

C09AA – ACE-Inibitori

Inibiscono l'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II e hanno effetti sul sistema delle chinine (Linz et al 1995; Bonner 1997; Gainer et al 1998).

Segnalazioni di casi

- Rosa e Bosco (1991): riprendendo una revisione già pubblicata (Rosa et al 1989) hanno raccolto 29 casi di insufficienza renale neonatale in 18 esposti a enalapril, 9 a captopril, 2 a lisinopril.
- Muller e James (2002): 1 nato sano esposto a ACE inibitori fino alla 24° settimana. Ad un controllo ecografico aveva presentato oligoidramnios, effusione pericardica, vescica piccola, deformità del cranio. Sospeso il farmaco (non specificato), dopo 18 giorni le lesioni osservate ecograficamente erano regredite

Studi di coorte senza controlli

- Kreft-Jais et al (1988): 31 esposizioni ad ACE inibitori: 22 a captopril, 9 ad enalapril

farmaco	N° esposizioni e periodo	Esito (periodo esposizione)
Captopril	6 per tutta la gravidanza	7 nati sani
	8 nel 1° trimestre	8 nati sani
	8 nel 2° e/o 3° trimestre	2 nati morti (25/29° e 28° settimana) 2 con dotto arterioso pervio (29/31° e 32/35°) 4 nati sani
Enalapril	1 per tutta la gravidanza	1 nato sano
	1 da 0 alla 28° settimana	1 nato sano
	6 nel 1° trimestre	2 aborti spontanei 4 nati sani
	1 da 24/26° settimana	1 nato morto

- Piper et al (1992), Tennessee Medicaid: 19 nati esposti ad ACE inibitori, 12 casi nel 1° e 7 casi nel 3° trimestre. 1 nato esposto nel 1° trimestre con microcefalia ed encefalocele occipitale esposto a captopril su un totale di 7, 1 nato esposto a enalapril nel 3° trimestre con oligoidramnios, IUGR, anuria.
- Anonymous in MMWR (1997), ACEI Registry di segnalazioni spontanee (1986-1994): 66 esposizioni ad ACE inibitori nel 1° trimestre. Incidenza di abortività spontanea 23%. 48 nati vivi senza evidenza di displasia renale tubulare, 1 nato con persistenza del dotto arterioso.
- Steffensen et al (1998), Danish Birth Registry: 21 nati sani esposti ad ACE inibitori tra la 5° e la 15° settimana di gestazione.

effetti feto-neonatali: ipoglicemia (Moore et al 1997).

Scheda tecnica valida per gli ACE inibitori in generale: "L'uso degli Ace-Inibitori è controindicato in gravidanza...Non sono stati condotti nell'uomo studi clinici controllati. Gli Ace-Inibitori attraversano la placenta e possono causare morbilità e mortalità fetale se somministrati durante la gravidanza. L'esposizione fetale agli Ace-Inibitori durante il secondo e terzo trimestre è stata associata con le seguenti patologie neonatali: ipotensione, insufficienza renale, malformazioni facciali o craniali, morte. Come espressione di ipofunzione renale del feto sono stati descritti casi di oligoidramnios e, in associazione: contratture degli arti, deformità craniofacciali, sviluppo polmonare ipoplastico e ritardato sviluppo intrauterino. Ipotensione, oliguria e iperpotassiemia devono essere accuratamente ricercate nei neonati esposti ad Ace-Inibitori durante la gestazione. Ritardato sviluppo intrauterino, prematurità, pervietà del dotto arterioso e morte fetale sono stati riportati ma non è accertato se siano da porre in relazione agli Ace-Inibitori o a preesistenti patologie materne. Non è noto se l'esposizione limitata al primo trimestre possa influire negativamente sullo sviluppo fetale.... Non sono stati effettuati studi controllati ad hoc. Quando somministrati in gravidanza, gli ACE-Inibitori attraversano la placenta e possono causare morbilità e mortalità fetale e neonatale."

Conclusioni: Il trattamento con ACE-inibitori durante il 2° e 3° trimestre determina un chiaro effetto negativo sullo sviluppo fetale. La fetopatia è caratterizzata principalmente da displasia renale tubulare che determina oligoidramnios ed anuria (con le eventuali conseguenze da ipocinesia come deformità del volto e degli arti, difetti articolari, ipoplasia polmonare), associata a scarso sviluppo delle ossa craniche, dotto arterioso pervio, IUGR. Queste condizioni possono essere causate dall'ipotensione fetale secondaria all'azione dell'ACE-inibitore (MMWR 1997). La mortalità fetale tardiva e neonatale sono elevate. La 26° settimana sembra essere quella più

critica (Buttar 1997). L'effetto sembra essere progressivo ed una pronta sospensione del farmaco sembra in grado di far regredire l'eventuale oligoidramnios ma non il danno renale.

E' impossibile una stima precisa del rischio, da varie serie di nati esposti sembra essere raro (1-5 %). I dati disponibili in letteratura sull'uso degli ACE-Inibitori non suggeriscono un effetto negativo sullo sviluppo embrionale per esposizioni limitate al 1° trimestre della gravidanza.

Bibliografia

- Bonner G. The role of kinins in the antihypertensive and cardioprotective effects of ACE inhibitors. *Drugs* 1997;54:23-30.
- Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Mol Cell Biochem* 1997;176:61-71.
- Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, et al. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998;339:1285-1292.
- Kreft-Jais C, Plouin PF, Tchobroutsky C, Boutroy MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors during pregnancy: a survey of 22 patients given captopril and nine given enalapril. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:420-422.
- Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995;47:25-49.
- MMWR. Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy – United States, Canada and Israel, 1987-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:240-242.
- Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44(5):513-518.
- Muller PR, James A. Pregnancy with prolonged fetal exposure to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Perinatol* 2002;22:582-584.
- Piper JM, Rey WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429-432.
- Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, et al. Neonatal anuria with maternal angiotensin converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol* 1989;74:3714.
- Steffensen FH, Nielsen GL, Beevers M, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor use in early pregnancy. *Lancet* 1998;351:596.