

Clordiazepossido - N05BA02

Le Benzodiazepine (BDZ) sono farmaci con proprietà anticonvulsivanti, ansiolitiche e miorilassanti. Sono sostanze liposolubili, con elevato legame proteico. Agiscono a livello dei recettori GABA e di recettori specifici, che sono presenti nell'embrione umano a partire dal 2° trimestre. Attraversano la placenta e si accumulano nella circolazione fetale a livelli 1-3 volte superiori a quelli del siero materno. Ha un'emivita ad azione media (6-24 ore), ma può determinare accumulo, perché dotato di metaboliti attivi a lunga emivita, anche con un'unica somministrazione giornaliera. Brevettato nel 1959.

Studi di coorte senza controlli

- Milkovich e Van den Berg (1974): hanno analizzato le cartelle cliniche materne di 18.848 nati nell'arco degli anni 1959-1966 per verificare l'eventuale esposizione a farmaci. Furono osservati 175 nati vivi esposti a clordiazepossido: 73 nelle prime 12 settimane di gestazione. Cinque nati presentavano difetti congeniti (ritardo mentale; displegia spastica con sordità; ritardo mentale con microcefalia; atresia duodenale con diverticolo di Meckel; difetto non specificato). Risultava una percentuale di difetti congeniti del 6.8% (5/73) tra gli esposti e del 5.7% (27/495) tra i non esposti.
- Crombie et al (1975) riferiscono i risultati di uno studio inglese (1964-1965) ed uno francese (1965-1969), rispettivamente su 9.147 e 12.764 nati. Tra i 136 esposti a Clordiazepossido nel primo trimestre soltanto 2 presentavano difetti congeniti non specificati dagli autori.
- Kullander e Kallen (1976): 6.376 gravidanze: 89 esposizioni in gravidanza a clordiazepossido in periodo, dosaggio ed eventuale associazione farmacologica non specificata. Furono osservati 7 nati con difetti considerati dagli autori "minori o insignificanti".

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Farkas (1974): 184 nati esposti, 84 controlli. 2.17% nati esposti con difetti congeniti vs 2.38% nei controlli.
- Hartz et al (1975), CPP: 501 bambini esposti a clordiazepossido in gravidanza, 33.073 controlli, seguiti in follow-up a 8 mesi e a 4 anni. I test motori e mentali e il QI non presentavano differenze tra esposti e controlli.
- Heinonen et al (1977), CPP: 257 esposizioni nelle prime 16 settimane, 11 nati con difetti congeniti. ARR per ogni tipo di malformazione = 0.8 (IC 95%:0.4-1.6), per malformazioni maggiori = 0.6 (IC 95%: 0.3-1.4), per malformazioni minori = 1.2 (IC 95%: 0.4-2.7).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 788 esposti nel 1° trimestre, 44 nati con difetti maggiori, 34 attesi: RR = 1.3 (IC 95%:0.9-1.7). RR per cardiopatia = 1.4 (IC 95%:0.7-2.6).

Studi caso-controllo specifico

- Rothman et al (1979): 390 nati con *difetti cardiaci*; 1.254 controlli sani per valutare l'eventuale associazione con l'esposizione in gravidanza a vari farmaci. Tra i casi 4 erano stati esposti a clordiazepossido vs 4 tra i controlli. OR per esposizione a Clordiazepossido nel primo trimestre, per cardiopatie congenite = 3.2 (IC 90 %:0,9-11).
- Czeizel et al (2004), Hungarian CCSCA (1980-1996): 22.865 nati con difetti congeniti di vario tipo; 38.151 controlli. 57 esposti nel 2°-3° mese tra i casi vs 37 esposti tra i controlli: AOR = 0.6 (IC 95%: 0.1-3.8). 15 nati con *difetti cardiovascolari* esposti nel 2°-3° mese tra i casi vs 5 esposti tra i controlli: AOR = 2.5 (IC 95%: 1.0-6.0). Quasi tutti i nati (casi e controlli) erano stati esposti ad altri farmaci, oltre al clordiazepossido, utilizzato come unico farmaco rispettivamente da 11 e 25 madri.

Effetti feto-neonatali: per esposizione in prossimità del parto: *floppy syndrome* caratterizzata da ipertermia, letargia, problemi respiratori, difficoltà alla suzione (Bitnun 1969, Stirrat et al 1974, Athinarayanan et al 1976, Perault et al 2000).

Scheda tecnica: "Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale; se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza

fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale. Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo il farmaco deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del Medico.”.

Conclusioni: Dall'insieme degli studi disponibili, più che sufficienti a trarre alcune conclusioni, non emerge che l'uso di BZD nel primo trimestre, soprattutto se non prolungato e a dosi comunemente utilizzate, sia associato ad un incremento del rischio di malformazioni congenite. L'ipotesi di un incremento di schisi orali suggerita da alcuni studi presenta molti punti deboli di carattere metodologico (vedi anche revisione sistematica) e non è confermata in un ampio e recente studio di buona qualità.

L'esistenza di una embriofetopatia da BZD (ritardo accrescimento intrauterino, dismorfismi peculiari, ritardo psicomotorio, difetti del SNC e altre malformazioni) ipotizzata soltanto dal gruppo Svedese di Laegreid (1990) può essere presa in considerazione solo se il feto è stato esposto per periodi prolungati e costantemente a dosaggi elevati.

In seguito ad esposizioni nell'ultima parte della gravidanza sono stati osservati sintomi da astinenza nei neonati (floppy infant syndrome). Se l'uso di BZD in gravidanza è essenziale, è importante utilizzare il più basso dosaggio efficace. E' preferibile utilizzare sostanze ad azione breve ed interrompere il trattamento prima del parto. Per quanto riguarda possibili alterazioni di tipo comportamentale, osservate negli animali di laboratorio, e ipotizzate da alcuni studi di piccole dimensioni meritano attenzione per indirizzare la ricerca verso questi esiti.

Bibliografia

- Athinarayanan P, Pierog SH, Nigam SK, Glass L. Chlordiazepoxide in labour: its effect on the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:212-213.
- Bitnun S. Possible effect of chlordiazepoxide on the fetus. *Can Med Assoc J* 1969;100: 351.
- Crombie DL, Pinsent RF, Fleming DM et al. Fetal effects of tranquilizers in pregnancy. *N Engl J Med* 1975;293:198-199.
- Czeizel AE, Rockenbauer M Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotox Terat* 2004;26:593-598.
- Farkas VG, Farkas G. Teratogenic action of hyperemesis in pregnancy and of medication used to treat it. *Zentralbl Gynakol* 1971;10:325-330.
- Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S et al. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality. *N Engl J Med* 1975;292:726-728.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S: *Birth Defects and Drugs in pregnancy*. Littleton: Publish Sciences Group, 1977.
- Kullander S, Kallen B. A prospective study of drugs in pregnancy. 1 *Psychopharmaca. Acta Obstet Gynecol Scand* 1976;55:25-33.
- Laegreid L, Olegard R, Conradi N, et al. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case control study. *Develop Med Child Neurol* 1990;32:432-441.
- Milkovich L, Van den Berg BJ. Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. *N Engl J Med* 1974;1268-1271.
- Perault MC, Favreliere S, Minet P, Remblie C. Benzodiazepines and pregnancy. *Therapie* 2000;55:587-595.
- Rosa FW. Michingan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979;109:433-439.
- Stirrat GM, Edington PT, Berry DJ. Transplacental passage of chlordiazepoxide. *Br Med J* 1974;2:729.