

Amitriptilina – N06AA09

Psicoanalitico, antidepressivo. Inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello presinaptico. Brevettata nel 1958.

Segnalazioni di casi

- McBride (1972): 2 nati con ipo-aplasia degli arti esposti ad amitriptilina ed 1 con amelia bilaterale esposto ad imipramina. L'esposizione era stata riferita dalle madri e non fu possibile all'ADEC (la commissione australiana per la farmacovigilanza) che riesaminò la segnalazione acquisire una documentazione specifica circa la prescrizione dei farmaci. Questa segnalazione, pubblicata da uno degli scopritori della teratogenicità della talidomide, sollevò una gran di numero di valutazioni. Morrow (1972) presidente dell'ADEC, dopo aver analizzato i dati forniti dalle ditte produttrici, dall'OMS, dalla Nuova Zelanda, dal Canada, dalla Germania, dalla Danimarca, dalla Svezia, dalla Finlandia, dall'Inghilterra e dall'Irlanda, affermò che i dati disponibili non provavano l'associazione tra difetti degli arti e assunzione in gravidanza di amitriptilina.
- Yaris et al (2004): 1 nato sano seguito fino a 4 mesi di età esposto nelle prime 7 settimane di gestazione a vari farmaci (gliclazide, acarbose, atorvastatina, spironolattone, idroclorotiazide, carbamazepina, tioridazina, amitriptilina, clordiazepossido, rosiglitazone, pipenzolato).

Studi caso controllo aspecifici

- Bracken et al (1981): casi: 1.370 nati con difetti congeniti tra cui 3 esposti ad amitriptilina nel 1° trimestre (non indicati quali) vs 3.001 controlli tra cui nessun esposto. Associazione formalmente statisticamente significativa (OR non calcolabile, $p=0.03$), basata solo su 3 casi (possibili bias: da confronti multipli, da analisi per sottogruppi).

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Crombie et al (1972): 19 nati sani esposti nel 1° trimestre.
- Kuenssberg e Knox (1972): 31 nati sani esposti alla amitriptilina nel 1° trimestre.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 467 esposti ad amitriptilina, 25 malformazioni maggiori, 20 attesi; RR = 1.3 (IC 95%:0.8-1.8).

Studi di coorte prospettivi 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, Clomipramina 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 di coorte prospettivi con controlli interni

- Heinonen et al (1977), CPP: 86 esposti nelle prime 16 settimane, 3 nati con difetti congeniti: ARR = 0.8 (IC 95%:0.3-2.3).

Effetti feto-neonatali: l'uso prolungato e/o in prossimità del parto degli antidepressivi triciclici può determinare astinenza neonatale (irritabilità, tachicardia, tachipnea, ipertono, convulsioni) (Webster 1973, Eggermont 1973, Ben Muze et al 1979, Ostergaard et al 1982, Shrand 1982, Cowe et al 1982, Maxwell et al 1989, Singh et al 1990, Boringa et al 1992,

Bromiker et al 1994, Bloem et al 1999). Non differenze nel QI tra esposti ad antidepressivi triciclici, SSRI e controlli (Nulman et al 1997 e 2002).

Scheda tecnica: " Non essendo disponibili, a tutt'oggi, dati sufficienti relativi all'impiego degli antidepressivi triciclici nelle donne in stato di gravidanza, amitriptilina andrà utilizzata solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto".

Conclusioni: Considerati gli ampi studi disponibili, non esiste alcuna evidenza di una associazione tra uso di amitriptilina in gravidanza e aumento del rischio riproduttivo di base. Utile rivalutare in futuro l'ipotesi di associazione amitriptilina – cardiopatie congenite individuata nello studio svedese. L'uso prolungato e/o in prossimità del parto degli antidepressivi triciclici può determinare crisi di astinenza neonatale.

Bibliografia

- Ben Muze A, Smith CS. Neonatal effects of maternal clomipramine therapy. Arch Dis Child 1979;54:405.
- Bloem BR, Lammers GJ, Roofthoof DW, et al. Clomipramine withdrawal in newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1999;81:77.
- Boringa JB, De Jong GM, Touw DJ. Neonatal withdrawal symptoms following the use of clomipramine during pregnancy. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136:1473-1475.
- Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. Obstet Gynecol 1981;58:336-344.
- Bromiker R, Kaplan M. Apparent intrauterine fetal withdrawal from clomipramine hydrochloride. JAMA 1994;272:1722-1723.
- Cowe L, Lloyd DJ, Dawling S. Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. Br Med J 1982;284:1837-1838.
- Crombie DL, Pinsent R, Fleming D. Imipramine in pregnancy. Br Med J 1972;1:745
- Eggermont E. Withdrawal symptoms in neonate associated with maternal imipramine therapy. Lancet 1973;2:680.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group, Inc; Littleton, Mass. 1977.
- Kuenssberg EV, Knox JDE. Imipramine in pregnancy. Br Med J 1972;2:292.
- Maxwell DJ, Crawford DC, Curry PVM et al. Fetal tachyarrhythmia and maternal antidepressant treatment. Br Med J 1989; 298:190.
- Mc Bride WG. Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride. Med J Aust 1972;1:492.
- 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.
- Morrow AW. Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride. Med J Aust 1972;1:658-659.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry 2002;159:1889-1895.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. N Engl J Med 1997;336:258-262.
- Ostergaard GZ, Pedersen SE. Neonatal effects of maternal clomipramine treatment. Pediatrics 1982;69:233-234.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Shrand H. Agoraphobia and imipramine withdrawal? Pediatrics 1982;70:825.
- Singh S, Gulati S, Narang A, Bhakoo ON. Non-narcotic withdrawal syndrome in a neonate due to maternal clomipramine therapy. J Paediatr Child Health 1990;26:110.
- Webster PA. Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal antidepressant therapy. Lancet 1973;2:318-319.
- 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
04-febbraio-2005
Yaris et al (2004)
McElhatton et al (1996)