

Gli inibitori della ricaptazione della serotonina in gravidanza e allattamento

Jorgos Eleftheriou, Centro antiveleni di Bergamo, AO Ospedali riuniti di Bergamo

Depressione in gravidanza

Circa il 10% delle donne in gravidanza ha una depressione maggiore o più in generale una sindrome depressiva.¹ Tale condizione si associa a un rischio aumentato di aborto spontaneo e, in caso di gravidanza che procede, di ritardo nella crescita intrauterina del feto, di basso peso alla nascita (<2.500 g), di bimbi piccoli per l'età gestazionale (<10° percentile) e di basso punteggio di Apgar alla nascita.² I dati sinora disponibili non consentono in realtà di stabilire una relazione di tipo causa-effetto tra depressione e questi esiti, anche se vengono chiamati in causa da osservazioni condotte nel modello animale il possibile aumento del cortisolo e delle catecolamine, osservato nelle condizioni di stress, con incremento delle resistenze vascolari uterine e conseguente riduzione del flusso placentare e iposviluppo del feto,³ oppure l'aumentato rilascio ormonale da ipotalamo, ipofisi e placenta e parto pre termine.⁴

Oltre agli effetti dei farmaci sul feto occorre però valutare anche le conseguenze di una depressione non trattata adeguatamente. Uno studio pubblicato nel 2006 ha confrontato il rischio di ricaduta di depressione maggiore in gravidanza fra due gruppi di donne depresse (in totale 201 pazienti), le une che hanno proseguito la terapia durante la gestazione, le altre che l'hanno interrotta: l'interruzione della terapia aumentava significativamente il rischio di ricomparsa si ricaduta di depressione maggiore (hazard ratio 5, limiti di confidenza al 95% da 2,8 a 9,1).⁵

Altri studi hanno rilevato alterazioni comportamentali della donna gravida depressa non curata che possono condurre a malnutrizione, ridotta frequenza di assunzione dell'acido folico come prevenzione per i difetti del tubo neurale, aumentata tendenza al consumo di alcol e fumo di sigarette e maggior rischio di suicidio.^{6,7} Infine, è stato dimostrato che la depressione post partum è più frequente nelle donne che erano depresse e non in terapia farmacologica durante la gravidanza.⁸

In sintesi, specie per le forme di depressione più gravi, sembra importante proseguire la terapia antidepressiva in gravidanza, scegliendo ovviamente quella che comporta meno rischi per il feto.

In genere, i farmaci stabilizzatori dell'umore come il litio, la carbamazepina e l'acido valproico, sono considerati pericolosi perché possono aumentare il rischio di malformazioni, anche se negli ultimi anni si sta rivalutando la sicurezza di questi farmaci sulla base di nuovi dati epidemiologici. Sono in genere considerati più sicuri invece gli antidepressivi triciclici,⁹ gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)¹⁰ e gli antidepressivi atipici come la venlafaxina, la mianserina, la mirtazapina e il trazodone.¹¹

Farmaci antidepressivi e gravidanza

Due recenti metanalisi hanno valutato il rischio di aborto legato all'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina: il rischio di aborto spontaneo è significativamente aumentato.^{12,13} Gli stessi autori però concludono che tale aumento potrebbe essere dovuto sia alla malattia di base, la depressione, sia alla concomitante terapia con altri farmaci psicotropi.

Per quanto riguarda il rischio teratogeno, fino a pochi anni fa, gli studi riportati in letteratura sulla sicurezza degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in gravidanza erano

tranquillizzanti. In particolare non era emerso alcun incremento significativo di rischio di malformazioni negli studi prospettici controllati condotti con paroxetina, sertralina, fluvoxamina e fluoxetina,¹⁴⁻¹⁷ così come in studi prospettici non controllati sugli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in generale¹⁸ e studi retrospettivi specifici per la fluoxetina¹⁹. A sostegno dell'assenza di rischio di malformazioni congenite indotte dagli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina concludevano anche alcune metanalisi e review.^{7,20-22}

Uno studio prospettico e controllato ha rilevato però un aumento di malformazioni minori con l'uso di fluoxetina in gravidanza.²³ E studi prospettici controllati più recenti sugli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in generale hanno mostrato un certo rischio di malformazioni minori (vedi box).^{10,24}

Negli ultimi due anni sono comparse però segnalazioni di malformazioni maggiori legate all'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Malformazioni

Per difetto congenito o *malformazione maggiore* si intende qualsiasi anomalia, strutturale e/o anatomica che condiziona lo stato di salute psicofisico del paziente e che richiede trattamento medico e/o chirurgico e/o particolare attenzione psicosociale; *malformazione minore* si intende l'alterazione strutturale e/o anatomica che non condiziona lo stato di salute del paziente e ha soltanto una conseguenza estetica di scarsa rilevanza psicosociale.

In particolare, nel corso del 2005 sono comparse in letteratura segnalazioni sul rischio di malformazioni cardiovascolari²⁵ e di onfalocele²⁶ correlati all'esposizione a paroxetina nel primo trimestre di gravidanza, in seguito alle quali anche l'Agenzia italiana del farmaco ha preso posizione, dapprima (11 novembre 2005) segnalando i risultati di uno studio epidemiologico retrospettivo condotto dall'azienda produttrice "sulle malformazioni congenite maggiori nei bambini nati da donne che assumevano antidepressivi durante il primo trimestre di gravidanza. I risultati preliminari suggeriscono un possibile aumento del rischio di anomalie alla nascita, più comuni di natura cardiovascolare (difetti settali ventricolari)". Quindi, nel febbraio 2006, un altro comunicato dell'AIFA ha specificato che "i dati indicano che il rischio di partorire un neonato con un difetto cardiovascolare, a seguito dell'esposizione materna alla paroxetina, sia inferiore al 2/100, a fronte del rischio atteso, pari a circa 1/100 per tali difetti nella popolazione generale. I dati disponibili non indicano un aumento del rischio complessivo di malformazioni congenite". Per cui "la paroxetina deve essere somministrata in gravidanza solo quando strettamente indicato... e occorre valutare l'opzione di trattamenti alternativi in donne in gravidanza o che stiano pianificando una gravidanza".²⁷

In un ampio studio pubblicato nel 2007 è emersa una correlazione statisticamente significativa tra l'esposizione ad alcuni inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina durante la gravidanza e la comparsa di craniosinostosi (fluoxetina), onfalocele, difetti con ostacolo al deflusso del ventricolo destro e gastroschisi (paroxetina) e anencefalia (sertralina).²⁸ Sempre nel 2007 un altro studio di ampie dimensioni non ha mostrato invece una relazione tra l'esposizione agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina nel primo trimestre di gravidanza e l'insorgenza di craniosinostosi, difetti cardiaci e onfalocele.²⁹

Una metanalisi pubblicata nel 2007, infine, sull'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in gravidanza, che ha valutato 15 studi, ha concluso che mentre il rischio di malformazioni dopo esposizione a fluoxetina, venlafaxina, citalopram e sertralina non è aumentato, l'uso di paroxetina in gravidanza non è prudente.³⁰ A sostegno di tale pubblicazione, anche altri autori hanno verificato un rischio di malformazioni cardiache significativamente incrementato dopo esposizione alla paroxetina nel primo trimestre della gravidanza e per dosi superiori a 25 mg die.³¹

A parte la possibilità di malformazioni, l'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina dopo la ventesima settimana di gravidanza è stato di recente associato a un aumentato rischio di ipertensione polmonare neonatale persistente, con una prevalenza del 6-12% rispetto all'1-2% della popolazione di controllo.³² Mancano al momento ulteriori studi per la conferma di tale rischio.

Merita infine di essere ricordata la possibilità di comparsa nel neonato di una sindrome da astinenza, che può manifestarsi qualora la donna abbia fatto uso cronico, durante il terzo trimestre di gravidanza e soprattutto durante le ultime settimane, di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

La sindrome da astinenza neonatale si manifesta con irritabilità, ipotonia o ipertonìa, sonnolenza, problemi di suzione, ipoglicemia fino al distress respiratorio.³³ Questi sintomi normalmente si manifestano entro i primi giorni di vita e di solito scompaiono spontaneamente dai 5 giorni alle 6 settimane; a volte volte la gravità è tale da richiedere il trattamento

farmacologico secondo i protocolli usati (per esempio clorpromazina). La frequenza di tale complicanza è variabile e si attesta tra il 10-30% dei neonati da madri in terapia.³⁴

Sulla base di tutti i dati riportati, appare chiaro che il rapporto rischio-beneficio del trattamento farmacologico antidepressivo in gravidanza deve essere attentamente valutato e confrontato con i rischi connessi alla depressione non trattata. Il medico curante o lo psichiatra devono valutare da una parte la possibilità di malformazioni e l'eventuale tossicità neonatale o la sindrome da astinenza neonatale; dall'altra devono soppesare le gravi conseguenze che può avere la patologia depressiva non trattata.

In sintesi quando è necessario effettuare la terapia farmacologica si deve:

- utilizzare il farmaco alla dose minima efficace e per il periodo di tempo più breve possibile
- sospendere, se possibile, la terapia nelle ultime settimane di gravidanza per ridurre il rischio di sindrome da astinenza.

Il farmaco di prima scelta è la fluoxetina, di cui sono disponibili studi a lungo termine sugli effetti sullo sviluppo neurologico e comportamentale. Va evitato l'impiego della paroxetina.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e depressione post partum

Le prove sull'efficacia degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in corso di depressione post partum sono limitate e provengono da studi di dimensioni ridotte. Uno studio randomizzato condotto su 87 donne ha trovato che la fluoxetina più il *counseling* cognitivo-comportamentale riducono in modo significativo i sintomi da depressione post partum a 4 e 12 settimane rispetto al trattamento con placebo più *counseling* cognitivo-comportamentale.³⁵ Un altro studio randomizzato di dimensioni più piccole condotto su 35 donne non ha rilevato differenze significative negli esiti tra paroxetina più terapia cognitivo-comportamentale e sola paroxetina.³⁶ Entrambi gli studi avevano diversi difetti metodologici e non consentono di trarre conclusioni definitive sull'utilità degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in corso di depressione post partum.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e allattamento

I farmaci in genere possono passare nel latte materno per diffusione passiva e la loro concentrazione nel latte varia secondo le concentrazioni plasmatiche del farmaco. Per questo motivo, indipendentemente dal tipo di farmaco è bene assumere l'eventuale terapia immediatamente dopo l'ultima poppata.

La valutazione riguardo alla compatibilità dell'assunzione di un farmaco durante l'allattamento si basa sia sulle variabilità farmacocinetiche e farmacodinamiche della molecola stessa sia sui dati epidemiologici pubblicati in letteratura.

I parametri fondamentali per tale valutazione sono:

- il rapporto latte/plasma;
- la dose relativa;
- l'emivita del principio attivo.

Rapporto latte/plasma: è il rapporto tra la concentrazione del farmaco nel latte e la concentrazione nel plasma materno. Definisce l'entità del passaggio del farmaco dal sistema circolatorio della madre al latte: se il rapporto fra la concentrazione del farmaco nel latte e la sua concentrazione nel plasma materno è superiore a 1 significa che il farmaco tende ad accumularsi nel latte.

Dose assunta dal lattante: è la quantità di farmaco che il lattante introduce attraverso il latte materno e può essere espressa come:

Dose assoluta: è la quantità di farmaco assunta che si ottiene moltiplicando la concentrazione di farmaco nel latte per la quantità di latte assunta dal neonato in un giorno.

Dose relativa materna: è il rapporto tra la dose assoluta assunta dal neonato e la dose pro kg assunta dalla madre. Se nel latte materno passa meno del 10% della dose relativa, allora il farmaco è considerato compatibile con l'allattamento.

Emivita: si considera che dopo un periodo di tempo pari a 5 emivite del farmaco, esso è totalmente eliminato dall'organismo. Si intuisce facilmente che più lunga è l'emivita della molecola in questione, più tempo è necessario per ridurre le concentrazioni del farmaco nell'organismo.

Per quanto riguarda gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina si possono fondare le scelte di consigliare o meno la terapia durante l'allattamento sulla base dei seguenti dati. Per ogni molecola vengono forniti i dati più importanti, spetta poi al medico decidere caso per caso come comportarsi.

Fluoxetina

La fluoxetina e il suo maggior metabolita, norfluoxetina hanno una lunga emivita (circa 4 giorni per la fluoxetina e 7 giorni per la norfluoxetina) e possono accumularsi nel latte; hanno inoltre un rapporto latte/plasma >1 (range 0,1-6,1) e la dose relativa a cui è esposto il lattante è compresa fra lo 0,8 e il 16,3% della dose assunta dalla madre. Sono stati pubblicati in totale 80 casi di lattanti le cui madri assumevano durante l'allattamento fluoxetina: nella maggior parte dei casi i neonati non avevano sintomi particolari. Nonostante ciò, il numero dei bambini sintomatici (irritabilità transitoria, coliche, disturbi del sonno, ipotonia) era superiore rispetto agli altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.³⁷

Citalopram

Il citalopram ha un rapporto latte/plasma >1 e ha un'emivita di circa 35 ore. La dose relativa a cui è esposto il lattante è il 3-5% (range 1-10,9%) della dose materna e il rapporto latte/plasma varia tra 0,9 e 9,4. Studi epidemiologici indicano che la quasi totalità dei bambini allattati mentre le madri erano in terapia con citalopram rimanevano asintomatici;³⁸ sono stati pubblicati pochi *case report* di irritabilità transitoria o sonnolenza nel bambino.³⁹

Escitalopram

L'escitalopram è un isomero attivo del citalopram, ma ha un legame proteico tale che potrebbe facilitare il suo passaggio nel latte. Ha un rapporto latte/plasma tra 1,7 e 2,7 e la dose relativa cui è esposto il lattante è compresa tra il 2,9 e l'8,3%. Sono stati pubblicati solo 2 *case report* che indicano effetti avversi nel lattante come irritabilità, aumento delle transaminasi e ipertono degli arti superiori, tutti risolti dopo la sospensione dell'allattamento al seno.⁴⁰

Fluvoxamina

La fluvoxamina ha un'emivita di 16 ore ed è stato calcolato che la dose relativa cui è esposto il lattante è dell'ordine dello 0,3-1,4% della dose materna, mentre il rapporto latte/plasma varia tra 0,3 e 1,4.⁴¹ Nei pochi bambini valutati, non è emersa alcuna alterazione neurologica o di sviluppo fino al termine dell'allattamento.⁴²

Paroxetina

La paroxetina ha un'emivita di 22 ore ed è stata ampiamente studiata durante l'allattamento. La dose relativa cui è esposto il lattante è dell'ordine dell'1-2% (range 0,1-5,5%) e il rapporto latte/plasma varia tra 0,1 e 3,3. In letteratura sono stati valutati 110 bambini di madri in trattamento con paroxetina e che allattavano; solo in due erano presenti sintomi: letargia e ipotonia nel primo caso e irritabilità e difficoltà alla suzione nel secondo, ma in entrambi i bambini i sintomi erano probabilmente dovuti all'esposizione prenatale.^{43,44}

Sertralina

La sertralina ha un'emivita di 26 ore e la dose relativa cui è esposto il lattante è dell'ordine del 2% (range 0,1-3,6%) della dose materna e il rapporto latte/plasma varia tra 0,1 e 5,2. Negli studi condotti si sono trovate solo tracce del farmaco nel siero dei bambini valutati,⁴⁵ in assenza di effetti avversi. Altri lavori riportano risultati simili, con l'eccezione di 2 casi segnalati di ipotonia e sonnolenza che si sono risolti con l'interruzione dell'allattamento al seno.⁴⁶

In sintesi, tra gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono indicati in corso di allattamento la sertralina, la paroxetina (farmaci di prima scelta) e la fluvoxamina; è meglio invece evitare citalopram e fluoxetina per la loro lunga emivita e i possibili effetti segnalati in letteratura.

I servizi disponibili

Per rispondere alla richiesta di informazioni sono sorti in diversi paesi servizi di consulenza definiti TIS (Servizi di informazione teratologica) in cui operano équipe multidisciplinari in grado di accedere e valutare tutte le fonti disponibili di dati. C'è una rete europea di tali servizi (ENTIS – European Network on Teratology Information Services) e un'organizzazione simile nel Nord America (OTIS – Organization on Teratology Information Services).

In Italia, i servizi ai quali è possibile rivolgersi per informazioni sull'uso di farmaci in gravidanza e allattamento, sono:

- Centro antiveleni di Bergamo - Ospedali Riuniti, tel. 800883300;
- Telefono rosso del Policlinico Universitario Gemelli di Roma, tel. 06-3050077;
- Tossicologia perinatale della Azienda ospedaliera Careggi di Firenze, tel. 055-4277731;
- Servizio di genetica medica di Padova, richiesta tramite fax 049-8211425.

Bibliografia

1. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Technical Bulletin n. 182: Depression in women. *Int J Gynecol Obstet* 1993;43:203-11.
2. Preti A, Cardascia L, et al. Obstetric complications in patients with depression. A population-based case-control study. *J Affect Disord* 2000;61(1-2):101-6.
3. Mulder EJ, Robles de Medina PG, et al. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002;70(1-2):3.
4. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol* 2001;65(5):427-51.
5. Cohen L, Altshuler L, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295(5):499-507.
6. Bonari L, Bennett H, et al. Risks of untreated depression during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2004;50:37-9.
7. Wisner K, Zarin D, et al. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiat* 2000;157(12):1933-40.
8. Marcus S, Barry K, et al. Treatment guidelines for depression in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(1):61-70.
9. Altshuler LL, Cohen LS, et al. Treatment of depression in women: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psych Pract*. 2001;7(3):185-208.
10. Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(1):59-73.
11. Yaris F, Kadioglu M, et al. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol* 2004;19(2):235-8.
12. Hemels ME, Einarson A, et al. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2005;39(5):803-9.
13. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol* 2006;22(4):571-5.
14. Kulin NA, Pastuszak A, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279(8):609-10.
15. Pastuszak A, Shick-Boschetto B, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269(17):2246-8.
16. Nulman I, Rovet J, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336(4):258-62.
17. Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55(7):503-8.
18. Hendrick V, Smith LM, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(3):812-5.
19. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997;89(5 Pt 1):713-8.
20. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000;30(1):89-94.
21. Cohen LS, Heller VL, et al. Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2000;48(10):996-1000.

22. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(12):823-7.
23. Chambers CD, Johnson KA, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335(14):1.010-5.
24. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159 (12):2.055-61.
25. Diav-Citrin O, Shechtman S, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. 16th annual conference of the ENTIS meeting, Haarlem, September 3-7, 2005. [Abstract]
26. Alwan A, Reefhuis J, et al. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and risk for birth defects. 45th annual conference of the Teratology Society meeting, St Pete Beach, Florida, June 25-30, 2005. [Abstract]
27. http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.86876.11401890146983587.pdf?pid=111.86882.1140189014765
28. Alwan S, Reefhuis J, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *New Engl J Med* 356;26: 2684-92
29. Louik C, Lin A, et al. First-trimester use of selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *New Engl J Med* 356;26: 2675-83
30. Bellantuono C, Migliarese G, Gentile S. Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review. *Hum Psychopharmacol* 2007;22(3):121-8.
31. Bérard A, Ramos E, et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007;80(1):18-27.
32. Chambers C, Hernandez-Diaz S, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354(6):579-87.
33. Laine K, Heikkinen T, et al. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiat* 2003;60(7):720-6.
34. Kalra S, Einarson A, Koren G. Taking antidepressants during late pregnancy. *Can Fam Physician* 2005;51:1.077-8.
35. Appleby L, Warner R, et al. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ* 1997;314:932-936.
36. Misri S, Reebye P, et al. The use of paroxetine and cognitive-behavioural therapy in postpartum depression and anxiety: a randomised controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1236-1241.
37. Weissman A, Levy B, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiat* 2004;161(6):1066-78.
38. Lee A, Woo J, Ito S. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):218-21.
39. Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations. *CNS Drugs* 2006;20(3):187-98.
40. Merlob P. Use of escitalopram during lactation. *BELTIS newsletter*, June 2005: 40-43.
41. Wright S, Dawling S, Ashford J. Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(2):209.
42. Arnold LM, Suckow RF, Lichtenstein PK. Fluvoxamine concentrations in breast milk and in maternal and infant sera. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(4):491-3.
43. Whitby D, Smith K. The use of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in women who are breastfeeding. *Pharmacotherapy* 2005;25(3):411-25.
44. Berle J, Steen V, et al. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(9):1228-34.
45. Wisner K, Hanusa B, et al. Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):353-60.
46. Schiavetti B, Clavenna A, et al. *Psicofarmaci in allattamento*. Il Pensiero Scientifico editore, 2007.