

FARMAKOTERAPIE ÚZKOSTNÝCH PORUCH A NESPAVOSTI V GRAVIDITĚ A LAKTACI (2. DÍL)

MUDr. Věra Strunzová

Psychiatrické centrum, Praha

Práce se zaměřuje na oblast léčby antidepresiv v průběhu gravidity a laktace a na farmakoterapii úzkostných poruch a nespavosti v tomto období. Přehledně shrnuje údaje z literatury zabývající se problematikou léčby antidepresiv. Práce též uvádí relativně nová klinická data získaná v průběhu ambulantní léčby pacientek a zkušenosti s touto problematikou získané na Psychiatrickém centru Praha (PCP). Článek může sloužit jako orientační vodítko pro lékaře-psychiatra v situaci, kdy je nutná jeho intervence u gravidní nebo kojící ženy.

Klíčová slova: gravidita a laktace, psychofarmaka, rizikové faktory, zásady léčby, teratogenita, malformace.

THERAPY OF DEPRESSION, ANXIETY DISORDER AND INSOMNIA DURING PREGNANCY AND LACTATION

The presented overview is focused on medication by anti-depressives during pregnancy and lactation and on pharmacotherapy of anxiety disorder and insomnia in these periods. It comprehensively maps known data from publications dealing with therapy by anti-depressives. Relatively new clinical data obtained during ambulant treatment of patients are reported together with experience gained at Prague Psychiatric Center (PCP). The article may serve as an advise material for a psychiatrist during intervention in a case of a pregnant or breast-feeding woman.

Key words: pregnancy and lactation, psychopharmacological therapy, risk factors, treatment principles, teratogenity, malformation.

Tato problematika představuje pro lékaře stejně závažný problém jako každá potřeba psychofarmakologické intervence v době gravidity (Mohr, 2002). Stejně jako při nutnosti terapie antidepresiv či antipsychotiky, i zde vycházíme z poměru rizika a přínosu pro matku i plod a stejně tak jsme odkázáni na kazuistiku, protože kontrolované prospektivní farmakologické studie v této oblasti nejsou eticky přípustné. Kromě etických důvodů hrají svou roli i obavy farmaceutických firem z možného spojení jejich produktů se závažným postižením plodu. A tak často na základě pouhého nedostatku informací jsou léky označeny jako nedoporučované pro užívání v těhotenství.

Mnoho žen onemocní poprvé během těhotenství a často i ty, které jsou léčeny, chtějí otěhotnět. Navíc poměrně často pacientky otěhotní neplánovaně v době, kdy užívají anxiolytika.

Samotná gravidita může být zdrojem zvýšené úzkosti. Další rizikovou periodou pro počátek úzkostných poruch je období po porodu. Roli zde hrají následující faktory:

1. biologické: fyziologické hormonální změny v graviditě a puerperiu,
2. psychosociální: zvýšená míra stresu, malá sociální podpora, problém s přijetím nové role, onemocnění dítěte, negativní pocity vůči dítěti apod.

Nebyly jednoznačně potvrzeny předpoklady, že vysoká míra úzkosti matky zodpovídá za nižší porodní hmotnost dítěte. Byla popsána

na změna distribuce krevního oběhu u plodu ve prospěch mozkové cirkulace u úzkostných žen (Sjostrom et al., 1997). Stejný autor uvádí, že psychoterapeutická podpora ženám, které se obávají porodu, může snížit počet porodů císařským řezem až o 50 %. Úzkost rovněž snižuje úspěšnost umělého oplodnění (Csemiczky et al., 2000; Smeenk et al., 2001). Spontánní potrat nebo narození mrtvého plodu mají pro ženu významné psychické následky, ale ty jsou časově limitované. Pokud žena otěhotní více než 12 měsíců od potratu, pak je míra její úzkosti srovnatelná s ostatní populací (Hughes et al., 1999)

Spektrum používaných psychofarmak

V letech 1988–1990 se uskutečnila velká mezinárodní epidemiologická studie (Marchetti et al., 1993), která potvrdila znepokojující skutečnost, že nejčastěji předepisovanými farmaky v těhotenství jsou v souvislosti s úzkostnými poruchami benzodiazepiny.

Stejně jako ostatní psychofarmaka i benzodiazepiny přestupují placentami bariéru. Na základě výsledků starších studií se předpokládalo, že benzodiazepiny podávané v prvním trimestru těhotenství jsou častou příčinou rozštěpu rtu a patra. Tzv. „benzodiazepinový syndrom“ byl srovnáván s alkoholovým syndromem. Ale novější práce tyto údaje zpochybňují. Dostupné studie nedávají jasnou odpověď na tuto problematiku.

Vyšší výskyt vrozených malformací bývá obvykle vysvětlován současným užíváním alkoholu a drog (Bergman et al., 1992). Nejvíce údajů o teratogenním působení existuje u diazepamů a alprazolamu, naopak žádné malformace nebyly hlášeny po lorazepamu. Vroené defekty byly popsány u 3 z 19 porodů žen, které byly léčeny clonazepamem. Proto se doporučuje screeningové vyšetření ultrazvukem v 18.–20. týdnu těhotenství. Pro anxiolytika platí stejné rozdělení na kategorie A, B, C, D a X jako pro antidepresiva (tabulka 2 – viz 1. díl), jednotlivé kategorie jsou vytvořeny na základě stejných charakteristik, zmíněných již v kapitole o antidepresivech.

Na základě animálních studií se předpokládá, že benzodiazepiny by mohly vykazovat neurobehaviorální toxicitu. Dosavadní nálezy u lidí jsou však nejednoznačné. Hartz a kol. (1975) nepozorovali žádný kognitivní ani motorický deficit dětí v 8 měsících ani ve 4 letech. Laegreid a kol. (1992) sledovali 17 novorozenců, kteří byli exponováni intrauterinně benzodiazepiny. Zaznamenali vyšší výskyt pre- a perinatálních komplikací a dalších neurologických postižení, např. reflexy a reakce, tonus, více abstinčních syndromů u novorozenců. Obecně platí, že těhotné ženy by neměly užívat žádné benzodiazepiny. Projevy postižení novorozenců lze rozdělit na 3 skupiny (dle AAP 2000):

1. sedace
2. závislost

3. abstinční symptomy.

Ad. 1. Sedaci vyvolávají především dlouhodobě působící benzodiazepiny. S ní je sdružená letargie, následkem které dojde k poruše krmení a váhového úbytku. Také je v prvních 3–5 dnech po porodu zvýšené riziko vzniku novorozenecké žloutenky, protože nedochází ke konjugaci benzodiazepinů s kyselinou glukuronovou.

Ad. 2. Závislost se může objevit i při terapii nízkými dávkami benzodiazepinů. Jde o tzv. Floppy infant syndrom: Snížený svalový tonus, nízké Apgar skóre, zástava dechu, hypotermie se sníženou odpovědí na chlad, porucha krmení, neurologický útlum. Objevuje se především při terapii dlouhodobě působícími benzodiazepiny, např. nitrazepamem.

Ad. 3. Abstinční příznaky: Hypertonus, hyperreflexie, neklid, podrážděnost, křeče, porucha spánkového rytmu, neutišitelný pláč, třes končetin, bradykardie, cyanosa, žvýkací pohyby a roztažení břicha. Tyto příznaky se mohou objevit krátce po porodu až do 3 dnů a přetrvávat několik měsíců, podle farmakokinetického profilu benzodiazepinů. Jsou známy abstinční příznaky po diazepamu (průměrný poločas vylučování je 73 hodin) a clonazepamem (poločas vylučování v průměru 23 hodin.) Nežádoucí účinky nebyly zaznamenány po podání oxazepamu a lorazepamu.

Clonazepam je v této indikaci zvláště rizikový (Šípek, 2002). Pro jeho užívání v graviditě musí být mimořádně závažné důvody, patří do rizikové skupiny farmak D.

Italská prospektivní studie z r. 1999 popisuje 517 těhotenství epileptických matek, které užívaly clonazepam, avšak vždy v kombinaci s jinou antiepileptickou medikací. I když nelze vzniklé komplikace jednoznačně přisuzovat clonazepamu, jsou

údaje varující. Malformace byly nalezeny v 9,3 %, z toho v 5,3 % těžké. U monoterapie clonazepamem nebyly v této studii popsány žádné malformace (Cenger, 1999), v jiných pramenech je ale uváděna souvislost s možným vznikem rozštěpu patra, redukčních deformit a vrozených srdečních vad (Roche, 2000).

Beta-blokátory

Beta-blokátory nejsou považovány za teratogeny. Byla však popsána souvislost medikace propranololem a tracheo- a zofageální píštělí a zpomalením intrauterinního růstu (Campbell, 1985). Beta-blokátory mohou vyvolat také bradykardii plodu. Jejich podávání ve 2. a 3. trimestru může vyvolat hypoglykémii plodu. Fetální bradykardie se vyskytuje hlavně v těhotenstvích komplikovaných navíc placenty insuficiencí, např. při současné hypertenzi matky. Z těchto důvodů je vhodné beta-blokátory vysadit 1–2 týdny před porodem.

Hladiny beta-blokátorů přecházejících do mléka jsou příliš malé a v běžných dávkách nemají na kojence negativní účinky, ale při vyšších dávkách je riziko vyvolání bradykardie a hypoglykémie.

Zopiclon a buspiron

Zopiclon: lze použít v době gravidity, vzhledem k pozitivním zkušenostem s jeho podáváním. Zolpidem by neměl být podáván v 1. trimestru pro nedostatek informací o účinku v této době (Bazire, 2000).

Zopiclon se vylučuje do mléka v 50% mateřské dávky, proto je v laktaci kontraindikován. Nicméně jednorázová dávka zopiclonu 7,5 mg je pravděpodobně bezpečná, protože nedochází k jeho kumulaci. Zolpidem se naproti tomu nachází v mléce

v zanedbatelném množství a rychle se začíná vylučovat.

Buspiron: Na základě studií u zvířat by neměl být v laktaci podáván.

Shrnutí doporučení pro terapii úzkostných poruch v graviditě

- preferovat nefarmakologickou intervenci (psychoterapie)
- pokud lze, pak překlenout bez farmakoterapie první trimestr gravidity (např. krátkodobě hospitalizace s intenzivní psychoterapií, relaxační techniky apod.)
- z psychofarmak jsou lékem volby SSRI antidepresiva, vždy v monoterapii co nejnížší účinnou dávkou
- v prvním trimestru těhotenství nepodávat benzodiazepiny
- v případě naprosté nutnosti podat krátkodobě působící benzodiazepiny (oxazepam, alprazolam; lorazepam je sice v literatuře doporučován, ale u nás již není k dispozici)
- postupně vysadit benzodiazepiny do 2 týdnů před porodem
- při nespavosti v graviditě podávat zopiclon
- jako anxiolytikum doporučujeme na PCP pacientkám bez trvalé medikace jednorázově quajfenezin (Guajacuran), který dle dostupné literatury nemá teratogenní účinky a je zařazen dle amerického dělení do skupiny C (tabulka 2).

Shrnutí doporučení pro terapii úzkostných poruch v době kojení

Preferovat nefarmakologickou intervenci (psychoterapie), zvážit kojení po dobu farmakoterapie, konečné rozhodnutí je věcí matky, avšak vždy na základě důkladného informování o možném riziku. Pokud matka

Tabulka 2.

iniciály pac.	dg.	léčena již před těhotenstvím	dat. porodu	medikace v době porodu	laktace	medikace po porodu	komplikace
	F 40.8.	ne	06/02	ne	ano, v 10. měs. spont. zast.	paroxetin	ne
	F41.1	ne	01/03	ne	ano, ve 3. měs. zast.	sertralin	ne
	F41.0	ano, citalopram					t. č. gravidní, bez medikace
	F42.2	ano, sertralin					t. č. gravidní
	F 45.34	ano, fluoxamin	r. 99	ano, fluoxamin v y2 dávce	zast. po porodu	fluoxamin	4 dny po porodu dítě trpělo hyperventilací, v. s. syndrom z odnětí
	F 43.22	ano, citalopram					nyní gravidní
	F41.0	ano, paroxetin					nyní gravidní, bez medikace
	F43.2	ne					nyní gravidní, bez medikace
	F41.0	ne	nyní gravidní				nyní gravidní, medikace sertralin 100 mg/d

Zdroj: PCP

(pozn.: iniciály pacientek byly záměrně vymazány)

na kojení trvá, pak preferovat oxazepam, a to nízkou dávkou podanou po posledním večerním kojení. Matka nemá kojít několik následujících hodin, což může značně minimalizovat potenciální nežádoucí účinky na kojence.

Z psychofarmak jsou lékem volby antidepresiva SSRI pro jejich anxiolytický efekt.

Z benzodiazepinů dát přednost těm krátkodobě působícím (oxazepam), jejichž malé jednorázové dávky lze označit jako bezpečné. V terapii úzkostných poruch je schválen alprazolam.

Monitorovat kojence pro možnou nadměrnou ospalost.

Vysazovat benzodiazepiny pozvolna, při vysazování medikace je třeba pamatovat na vysoké počty relapsů (Altshuler et al., 1996).

Pro nespavost podávat zolpidem.

Oxazepam: má poločas vylučování u dospělých 9 hodin, ale u novorozenců 20 hodin.

Diazepam má poločas 24–48 hodin. U kojenců těchto matek byly zaznamenány projevy letargie, ospalost, nedostatek zájmu o sání.

Zkušenosti s léčením úzkostných poruch v graviditě a laktaci na ambulanci PCP

Soubor pacientek

V ambulanci PCP je veden soubor pacientek, které byly léčeny v souvislosti s výše uvedenou problematikou. Jejich přehled je uveden v tabulce č. 5 a pro jeden případ je kazuistika popsána v příloze (viz 1. díl).

Ze zkušeností na ambulanci PCP vyplývá, že u velké části pacientek s úzkostnou poruchou je možno zvládnout 1. trimestr bez trvalé medikace, za současné intenzivní podpůrné psychoterapie. Pokud je nezbytná farmakoterapie, pak se jeví jako bezpečná SSRI s výjimkou fluoxaminu.

Závěr

Z výše uvedeného tedy vyplývá, že vždy musíme k pacientkám v rámci této problematiky přistupovat individuálně, nelze vytvořit obecně platný detailní model postupu, aplikovatelný na všechny pacientky. Existují však doporučení, kterých je možné se jak při volbě léčebné metody, tak popřípadě farmaka držet. V konkrétním případě zohledníme předně závažnost stavu, trimestr gravidity a předchozí psychiatrickou léčbu. Dále vycházíme ze zásady použít monoterapii zvoleným lékem, a to v co nejnižší dávce, která dostane příznaky nemoci pod kontrolu. Cílem však není jejich okamžité či úplné potlačení. Medikaci vždy kombinujeme s psychoterapií. Z literárních dat jasně vyplývá, že u depresivních pacientek je kontraindikován v graviditě a laktaci fluoxamin. U úzkostných poruch se snažíme obejít bez benzodiazepinů, a pokud je přesto nutná jejich medikace, pak preferujeme oxazepam.

Dosavadní zkušenosti s gravidními pacientkami na PCP a pacientkami po porodu potvrzují, že pokud postupujeme při farmakoterapii v tomto období uvážene a na základě znalosti problematiky psychofarmak, pak přínos léčby v naprosté většině převažuje nad jejím rizikem. I když právě vědomí možného rizika a nutnost přísně individuálního přístupu je třeba mít trvale na zřeteli.

Na základě této práce bych ráda vyslovila téma k diskuzi. Nebylo by vhodné větší zaměření se na oblast informování „potenciálních těhotných a matek“ s psychickými problémy nebo již léčených psychofarmaky? Například pacientek ve fertilním věku, které mají stálého partnera a vážně uvažují o potomstvu. Na druhou stranu by mělo být pacientce zřejmé, že eventuální vzniklé obtíže jsou řešitelné. Možná bychom tak předešli množství úzkostí pacientek i jejich rodin.

Ráda bych též upozornila na možnost konziliární péče o pacientky, u kterých vyvstane potřeba psychiatrické intervence v období gravidity a laktace. Na klinice PCP se v současné době zabýváme komplexním zmapováním této problematiky, která je dosud velice nepřehledná. V našich podmínkách je možnost:

- ambulantního konziliárního vyšetření a navržení nejméně rizikové terapie (jde-li o pacientku, která je již v péči ambulantního psychiatra, pak je samozřejmé, že v původní ambulanci zůstane. Není naším cílem přebírat trvale pacientky léčené u kolegů v jiných ambulancích);
- krátkodobé hospitalizace pacientek;
- sběr dat týkajících se eventuelních komplikací v době porodu či malformací plodu.

Nezabýváme se problematikou závislosti. Cílem je sběr maximálního množství dostupných dat v této oblasti. Jejich zpracování by přineslo informace, které přispějí v konečném důsledku ke zkvalitnění péče o gravidní pacientky či o pacientky po porodu.

Poděkování

Ve sdělení byly využity některé údaje práce lékařů z PCP, která byla podpořena projektem MŠMT CNS LN00B122. Chtěla bych jim poděkovat jak za poskytnutí dat, tak i za jejich rady a zkušenosti. Zejména se jedná o paní primářku MUDr. Dagmar Seifertovou, CSc, MUDr. Martina Bareše, MUDr. Yvonu Hendrychovou a doc. MUDr. Pavla Mohra. Cennými informacemi přispěli i MUDr. Eva Uhrová, gynekoložka FN Motol, asistent MUDr. Tomáš Binder, primář porodnického odd. FN Motol a MUDr. Antonín Šípek, genetik ÚPMD Podolí.

1. díl: *Psychiatr. pro Praxi* 2005; 1: 26–30.

Literatura u autorky