

## Diltiazem - C08DB01

Calcioantagonista, derivato benzotiazepinico, agisce per blocco dei canali del calcio nelle cellule eccitabili. Disponibile in Italia dal 1986.

### Segnalazioni di casi

- Lubbe (1987): 1 nato sano esposto dal 1° mese per tutta la gravidanza a diltiazem e isosorbide.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 27 esposti nel 1° trimestre, 4 nato con difetti maggiori, 1 atteso,  $RR = 4.0$  (IC 95%: 1.0-10.2). 2 dei nati presentavano difetto cardiovascolare, 0.3 attesi,  $RR = 6.6$  (IC 95%: 0.8-24.1).

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Magee et al (1996), 6 TIS: 78 esposti nel 1° trimestre a calcioantagonisti (nifedipina 44%, verapamil 41%, **diltiazem** 13%, nimodipina 11%, felodipina 1%) da soli o in combinazione, 78 controlli. Difetti congeniti negli esposti 2/66, vs 0/72 nei controlli ( $p=0.22$ ). I difetti osservati erano: 1 nato da madre diabetica ID con difetti multipli in riduzione degli arti, esposto ad enalapril fino alla 10° settimana e quindi per tutta la gravidanza a diltiazem e idralazina; 1 nato da madre con LES, con difetti multipli (PS, ipospadia, dita assottigliate, ernia inguinale, ritardo di sviluppo), esposto per tutta la gravidanza a nifedipina, carbamazepina, ciclofosfamide, prednisone, atenololo, ibuprofen. È stata osservata diminuzione dell'età gestazionale: 37.5 +/- ±0.46 settimane negli esposti, vs 39.5 +/- ±0.32 settimane nei controlli ( $p=0.02$ )

Magee et al 1996	Esposti	Controlli
Nati vivi	64	72
Aborti spontanei	9	4
Interruzioni volontarie	6	5
Morti perinatali	2	-
Nati con difetti congeniti	2/66 (*)	0/72

(\*) vedi testo per il tipo di difetti

**Scheda tecnica:** "Il diltiazem è controindicato in gravidanza. In donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale."

**Conclusione:** Gli studi disponibili in letteratura, seppur limitati, non indicano che l'esposizione nel primo trimestre a diltiazem determini un aumento del rischio riproduttivo di base. Il Diltiazem meriterebbe ulteriori studi per interpretare meglio l'osservazione di Rosa (1993) sull'eccesso di difetti cardiovascolari. Molti processi embriogenetici sono calcio dipendenti, di conseguenza l'uso di calcioantagonisti nel 1° trimestre della gravidanza potrebbe causare difetti congeniti o altri effetti negativi; tale rischio è teorico, poiché basato su uno studio su embrioni di rana (Burgess e Vere 1989), che hanno mostrato anomalie di sviluppo dopo esposizione a calcioantagonisti.

### Bibliografia

- Burgess AM, Vere DW. Teratogenic effects of some calcium channel blocking agents in *Xenopus* embryos. *Pharmacol Toxicol* 1989; 64(1): 78-82.
- Lubbe WF. Use of diltiazem during pregnancy. *NZ Med J* 1987; 100: 121.
- Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 823-828.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.