

## Clomipramina – N06AA04

Psicoanalitico, antidepressivo. Analogo della imipramina. Inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina rilasciate nello spazio sinaptico. Brevettata nel 1959.

### Segnalazioni di casi

- Ben Muza e Smith (1979): un nato sano esposto per tutta la gravidanza, che presentava ipotermia e irritabilità da 12 ore dopo la nascita a 4 giorni dopo.
- Ostergaard e Pedersen (1982): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza, che presentavano letargia, cianosi, ipotermia e irritabilità per circa una settimana.
- Schimmel et al (1991): 4 nati sani esposti nel 1° trimestre.
- Yaris et al (2004): 1 nato sano seguito fino a 4 mesi di età esposto in gravidanza a vari farmaci (vedi tabella).

farmaco	Dosaggio mg/die	Periodo Esposizione in settimane
Mirtazapina	30	1-5
Tioridazina	300	1-5
Diazepam	10	4-5
Idrossizina	12.5	4-7
<b>Clomipramina</b>	150	6-7
Risperidone	4	6-7
Fluvoxamina	100	8-21
Alprazolam	0.5	8-21
Quetiapina	600	8-37
Carbamazepina	600	8-21
Biperidene	2	8-21
Aloperidolo	10	31-36
Ampicillina+sulbactam	1500	31-32
Enoxaparina	40	31-32
oxerutina	1500	31-37

### Studi di coorte prospettici senza controlli

- McElhatton et al (1996), ENTIS - 11 TIS europei (2 in Italia): gli autori hanno valutato l'incidenza di difetti congeniti tra 502 nati di 689 gravidanze che avevano contattato i servizi di teratologia clinica per una consulenza al momento dell'esposizione. I risultati (vedi tabella) non indicano alcun incremento di difetti congeniti confrontata con l'incidenza usualmente osservata nelle popolazioni di riferimento. Tra i 14 difetti osservati non difetti simili e nessun caso di ipo-agenesia degli arti.

Gruppi	Esposizioni (n)	Nati esposti	Difetti congeniti	Incidenza (IC 95%)
Triciclici	Amitriptilina 89, <b>Clomipramina</b> 88, Imipramina 27, Doxepina 8, Dotiepina 7, Trimipramina 9, Dosulepina 6, Nortriptilina 4, Desipramina 2.	201	7	3.5 % (0.9%-6.0%)
Non triciclici	Maprotilina 77, Fluoxetina 67, Fluvoxamina 50, Mianserina 37, Amineptina 25, Viloxazina 17, Tianeptine 14, Medifoxamina 11, Paroxetina 3.	262	7	2.7 % (0.7%-4.6%)
Politerapie antidepressive		39	0	0

### Studi caso controllo specifici annidati nella coorte di tutti i nati

- Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi: 5.015 nati con *difetti cardiovascolari* tra cui 15 esposti a clomipramina, 577.730 nati in totale come controlli tra cui 838 esposti. AOR di cardiopatia per esposizione nel 1° trimestre = 2.0 (IC 95%: 1.2-3.4). Associazione da testare in altri studi, non spiegabile con i noti bias, se non con quello da confronti multipli.

**Scheda tecnica:** " In corso di terapia informare il proprio medico nel caso si accerti una gravidanza; occorre consultarlo altresì qualora si desideri pianificare una gravidanza...nessuna evidenza di cancerogenesi e teratogenesi nell'animale".

**Conclusioni:** Considerati gli ampi studi disponibili, per alcuni principi attivi appartenenti a questa classe terapeutica (inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione) e l'analogia farmacologica tra di essi, non esiste alcuna evidenza di una associazione tra i vari antidepressivi triciclici e aumento del rischio riproduttivo di base. Utile rivalutare in futuro l'ipotesi di associazione con cardiopatie congenite individuata nello studio svedese. L'uso prolungato e/o in prossimità del parto degli antidepressivi triciclici può determinare crisi di astinenza neonatale (irritabilità, tachicardia, tachipnea, ipertono, convulsioni).

## **Bibliografia**

- Ben Muze A, Smith CS. Neonatal effects of maternal clomipramine therapy. Arch Dis Child 1979;54:405.
- Kallen B, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reproductive Toxicology 2003;17:255-261.
- Mc Elhatton PR, Garbis HM, Elefant E et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Reprod Toxicol 1996;10:285-294.
- Ostergaard GZ, Pedersen SE. Neonatal effects of maternal clomipramine treatment. Pediatrics 1982;69:233-234.
- Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y et al. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. Clin Toxicol 1991;29:479-484.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Use of polypharmacotherapy in pregnancy: a prospective outcome in a case. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004; 28:603-605.

Aggiornamento  
24-gennaio-2005  
Yaris et al (2004)  
McElhatton et al (1996)