



Léčba deprese v těhotenství

PharmDr. Lenka Sušilová

Ústav ochrany a podpory zdraví, LF MU Brno

Medikace antidepresiv v těhotenství, v klinické praxi občas nezbytná, s sebou přináší určitá rizika. Ačkoli jsou, dle výsledků dosavadních studií, tato rizika relativně velmi malá, přesto je potřeba brát je při léčbě do úvahy. Výběr antidepresiv by měl být pro každého pacienta pečlivě individuálně zvažován.

Klíčová slova: těhotenství, léčba, farmakoterapie, antidepresiva, duální antidepresiva.

Antidepressant therapy during pregnancy

Antidepressant therapy during pregnancy which is sometimes necessary in clinical practice poses certain risks. Although these risks are relatively small, according to results of studies so far, it is still necessary to consider them in the treatment. The choice of antidepressant should be individually considered for each patient.

Key words: pregnancy, treatment, pharmacotherapy, antidepressant agents, dual-action antidepressant.

Deprese je jedním z nejčastějších duševních onemocnění. Podle statistik se výskyt deprese v běžné populaci pohybuje mezi 12–15 %, u žen 2x častěji než u mužů. V těhotenství je deprese nejčastější psychiatrickou poruchou, v průběhu těhotenství nebo 12 měsíců po porodu se incidence udává přibližně mezi 10–20 %, u žen s depresí před porodem až ve 25 % případů. Na vzniku prenatální deprese se podílí celá řada faktorů, jako věk, hormonální změny, genetika, osobní a rodinná anamnéza, abúzus návykových látek, faktory psychosociální, faktory sociálně ekonomické, traumata. Větší riziko

bližně mezi 10–20 %, u žen s depresí před porodem až ve 25 % případů. Na vzniku prenatální deprese se podílí celá řada faktorů, jako věk, hormonální změny, genetika, osobní a rodinná anamnéza, abúzus návykových látek, faktory psychosociální, faktory sociálně ekonomické, traumata. Větší riziko

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Lenka Sušilová, lenka.susilova@seznam.cz
Ústav ochrany a podpory zdraví, LF MU Brno
Kamenice 753/5, 625 00 Brno – Bohunice

Převzato z: Prakt. lékař. 2017; 13(3): 103–105
Článek přijat redakcí: 7. 6. 2017
Článek přijat k publikaci: 5. 9. 2017



výskytu deprese je u matek samoživitelek, žen s více dětmi a žen bez partnera. Léčená i neléčená deprese znamená pro počaté a novorozené dítě určité riziko. Ženy s depresí mají často špatnou životosprávu a stravování, úzkostné stavy, trpí nespavostí, zneužívají návykové látky, mají častěji těhotenské komplikace (nauzea, zvracení, emoční labilita) a je u nich častěji vyšší výskyt předčasného porodu, ať již jsou léčeny nebo ne. U žen s neléčenou depresí jsou udávány častější poporodní deprese, suicidální sklony, riziko potratu, předčasného porodu, nižší váhy novorozence, zvracení (1, 2). Léčená deprese s sebou často přináší vedlejší efekty medikace, teratogenitu, případně neurobehaviorální syndrom (problémy ve vývoji dítěte vystaveného prenatálně psychofarmakům). Onemocnění může vést k narušení vztahu mezi matkou a dítětem, ale i v širší rodině, stejně jako ke kratšímu období laktace. Novorozenci mohou vlivem depresivního onemocnění matky trpět dýchacími potížemi, snížením aktivity a mimiky, narušením či opožděním kognitivního, emocionálního a jazykového vývoje (1). Je u nich rovněž větší pravděpodobnost pozdějších duševních problémů, emoční nestability, u chlapců jsou navíc v budoucnu možné sklony k agresivitě (3).

V léčbě se uplatňují nefarmakologické a farmakologické přístupy. Mezi nefarmakologické přístupy léčby patří psychoterapie, elektrokonvulzivní léčba, repetitivní transkraniální magnetická stimulace. Vhodné jsou relaxační techniky, léčba světlem, úprava životosprávy – dostatek spánku, redukce stresu, pobyt v přírodě, přiměřený pohyb, eliminace alkoholu, kofeinu a nikotinu. Výhodou nefarmakologických přístupů je možnost vyhnout se farmakoterapii, a tím případným nežádoucím účinkům. Nefarmakologické přístupy jsou vhodné u žen s příznaky deprese dosud neléčených antidepresivy (AD) a jsou také alternativní léčbou u žen s lehkou nebo středně těžkou depresí, které chtějí z důvodu těhotenství vysadit medikaci.

Léčba farmakologická se uplatňuje u těžkých forem depresí, suicidálních sklonů, sebepoškozování, opakovaných relapsů onemocnění, tedy u stavů, kde nelze uplatnit nefarmakologické postupy. Při farmakologické léčbě je vždy nutné zvážit přínos léčby a rizika, možné dopady farmakoterapie na plod a novorozence vs. neléčené duševní onemocnění s nežádoucími důsledky pro ženu a dítě. U žen dlouhodobě léčených antidepresivy je ideálním řešením těhotenství naplánovat tak, aby byla možnost upravit farmakoterapii ještě před otěhotněním: snížit dávky, převést na léčbu antidepresivy s co nejbezpečnějším profilem, převést na monoterapii, eventuálně přerušit medikaci v 1. trimestru gravidity, které je nejkritičtější z hlediska teratogenity (orgánové malformace), případně je možné zvážit možnost vysazení medikace (pokud po dobu 6 týdnů před plánovaným otěhotněním nejsou žádné nebo jsou jen mírné příznaky deprese). U žen s těžkou depresí, s opakovanými depresemi, se suicidálními tendencemi a jiným psychiatrickým onemocněním (psychóza, bipolární porucha) není přerušování medikace doporučováno z důvodu rizika možného relapsu, zhoršení onemocnění a z toho plynoucích komplikací (4).

K léčbě jsou používána antidepresiva zařazená do nízké kategorie rizika, s vyšší vazbou na proteiny (snížení přestupu přes placentu), s krátkým poločasem vylučování, s nízkým počtem metabolitů, s nízkým výskytem nežádoucích účinků, podávaná v monoterapii.

Podle FDA (Food and Drug Administration – Americký federální úřad pro kontrolu potravin a léčiv) kategorie teratogenity patří většina antidepresiv do skupiny C (C – střední riziko, riziko nelze vyloučit, lék lze podat pouze s rizikem). Co se týče teratogenity, relativně malá rizika jsou udávána u SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – fluoxetin, sertralin, citalopram, escitalopram, fluvoxamin) a u SNRI (inhibitory zpětného



vychytávání serotoninu a noradrenalinu – venlafaxin, duloxetin). Mnoho léčiv je však relativně nových a chybí dostatek údajů o jejich bezpečnosti. Vzhledem k tomu, že u těhotných žen nejsou z etických důvodů žádné studie prováděny, údaje vychází pouze ze studií animálních a observačních a z registrů, kde jsou hlášeny nežádoucí účinky léků. U observačních studií je velmi obtížné rozlišit, zda vývojová vada je v přímé souvislosti s podáváním antidepresivem.

Antidepresiva (AD)

TCA (tricyklická antidepresiva) (imipramin, nortriptylin, amitriptylin, desipramin, klomipramin) jsou nejdéle na trhu. Známé riziko je u nich nízké, podle FDA patří do skupiny C. Nevýhodou TCA jsou poměrně výrazné nežádoucí účinky a jejich úzký terapeutický index související s vysokou toxicitou při předávkování (nebezpečné při překračování dávek). Z hlediska teratogenity jsou TCA ekvivalentní SSRI nebo mírně rizikovější (5). Nicméně existují náznaky, že prenatální expozice klomipraminem může zvyšovat riziko kardiálních defektů (6). U některých novorozenců vystavených prenatálnímu podávání TCA je udávána rovněž souvislost abstinenčních příznaků a mírně zvýšeného rizika maladaptace (neklid, problémy s krmením, dechová tíseň – celkem nezávažné příznaky, které většinou odezní během 4 dní po porodu (7)). Z toho důvodu, pokud je to možné, se doporučuje, snížit před porodem dávku TCA (8). Výjimkou je klomipramin, který se zdá být spojený s vážnějšími a prodlouženými neonatálními příznaky (6).

SSRI (fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram) patří do III. generace antidepresiv. V těhotenství jsou nejčastěji používanou skupinou antidepresiv s největším počtem studií. Podle FDA klasifikace teratogenity patří do skupiny C, s výjimkou paroxetinu zařazeného do skupiny D

(D – prokázané riziko, kdy je dokumentováno riziko pro plod a použití farmaka je možné pouze za určitých okolností). Výsledky celé řady studií uvádí u SSRI určitý, relativně malý, teratogenní potenciál v oblasti kardiovaskulárních defektů a defektů srdečního septa (sertralin, citalopram, escitalopram). Studie z poslední doby uvádí u SSRI zanedbatelné riziko kardiovaskulárních defektů (9) s vyšším rizikem atriálních vad udávaným u paroxetinu (10), zařazeného podle FDA do skupiny D. Zdroje uvádějí, že podání paroxetinu v 1. trimestru zvyšuje riziko všech vrozených vad v populaci ze 3 % na 4 % a srdečních malformací (defekty septa) z 1 % na 2 % (11). Některé studie dále uvádějí spojitost mezi užíváním SSRI a výskytem předčasného porodu (ve srovnání s TCA je toto riziko u SSRI nižší) (12) a spojitost s nižší porodní hmotností novorozence při podávání v pozdějším stadiu těhotenství. Existují však studie, podle nichž žádné statisticky významné rozdíly související s medikací AD ze skupiny SSRI a následnou nižší porodní hmotností nebyly prokázány. Mezi dalšími riziky souvisejícími s užíváním SSRI bývá uváděn spontánní potrat, prokázaný v prospektivních studiích při podávání paroxetinu (13). U některých novorozenců vystavených prenatálnímu působení SSRI je udávána rovněž souvislost abstinenčních příznaků a mírně zvýšeného rizika maladaptace (7) z toho důvodu, pokud je to možné, se doporučuje snížit před porodem dávku SSRI (8). K dalším možným rizikům patří relativně vyšší výskyt perzistentní plicní hypertenze při podávání fluoxetinu, sertralinu nebo paroxetinu ve druhé polovině těhotenství (14).

Duální antidepresiva (SNRI – venlafaxin, duloxetin, NaSSA – noradrenergická a specificky serotoninergní antidepresiva – mirtazapin, NDRI – inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu – bupropion). Podle FDA patří do třídy C. V porovnání s antidepresivy skupiny SSRI je k dispozici pouze omezené množství dat o rizicích spojených s použitím duálních AD v těhotenství, nejsou k dispozici data o farmakokinetice



a z toho důvodu ani jasná pravidla dávkování duálních AD v těhotenství. V současné době u mirtazapinu a venlafaxinu nebyla prokázána souvislost mezi jejich aplikací v těhotenství a výskytem velkých kongenitálních defektů (15). Mírné zvýšení kardiálních defektů bylo prokázáno při užívání bupropionu (16). Některé studie uvádějí spojitost s rizikem spontánního potratu v souvislosti s podáváním mirtazapinu (17) a venlafaxinu v 1. trimestru těhotenství (18) a spojitost s nižší porodní hmotností novorozence při podávání mirtazapinu v pozdějším stadiu těhotenství (17) a při podávání vyšších dávek bupropionu (19). Dále jsou uváděny poruchy maladaptace (neklid, problémy s krmením, dechová tíseň, třes, podrážděnost, poruchy spánku, slabý či chybějící pláč, hypoglykemie) při podávání ve 3. trimestru (20). Pokud je to možné, je doporučováno snížení dávky SNRI před porodem, podobně jako u SSRI a TCA (7, 8). U dětí matek užívajících v druhém trimestru bupropion byla pozorována vyšší četnost poruch pozornosti (ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (21). Duální AD přecházejí do mateřského mléka, vzhledem k nedostatečným informacím o jejich vlivu na kojence je nutné sledovat stav kojeného dítěte.

Nová AD

Agomelatin, syntetický analog melatoninu, agonista melatoninových MT_1 , MT_2 a antagonist 5-HT_{2C} receptorů, ovlivňuje pozitivně cirkadiánní rytmy (spánek, bdění, sekrece hormonů, tělesná teplota). Agomelatin je možné kombinovat (vzhledem k jeho odlišnému mechanismu účinku) s jinými antidepresivy (s výjimkou fluvoxaminu) bez rizika rozvoje serotoninového syndromu (22). Má významně nižší výskyt nežádoucích účinků než SSRI a SNRI a s tím i související lepší snášenlivost. Při léčbě je nutné sledování jaterních funkcí z důvodů rizika hepatotoxicity.

Klinické údaje o podávání agomelatinu v těhotenství nejsou v současné době zatím k dispozici, proto není možné poskytnout posouzení rizik založené na důkazech. V animálních studiích nebyly zjištěny teratogenní nebo přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, na vývoj embrya, plodu, porod nebo postnatální vývoj. Vzhledem k tomu, že agomelatin je centrálně působící léčivý přípravek, dlouhodobé užívání nebo užívání v pozdějším stadiu těhotenství může být spojeno s maladaptacním syndromem. Z preventivních důvodů není v těhotenství podávání agomelatinu doporučováno. Agomelatin nebo jeho metabolity se během laktace vylučují do mléka potkanů, zatím není známo, zda se agomelatin vylučuje do mateřského mléka u člověka (23).

Vortioxetin (SNRI) působí jako antagonist receptorů 5-HT₃ a 5-HT₇, agonista receptorů 5-HT_{1A}, částečný agonista receptorů 5-HT_{1B} a inhibitor serotoninového transportéru s účinky i na další neurotransmitery, tj. noradrenalin, dopamin, glutamát, histamin a acetylcholin. Má relativně málo nežádoucích lékových interakcí, mírné nežádoucí účinky, je velmi dobře snášen staršími pacienty, tělesnou hmotnost neovlivňuje. Údaje o bezpečnosti podávání v těhotenství a laktaci jsou zatím omezené. V animálních studiích nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Vortioxetin byl zjištěn v mléce kojících krys. Podle FDA je v kategorii C, při podávání v těhotenství je předepisován tehdy, pokud přínos převáží riziko (24, 25).

Závěr

Jakákoli farmakoterapie v těhotenství s sebou vždy přináší jistá rizika pro plod. Ačkoli většina dostupných studií udává u antidepresiv relativně malý teratogenní potenciál a nízké absolutní riziko, medikace antidepresivy



u těhotných by měla být velmi pečlivě zvažována. Studie z poslední doby udávají, i u antidepresiv dříve považovaných za bezpečná, mírné zvýšení rizika vrozených vad a mírně zvýšené riziko poruch autistického spektra.

LITERATURA

1. Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatr* 2004; 49: 726–735.
2. Wiesner K, Sit D, Hanusa B, et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 557–566.
3. Mohr P, Praško J, Bareš M, et al. Psychické poruchy v graviditě a laktaci. In: Seifertová D, et al. Postupy v léčbě psychických poruch. Praha: Academia Medica Pragensis 2008: 484–497.
4. Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schmukler S. Depression During Pregnancy and Postpartum. *Curr Psychiatry Rep*. 2016; 18(3): 32.
5. Pariante C, Seneviratne G, Howard L. Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? *Psychol Med* 2011; 41: 15–17.
6. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(2): 207–225.
7. Gentile S. On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: the prenatal antidepressant exposure syndrome. *CNS Spectr* 2010; 15: 167–185.
8. Hale T, Kendall-Tackett K, Cong Z, et al. Discontinuation syndrome in newborns whose mothers took antidepressants while pregnant or breastfeeding. *Breastfeed Med* 2010; 5: 283–288.
9. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open* 2017; 7(1): e013372.
10. Bérard A, Lessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(4): 589–604.
11. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Bérard A, Koren G. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29: 918–926.
12. El Marroun H, Jaddoe V, Hudziak J, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 706–714.
13. Broy P, Bérard A. Gestational exposure to antidepressants and the risk of spontaneous

Vzhledem k nedostatku údajů o vlivu antidepresiv na další psychický a motorický vývoj prenatálně exponovaných dětí jsou důležité další studie, které by sledovaly tyto děti v delším časovém horizontu.

- abortion: a review. *Curr Drug Deliv* 2010; 7: 76–92.
14. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet É, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(5): 1126–1133.
 15. Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ, et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(6): F472–476.
 16. Louik C, Kerr S, Mitchell AA. First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(10): 1066–1075.
 17. Djulus J, Koren G, Einarson TR, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(8): 1280–1284.
 18. Nakhai-Pour Hr, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010; 182: 1031–1037.
 19. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Favez I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 932–936.
 20. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127(2): 94–114.
 21. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr* 2016; 170(2): 117–124.
 22. Švestka J, Mohr P. Agomelatin, melatoninové a noradrenalinové/dopaminové antidepresivum mechanismus účinku a klinické důsledky. *Farmakoterapie* 2012; 8(3): 256–263.
 23. Valdoxan. Souhrn údajů o přípravku 03/2012; dostupné na <http://www.ema.europa.eu>.
 24. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom* 2016; 85(5): 270–288.
 25. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014; 68(1): 60–82.