

## 4. FARMACI IN GRAVIDANZA: EPIDEMIOLOGIA DELL'USO E CENNI DI FARMACOCINETICA

L'uso dei farmaci in gravidanza ha presentato per molto tempo un dilemma clinico per i medici e un dilemma etico per i ricercatori. La valutazione del rapporto rischio/beneficio è complicata dal fatto che il feto può essere esposto inutilmente a farmaci potenzialmente dannosi. La storia ha insegnato che i farmaci utilizzati dalla madre possono avere effetti disastrosi sulla prole. Ma d'altra parte la mancanza di un trattamento terapeutico può comportare un rischio per la vita della madre e di conseguenza del feto. In realtà fino ad ora pochi farmaci hanno mostrato di essere teratogeni. I dati disponibili sull'uso dei farmaci in gravidanza sono limitati in quanto, generalmente, derivano da studi osservazionali, ma del resto sarebbe difficile giustificare studi clinici su una popolazione costituita da donne in gravidanza. Come conseguenza, i clinici mantengono un atteggiamento di prudenza, riconoscendo che gli interrogativi restano aperti e la ricerca su efficacia e sicurezza dei farmaci in gravidanza deve continuare. Per capire quanto siano necessarie informazioni sugli effetti dei farmaci in gravidanza è necessario rendersi conto della dimensione e della rilevanza del problema. A complicare ulteriormente il problema le proprietà farmacocinetiche dei farmaci possono essere modificate dalla gravidanza e dai cambiamenti fisiologici che la accompagnano. L'estrapolazione dalla paziente non gravida per prendere decisioni terapeutiche non è sempre appropriata e un mancato effetto terapeutico nella madre può portare a conseguenze pericolose per lei e per il feto. In questo capitolo si cercherà di affrontare questo problema.

### **Uso dei farmaci in gravidanza**

Dopo la tragedia della talidomide di oltre quaranta anni fa sono stati effettuati numerosi studi sull'uso dei farmaci nelle donne in gravidanza. Gli studi sono stati condotti in paesi diversi e possono differire significativamente nella metodologia o negli obiettivi.

### **Rassegna dei dati**

Nel 1990, Bonati e collaboratori (Bonati et al 1990) hanno condotto una revisione della letteratura, valutando tredici studi (uno dei quali è stato pubblicato in cinque parti) contenenti dati estrapolabili e confrontabili. Le dimensioni dei campioni in studio variavano da poco meno di 100 gravidanze fino a oltre 50 000, per un totale di oltre 82 000 donne in gravidanza. Tutti gli studi erano stati effettuati in paesi occidentali ed i confronti erano limitati a causa delle differenze metodologiche tra gli studi. Il 35-100% delle donne avevano assunto un qualche farmaco durante la gravidanza. Il numero medio di farmaci utilizzati per gravidanza era 4.7 (range: 2.9-5.5).

La variabilità nella percentuale delle donne che usano farmaci potrebbe essere dovuta all'inclusione o meno di prodotti a base di ferro e/o di vitamine, che sono risultati di gran lunga le sostanze più comunemente utilizzate (in 90% delle pazienti). Al secondo posto vi sono gli analgesici, usati in media dal 65% delle donne, quindi gli agenti gastrointestinali (antiemetici ed antiacidi) con un utilizzo medio di 35%. Altri studi non inclusi in questa revisione hanno prodotto risultati simili, a dimostrazione che la maggior parte delle donne usano almeno una prescrizione o un farmaco da banco durante la gravidanza; ferro e vitamine sono i più comuni fra questi. Nel corso degli anni sono state osservate minime variazioni nell'uso dei farmaci in gravidanza, anche se l'uso dei farmaci psicotropi sembra diminuito.

### **Gruppo di collaborazione sull'uso dei farmaci in gravidanza (CGDUP): un impegno internazionale**

Per analizzare gli studi pubblicati e le difficoltà che nascono dal confronto di dati di pubblicazioni diverse è nato – sotto gli auspici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e con la supervisione dei ricercatori dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – il CGDUP (Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy) (Anonimo 1992). Gli obiettivi del CGDUP erano duplici; costruire una collaborazione internazionale per studiare l'uso dei farmaci in gravidanza con una metodologia standardizzata nei vari paesi ed ospedali e stabilire una rete di ricerca al cui interno svolgere studi futuri sull'uso dei farmaci in gravidanza. I dati raccolti avrebbero potuto fornire un programma globale di sorveglianza, incorporando nell'analisi vari aspetti culturali e sanitari. Sono stati arruolati in questo progetto 14 778 soggetti in 22 paesi. Le pazienti sono state interrogate sull'eventuale esposizione a farmaci subito dopo il parto. È risultato che l'86% delle pazienti ha assunto almeno un farmaco in gravidanza, escludendo i farmaci somministrati durante il ricovero per il parto. È stata osservata una media di 2.9 farmaci per soggetto (range: 1-15). Anche se erano presenti differenze tra i vari paesi (come possibile riflesso di un diverso atteggiamento assistenziale), ferro e vitamine rappresentavano la maggior parte delle prescrizioni (circa il 50%), seguiti da antinfettivi e analgesici. Durante il ricovero ospedaliero l'uso di farmaci era uguale a quello del resto della gravidanza, vale a dire che il 79% delle donne ha assunto una media di 3.3 farmaci. Lo studio presenta alcuni limiti, dovuti al possibile ricordo impreciso (bias di memoria) della madre, specialmente nei confronti di quelle esposizioni avvenute nella prima parte della gravidanza e riferite ai ricercatori in numero di casi inferiore al reale.

### **Altri dati internazionali**

Lo studio CGDUP non è il più numeroso di questo tipo, ma è uno dei pochi che hanno valutato i pazienti in numerosi e diversi paesi. Altri studi condotti nello stesso periodo e negli anni successivi hanno prodotto risultati pressoché simili. Molti studi sono stati condotti in USA (Simpson et al 1989, Buitendijk e Bracken 1991, Rubin et

al 1993) con varie metodologie. I pazienti sono stati seguiti in modo prospettico: prima del concepimento o nelle prime tre settimane dopo il concepimento, dalla prima visita prenatale, oppure in modo retrospettivo, in media 5.5 mesi dopo il parto. Questi studi rilevarono che 57-68% dei nati sani, che fungevano da controlli, erano stati esposti almeno ad un farmaco durante la gestazione, esclusi ferro e vitamine. È stata segnalata una media di 2.9 e 2.2 farmaci per paziente. Nel 1990 Czeizel e Racz (1990) hanno studiato 21 546 controlli dal Registro Ungherese delle Malformazioni Congenite. I dati dell'esposizione a farmaci sono stati accertati con due modalità; in modo retrospettivo subito dopo il parto per mezzo di un questionario alla madre e prospettivamente ad opera degli ostetrici con un diario prenatale tenuto dalla madre durante la gravidanza. Escluse le vitamine prenatali, il 70% delle donne ha segnalato l'uso di farmaci in gravidanza, con una media di 2.0 farmaci per paziente. Uno studio ungherese successivo ha evidenziato che il 66% delle madri hanno avuto almeno una prescrizione in gravidanza, comprese le vitamine. Nei Paesi Bassi, de Jong-van den Berg e colleghi (1991) hanno trovato che 68% delle donne ha ricevuto almeno una prescrizione durante la gravidanza, con una media di 2.4 prescrizioni per paziente, escluso ferro e vitamine. Risultati simili sono emersi da studi svolti in Francia, Finlandia, Germania, Italia e in uno studio multicentrico svolto in quattro paesi europei (De Vigan et al 1999). Più recentemente, uno studio danese (Olesen et al, 1999) ha riscontrato un minore tasso di uso di farmaci in gravidanza. In un ampio studio basato su una popolazione di oltre 15 000 donne, le prescrizioni di farmaci registrate sul database della sorveglianza prescrittiva sono state confrontate con i dati dei registri delle nascite. I ricercatori hanno trovato che 44.2% delle donne hanno ricevuto una o più prescrizioni in gravidanza (Olesen et al 1999). Anche se è possibile che l'uso di farmaci in gravidanza stia diminuendo, una spiegazione più probabile per un così basso tasso è che questo tipo di raccolta di dati non tiene conto dei farmaci da banco, dei farmaci usati durante il ricovero ospedaliero o di quei farmaci che non sono rimborsati dal sistema sanitario.

#### **L'uso di farmaci in relazione alle caratteristiche materne**

Negli studi pubblicati durante gli ultimi 15 anni, alcuni ricercatori hanno tentato di definire le caratteristiche materne confondenti che possono essere associate ad un uso più elevato di farmaci in gravidanza.

L'aumento dell'utilizzo di farmaci in gravidanza può essere associato ad una più alta scolarità, ad un migliore stato socioeconomico, alla parità ed all'età elevata. Donne separate o divorziate, consumatrici di alcol, caffeina, droghe o sigarette sono risultate più inclini all'uso di farmaci in gravidanza. Per ovvi motivi, una qualsiasi malattia materna è associata ad una aumentata esposizione a farmaci. In Italia Bonassi e colleghi (1994), hanno trovato un uso maggiore di farmaci nelle donne che partorivano nel Nord Italia, che presentavano un più alto grado di ansia, un basso livello socio-economico e che vivevano in un contesto urbano.

## **Cambiamenti farmacocinetici in gravidanza**

Per valutare gli effetti dei farmaci e la loro sicurezza, è molto importante conoscere il loro meccanismo di azione e quali processi fisiologici lo condizionano. A tale proposito le proprietà farmacocinetiche dei farmaci svolgono un ruolo fondamentale. La gravidanza rappresenta una situazione unica, perché l'unità materno-fetale determina cambiamenti fisiologici significativi. Questi cambiamenti provocano una modificazione delle proprietà farmacocinetiche che sono state studiate e valutate in pazienti non gravide.

## **Assorbimento di un farmaco**

L'assorbimento in gravidanza può essere influenzato in molti modi. Sintomi come nausea e vomito, frequenti in gravidanza, possono influenzare l'assorbimento del farmaco. Il cambiamento delle modalità di assunzione, quando la paziente sia probabilmente meno incline a vomitare, può essere utile per permettere un migliore assorbimento della sostanza. Si pensa che i cambiamenti ormonali della gravidanza siano la causa della diminuita motilità intestinale, che determina uno svuotamento gastrico ritardato e prolunga il tempo di transito intestinale. Questo, potenzialmente, fa ritardare l'inizio di azione e il tempo di picco di concentrazione del farmaco, caratteristica particolarmente importante per quei farmaci ai quali è richiesto un effetto terapeutico rapido.

Nel primo e secondo trimestre la secrezione del muco gastrico aumenta e diminuisce la secrezione gastrica, modificando il pH gastrico. In base al suo pKa, questi cambiamenti gastrici interesseranno la ionizzazione del farmaco, con conseguente modifica delle modalità di assorbimento, poiché soltanto le sostanze non-ionizzate si diffondono liberamente attraverso il doppio strato lipidico. Sia la motilità che le modificazioni dell'acidità non determinano un effetto clinico e sembrano avere un minimo effetto sull'assorbimento generale.

Nella fase iniziale della gravidanza si osserva un aumento della gittata cardiaca e del volume plasmatico, con conseguente aumento del flusso polmonare ed iperventilazione. Ciò probabilmente aumenta l'assorbimento alveolare dei farmaci somministrati per via inalatoria. Determinati anestetici come l'alotano, l'isoflurano e il metossiflurano hanno mostrato in gravidanza di avere stessi effetti a dosaggi ridotti. Anche la pelle e le membrane mucose aumentano (sperimentalmente) la loro permeabilità, con un potenziale aumento di assorbimento dei farmaci somministrati per via topica.

## **Distribuzione**

Entro il terzo trimestre il volume del plasma si espande significativamente, fino a 50%, aumentando il volume di distribuzione di molti farmaci. Ci si può aspettare allora che farmaci ampiamente distribuiti nei compartimenti di acqua del corpo mostreranno una diminuzione dei picchi di concentrazione massima. Questo è stato

osservato per un certo numero di farmaci e clinicamente può essere necessario un aggiustamento posologico con dosi più elevate (Mattison et al 1992). In gravidanza, con l'aumento della gittata cardiaca, aumentano significativamente anche la perfusione uterina e renale. L'aumentata clearance che ne risulta si traduce in diminuzione delle concentrazioni di alcuni farmaci.

Questi cambiamenti indicano che per ottenere una risposta terapeutica adeguata, bisognerà aumentare il dosaggio di alcuni farmaci con il progredire della gravidanza.

### **Legame proteico**

L'espansione del volume plasmatico non è accompagnata da un incremento proporzionale della produzione di albumina, con conseguente diminuzione della concentrazione delle proteine del plasma.

Inoltre, durante la gravidanza aumenta la quota di albumina legata agli ormoni, determinando una ridotta capacità di legare i farmaci e un conseguente aumento di concentrazione di farmaco libero. Questo meccanismo in teoria provocherebbe un aumento del farmaco attivo disponibile, ma gli effetti dell'aumento della bioconversione e della clearance annullano le conseguenze della diminuzione di albumina, senza quindi che ne risulti un effetto positivo. Un'altra proteina del siero (glicoproteina  $\alpha$ 1-acida) mantiene livelli costanti nel plasma materno durante la gravidanza. D'altra parte, il feto mostra diminuzioni significative in questa proteina e, anche se non sono disponibili dati fetali, le prove disponibili suggeriscono che i neonati presentino un aumento delle frazioni libere di alcuni farmaci che normalmente si legano alla glicoproteina  $\alpha$ 1-acida.

### **Metabolismo**

I notevoli cambiamenti dell'estrogeno e del progesterone nelle gravidanze normali hanno molteplici effetti sul metabolismo epatico. Il progesterone stimola l'attività enzimatica microsomiale, aumentando il metabolismo di farmaci come la fenitoina (Bolaga et al 1991). Al contrario, il progesterone e l'estradiolo inibiscono le ossidasi microsomiali, riducendo così l'eliminazione epatica di altri farmaci, come teofillina e caffeina. È interessante il lavoro di Wadelius e colleghi (1997) che hanno trovato che i cambiamenti nell'attività CYP2D6 variano a seconda se i pazienti metabolizzano in modo scarso o abbondante. Il ruolo specifico dei cambiamenti nell'attività enzimatica e le sue modificazioni del metabolismo del farmaco ancora non sono ben chiare per la maggior parte dei farmaci.

### **Eliminazione**

A partire dalla 6<sup>a</sup> settimana di gestazione la filtrazione glomerulare aumenta, benché il riassorbimento tubolare renale non sembri subire modificazioni durante la gravidanza. Il risultato dell'aumentata filtrazione glomerulare è la aumentata eliminazione dei farmaci ad escrezione renale e da una diminuzione delle concentrazioni basali.

## **Compliance**

La percezione del rischio teratogeno da farmaci da parte delle pazienti è ben documentata e quindi non sorprende che la donna in gravidanza tenda a diminuire autonomamente i dosaggi dei farmaci. Anche se questo non è un effetto farmacocinetico diretto attribuibile ai cambiamenti fisiologici della gravidanza, si deve considerare la compliance nel calcolo globale della valutazione dell'effetto terapeutico dei farmaci in gravidanza.

## **Conclusioni**

L'importanza clinica di tutti i cambiamenti farmacocinetici che avvengono in gravidanza è troppo spesso oggetto di scarsa attenzione (Little 1999). Di conseguenza, esistono poche linee guida specifiche sui dosaggi da assumere in gravidanza. Molti medici continuano ad usare le dosi suggerite per la paziente non incinta, che potrebbero avere effetti nocivi sulla madre e probabilmente anche sull'esito della gravidanza. La grande difficoltà è che effettuare studi sull'uso dei farmaci su pazienti in gravidanza presenta problemi di tipo etico e terapeutico. Gli studi di popolazione presentati mostrano chiaramente che in teoria ogni gravidanza, in qualsiasi sua fase, può essere esposta a qualsiasi tipo di farmaco. Per tale motivo è necessario capire e conoscere i cambiamenti farmacocinetici che avvengono in gravidanza per la maggior parte dei farmaci. Inoltre, studi sequenziali devono essere condotti in tutte le fasi della gravidanza, perché la farmacocinetica si modifica con il progredire della gravidanza.

## **Bibliografia**

- Anonimo Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.). *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39: 85-196.
- Bologna M, Tang B, Klein J, Tesoro A, Koren G. Pregnancy-induced changes in drug metabolism in epileptic women. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257 (2): 735-40.
- Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 325-8.
- Bonassi S, Magnani M, Calvi A, et al. Factors related to drug consumption during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73 (7): 535-40.
- Buitendijk S, Bracken MB. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 33-40.
- Czeizel A, Racz J. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. *Teratology* 1990; 42: 505-12.
- de Jong-van den Berg LT, Van den Berg PB, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Investigating

drug use in pregnancy. Methodological problems and perspectives. *Pharm Weekbl Sci* 1991; 13: 32-8.

- De Vigan C, De Walle HE, Cordier S, et al. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM Working Group. *Occupational Exposures and Congenital Anomalies. J Clin Epidemiol* 1999; 52 (10): 977-82.
- Little BB. Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation. *Obstet Gynecol* 1999; 93 (5 Pt 2): 858-68.
- Mattison DR, Malek A, Cistola C. Physiologic Adaptations to Pregnancy: Impact on Pharmacokinetics. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice*. Philadelphia: Saunders, 1992; 81-96.
- Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55 (2): 139-44.
- Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 581-9.
- Simpson JL, Mills JL, Morey A, et al. Drug ingestion during pregnancy: infrequent exposure in a contemporary United States sample. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study Group. *Am J Perinatol* 1989; 6: 244-51.
- Wadelius M, Darj E, Frenne G, Rane A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62 (4): 400-7.

