Gruppo ATC B, sangue ed organi emopoietici: le sostanze del manuale

Scheda di gruppo di farmaciegravidanza.org, archivio del manuale «Farmaci e gravidanza». Riepilogo delle voci valutate nella versione a stampa e di ciò che è cambiato dopo il 2004.

Il gruppo B è l'unico dei dodici trattati dal manuale per cui la revisione successiva al volume non ha prodotto alcuna scheda rivista. Non è una pagina lasciata a metà: su nessuna delle sostanze considerate erano comparsi, dopo il maggio 2004, studi tali da richiedere una revisione. Questa scheda riepiloga che cosa il manuale valuta in questo gruppo, con quali conclusioni, e indica i punti su cui vent'anni di pratica clinica hanno spostato il riferimento.

Gruppo	B, sangue ed organi emopoietici
Quante voci	Venticinque sostanze distribuite su quattro sottogruppi: antitrombotici, antiemorragici, antianemici, enzimi
Scheda a stampa	Fascicolo del gruppo B della versione a stampa, dove le valutazioni sono raccolte per classe e non per singolo prodotto
Revisione dopo il 2004	Nessuna scheda rivista: il riferimento resta il testo del volume
Il nucleo del gruppo	Gli antitrombotici, cioè antagonisti della vitamina K, eparine e antiaggreganti piastrinici: terapie che precedono il concepimento invece di nascere da un sintomo

In questa pagina

01 · Che cosa contiene il gruppo B
02 · Antagonisti della vitamina K: i numeri del manuale
03 · Eparine: la placenta non le lascia passare
04 · Antiaggreganti piastrinici
05 · Antiemorragici, antianemici ed enzimi
06 · Che cosa è cambiato dopo il 2004
07 · Dove questo gruppo incontra altre domande
08 · Come si legge una scheda di questo gruppo
09 · Fonti e verifica

01 Che cosa contiene il gruppo B

Le voci del gruppo sono venticinque e si distribuiscono su quattro sottogruppi. Il primo, B01A, è quello che genera quasi tutte le domande.

B01AA, antagonisti della vitamina K	Warfarina (B01AA03), acenocumarolo (B01AA07)
B01AB, eparinici	Eparina (B01AB01), dalteparina (B01AB04), enoxaparina (B01AB05), nadroparina (B01AB06), parnaparina (B01AB07), reviparina (B01AB08), sulodexide (B01AB11), eparan solfato
B01AC, antiaggreganti	Cloricromene (B01AC02), picotamide (B01AC03), clopidogrel (B01AC04), ticlopidina (B01AC05), dipiridamolo (B01AC07), indobufene (B01AC10), triflusal (B01AC18), sulfinpirazone (B01AC49)
B02, antiemorragici	Acido aminocaproico (B02AA01), acido tranexamico (B02AA02), fitomenadione e vitamina K (B02BA), carbazocromo (B02BX02)
B03, antianemici	Preparati a base di ferro, acido folico e vitamina B12
B06AA, enzimi	Bromelaina, promelasi, serrapeptidasi

Una precisazione sul perimetro. Le avvertenze del manuale dichiarano fuori ambito la vitamina K e gli altri emostatici, i farmaci antianemici e i succedanei del sangue. Nella scheda a stampa quelle voci compaiono comunque, ma con una conclusione costante: per esse non sono disponibili dati di qualità sufficiente a formulare un giudizio. È una presenza formale, non una valutazione.

02 Antagonisti della vitamina K: i numeri del manuale

Su warfarina e acenocumarolo il manuale non si limita a una conclusione qualitativa: riporta le percentuali di una metanalisi del 2000 che confronta i tre modi di gestire l'anticoagulazione in gravidanza nelle portatrici di protesi valvolare. Sono i numeri su cui la scheda a stampa fonda il proprio giudizio, e vale la pena leggerli accostati.

Anticoagulanti orali per tutta la gravidanza	Aborto spontaneo 24,7 per cento (IC 18,5-29,6); difetti congeniti 6,4 per cento (IC 4,6-8,9); morti fetali 33,6 per cento (IC 25,4-40,1)
Eparina nel primo trimestre, poi anticoagulanti orali	Aborto spontaneo 24,8 per cento (IC 13,6-41,8); difetti congeniti 3,4 per cento (IC 1,4-7,7); morti fetali 26,5 per cento (IC 16,7-42,5)

Eparina per tutta la gravidanza	Aborto spontaneo 23,8 per cento (IC 9,2-47,4); difetti congeniti nessuno osservato (IC 0-19,5); morti fetali 42,9 per cento (IC 22,7-65,5)
Nessun trattamento anticoagulante	Aborto spontaneo 9,8 per cento (IC 5,1-17,7); difetti congeniti 3,3 per cento (IC 0,9-9,9); morti fetali 19,6 per cento (IC 12,7-28,9)

La lettura che il manuale ne trae è che l'embriopatia da warfarina è un fatto accertato e legato all'esposizione nel primo trimestre, e che il passaggio all'eparina in quella finestra riduce i difetti congeniti. I numeri della quarta riga, però, vanno guardati per intero: senza anticoagulazione i difetti congeniti scendono, ma restano le morti fetali e, soprattutto, resta il rischio trombotico materno che quelle donne correvano e che la tabella non misura.

> **Come si usano questi numeri.**
> Nessuna di queste percentuali risponde alla domanda di una singola donna. Dipendono dal tipo di protesi, dalla dose, dall'INR raggiunto e dalla settimana in cui l'esposizione è avvenuta. Sono il punto di partenza di una conversazione con il cardiologo e l'ostetrico, non la sua conclusione.

03 Eparine: la placenta non le lascia passare

La frase che apre la voce dell'eparina nel manuale è anche la ragione per cui questa classe ha preso il posto degli anticoagulanti orali in gravidanza: la molecola non attraversa la placenta. Il feto non è esposto, e il problema si sposta interamente sul versante materno.

Lì il manuale segnala l'effetto che conta nei trattamenti lunghi: l'eparina somministrata per più mesi può determinare osteoporosi materna. È un rilievo che il tempo non ha smentito e che tiene in piedi il controllo periodico quando la terapia copre l'intera gravidanza.

Le eparine a basso peso molecolare del gruppo, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, parnaparina e reviparina, condividono la caratteristica di non attraversare la placenta. Il sulodexide è collocato nella stessa classe ma ha un profilo diverso, antipiastrinico e fibrinolitico, e nella scheda a stampa l'uso in gravidanza risulta sconsigliato.

04 Antiaggreganti piastrinici

La sottoclasse B01AC raccoglie otto sostanze che il manuale valuta insieme, perché nessuna di esse ha una casistica propria sufficiente. La conclusione comune alle classi B01AC e B01AX è che per queste sostanze i dati non consentono di formulare un giudizio di rischio, e che la scelta in gravidanza va quindi motivata dalla condizione

materna.

Due voci hanno una storia a parte. Il cloricromene è un derivato cumarinico, e per l'uso in gravidanza la scheda rimanda alla warfarina. Il clopidogrel e la ticlopidina appartengono invece a una generazione entrata in commercio dopo la chiusura della maggior parte delle casistiche del manuale, e la loro valutazione resta il punto più datato dell'intero gruppo.

05 Antiemorragici, antianemici ed enzimi

Dell'acido tranexamico e dell'acido aminocaproico il manuale riporta la formula di cautela usata per le sostanze senza dati: l'uso in gravidanza accertata o presunta è sconsigliato. La stessa conclusione vale per il carbazocromo. Per il fitomenadione, cioè la vitamina K, la scheda registra l'assenza di dati nelle banche dati consultate.

Gli enzimi proteolitici della sottoclasse B06AA, bromelaina, promelasi e serrapeptidasi, chiudono il gruppo con la medesima conclusione: non sono disponibili informazioni sufficienti a esprimere un giudizio sul rischio riproduttivo.

06 Che cosa è cambiato dopo il 2004

L'assenza di revisioni non va letta come un silenzio della letteratura successiva, ma come il limite del progetto: la revisione non è arrivata a questo gruppo. Per gli antitrombotici la differenza pesa più che altrove, perché nell'intervallo trascorso le opzioni disponibili sono cambiate. Tre spostamenti riguardano chiunque legga oggi la scheda a stampa.

- **Sono arrivati gli anticoagulanti orali diretti.** Dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban occupano sottoclassi ATC che nel manuale non esistono, perché sono state create dopo. Non compaiono quindi in nessuna scheda del gruppo, e l'esperienza sul loro uso in gravidanza resta limitata: il riferimento terapeutico in questa situazione rimane l'eparina.
- **Le eparine a basso peso molecolare hanno sostituito l'eparina non frazionata.** La sostanza di riferimento del gruppo non è più quella che il manuale descrive per prima, e la gestione pratica, dalla somministrazione sottocutanea al monitoraggio, è cambiata di conseguenza.
- **L'aspirina a basse dosi ha un'indicazione preventiva che nel 2004 non era consolidata.** Nelle donne a rischio di disturbi ipertensivi della gravidanza la profilassi con aspirina a basso dosaggio è oggi raccomandata dalle linee guida italiane, con beneficio massimo quando viene iniziata prima della sedicesima settimana.

07 Dove questo gruppo incontra altre domande

Una parte delle richieste che arrivano su questo gruppo non nasce dalla gravidanza. Il sildenafil, che il pubblico conosce per un'altra indicazione, è autorizzato in Europa anche come trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare: una condizione in cui l'anticoagulazione fa parte della terapia di fondo e in cui la gravidanza comporta un rischio materno elevato. È il punto in cui il gruppo B e il gruppo G si toccano davvero.

Il secondo punto di contatto è più quotidiano. L'epistassi figura fra gli effetti indesiderati comuni del sildenafil, e chi assume un anticoagulante o un antiaggregante ha un motivo in più per segnalarlo al medico prima che dopo. Le dosi autorizzate, le controindicazioni assolute e il percorso della prescrizione stanno nella scheda sul sildenafil e, per l'altra molecola della stessa classe, nella scheda sul tadalafil di questo sito.

Vale infine per tutto il gruppo B una regola che non dipende dalla sostanza: eparine, anticoagulanti orali e antiaggreganti sono medicinali con obbligo di prescrizione, e in Italia la vendita a distanza riguarda soltanto i medicinali che la prescrizione non la richiedono. Un sito che offre siringhe di eparina o compresse di clopidogrel senza ricetta sta operando fuori dalle regole, qualunque aspetto abbia la sua vetrina.

08 Come si legge una scheda di questo gruppo

Le valutazioni della versione a stampa sono organizzate per classe: la conclusione che chiude ogni sottoclasse vale per tutte le sostanze che la compongono, e la voce della singola molecola aggiunge soltanto ciò che le è proprio. Leggere la voce senza la conclusione di classe è il modo più comune di ricavarne un'indicazione sbagliata.

La seconda regola riguarda la data. Per questo gruppo il testo è fermo al maggio 2004 e va usato come impostazione del problema, non come fotografia dello stato attuale delle terapie.

09 Fonti e verifica

- Manuale «Farmaci e gravidanza», fascicolo del gruppo B della versione a stampa: elenco delle sostanze, percentuali riportate per gli anticoagulanti orali e conclusioni di classe.
- Chan e altri, metanalisi sull'anticoagulazione in gravidanza nelle portatrici di protesi valvolare, 2000: è la fonte delle percentuali riportate dal manuale.
- Linee guida italiane sui disturbi ipertensivi della gravidanza per la profilassi con aspirina a basse dosi.
- Riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali del gruppo autorizzati in Italia.

Altri documenti su farmaciegravidanza.org

Gruppo ATC B	Aggiornamenti, gruppo B: sangue ed organi emopoietici
Sildenafil, G04BE03	Il sildenafil in farmacia: dosaggi, equivalente e ricetta elettronica
Tadalafil, G04BE08	Il tadalafil in Italia: dosi, prezzi e come si acquista
Schede delle sostanze	Indice delle schede del manuale

Chi pubblica questa scheda. La redazione di farmaciegravidanza.org, archivio del manuale «Farmaci e gravidanza» curato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e dal Ministero della Salute con il coordinamento scientifico dell'ICBD di Roma. Le percentuali e le conclusioni di classe sono riprese dalla versione a stampa del manuale. Questa scheda non sostituisce il parere del medico e non costituisce indicazione alla prescrizione.