

BENZODIAZEPINE IN GRAVIDANZA

A cura della Dott.ssa Francesca Maida

Le benzodiazepine sono farmaci psicotropi che agiscono intensificando la neurotrasmissione mediata dall'acido gamma amino-butirrico (GABA), interagendo con i recettori GABA_A e che sono ampiamente utilizzati come ansiolitici ed ipnoinducenti, oltre che come anticonvulsivanti e blandi miorilassanti.

Le benzodiazepine oggi disponibili si caratterizzano per differente durata d'azione e ciò permette di identificare farmaci con breve, intermedia e lunga durata di azione.

Una caratteristica comune di queste molecole è però l'elevata liposolubilità che determina la capacità di attraversare la barriera emato-placentare e di accumularsi nei tessuti fetali, espletando degli effetti teratogeni. Quali siano le conseguenze sui feti ancora oggi non è chiaro.

Nelle donne in gravidanza sono principalmente impiegate per il trattamento dei disturbi d'ansia e l'insonnia e costituiscono la prima classe di farmaci psicotropi utilizzati dal 3,5% delle gestanti che necessitano di una terapia psichiatrica¹. Nonostante ciò, gli studi sugli effetti delle benzodiazepine in gravidanza sono scarsi se confrontati con studi riguardo antidepressivi.

Tradizionalmente, le benzodiazepine sono state associate ad effetti teratogeni che variano in relazione al periodo e alla durata dell'assunzione. Malformazioni congenite, aumentata abortività spontanea, basso peso alla nascita sono stati associati all'assunzione nel primo trimestre di gravidanza. Vi sono sporadiche segnalazioni, tempo e dose dipendenti, di dismorfismo facciale, labio-palatoschisi, anomalie gastro-intestinali (atresia intestinale, stenosi del piloro), anomalie cardiovascolari, alterazioni neurologiche.

La somministrazione durante il secondo e terzo trimestre è stata correlato a distress neonatale con ipotonia, ipotermia, tremori, cianosi, distress respiratorio, transitorie alterazioni comportamentali, basso peso e basso indice di Apgar alla nascita e parto pretermine, [farmaci e gravidanza AIFA](#) (<http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/benzodiazepine>).

Nelle donne in gravidanza tale correlazione non è stata confermata dagli studi ad oggi disponibili, studi che nella maggior parte dei casi ha considerato le benzodiazepine come unica classe farmacologica.

Una metanalisi di Dolovichⁱⁱ, che ha revisionato lavori dal 1966 al 1998, ha concluso che non vi è un'associazione tra esposizione fetale alle benzodiazepine e labiopalatoschisi ed altre malformazioni maggiori. Questo dato è stato ulteriormente confermato da Enatoⁱⁱⁱ nel 2011, con una metanalisi aggiornata che non ha evidenziato un'incidenza maggiore di malformazioni maggiori in feti nati da donne in trattamento rispetto alla popolazione controllo. Iqbal e altri^{iv} autori hanno invece rivalutato gli effetti delle singole molecole sul rischio di insorgenza di malformazioni maggiori fetali, facendo emergere risultati differenti.

MOLECOLA	EVENTI ASSOCIATI	RIFERIMENTI
Alprazolam	Aumento degli aborti spontanei Non evidenze di rischio maggiore di malformazioni	<i>Gidai J et al., 2008</i>
Clonazepam	Non evidenze di rischio maggiore di malformazioni No differenza di peso e circonferenza della testa	<i>Lin AE et al., 2009</i>
Clordiazepossido	Non evidenze di rischio maggiore di malformazioni cardiache Aumento di aborti spontanei e basso peso alla nascita	<i>Czeizel AE et al., 2008</i>
Diazepam	Aumento degli aborti spontanei Non evidenze di rischio maggiore di malformazioni	<i>Kjaer D et al., 2008 Tasci Y et al., 2009 Gidai J et al., 2010</i>
Lorazepam/Bromazepam	Rischio aumentato di atresia anale e altre malformazioni del tratto digerente	<i>Bonnot O et al., 2001</i>
Nitrazepam	Aumento degli aborti spontanei Aumentato rischio di malformazioni	<i>Gidai J et al., 2010</i>

In particolare, il lorazepam sembrerebbe associato ad un aumentato rischio di atresia anale ed altre malformazioni del tratto gastroenterico, mentre il diazepam e il clordiazepossido sarebbero le molecole più sicure^{v,vi}. Confermato da dati di letteratura un aumento degli aborti spontanei nelle donne in trattamento nel primo trimestre e aumento del rischio di nascita prematura e basso peso dei neonati^{vii, viii}.

È importante sottolineare che dagli studi ad oggi disponibili però non è sempre possibile risalire al periodo della gravidanza in cui vi è stata esposizione al farmaco, il dosaggio utilizzato, la durata della terapia e le indicazioni, per cui è difficile stabilire la sussistenza degli effetti teratogeni delle benzodiazepine considerando che il periodo di maggiore suscettibilità per l'insorgenza di malformazioni va dal concepimento alle otto settimane di gravidanza. In più, non si hanno informazioni sulla presenza o meno di malformazioni

nei feti abortiti, per cui non si può escludere che la causa degli aborti siano delle malformazioni tali (come quelle cardiache e cerebrali) da rendere incompatibile la sopravvivenza.

Minori dati si hanno invece sugli effetti cognitivi indotti dal trattamento farmacologico nel secondo e terzo trimestre. Uno studio norvegese a tal proposito, condotto su una popolazione di 395 bambini di tre anni di età, ha negato l'associazione tra trattamento materno (nel secondo e terzo trimestre e entro i 6 mesi dal parto) e scarse capacità linguistiche dei bambini^{ix}.

Sarebbe comunque opportuno disporre di ulteriori studi, aggiornati, che valutino le singole molecole, i dosaggi e le tempistiche del trattamento, limitando i fattori di confondimento, in particolare le politerapie e le metodologie.

In conclusione, le benzodiazepine non sono farmaci assolutamente controindicati in gravidanza tuttavia sarebbe opportuno evitare l'assunzione nelle primissime fasi gestazionali ed affidare a pareri specialistici la valutazione delle singole realtà cliniche, considerando che alcuni disturbi d'ansia possono giovare anche di trattamenti non farmacologici. Nel caso in cui sia necessaria, la terapia dovrebbe impiegare i più bassi dosaggi utili e per il più breve tempo possibile e nel caso questa si protragga fino al parto, è necessario valutare la comparsa nei neonati alla nascita di ipotonia e difficoltà respiratorie (floppy infant) e, entro le prime due settimane, di ipereccitabilità, pianto stridulo e difficoltà di nutrimento (sindrome da sospensione).

Bibliografia

- ⁱ Marchetti F, Romero M, Bonati M, Tognoni G. Use of psychotropic drugs during pregnancy. A report of the international co-operative drug use in pregnancy (DUP) study. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP). *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 45:495-501.
- ⁱⁱ Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, Power JDB, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: metaanalysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317:839-43.
- ⁱⁱⁱ Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33:46-8.
- ^{iv} Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002; 53:39-49.
- ^v Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013 Jan-Feb; 35:3-8.
- ^{vi} Okun ML, Ebert R, Saini B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Apr; 212:428-41.
- ^{vii} Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol.* 1998 Sep-Oct; 12:511-5.
- ^{viii} Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Nov;16 :1203-10
- ^{ix} Odsbu I, Skurtveit S, Selmer R, Roth C, Hernandez-Diaz S, Handal M. Prenatal exposure to anxiolytics and hypnotics and language competence at 3 years of age. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Mar; 71:283-91.