

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI

OMBRE

ABBAGLI



Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia,
Dpt Medicina Sperimentale, sez. Farmacologia "L. Donatelli",
Seconda Università di Napoli

Effetti di nebulololo in gravidanza: un case report

Maria Giuseppa Sullo

Napoli, 30 Aprile 2015

No medicinal product is entirely or absolutely safe for **all people**, in **all places**, at **all times**. We must always live with some measure of **uncertainty**

WHO, World Healthy Organization

Farmacovigilanza

La Farmacovigilanza è l'insieme delle attività volte a rilevare, valutare, conoscere e prevenire l'insorgenza di eventi avversi o di un qualsiasi altro problema correlato all'utilizzo di un farmaco durante l'intero ciclo di vita del farmaco stesso, dalla fase pre-marketing a quella post-marketing.

WHO, World Health Organization

LO SVILUPPO CLINICO DI UN FARMACO PRIMA DELLA SUA EVENTUALE INTRODUZIONE SUL MERCATO, PRESENTA UNA SERIE DI LIMITAZIONI INTRINSECHE CARATTERIZZATE DA:

- 1) BREVE DURATA DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA**
- 2) POPOLAZIONE SELEZIONATA**
- 3) INDICAZIONE RISTRETTA**
- 4) AMBIENTE DELLA SPERIMENTAZIONE**
- 5) NUMERO RISTRETTO DI PAZIENTI**

Metodologie della Farmacovigilanza

Approccio descrittivo	Segnalazione spontanea Segnalazione sp. organizzata Monitoraggio intensivo
Approccio analitico non sperimentale	Record linkage Studi caso-controllo Studi di coorte Studi caso-coorte Banche dati su morbilità/mortalità Meta-analysis
Approccio analitico sperimentale	Trials clinici randomizzati

La segnalazione spontanea

La segnalazione spontanea di ADR è la descrizione dell'occorrenza di eventi sfavorevoli fornita da un osservatore a seguito di un sospetto legame causale con l'assunzione di uno o più farmaci in uno specifico paziente.

Potenzialità: osservazione riferita all'intera popolazione ed a tutti i farmaci

Problemi:

- difficoltà nella quantificazione
- sottosegnalazione
- mancanza di gruppi di controllo
-

Reazione avversa da farmaco (ADR)

Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale.

Sono incluse tutte le reazioni avverse, anche quelle derivanti da:

- Uso conforme alle indicazioni contenute nell'AIC
- Errore terapeutico
- Abuso
- Misuso o uso improprio
- Uso off label (*non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio*)
- Sovradosaggio
- Esposizione professionale.

J Pharmacol Pharmacother. 2015 Jan-Mar; 6(1): 45–48.

PMCID: PMC4319251

doi: [10.4103/0976-500X.149148](https://doi.org/10.4103/0976-500X.149148)

Hypoglycemia, polycythemia and hyponatremia in a newborn exposed to nebivolol during pregnancy

[Maria Giuseppa Sullo](#), [Domenico Perri](#),¹ [Michelina Sibilio](#),¹ [Concetta Rafaniello](#), [Annamaria Fucile](#),² [Francesco Rossi](#), and [Annalisa Capuano](#)

CASE REPORT (1)

Neonato da parto spontaneo a termine, con peso alla nascita di 3040 gr e e Apgar di 6-9.

A circa 24 ore dopo la nascita, giunge presso l'UOC di pediatria e neonatologia dell'ospedale Moscati di Aversa per ipoglicemia persistente (glicemia = 30 mg / dL) e ittero (bilirubina totale = 12,5 mg / dL, indiretta bilirubina 11.75 mg / dL).

Dagli esami di laboratorio effettuati al momento del ricovero sono emerse, inoltre, la presenza di policitemia con HCT 63,7% e numero di globuli rossi pari a 6,23000 / mm³, modesta iponatriemia (132mEq / L) e modesta trombocitopenia (plt = 99.000 / mm³) con prolungamento del PT e PTT.

CASE REPORT (2)

Per la presenza di ittero e ipoglicemia, il neonato è stato immediatamente sottoposto a fototerapia e alla somministrazione endovenosa di soluzione glucosata al 10%. Sono stati praticati anche ecografia dell'addome, visita cardiologica, elettrocardiogramma, ecocardiogramma e una tomografia computerizzata dell'encefalo, tutti risultati tutti nella norma.

IL piccolo è stato dimesso in decima giornata, in buone condizione cliniche e con normalizzazione dei parametri clinici e laboratoristici alterati al momento del ricovero.

L'anamnesi materna non evidenzia anomalie durante la gestazione ma **solo l'assunzione durante gli ultimi 4 mesi di gravidanza fino al parto di nebivololo 5 mg /die per una tachicardia non meglio definita.**

Nebivololo

- Il nebivololo è un beta-bloccante di generazione con attività antagonista selettivo sui recettori β_1 .
- Ha proprietà vasodilatatori derivanti dalla stimolazione diretta del ossido nitrico sintasi (eNOS) a livello endoteliale .
- Il nebivololo è indicato nel trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca

Profilo di tollerabilità del Nebivololo

Il Nebivololo è un farmaco ben tollerato.

Dalla sorveglianza post-marketing è emersa la possibilità che il trattamento con nebivololo possa determinare la comparsa di alterazione della funzionalità epatica, edema polmonare acuto, insufficienza renale acuta, blocco atrioventricolare, broncospasmo, disfunzione erettile, ipersensibilità, infarto del miocardio, prurito, psoriasi, fenomeno di Raynaud, claudicatio intermittens, sonnolenza, sincope, e trombocitopenia.

La maggiore selettività del nebivololo verso i recettori α_1 gli conferisce una tollerabilità nei pazienti con asma e BPCO

Profilo di tollerabilità del Nebivololo

Controverso è il suo impiego in gravidanza.

Infatti il nebivololo appartiene ai farmaci di categoria C, in quanto non vi sono dati sufficienti a supporto di una particolare tossicità o sicurezza in gravidanza.

DISCUSSIONE (1)

Le conseguenze del trattamento con β -bloccanti durante la gravidanza sono dibattute .

Alcuni studi hanno evidenziato un'associazione tra la somministrazione di β -bloccanti durante la gestazione e l'insorgenza di basso peso alla nascita (SGA) e parto pretermine.

DISCUSSIONE (2)

Nel caso descritto, il piccolo paziente presentava ipoglicemia, policitemia e iponatriemia dopo essere stato esposto al nebivololo durante gli ultimi 4 mesi di gravidanza.

Ci sono numerose evidenze della possibile insorgenza di ipotensione, bradicardia e ipoglicemia in neonati da madri esposte a β -bloccanti durante la gravidanza.

E' noto che ipoglicemia è comune nei neonati e solitamente si verifica nelle prime 48 ore dopo la nascita.

L'ipoglicemia può essere transitoria o persistente. La forma transitoria potrebbe rappresentare un meccanismo metabolico di adattamento alla vita extrauterina.

Pertanto, nel nostro caso è ipotizzabile che l'esposizione al nebivololo ha reso più probabile l'insorgenza e la persistenza dell'ipoglicemia

DISCUSSIONE (3)

Non ci sono evidenza, invece, circa l'insorgenza di iponatriemia o policitemia conseguenti all'esposizione al nebivololo.

Nel caso descritto, la policitemia potrebbe essere il risultato di insufficienza placentare indotta dal nebivololo.

È stato ipotizzato, infatti, che i -bloccanti senza attività simpaticomimetica intrinseca possono causare una vasocostrizione selettiva dei vasi placentari con conseguente insufficienza placentare che può, quindi, determinare una ipossia fetale acuta o cronica con asfissia alla nascita, ipotermia, ipoglicemia neonatale, policitemia e coagulopatia.

L'iponatriemia potrebbe essere, invece, la conseguenza di un aumento della viscosità del sangue conseguente alla policitemia.

CONCLUSIONI

- Il profilo di sicurezza dei farmaci beta-bloccanti (-bloccanti) utilizzati in gravidanza è ancora poco chiaro e controverso .
- Non sono presenti di studi sulla tollerabilità e la sicurezza di nebivololo utilizzato durante la gravidanza. Tuttavia, sembra che il profilo di rischio derivato dall'esposizione al nebivololo durante la gestazione potrebbe essere simili a quello di altri -bloccanti.
- Sono necessari studi ad hoc finalizzati alla valutazione del profilo di tollerabilità di questa classe di farmaci quando usati in gravidanza, al fine di ridurre i rischi sia per nascituro che per le gestanti.
- La farmacovigilanza post-marketing rappresenta un elemento chiave per monitorare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci in commercio soprattutto quando impiegati in condizioni particolari, come la gravidanza.