

## Clorpropamide– A10BB02

Ipoglicemizzante orale, utilizzato per il trattamento del diabete tipo II allorché lo stesso non sia controllabile da misure dietetiche e da un aumento dell'attività fisica. Controlla la glicemia (in modo non così adeguato come l'insulina) stimolando la secrezione dell'insulina. Sulfanilurea di prima generazione. Brevettata nel 1961.

### Segnalazioni di casi

- Campbell (1963): 1 nato esposto dal 1° trimestre con microcefalia e quadriplegia spastica.
- Assemany et al (1972): 1 nato esposto con displasia caudale.
- Stern (1972): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a clorpropamide con sindattilia, idrocefalia, cardiopatia e malformazione dell' orecchio.
- Soler et al (1976): 3 nati esposti dal 1° trimestre con: anomalie delle mani e delle dita; stenosi ileale, morte; seno preauricolare.

### Studi di coorte senza controlli

- Douglas e Richards (1967): 34 nati sani esposti in gravidanza a clorpropamide.
- Sutherland et al (1973): su 50 nati da madri diabetiche esposti a clorpropamide, un solo nato con ernia diaframmatica.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Coetzee e Jackson (1984): Coorte in studio: 78 donne trattate nel 1° trimestre con clorpropamide o metformina; 2 nati con difetti congeniti maggiori. Coorte di controllo: 93 donne con diabete non esposte. Mortalità perinatale (4.0%) più elevata negli esposti ad alte dosi nel 1° trimestre per inadeguato controllo glicemico nell'ultima parte della gravidanza.
- Coetzee e Jackson (1985): 691 gravide esposte a metformina o glibenclamide: 423 con diabete gestazionale, 268 con diabete pregravidico; 80 gravide con diabete trattate soltanto con restrizioni dietetiche. Non aumento di incidenza di difetti congeniti negli esposti a metformina e glibenclamide vs popolazione generale. Mortalità perinatale diabete gestazionale 14/1.000, diabete pregravidico 57/1.000, diabete non trattato 313/1.000.
- Rosa (1993), Michigan MSS: 18 esposti nel 1° trimestre, nessun nato con difetti congeniti, 1 atteso.

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Piacquadio et al (1991): Coorte in studio: 20 donne con diabete non insulino dipendente trattate nel primo trimestre con vari ipoglicemizzanti orali (16 sulfaniluree, 1 metformina, 2 fenformina, 1 sconosciuto); coorte di controllo: 40 donne con diabete non insulino-dipendente appaiate per età, razza, parità e controllo glicemico. Nella coorte in studio: 16 nati vivi di cui 11 con difetti congeniti maggiori o minori (vedi tabella); nella coorte di controllo: 36 nati vivi con 6 difetti congeniti (RR per difetti congeniti = 4.1; IC 95%: 1.8-9.2).

Antidiabetico	Settimana di esposizione	Difetto congenito osservato
Sconosciuto	3°	Idrocele sn
<b>Clorpropamide</b>	22°	Microtia, appendici preauricolari
<b>Clorpropamide</b>	8°	Appendici preauricolari
<b>Clorpropamide</b>	14°	Arteria ombelicale unica
Fenformina	15°	DIA
Tolazamide	12°	Difetto auricolare
Gliburide	10°	Anencefalia
<b>Clorpropamide</b>	10°	Appendice preauricolare
<b>Clorpropamide</b>	15°	Anomalie facciali, auricolari e vertebrali, DIV
Gliburide	23°	DIV
<b>Clorpropamide</b>	14°	Anomalie vertebrali, DIV, coartazione aortica, appendici preauricolari.

- Towner et al (1995): 332 nati da diabetiche trattate dal primo trimestre: 125 con sola dieta, 147 con ipoglicemizzanti orali (principalmente clorpropamide, glibenclamide o glipizide), 60 con insulina. 56 (16.9%) nati con difetti congeniti: 39 (11.7%) con difetti maggiori, 17 (5.1%) con difetti minori.

Towner et al 1995	Difetti maggiori	Difetti minori
-------------------	------------------	----------------

Dieta (125)	18 (14.4%)	6 (4.8%)
Ipoglicemizzanti os (147)	14 (9.5%)	9 (6.1%)
Insulina (60)	7 (11.7%)	2 (3.3%)
Totale (332)	39 (11.7%)	17 (5.1%)

**Effetti fetoneonatali:** ipoglicemia neonatale (Zucker e Simon 1968, Kemball et al 1970, Harris 1971, Friend 1981, Piacquadio et al 1991), non confermata (Sutherland et al 1973), iperbilirubinemia, policitemia, iperviscosità (Piacquadio et al 1991).

**Scheda tecnica:** "clorpropamide è controindicato in gravidanza perchè non è stata stabilita con sicurezza la sua innocuità e bisogna considerare seriamente il rischio potenziale del suo impiego in donne in età fertile".

**Conclusioni:** I figli di madri diabetica presentano un aumento di rischio di incidenza di difetti congeniti, 3-5 volte superiore alla popolazione generale (ACOG 1995, Towner et al 1995). L'incidenza dei difetti è correlata al controllo glicemico nel 1° trimestre. Non aumento di rischio per i nati da madri con diabete gestazionale non insulino dipendente (Becerra et al 1990). I difetti attribuibili al cattivo controllo glicemico sono: cardiopatie (TGV, DIA, DIV) (2%), sequenza da regressione caudale (0.2-1%), situs viscerum inversus (0.05-0.1%), doppio uretere (0.05-0.1%), agenesia renale (0.01-0.02%), anencefalia (0.01-0.02%), oloprosencefalia (0.01-0.02%) (Mills 1982, ACOG 1995). Gli ipoglicemizzanti orali vengono utilizzati per il trattamento del diabete tipo II allorché lo stesso non sia controllabile da misure dietetiche e da un aumento dell'attività fisica. Controllano la glicemia (in modo non così adeguato come l'insulina) migliorando l'utilizzazione periferica del glucosio (Biguanidi), o stimolando la secrezione dell'insulina (Sulfonamidi). Gli antidiabetici orali sono controindicati in gravidanza per la loro potenziale capacità di causare iperinsulinemia o ipoglicemia fetale. In caso di avvenuta esposizione a metformina, non è ipotizzabile un aumento di rischio, specificatamente legato al farmaco, considerati gli studi disponibili e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione ministeriale, non disponibile nelle banche dati).

## Bibliografia

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Diabetes and pregnancy. Technical Bulletin N°200 December 1994. Int J Gynaecol Obstet 1995;48:331-339.
- Assemany SR, Muzzo S, Gardner LI. Syndrome of phocomelic diabetic embryopathy (caudal dysplasia). Am J Dis Child 1972;123:489-491.
- Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. Pediatrics 1990;85:1-9.
- Campbell GD. Chlorpropamide and foetal damage. Br Med J 1963;: 1:59-60.
- Coetzee EJ, Jackson WP. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. S Afr Med J 1984;65:635-637.
- Coetzee EJ, Jackson WP. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. Diabetes Res Clin Pract 1985;1:281-287.
- Douglas CP, Richards R. Use of Chlorpropamide in the treatment of diabetes in pregnancy. Diabetes 1967;: 16:60-61.
- Friend JR. Prescribing in pregnancy. Diabetes. Clin Obstet Gynaecol 1981;8:353-382.
- Harris EL. Adverse reactions to oral antidiabetic agents. Br Med J 1971;3:29-30.
- Kemball ML, McIver C, Milner RDG, et al. Neonatal Hypoglycaemia in infants of diabetic mothers given sulphonylurea drugs in pregnancy. Arch Dis Child 1970;45:696-701.
- Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. Teratology 1982;25:385-394.
- Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. Lancet 1991;338:866-869.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Soler NG, Walsh CH, Malins JM. Congenital malformations in infants of diabetic mothers. Q J Med 1976;: 45:303-313.

- Stern L. Pediatrics 1972;: 49:916.
- Sutherland HW, Stowers JM, Cormack JD, Bewsher PD. Evaluation of Chlorpropamide in chemical diabetes diagnosed during pregnancy. Br Med J 1973;: 3:9-13.
- Towner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. Diabetes Care 1995;18:1446-1451.
- Zucker P, Simon G. Prolonged symptomatic neonatal hypoglycaemia associated with maternal chlorpropamide therapy. Pediatrics 1968;42:824-825.

Rivisto

Novembre 2005