

Aggiornamenti Scientifici FADOI

β-bloccanti in gravidanza

Premessa

I β-bloccanti (BB) sono una classe di farmaci comunemente usati in gravidanza come anti-ipertensivi di prima linea (nello 0.5-1% dei casi anche nel I trimestre), insieme a calcio-antagonisti e alfa-metil-DOPA. Eppure, persiste qualche dubbio sull'associazione tra esposizione ai BB nei primi periodi di gravidanza e rischio di malformazioni congenite, perché attraversano la placenta e almeno alcuni studi su modelli animali ipotizzano un potenziale effetto teratogeno.

Una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi che coinvolgono donne gravide (1) non aveva rilevato, nel complesso, un aumento del rischio di malformazioni congenite, ma aveva comunque segnalato un aumento significativo dei rischi di difetti cardiaci, labio- o palato-schisi e difetti del tubo neurale. La metanalisi è stata fortemente criticata a causa di numerosi *bias* nella maggior parte degli studi esaminati. Il problema è riuscire a sapere se le malformazioni provengono dalla terapia o dallo stato ipertensivo materno, esso stesso possibile causa di malformazioni.

Uno **studio di coorte** (2) eseguito in 5 paesi del Nord Europa e negli Stati Uniti (sul *Database Medicaid*) si è posto il compito di portare un po' di chiarezza. Sono state valutate **3.6 milioni di gravidanze**, analizzando l'esposizione ai BB nel I trimestre. Come esito sono state considerate tutte le principali malformazioni congenite, le malformazioni cardiache, labio- o palato-schisi e malformazioni del SNC. La stratificazione del *propensity score* è stata usata per controllare potenziali fattori confondenti.

Considerando i dati combinati delle 2 coorti (3577 donne ipertese di cui 682, pari al 19.1%, trattate con BB nella coorte nordeuropea e 14900 donne ipertese di cui 1668, pari all'11.2%, trattate con BB nella coorte statunitense), dopo aggiustamento per fattori confondenti, inclusa l'ipertensione materna, **non si rileva un aumento delle malformazioni.**

Malformazione	Rischio relativo	IC 95%
Qualunque malformazione grave	1.07	0.89-1.30
Qualunque malformazione cardiaca	1.12	0.83-1.51
Labio- o palato-schisi	1.97	0.74-5.25
Malformazione del SNC	1.37	0.58-3.25

Limitazioni: l'analisi era limitata ai nati vivi, l'esposizione era basata sui farmaci erogati; le malformazioni di labio-palatoschisi e del SNC hanno avuto pochi casi.

Commento editoriale (3)

Ci sono poche ragioni per credere che l'uso quotidiano di un BB orale nel I trimestre di gravidanza aumenti il rischio di malformazioni congenite. In realtà, l'ipertensione cronica stessa, trattata o meno, è associata a probabilità leggermente più alte di malformazione cardiaca fetale. Lo studio di Bateman e coll (2) rinforza queste osservazioni. Queste ulteriori garanzie ci confortano, anche perché i BB non vengono usati solo come anti-ipertensivi, ma anche nella gestione, per esempio, della tireotossicosi e delle aritmie, ed esistono poche alternative sicure ed efficaci a questa classe di farmaci.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Tuttavia, **non tutti i BB sono uguali**. Il labetalolo per os ha un rapporto α/β di 1:3, con molta meno attività come β_1 e β_2 antagonista non selettivo. Ciò significa che, a differenza dei BB convenzionali, il labetalolo riduce le resistenze periferiche e la pressione arteriosa, ma ha scarso effetto sulla frequenza o sulla gittata cardiaca. Di conseguenza, il labetalolo per os abbassa la pressione arteriosa in modo più efficace rispetto ad altri BB e il dosaggio può essere fino a 400 mg x 3/die se necessario. Esso rimane perciò un anti-ipertensivo di prima linea in gravidanza, ma potrebbe non essere il BB ottimale per il controllo della frequenza cardiaca, come nel trattamento di tireotossicosi o aritmie cardiache, dove può essere preferibile il metoprololo.

Altri due richiami clinici emergono quando si considera l'uso continuativo di BB durante la gravidanza:

1. una gravidanza esposta a uno di questi farmaci è a maggior rischio di restrizione della crescita fetale intra-uterina, anche in assenza di ipertensione cronica materna. Crescita e benessere fetali dovrebbero quindi essere periodicamente valutati con ecografia a partire dal I trimestre;
2. le donne con ipertensione cronica, diabete mellito pre-gravidico e obesità sono a maggior rischio di pre-eclampsia e dovrebbero iniziare la terapia con aspirina (dose 80-160 mg/die).

Bisogna poi considerare che qualunque cosa possa confondere la relazione tra l'uso di un farmaco specifico in gravidanza e un effetto avverso peri-natale, la salute materna rimane la priorità, anche perché il benessere fetale dipende dal benessere materno e la malattia materna non trattata mette a repentaglio la salute del feto, e può abbreviare una gravidanza. Di conseguenza, **i BB dovrebbero essere utilizzati in gravidanza quando indicati per il trattamento di varie condizioni mediche materne e il labetalolo dovrebbe essere il trattamento di prima linea per l'ipertensione cronica.**

Bibliografia

1. Yakoob MY, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to β -blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension* [2013, 62: 375-81](#).
2. Bateman BT, et al. β blocker use in pregnancy and the risk for congenital malformations. An international cohort study. *Ann Intern Med* [2018, 169: 665-73](#).
3. Ray JG. To β or not to β very likely OK to β . *Ann Intern Med* [2018, 169: 718](#).