

Podávanie psychofarmák počas gravidity – antidepressíva a anxiolytiká (1. časť)

MUDr. Andrea Marsalová

Psychiatrická klinika FNŠP Ružinov, Bratislava

REA – Ambulancia psychiatrie a psychoterapie, Bratislava

Približne tretina tehotných žien užije počas tehotenstva nejaký psychotropný liek, napriek tomu neexistuje „liek pre tehotné“ (5). Chýbajú kontrolované štúdie, keďže tehotné ženy sú z klinických skúšok o účinnosti a bezpečnosti liekov vždy vylúčené. Obavy sú najmä z teratogenity, neonatálnej toxicity, perinatálnych syndrémov a neurobehaviorálnych následkov (4). V prehľade jednotlivých psychofarmák sa používa delenie liekov podľa rizika pre plod v zmysle klasifikácie FDA (*Food and Drug Administration*). Väčšina psychotropných liekov, vrátane antidepressív a anxiolytík, spadá do kategórie C, v ktorej riziko nemôže byť vylúčené. Zisk z liečby by mal prevážiť riziko podávania. Posúdenie výhod a úskalí podávania psychofarmák počas tehotenstva je multidisciplinárny problém týkajúci sa najmä psychiatrov, gynekológov a farmakológov. Na záver je prezentovaná krátka kazuistika, ktorá popisuje liečbu 31-ročnej tehotnej pacientky nastavenej na escitalopram a trazodon pre úzkostný depresívny syndróm s výraznou insomniou.

Kľúčové slová: gravidita, antidepressíva, anxiolytiká, bezpečnosť a riziká liečby.

Using of Psychopharmacs During Pregnancy - Antidepressants and Anxiolytics (Part I)

one third of pregnant women take some psychotropic drugs during pregnancy (5). In spite of this, there is no special drug for pregnant women. As pregnant women are excluded from clinical trials on efficiency and safety of drugs, there are no controlled studies. There is an apprehension about teratogenity, neonatal toxicity, perinatal syndroms and neurobehavioral consequences (4). Psychopharmacological drugs are divided from a risk point of view in accordance with classification FDA (*Food and Drug Administration*). Majority of psychotropic drugs, including antidepressants and anxiolytics, are in group C, that means risk can not be excluded. Benefits of therapy should prevail the risks. Assessment of benefits and risks of taking drugs during pregnancy is a multidisciplinary problem, that concerns to psychiatrists, gynaecologists and pharmacologists. In conclusion there is one minicase report describing therapy of 31-years old pregnant woman using escitalopram and trazodon because of anxious – depressive syndrom and severe insomnia.

Key words: pregnancy, antidepressants, anxiolytics, safety and risks of therapy.

Psychiatr. prax; 2009; 10 (1): 8–11

Úvod

Približne tretina tehotných žien užíva počas tehotenstva nejaký psychotropný liek. Napriek tomu neexistuje „liek pre tehotné matky“ (5). Kým u netehotných žien je terapeutický postup pri liečbe psychických porúch často rutinou, gravidná žena je obvykle problémom.

Aj vysoko renomovaní autori používajú ako podtituly svojich prác o liečbe počas gravidity názvy ako „Dilemy a guideliney farmakologického manažmentu psychiatrických porúch počas gravidity“ (1), „Scylla a Charybda v liečbe počas tehotenstva“ (9). Spoločným motívom väčšiny prác je záver: zisk z liečby má prevýšiť riziko. Existujú predsa len určité odporúčania, o ktorých sa možno v praxi oprieť. A najmä to je cieľom tohto príspevku.

Riziká medikamentózneho liečby počas gravidity

Mnohé lieky, vrátane psychofarmák a ich metabolitov, prechádzajú placentou. Je potrebné zvážiť benefity pre matku a dieťa vzhľadom

dom k možným rizikám liečby. Obávame sa predovšetkým:

- **Teratogenita** – vzniku orgánových malformácií počas organogenézy, t. j. počas prvých 12 týždňov gravidity. Výskyt kongenitálnych malformácií v zdravej populácii sa pohybuje okolo 2%. O teratogenite lieku hovoríme, ak v súvislosti s podávaným farmakom signifikantne stúpne riziko kongenitálnych malformácií. Obavy z teratogenity sa týkajú najmä obdobia organogenézy medzi 3. a 8. týždňom. Počas prvých bunkových delení je potrebné chrániť dieťa pred účinkom liekov, pretože placenta ešte nie je vytvorená. Je to obdobie medzi koncepciou – 14. dňom a prvým vynechaním menštruácie – 28. dňom (4).
- **Priameho toxického pôsobenia** na plod, teda negatívneho vplyvu na pôrod a popôrodnú adaptáciu.
- **Indukcie dlhodobých porúch správania u dieťaťa.**

Metodologické a etické problémy sledovania účinku psychofarmák v gravidite

Keďže sa nemôžeme oprieť o kontrolované štúdie, sme odkázaní na kazuistiky a metaanalýzy súborov tehotných žien. Na základe toho nie je možné vytvoriť všeobecne platný model liečby psychických porúch u tehotných žien. Výskum je navyše limitovaný aj tým, že ženy požívajú iné substancie, konzumujú alkohol, fajčia a užívajú lieky v rôznych fázach tehotenstva (4).

Keďže sú tehotné ženy z klinických skúšok o účinnosti a bezpečnosti liekov vždy vylúčené, dáta popisujúce účinky na fétus sú prevažne nedostupné. Bezpečné použitie liekov v tehotenstve neexistuje, tehotnej by nemali byť predpísané lieky, ak očakávané benefity neprevážia riziko vzhľadom k plodu. *Food and Drug Administration*, FDA – Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (USA) varuje pred použitím všetkých liekov v tehotenstve. Takéto varovania sa neuplatňujú u žien, ktoré až po určitom čase zistia, že sú tehotné a brali lieky počas celej

organogenézy. Viac ako 50% tehotenstiev je totiž neplánovaných.

Kategorizácia rizík podľa FDA

Klasifikácia U. S. FDA delí farmaká z hľadiska rizika podania v gravidite pre plod do 5 skupín:

- A) kontrolované štúdie nevykazujú riziko** – štúdie u tehotných žien nedokázali riziko pre plod.
- B) nie je dôkaz pre riziko u ľudí** – nálezy na zvieratách ukazujú riziko, ale ľudské nálezy nie, ak štúdie na ľuďoch neboli robené, nálezy na zvieratách sú negatívne. (B1 – známe bezpečné experimenty na zvieratách, B2 – je málo experimentov na zvieratách, B3 – v pokusoch na zvieratách sa prejavili určité poškodzujúce účinky)
- C) riziko nemôže byť vylúčené** – ľudské štúdie nie sú k dispozícii, niektoré štúdie na zvieratách ukazujú riziko alebo chýbajú. Potenciálne zisky z liečby môžu ospravedlniť riziko. **Väčšina psychotropných liekov je klasifikovaná FDA do kategórie C!**
- D) pozitívny dôkaz rizika** – výskumné alebo postmarketingové dáta ukazujú riziko pre plod, napriek tomu však zisk z liečby môže prevažovať riziko.
- X) kontraindikované v tehotenstve** – štúdie na zvieratách či ľuďoch alebo výskumné či postmarketingové dáta ukázali riziko pre plod, ktoré jasne prevažuje nad možným ziskom pre pacienta.

Antidepresíva

Až 70% tehotných žien má depresívne syndrómy, z toho 10–16% spĺňa diagnostické kritériá pre veľkú, alebo malú depresiu. Pri bipolárnej afektívnej poruche je 8x častejšia hospitalizácia na psychiatrii v popôrodnom období ako počas gravidity (4). Chýbajú kontrolované štúdie o bezpečnosti antidepresív používaných v tehotenstve a počas laktácie. K dispozícii sú len kauzistiky a niekoľko prípadov z retrospektívnych a prospektívnych sledovaní, ktoré slúžia ako usmernenia pre klinikov.

Neliečené psychiatrické poruchy u matky poškodzujú mnohostranne plod.

Depresívne matky sa o seba zle starajú počas tehotenstva, čo pokračuje v zhoršenej postnatálnej starostlivosti o dieťa. Depresívne ženy majú často zníženú chuť do jedla a počas tehotenstva menej priberajú. Sú rizikovejšie z hľadiska fajčenia, konzumu alkoholu a liekov. Viaceré štúdie preukázali, že existuje súvis medzi depresiou matky a predčasným

pôrodom, nižšou pôrodnou hmotnosťou, menším obvodom hlavičky a nižším APGAR skóre.

Súčasný výskum nadväzuje na klasikov (Freuda, Winnicotta, Spitz), ktorí tvrdili, že vzťah rodič – dieťa je kľúčový vo vývoji dieťaťa. Metaanalýzou 46 observačných štúdií, ktorú robili Lovejoy A a spol. v roku 2000 sa zistil stredný stupeň závislosti vzťahu medzi depresiou matky a negatívnym alebo nepodporujúcim rodičovským správaním. Tieto zmeny v rodičovskom správaní depresívnych rodičov mali negatívny dopad na psychosociálny a neurobiologický vývoj ich detí (7).

Epidemiologické štúdie s fluoxetínom, venlafaxínom, fluvoxamínom, sertralínom, paroxetínom, trazodonom, nefazodonom, selektívnymi serotonín reuptake inhibítormi (SSRI) všeobecne a tricyklickými antidepresívami (TCA) informujú o tom, že pravdepodobne nie je vzťah medzi týmito liekmi a veľkými fetálnymi malformáciami. Prospektívne štúdie takisto nezistili účinok na globálne IQ, jazyk, temperament a behaviorálny rozvoj detí vystavených in utero TCA alebo fluoxetinu (deti boli sledované do veku 4 rokov). Liečba SSRI v treťom trimestri môže spôsobovať perinatálne komplikácie, najčastejšie respiračný distress, iritabilitu, stravovacie problémy. Je potrebné zistiť frekvenciu týchto komplikácií a zistiť, či sa jedná o priamy serotonergický efekt, alebo efekt z vysadenia. Nie je jasné, či SSRI znižujú pôrodnú hmotnosť a zvyšujú riziko predčasného pôrodu. Sú hlásené aj prípady intracerebrálnej hemoragie u novorodenca po matkinej liečbe SSRI (8, 10).

Pri indikácii antidepresív počas tehotenstva je potrebné brať do úvahy zmeny v dôsledku gravidity – zníženie proteínovej väzobnej kapacity, zvýšený hepatálny metabolizmus, zníženie absorpcie a zvýšenie distribučného objemu, čo vyžaduje aj prispôsobenie dávky k dosiahnutiu terapeutických hladín. K udržaniu eutýmie je u 2/3 žien potrebné zvýšiť dennú dávku lieku. V 3. trimestri až 1,8x viac. Ak sa počas tehotenstva nedosiahnu adekvátne dávky lieku, zvyšuje sa riziko pre plod 2-násobn – je totiž vystavený medikácii aj účinkom neliečenej depresie.

Po TCA – ak sú podávané až do doby pôrodu – sa môžu vyskytnúť *symptómy z vysadenia* – koliky, dráždivosť, letargia, hypotenzia, hypertenzia, tras, spazmy (8,10). Metabolizmus antidepresív u novorodencov je podstatne pomalší ako u dospelých. V období pôrodu sa znižuje hepatálny metabolizmus ženy v porovnaní s gra-

viditou. Ku koncu gravidity sa odporúča dávku antidepresíva znížiť, prípadne krátko vysadiť, napr. 1–2 týždne pred plánovaným pôrodom. Udržiavaciu terapiu sa doporučuje redukovat' o 1/3 oproti 3. trimestru.

Vzhľadom k zvýšenej priestupnosti hematoencefalickej bariéry môže dôjsť k zvýšenej koncentrácii psychofarmák v CNS plodu. Obdobie najvyššej vulnerability CNS k vzniku štrukturálnych alebo neurochemických abnormít je medzi 14. a 35. dňom od koncepcie, t. j. medzi 2. a 5. týždňom (4).

Odporúčania pri liečbe antidepresívami počas tehotenstva

U pacientky s anamnézou minimálne jednej epizódy miernej a strednej ťažkej depresie je možný nasledovný postup pred plánovanou graviditou:

- Postupné vysadenie AD a sledovanie stavu (nevýhodou je nepredpovedateľnosť obdobia do otehotnenia)
- Prechod na medikáciu s krátkym biologickým polčasom a abruptné vysadenie po zistení koncepcie (nevýhodou je riziko relapsu či vzniku syndrómu z vysadenia).

Výhodou oboch postupov je minimalizácia expozície plodu farmakám v prvom trimestri, ktorý je najrizikovejší! Dôležité sú časté kontroly a psychoterapia.

Mierna a stredne ťažká depresia, najmä v 1. trimestri, sa lieči nefarmakologicky. Rôzne druhy psychoterapie (interpersonálna, dynamická, kognitívne behaviorálna psychoterapia) predstavujú alternatívu k antidepresívnej liečbe. V prípade pretrvávania depresie mierneho až stredného stupňa napriek nefarmakologickým postupom alebo v prípade závažných symptómov (porúch príjmu potravy, psychotických symptómov, suicídálnych úvah, výrazných ranných pesím) je jednoznačne indikovaná farmakologická liečba! Alternatívou je elektrokonvulzívna terapia (ECTH).

Ťažká depresívna epizóda s psychotickými príznakmi – odporúča sa ECTH alebo kombinovaná liečba antidepresívami a neuroleptikami. Zisk prevažuje riziká.

Ťažká rekurentná depresia – je indikované pokračovanie vo farmakologickej liečbe aj počas pokusov o koncepciu, v 1. trimestri je možná redukcia dávky (3).

Antidepresíva podľa klasifikácia FDA z hľadiska rizika podania v gravidite pre plod:

- B) bupropion, maprotilín** (potrebné vysadiť 7 týždňov pred pôrodom)

C) desipramín, klomipramín, citalopram, fluoxetín, sertralín, fluvoxamín, venlafaxín, MAOI, mirtazapín

D) amitriptylín, imipramín, nortriptylín, paroxetín (preradený z C pre kardiálne malformácie, nevhodný v prvom trimestri) (4).

Usmernenia na liečbu depresie v gravidite vrátane klasifikácie antidepresív podľa rizík možno nájsť aj v Metodickom liste racionálnej farmakoterapie (6).

Minikazuistika

31-ročná pacientka nastavená na escitalopram 10 mg a trazodon 100 mg pre úzkostné depresívny syndróm s výraznou insomniou. Po neplánovanom otehotnení prišla na psychiatrickú kontrolu v 7. týždni gravidity. Pokračovali sme v liečbe escitalopramom v pôvodnej dávke, trazodon sa podarilo znížiť na dávku 50 mg. Tehotenstvo prebehlo bez komplikácií, dieťa sa narodilo týždeň pred termínom, zdravé.

Anxiolytiká

Benzodiazepíny (BZD) – prestupujú placentárnu bariéru, v 1. trimestri môžu byť podľa starších štúdií príčinou rúžštepov pier a podnebia, jedná sa o tzv. *benzodiazepínový syndróm*. Novšie kohortné štúdie nepreukázali, no naopak prípadové štúdie potvrdili výskyt malformácií. Riziko vzniku rúžštepov v zdravej populácii je 6:10 000. Ženy vo fertilnom veku treba upozorniť na rizikovosť BZD.

Ak tehotná žena v 3. trimestri užíva BZD, najmä dlhodobopôsobiacu, hrozí u novorodenca sedácia, novorodenecká žltacka, závislosť, tzv. *floppy infant syndrom* (letargia, hypotonia, nízke ABGAR skóre, zástava dýchania, hypotermia), abstinenčný syndróm (hypertonus, hyperreflexia, neklud, podráždenosť, kŕče, porucha spánkového rytmu, plač, tremor, bradykardia, cyanóza). Ak sa BZD podávajú 15 hodín pred pôrodom, môžu znižovať APGAR skóre.

Z týchto dôvodov je potrebné mesiac pred pôrodom anxiolytiká vysadiť!

Anxiolytiká (benzodiazepínové a nebenzodiazepínové) podľa klasifikácie U. S. FDA

B) buspirón

C) hydroxyzín, guajakuran

D) alprazolam, diazepam, chlórdiazepoxid, klonazepam, lorazepam, oxazepam (4).

Odporúčania pri liečbe anxiolytikami počas tehotenstva:

- preferovať nefarmakologické postupy,
- 1. trimester bez farmák, najmä bez BZD,
- voľba – SSRI,
- z BZD radšej krátkodobé, 2 – 4 týždne pred pôrodom postupne vysadiť,
- pri insomnii zopiklon.

Všeobecné odporúčania psychofarmakologickej terapie v gravidite

Existuje množstvo štúdií o relapse afektívnych porúch, úzkostných porúch po vysadení farmák v tehotenstve. To robí rozhodnutie zastaviť liečbu počas tehotenstva ešte ťažším. Je potrebné zvažovať riziko expozície psychotropikám oproti možným dôsledkom neliečenej psychickej poruchy na matku a plod (1).

Môžeme zhrnúť nasledovne:

- monoterapia znižuje riziká expozície plodu a nežiaduce účinky u matky,
- ak je potrebná medikácia počas gravidity, odporúča sa čakať do konca 1. trimestra v prípade, že medikácia prináša teratogénne riziko
- podávať čím nižšie dávky – ale tak, aby boli symptómy choroby pod kontrolou,
- liek by mal mať dokumentovanú bezpečnosť užitia v gravidite (u dlhšie používaných liekov je k dispozícii viac údajov),
- preferovať lieky, ktoré sú: zaradené do nízkej kategórie podľa FDA, s nízkym počtom metabolitov, s krátkym polčasom vylučovania, s nízkym výskytom nežiaducich účinkov,

dáta o bezpečnosti by nemali byť kontroverzné (3, 11).

- dôležité je informovať pacientku a príbuzných o rizikách a benefitoch liečby a o možných alternatívach (ECTH, fototerapia, spánková deprivácia, psychoterapia),
- urobí sa záznam o rozhovore do zdravotnej dokumentácie
- zistia sa rizikové faktory v anamnéze (alkohol, fajčenie, drogy, infekcie...),
- zabezpečí sa interdisciplinárna komunikácia s pôrodníkmi, pediatrami, farmakológmi.

Literatúra

1. Altschuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic Management of Psychiatric Illness During Pregnancy: Dilemmas and Guidelines. *Am. J. Psychiatr.* 1996;153: 592–606.
2. Hallberg P, Sjoblom V. The Use of Selective SSRI During Pregnancy and Breast-feeding: A Review and Clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol.* 1995; 25: 59–73.
3. Hallberg P, Sjoblom V. The Use of SSRI During Pregnancy and Breast-feeding: A Review and Clinical Aspects. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005; 25(1): 59–73.
4. Jain AE, Lacy T. Psychotropic Drugs in Pregnancy and Lactation *J Psychiat. Prac* 2005;11: 177–191.
5. Lanczik M, Knoche M, Fritze J. Psychopharmacotherapy during Pregnancy and Lactation 1: Pregnancy. *Nervenarzt* 1998; 69: 1–9.
6. Metodický list racionálnej farmakoterapie 2007; 42: 1–4.
7. Mian A. I. Depression in Pregnancy and Postpartum Period: Balancing Adverse Effects of Untreated Illness and the Treatment Risks. *J. Psychiat. Practice* 2004; 11: 389–396.
8. Nordeng, H. Spigset O. Treatment with selective SSRI in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. *Drug. Saf* 2005; 28(7): 565–581.
9. Rubinov D. Antidepressant Treatment During Pregnancy: Between Scylla and Charybdis. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 954–956.
10. Suri R. Effects of Antenatal Depression and Antidepressant Treatment on Gestational Age at Birth and Risk of Preterm Birth. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1206–1213.
11. Yonkers K, Wisner K, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, Mansber R, Viguera A, Suppes T, Altschuler L. Management of Bipolar disorder During Pregnancy and the Postpartum Period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608–620.

MUDr. Andrea Marsalová

Psychiatrická klinika FNŠP Ružinov, Bratislava
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
andrea.marsalova@gmail.com



Viac informácií nájdete na

www.psychiatriapreprax.sk