot 71,84 / 10^4$

LA GESTIONE DELLA FEBBRE NEL BAMBINO

Area Pediatrica giugno 2004

PARACETAMOLO

Dose 10-15 mg/kg/dose ogni 4-5 ore , non superare 65 mg/kg/die nel bambino

Dosi >90mg/kg/die possono dare ipertransaminasemia e talora insufficienza epatica acuta ,più frequente nei bambini malnutriti , sotto i due anni , disidratati.

Dosi >140mg/kg/die per alcuni giorni :elevato rischio di danno epatico

Per via rettale :30 mg/kg non migliora controllo della febbre rispetto a 15 mg/kg
dosaggio 25-40 mg/kg non continuativo , per singola somministrazione per effetto analgesico

Intossicazione da paracetamolo è la causa più frequente di insufficienza epatica acuta in USA e interessa nel 12% dei casi soggetti di età <12 anni .Nel 60% da iperdosaggio accidentale , con morte in ¼ dei casi



Una formula per ricordare facilmente come calcolare le dosi di farmaco (suggerita dal Royal College of Nursing)

$$\frac{\text{dose prescritta}}{\text{dose disponibile}} \times \text{quantità di solvente} = \text{quantità da somministrare}$$

esempio:

In un flacone da 100ml sono contenuti 120mg di paracetamolo ogni 5ml. La dose prescritta per il bambino è di 90mg. Quanti ml devo dare?

$$\frac{90}{120} \times 5 = 3,75 \text{ ml}$$

Età anni	Peso Kg	Amoxicillina – acido clavulanico sospensione orale rapporto 7:1	
		totale mg/die di clavulanato	ml/dose
1	10	107	3,0
2	12	128	4,0
3	14	150	4,5
4	16	171	5,0
	18	193	5,5
5-6	20	214	6,0
	22	235	7,0
6-7	24	257	7,5



Assorbimento dei farmaci

Orale : in genere simile, nei prematuri può essere superiore antibiotici ben assorbiti (ampicillina e amoxicilline > adulto) sostanze con trasporto attivo assorbite lentamente

Parenterale : variabile da instabilità vasomotoria che può parzialmente ritardare l'assorbimento dopo somministrazione intramuscolare o sottocutanea; tuttavia se il neonato è tenuto in una incubatrice e quindi al riparo di sbalzi di temperatura l'assorbimento di molti farmaci è sufficiente per raggiungere l'effetto terapeutico.

Locale: maggiore permeabilità cute e mucose possibili tossicità da sovradosaggio dopo applicazione congiuntivale (maggiore superficie corporea rispetto il peso, circa 2x adulto)

Locale:

Esempio in Francia si è verificato nel 1982 un avvelenamento epidemico con 204 neonati intossicati, di cui 36 morirono, a causa dell'impiego di un talco che per errore conteneva dell'esaclorofene al 6,3% invece dello 0,33%. (Tossicità borotalco**)**

Analogamente si possono avere conseguenze tossiche sistemiche dopo applicazione congiuntivale con tossicità gastro-intestinale atropino-simile dopo applicazione di gocce midriatiche nei neonati.

Distribuzione dei farmaci

Distribuzione molto diversa rispetto adulto per :

- Volume extracellulare e contenuto totale di acqua maggiore (85% nel prematuro)
- Basso contenuto in grassi (1% prematuro, 15% maturo)
- Membrane biologiche maggiormente permeabili (maggior penetrazione cerebrale)
- Concentrazione proteine plasmatiche più basse nel neonato

Questi fattori e le carenze nel metabolismo ed escrezione dei farmaci possono spiegare la alta tossicità perché nel neonato:

- Diversi rapporti fra proteine plasmatiche (< albumine)
- Albumine legate a composti endogeni materni
- Conseguente minor legame farmaci a proteine → tossicità da farmaci (se sostanze endogene > affinità) (fenitoina, sulfamidici, salicilati, barbiturici, imipramina ecc)

Possibile spiazzamento bilirubina da farmaci (analoghi vit. K, sulfamidici, indometacina, diazepam oxazepam, caffeina) →

bilirubina, non più neutralizzata dal legame con le albumine e con le α e β globuline, può determinare encefalopatie (ittero nucleare) (tox. SNC)

L'ittero neonatale è sostenuto da un lato dall'aumentata sintesi di bilirubina indiretta e dall'altro dall'ancor poco efficace attività degli enzimi epatici destinati al suo metabolismo. Non a caso, ora che i polmoni del piccolo hanno iniziato a funzionare e la disponibilità di ossigeno è maggiore rispetto all'ambiente uterino, molti globuli rossi invecchiati e soprannumerari non hanno ragione di esistere; dopo la nascita, la milza si fa quindi carico di smaltire tale eccesso, producendo ingenti quantità di bilirubina indiretta che si accumulano nei tessuti. L'ittero cutaneo del neonato, in particolare, si manifesta quando tale pigmento raggiunge e supera concentrazioni di 5/6 mg su 100 ml di sangue. Tra i più comuni fattori di rischio per l'ittero neonatale ricordiamo: prematurità, diabete gestazionale, asfissia durante il parto, ipossia, ipoglicemia, acidosi, policitemia, altitudine, disidratazione, grossi ematomi e familiarità per l'ittero (genitori, fratelli o sorelle del bambino che hanno avuto in passato livelli di bilirubina elevati, tali da richiedere il trattamento con fototerapia).



Metabolismo

Carenza di vari sistemi enzimatici soprattutto microsomiali epatici

Tardivo sviluppo di enzimi specie per

➤ **Ossidazione**

➤ **Coniugazione specie con ac. glicuronico (notevole variabilità tra neonati)**

➤ **Carenze enzimatiche in eritrociti di**

***metaemoglobin-reduttasi e catalasi**

***glucosio-6-P-deidrogenasi e glutatione redattasi**

Es: CAF, che viene metabolizzato per il 90% mediante glicuronazione. Nel neonato il sistema glicuronil-transferasi epatico e renale alla nascita ha solamente l'1% dell'efficienza riscontrata nell'adulto. Ciò fa sì che l'emivita di CAF in un neonato di meno di 1 settimana si aggira intorno alle 26 ore mentre è attorno alle 4 ore in un bambino. → **sindrome grigia caratterizzata da vomito, cianosi, ipotermia, e collasso cardiovascolare seguito spesso da morte.**

Es: di non efficiente processi ossidativi o coniugazione dà tox. nel neonato per vari antimicrobici (acido nalidissico, sulfamidici, isoniazide), di analgesici antipiretici (paracetamolo e salicilati), di glicosidi cardiaci, di ormoni (corticosteroidi, tiroxina), di ipnotici, sedativi ed analgesici narcotici (barbiturici, lorazepam, codeina, morfina, fenotiazine).

Es: deficienze enzimatiche negli eritrociti immaturi probabilmente giustificano l'aumentata sensibilità del neonato alla **metaemoglobinemia ed emolisi indotte da farmaci.**

Es: ridotta attività degli enzimi metaemoglobin-reduttasi e catalasi sia responsabile della **meta-emoglobinemia** provocata da vari farmaci ossidanti quali **fenacetina, anestetici locali, nitrati, sulfamici, ecc,** se somministrati entro i primi 2-3 mesi di vita.

Es: Emolisi da farmaci (sulfamidici, chinolonici, isoniazide, PAS) può verificarsi per carenza negli eritrociti del neonato di **glucosio-6-fosfato deidrogenasi e glutatione reduttasi.**

Escrezione Dei Farmaci

**Ritardata escrezione da: ridotta filtrazione glomerulare
ridotta secrezione tubulare**

Ridotta eliminazione polmonare (anestetici generali)

Alterata eliminazione fecale (presenza intestino di β -glucuronidasi, assente nell'adulto, capace di convertire i glucuronidi escreti nell'intestino nei prodotti non coniugati e quindi riassorbibili.)

La filtrazione glomerulare alla nascita è circa il 30-40% e la secrezione tubulare il 20-30% rispetto quella dell'adulto. Con il proseguimento della vita neonatale tali funzioni incrementano rapidamente, ma solamente dopo 9-13 mesi di età la funzionalità renale è simile a quella dell'adulto. → il tempo di semivita è maggiore (penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi CAF, tetracicline, sulfamidici, paracetamolo, salicilati, indometacina, fenilbutazone, nitrofurantoina, tiazidi, furosemide, aminofillina, metildopa e digossina) e questo naturalmente si somma ad un inefficiente metabolismo dei farmaci.

PASSAGGIO DEI FARMACI NEL LATTE MATERNO

L'escrezione dei farmaci nel latte è importante per i possibili effetti nel lattante i cui sistemi di trasformazione metabolica e di escrezione renale sono notevolmente immaturi e nel quale quindi anche dosi piccole di alcuni farmaci possono risultare dannose.

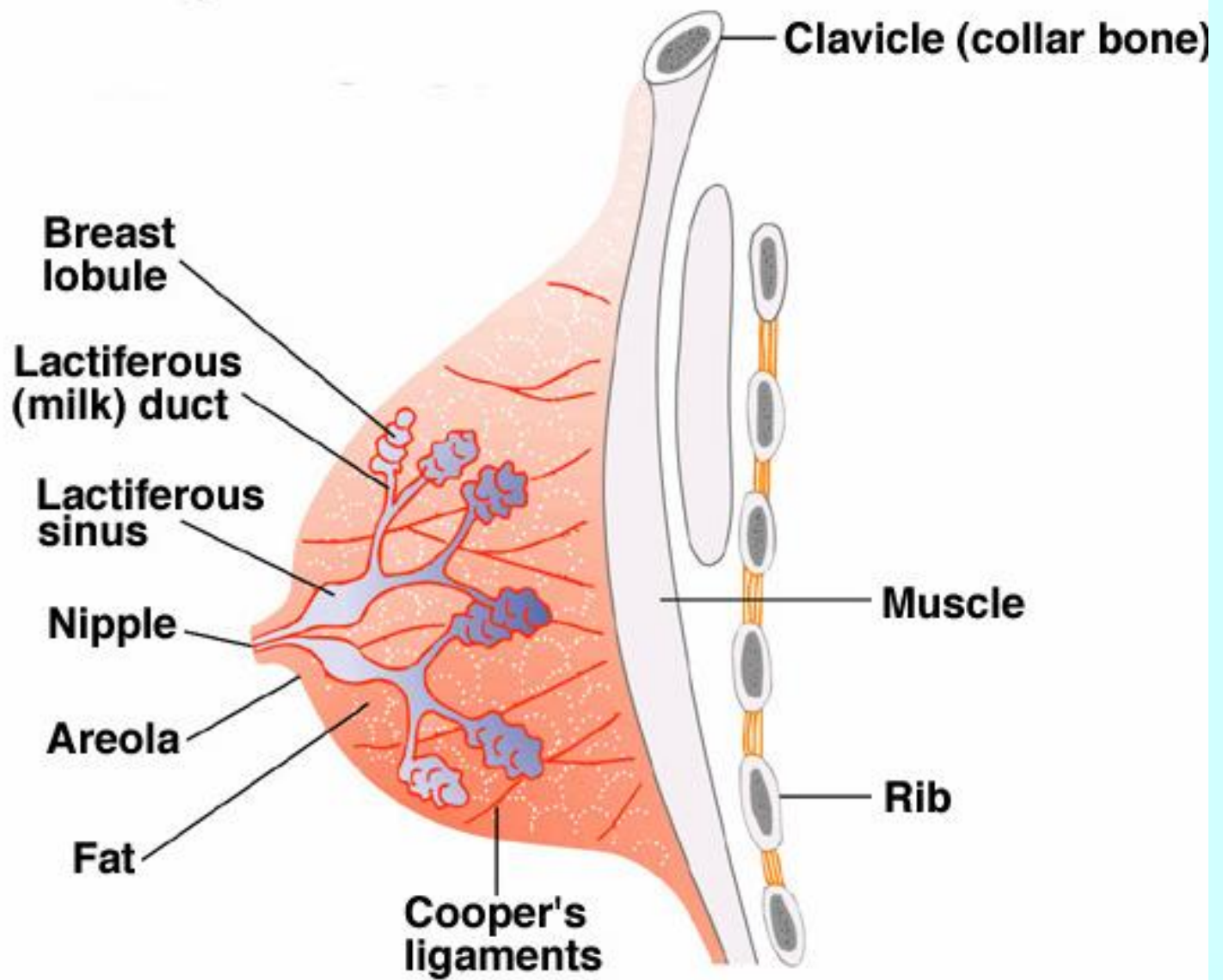
L'unica barriera è l'epitelio della ghiandola mammaria è costituito da una membrana lipoide con proteine allineate e pori riempiti con acqua.

Farmaci idrosolubili con un peso molecolare inferiore a 200 (alcool) passano attraverso questi pori e raggiungono nel latte la medesima concentrazione del plasma materno.

* La maggior parte dei farmaci somministrati alla madre entrano nel latte per semplice diffusione

* Composti particolarmente lipofili possono dissolversi nei globuli lipidici che, formati nelle cellule ghiandolari vengono secreti nel latte con un processo di secrezione apocrina [ghiandole le cui cellule epiteliali perdono, durante la secrezione, una parte del loro citoplasma].

* Pochi sono i farmaci che sono trasportati attivamente nel latte; fra questi il **tiouracile** e la **cimetidina** che raggiungono nel latte delle concentrazioni superiori a quelle plasmatiche.



Quantità di farmaco presente nel latte e quantità dipendenti da:

Caratteristiche del farmaco:

- ✓ **peso molecolare** (se basso es: 200, passa bene)
- ✓ **pKa del farmaco ionizzazione a pH del plasma (7,4) e del latte (circa 6,6 - 7.0)**

basi deboli (eritromicina-tetraciclina) > concentrazione nel latte

acidi deboli < concentrazione nel latte

NB: tetraciclina > concentrazione nel latte dipende anche dal loro legame con il calcio, che le rende tuttavia in parte inassorbibili e quindi inattive nel lattante;

- ✓ **solubilità nei lipidi della porzione non ionizzata**
- ✓ **legame con le proteine plasmatiche e con quelle del latte** (farmaci che sono altamente legati alle proteine plasmatiche saranno scarsamente presenti nel latte dal momento che solo le molecole non legate alle proteine saranno in grado di diffondere)

Latte: emulsione di lipidi in soluzione acquosa di proteine, e può quindi contenere qualunque sostanza che sia:

- ❖ **sostanze solubili in acqua plasmatica materna**
- ❖ **sostanze solubili nei lipidi**
- ❖ **sostanze adsorbibili sulle proteine**

Trasferimento con meccanismi analoghi a quelli placentari

Farmaci idrosolubili a basso peso molecolare:

- **passaggio attraverso pori intercellulari epitelio ghiandolare**
- **nel latte concentrazioni pari a quelle plasmatiche materne**

Farmaci lipofili a basso peso molecolare:

- **passaggio nel latte per diffusione**

Farmaci molto lipofili ad alto peso molecolare:

- **dissoluzione in globuli lipidici**
- **Trasporto attivo possibile ma raro (tiouracilici e cimetidina)**

pKa e passaggio di molecole nel latte

- basi deboli:
- alte concentrazioni nel latte rispetto al plasma
- (lincomicina, eritromicina, antistaminici, alcaloidi, isoniazide, antipsicotici, antidepressivi, litio, chinino, metronidazolo)

- acidi deboli:
- basse concentrazioni nel latte rispetto al plasma
- (barbiturici, fenitoina, sulfamidici, diuretici, penicilline)

- Fattori che influenzano il passaggio
- di molecole nel latte
- •Vie metaboliche e di eliminazione nella madre
- •Liposolubilità
- •Legame con le proteine plasmatiche
- •Peso molecolare: $> 0 < a 200$
- •Dal tipo di trasporto: attivo, semplice, attraverso carriers
- •pKa (pH del latte: 6,8-7,1)

- Fattori che influenzano il passaggio di molecole nel latte (1)
- Alcune sostanze possono essere distrutte dal sistema enterale del neonato
- Il sistema enzimatico e i sistemi di eliminazione del lattante sono immaturi
- Occorre distinguere tra somministrazione acuta e cronica
- Occorre valutare il tempo di semivita ($t_{1/2}$)

Caratteristiche del latte:

composizione (acqua-proteine-grassi)

pH

Tipo trattamento e cinetica farmaco:

*** Dose del farmaco, frequenza e via di somministrazione (le concentrazioni ematiche sono in funzione della via di somministrazione)**

***Tempo intercorso tra allattamento e somministrazione del farmaco alla madre**

***Velocità di eliminazione materna**

***Tipo e caratteristiche dei metaboliti**

Caratteristiche ghiandole mammarie:

*** Flusso ematico**

***capacità di cessione al latte**

***meccanismi di trasporto attivo**

Caratteristiche del lattante:

*** Quantità consumata ad ogni pasto**

*** Regolarità degli intervalli tra i pasti**

Molti farmaci controindicati ma:

Spesso concentrazione bassa nel latte

Talora inattivazione farmaco nel tratto gastro-intestinale

Pericolo per :

- **Farmaci molto liposolubili e poco metabolizzati**
- **alta eliminazione in latte**
- **Insufficienza epatica e renale materna**

Distinguibili:

- **Farmaci incompatibili con l'allattamento:**
 - **da alta tossicità per il neonato**
 - **da inibizione della produzione di latte**
- **Farmaci utilizzabili sotto stretto monitoraggio della madre e del lattante**
- **Farmaci considerati innocui:**
 - **perchè concentrazione nel latte estremamente bassa**
 - **perchè distrutti dal lattante**
 - **perchè trattamento della madre molto breve**

Farmaci controindicati

* F. Antineoplastici

Talora passaggio difficile nel latte ma comunque risultano molto pericolosi perchè tutte le cellule del lattante sono in attiva divisione, analogamente a quanto si verifica nell'adulto a carico di tessuti in rapida moltiplicazione, quali tessuto ematopoietico, cellule germinali, capelli, mucosa intestinale.

* F. Immunodepressori

Tra questi il prodotto più noto ed attualmente impiegato è la ciclosporina. Riducono le difese immunitarie, già limitate, del neonato (il neonato assume con il latte alcune immunoglobuline materne). (varie mamme con trapianto cardiaco che partoriscono)

* F. Antitiroidei

Sono farmaci che vengono usati in caso di tireotossicosi gravidica che è una forma che colpisce circa lo 0,2 % delle gravidanze ed è nota con il termine di morbo di Flajani-Basedow: una forma di ipertiroidismo caratterizzata da una eccessiva produzione e secrezione di tiroxina e triiodotironina. Per il trattamento si usano i derivati tiouracilici: propil-tiouracile, metizamolo (Tapazole). Meglio quest'ultimo perché + lunga durata d'azione, perché < concentrato nel latte, invece in gravidanza si preferisce l'altro, perché il metimazolo passa la placenta.

L'impiego di tali composti può causare nel lattante una situazione di ipotiroidismo e gozzo.

* F. Alcaloidi ergot e Bromocriptina

Gli alcaloidi dell'ergot entrano nel latte e possono produrre segni di ergotismo con vasocostrizione periferica, diarrea, vomito e sonnolenza. I farmaci contenenti derivati dell'ergot come ad esempio alcune preparazioni contro la cefalea vasomotoria sono decisamente controindicati durante l'allattamento (anche durante la gravidanza perchè danno vasocostrizione a livello uterino con conseguente carenze nutrizionali)

* **Bromocriptina**

In particolare un derivato semisintetico dell'ergot, appartenente agli aminoacido-alcaloidi, la bromocriptina [Parlodel] è **assolutamente controindicato** in quanto è un **potente soppressore della produzione di latte, tanto che viene impiegato in casi di galattorrea da iperprolactinemia.**

Si ritiene che l'azione della bromocriptina in particolare (ma presente in tutti i derivati dell'ergot) di inibire la secrezione di prolattina e quindi di latte sia da ascrivere ad una attivazione dei recettori dopaminergici (verso i quali si comporta come agonista selettivo) che inibiscono il rilascio di prolattina

(LA DOPAMINA PARE ESSERE L'ORMONE IPOTALAMICO INIBENTE LA LIBERAZIONE DI PROLATTINA DA PARTE DELL'IPOFISI ANTERIORE)

* **Cimetidina**

Gli effetti sui lattanti non sono ancora determinati ma la concentrazione che la cimetidina può raggiungere nel latte (circa **3-12 volte quella plasmatica materna) ne sconsiglia altamente l'uso durante l'allattamento.**

NB: cimetidina è un potente inibitore enzimatico, cosa che può compromettere il metabolismo di tipo ossidativo, già fortemente carente nel neonato

* **Cloramfenicolo**

Il CAF a causa della sua ben nota tossicità neonatale è controindicato nell'allattamento; tuttavia il 50% del farmaco presente nel latte è sotto forma di metabolita privo di attività antibatterica e si ritiene che quindi le concentrazioni che esso raggiunge non siano sufficienti per produrre la sindrome grigia. (neonato ha però a livello intestinale una **beta- glucuronidasi che può scindere i coniugati glicuronidi)**

***Levodopa**

La levodopa è l'immediato precursore della dopamina, la cui carenza a livello striatale sembra essere la causa della sindrome parkinsoniana. La dopamina non riesce a penetrare nel SNC, mentre la levodopa penetra facilmente ed in notevole quantità e successivamente viene decarbossilata *in situ* a dopamina.

Tuttavia tale decarbossilazione può avvenire anche a livello periferico (circa per il 95%); quindi per permettere un sufficiente accumulo di levodopa a livello cerebrale ed evitare quindi la somministrazione di fortissime quantità di levodopa, si associa il prodotto ad un inibitore periferico della dopa-decarbossilasi (carbidopa) che non penetra nel SNC.

L'aumento a livello centrale di dopamina (inibitore della secrezione di prolattina) può compromettere una adeguata produzione di latte.

Farmaci sconsigliati: uso possibile sotto controllo medico

***Chemioterapici:** Molto frequentemente il medico si trova nella condizione di dover prescrivere chemioterapici durante l'allattamento.

Alcuni di questi sono usabili in condizioni di estrema sicurezza

- Beta-lattamici

Penicilline e cefalosporine si ritiene che possano essere usate con tranquillità, anche tenendo presente che **nel latte sono state rinvenute in piccolissime quantità**. E' tuttavia sempre da tener presente una remota possibilità di reazioni **allergiche** e di **un'alterazione della flora batterica**.

- Tetracicine

Sono presenti nel latte ma non assorbite dal neonato (perché legate al calcio) → se dosaggio elevato passano → tossicità

Pericolo da tetracicine 1° generazione (possibile tox: colorazione dei denti, inibizione della crescita ossea) → Molta cautela

- Sulfamidici

entrano nel latte in misura varia a seconda del grado di acidità del prodotto (le concentrazioni dipendono dal pKa del sulfamidico e dal suo legame con le proteine).

A meno che non vi sia stata una precedente sensibilizzazione, non sembrano rappresentare pericolo per il neonato, tuttavia possono causare emolisi nei neonati carenti di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.

-Trimetoprin-Sulfarnetossazolo

Sembra essere compatibile con l'allattamento, ma il suo uso dovrebbe essere evitato nei lattanti al di sotto dei **2 mesi** perché può portare ad un aumento della **bilirubinemia**

-Aminoglicosidici

Anche questi antibiotici entrano nel latte, ma **non vengono assorbiti dall'intestino e quindi non c'è il pericolo di ototossicità.**

Tuttavia possono colpire il normale sviluppo della flora batterica intestinale che si verifica nelle prime settimane di vita (superinfezioni microbiche Gram positivi e micotiche)

- Nitrofurantoina

Può indurre anemia emolitica nel lattante con deficienza di glucosio-6- fosfato deidrogenasi.

- Eritromicina

Raggiunge concentrazioni significative nel latte, ma non sembra avere effetti avversi nel neonato.

In genere tutta la categoria degli antibiotici macrolidici appare ben tollerata nel neonato tanto che molti di essi sono reperibili come preparazioni nipiol (es. josamicina o Iosalide)

- Chinolonici

Analogamente alla nitrofurantoina, i chinolonici ed i fluochinolonici possono dare anemia emolitica nel neonato.

Dovrebbero essere usati nella madre solo quando non sono possibili altre alternative.

Non sono stati ben studiati per quanto riguarda l'allattamento, ma si ha sempre paura degli effetti sul tessuto connettivo.

- **Metronidazolo**

Pareri in merito molto discordi. Alcuni parlano che l'uso in gravidanza possa essere mutagenico. In genere, per posologia normale, la quantità di metronidazolo nel latte è molto bassa ed al di sotto di un possibile effetto terapeutico.

***Contracezione**

Medici molto dubbiosi sull'uso. Ammessi forse contraccettivi orali a basso dosaggio di estrogeni. Azione degli estrogeni sulla produzione di latte e sul neonato (proliferazione dell'epitelio vaginale nel neonato femmina e ginecomastia nel maschio)

***Vitamina D**

La vitamina D o 1,25-idrossicolecalciferolo, precursore della forma attiva **calcitriol**, appare nel latte e di conseguenza può provocare ipercalcemia nel neonato. Si è visto che un singolo episodio di moderatamente grave ipercalcemia nel bambino può arrestarne completamente la crescita per 6 mesi o più e che tale deficit in altezza può non essere più completamente recuperabile.

Inoltre l'ipercalcemia materna (da ipervitaminosi D) può talora sopprimere nel neonato la funzionalità delle ghiandole paratiroidi, che promuovono effetti atti a mantenere costante la concentrazione del calcio nel fluido extracellulare:

- promuovendo l'assorbimento del calcio a livello intestinale
- mobilizzando il calcio dalle ossa
- diminuendone l'eliminazione a livello renale, con le feci, con il latte e nel sudore

Da ciò la possibilità che il neonato vada incontro ad una situazione di ipocalcemia.

* FANS

L'ASPIRINA impiegata a **dosi analgesiche** è presente in **piccolissime quantità nel latte** tali da non avere effetto sul neonato; qualora venga presa a **dosaggi elevati**, come in caso di artrite reumatoide materna, può teoricamente **compromettere la funzionalità piastrinica** del neonato ed **indurre eruzioni cutanee**.

Il PARACETAMOLO e IBUPROFEN, a dosi terapeutiche non penetrano nel latte in concentrazione sufficiente da colpire il bambino. Indometacina e naprossene invece: sono visti con una certa preoccupazione.

* Antiepilettici

Benché gli anticonvulsivanti siano escreti nel latte materno, si ritiene che le madri: **in trattamento con antiepilettici possano allattare senza rischi.**

E' stato asserito che i neonati possono assumere dosi terapeutiche di FENOBARBITAL attraverso il latte materno e quindi mostrare segni di depressione centrale con sonnolenza, tuttavia si è notato che, anche con alte dosi, **la dose giornaliera assunta con il latte era ben al di sotto di qualunque dose farmacologicamente attiva.** Si ritiene comunque che **fenobarbital e primidone andrebbero evitati** perché il loro lento tasso di metabolizzazione da parte del neonato potrebbe determinare accumulo e quindi sedazione.

FENITOINA e CARBAMAZEPINA non raggiungono nel latte dei livelli elevati (1/5 di quelli plasmatici) e non appaiono avere effetti fisici o mentali dannosi per i neonati. Invece alcuni esperti sconsigliano l'uso del VALPROATO SODICO a causa di una possibile epatotossicità del prodotto, specie in campo pediatrico.

*Ipnotici e Ansiolitici

Tra le benzodiazepine uno dei farmaci più studiati è stato il **DIAZEPAM**. Esso è largamente legato alle proteine plasmatiche e di conseguenza la concentrazione del diazepam e del suo principale metabolita, **NORDIAZEPAM**, nel latte è bassa. Tuttavia la lunga semivita del diazepam (24-48 ore) e la ancor più lunga semivita del nordiazepam (42-96 ore) (fra l'altro nel neonato la semivita è probabilmente più lunga) fanno ritenere che l'assunzione giornaliera da parte del neonato, anche di piccole dosi nel latte materno, possano portare ad accumulo con depressione del SNC (**letargia**), come è stato evidenziato da tracciati elettroencefalografici.

Anche il **NITRAZEPAM** (Mogadon) e l'**OXAZEPAM** (Serpax) così come altre benzodiazepine (Lorazepam o Tavor $t/2$ 10-20 ore; triazolam o Halcion $t/2$ 1,5-3 ore) entrano nel latte materno e dovrebbero essere usate con cautela; tuttavia questi farmaci hanno tempi di semivita più brevi (circa 5-10 ore)

*Neurolettici

La **CLORPROMAZINA** normalmente non è presente in forti quantità, ed infatti non dà luogo nei neonati ad effetti tossici fisici o mentali, tuttavia molti autori raccomandano di non usare nelle madri dosi elevate perchè vi può essere il rischio di avere letargia nei neonati. *La lattazione può essere aumentata da bloccanti dei recettori dopaminici compresi clorpromazina e* **METOCLOPRAMIDE** (Plasil) (antagonista dei recettori D2 della dopamina) che aumentano i livelli serici di prolattina.

*Alcool

Raggiunge nel latte la stessa concentrazione del plasma; con livelli plasmatici materni che possono essere verosimilmente raggiunti da un consumo "sociale" di alcool (80-90 mg/ 100 ml), la dose di alcool che può venir assunta da un neonato che beve 200 ml di latte si aggirerebbe attorno ai 36 mg/Kg, dose che è molto improbabile che possa dare effetti tossici. Se tuttavia il consumo materno di alcool è elevato, si può avere depressione del SNC nel neonato.

*Nicotina

E' presente nelle madri fumatrici in piccole quantità variabili che non hanno influenza sul neonato; **ma se si fumano dalle 20 alle 30 sigarette al giorno si ha una significativa diminuzione nella produzione di latte**, ma anche talora vomito, crampi addominali e diarrea nel neonato, per effetto della nicotina che a livello gastro-intestinale ha azioni di tipo parasimpatico dovute alla stimolazione dei gangli parasimpatici e quindi delle terminazioni colinergiche con aumento del tono e dell'attività motoria intestinale.

*Lassativi

Farmaci ANTRACHINONICI (cascara, senna, aloe, rabarbaro) assunti dalla madre durante l'allattamento possono causare diarrea nel neonato. Altri lassativi (es. lassativi OSMOTICI tipo mannitolo o levulosio) possono essere usati con tranquillità.

Non usabile il SOLFATO DI MAGNESIO (sale amaro) perché provoca una tale perdita di acqua da compromettere la montata latte.

*Anti-ipertensivi

- **beta-bloccanti:** Propranololo, metoprololo, labetalolo dato il loro alto legame con le proteine plasmatiche sono escreti in piccole quantità nel latte materno e sono compatibili con l'allattamento. Al contrario **atenololo e sotalolo** presentano un basso legame con le proteine e quindi sono escreti in grande quantità e possono causare ipotensione e bradicardia

- **Calcio antagonisti:** largamente usati nel periodo post-natale. **Verapamile e nifedipina** sono state ritrovate nel latte in quantità basse, minori rispetto il dosaggio terapeutico per bambini. Le altre diidropiridine sono presenti nel latte in quantità minime.

Il diltiazem è invece presente in quantità più elevate e, perciò si consiglia l'utilizzo di farmaci alternativi.

- **Diuretici:**

La **CLOROTIAZIDE** ed altri diuretici (**FUROSEMIDE**) **possono inibire la lattazione** in quanto causano iponatriemia e deplezione del liquido extracellulare, ma la loro presenza nel latte è molto scarsa e priva di effetto. Lo **spironolattone** è presente nel latte e si calcola che il neonato assuma una quantità pari al 2% della dose materna.

-ACE inibitori: Captopril ed enalapril: non segnalazioni. Altri prodotti non studiati

* **Antidepressivi**

-Triciclici: Poco o nessun effetto. Però perplessità nell'uso

-SSRI: Farmaci di prima scelta (fra questi la sertralina (eventualmente la paroxetina) è probabilmente la più sicura, perché è stata intensamente studiata e raggiunge livelli minimi. Uso della fluoxetina discutibile per lunga emivita.

* **Anti-diabetici**

L'insulina non è escretata nel latte ed è considerata sicura.

Consigliabile evitare l'uso della metformina.

Farmaci sicuri nell'allattamento

*Digossina

E' presente nel latte alla stessa concentrazione del siero materno, ma dal momento che questa è bassa, la dose di digossina che arriva al neonato è al di sotto di quella farmacologica.

*F. anti-allergici e Farmaci per riniti

*Antistaminici

passando nel latte, possono produrre sonnolenza nel neonato. In genere sembrano essere innocui per il neonato alle dosi terapeutiche.

*Sodio cromoglicato

Viene usato nell'asma ed in altre forme allergiche. Il composto agisce inibendo la liberazione di istamina e di altri autacoidi (compresi i leucotrieni che sembrano essere i maggiori responsabili della broncocostrizione nell'asma di origine allergica) da parte delle mastzellen (mastociti), il cromoglicato sopprime la risposta secretoria a questa interazione, con un meccanismo non chiaro. Il prodotto è ben tollerato e pertanto “sì” all'uso durante l'allattamento.

*Antiacidi

In genere poco assorbiti dalla madre. Sono carbonati di alluminio e di magnesio.

* Caffeina

In dosi normali non sembra avere effetti avversi. Merita attenzione perchè viene eliminata lentamente dal neonato.

Tenere presente che molte preparazioni analgesiche contengono caffeina associata a paracetamolo o acido acetilsalicilico od entrambi, pertanto una contemporanea assunzione di te o caffè e tali prodotti, può portare a significativi livelli plasmatici materni di caffeina.

Da assumere solo se necessario:

- metimazolo, warfarin, morfina, codeina, metadone,
- neurolettici, antidepressivi, sedativi, tranquillanti,
- contraccettivi, alcol, nicotina, metronidazolo.
- Salicilati: dopo trattamenti prolungati si può osservare
- iperbilirubinemia, emorragie, emolisi
- Antibiotici: reazioni di ipersensibilità, diarrea, candidiasi nel neonato. Le tetracicline non riescono a creare degli effetti, escluso la minociclina (da evitare). Da evitare metronidazolo (carcinogeno nei roditori)
- Diazepam: causa letargia, sonnolenza, perdita di peso
- Tetraidrocannabinolo: da evitare per la sua lunga emivita (2 giorni)
- Cocaina: permane nel latte fino a 24 ore

- Farmaci che interferiscono con la lattazione:
 - Fenotiazine, aloperidolo, risperidone,
 - sulpiride, α -metildopa, domperidone,
 - metoclopramide, reserpina
 - Ossitocina
 - Amfetamine, diuretici, estrogeni, agonisti dopaminergici
 - Prostaglandine
 - Alcol e oppiacei
 - Bromocriptina (!)