

Małgorzata Rzewuska

Psychofarmakoterapia kobiet z zaburzeniami afektywnymi w okresie ciąży

*Psychopharmacologic management with woman
with affective disorders during pregnancy*

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Streszczenie

Stosowanie leków psychotropowych, szczególnie nowych, u ciężarnych chorych z zaburzeniami afektywnymi budzi wiele wątpliwości. Większość leków jest uznana za środki, których teratogenności nie można wykluczyć (kategoria C wg Amerykańskiego Instytutu Żywności i Leków – FDA) lub związanych z ryzykiem działania teratogennego (kategoria D wg FDA).

Większość dostępnych informacji o przebiegu ciąży i rozwoju dzieci pochodzi z niepełnych rejestrów leczonych, obejmujących chore z innymi zaburzeniami (np. padaczką, schizofrenią). W przypadku większości leków decyzja co do leczenia lub odstawienia leków musi wynikać z rozważenia niedostatecznie poznanego ryzyka, indywidualnych danych o chorej uwzględniających zagrożenie związane z objawami i przebiegiem choroby, i wyobrażonych skutkach nieleczenia. Niezależnie od wpływu leków, duże wady wrodzone występują u 2–3% dzieci, a prawdopodobnie choroby, w tym zaburzenia afektywne, mogą zwiększać ryzyko komplikacji podczas ciąży.

Także nierówne jest ryzyko w różnych trymestrach, zarówno pod względem wpływu leków na rozwój płodu, jak i nieleczenia na zaostrzenie choroby u matki. Wszystkie te czynniki wymagają dokładnej oceny i zważenia, przed podjęciem decyzji. W pracy przedstawiono dostępne dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem w ciąży leków powszechnie używanych w zaburzeniach afektywnych.

Summary

Psychopharmacologic management decisions with newer agents represent controversial aspect of treating pregnancy women with affective disorders. Most antipsychotic drugs, mood stabilizers and antidepressants have been identified by FDA as category C (i.e. human teratogenicity cannot be ruled out) or category D (i.e. positive risk of human fetal teratogenicity has been demonstrated), most existing information about pregnancy outcomes derives from small registries, in patients with another diagnosis (epilepsy, schizophrenia).

With most psychotropics, decisions about unknown relative risks must be balanced on individual data about psychopathology, and risk associated with course and untreated illness. Major congenital malformations are in the general population in 2–3% offsprings regardless of psychotropic drug use.

Moreover, the possibility exists that some disorders, including affective, may confer elevation of risk for complications during pregnancy.

Specific pharmacologic management may vary during first, second and third trimesters, and risk of relapse is various. All these factors must be carefully consider, before decision. This review summarized current information about safety of use of psychotropic medication during pregnancy. Recommendations are presented for clinical management.

Słowa kluczowe: duża depresja, CHAD, ciąża, farmakoterapia

Key words: major depression and bipolar disorder, pregnancy, pharmacotherapy

Prowadzenie chorych afektywnych w wieku rozrodczym wymaga od lekarza uwzględnienia ryzyka związanego z kontynuacją lub zaprzestaniem leczenia farmakologicznego, jeśli pacjentka decyduje się mieć dziecko.

W aktywnej fazie leczenia zaburzeń afektywnych należy odradzać zajście w ciążę i dokumentować metody zapobiegania ciąży.

Należy przygotować pacjentkę aby odpowiednio zaplanowała ciążę, także z uwzględnieniem najwłaściwszego dla niej sposobu leczenia.

Pacjentka i jej partner powinni uzyskać dokładne informacje dotyczące wpływu zazywanych przez chorą leków na rozwój dziecka oraz, w zależności od ciężkości i rodzaju zaburzeń należy wspólnie ustalić najwłaściwsze działanie, zarówno w okresie przed ciążą (odżywianie, tryb życia, rezygnacja ze złych nawyków), w okresie ciąży (postępowanie w przypadku pojawienia się objawów zwiastujących nawrót) i po porodzie. U pacjentek ze znacznym ryzykiem ciężkiego nawrotu, korzystniejsze jest utrzymanie leczenia farmakologicznego, które należy wówczas prowadzić w monoterapii przy użyciu najbezpieczniejszego leku, stosowanego w najmniejszej skutecznej i podzielonej na porcje dawce i dokładnie monitorować leczenie.

Ryzyko wystąpienia depresji w ciąży jest porównywalne do występującego u kobiet w tym samym wieku. Ciąża nie wpływa na częstość nawrotów w chorobie jednobiegunowej chociaż depresje częściej występują u tych pacjentek, które już wcześniej przeżyły depresję. Do czynników ryzyka należą także: młodszy wiek, brak partnera życiowego i wsparcia społecznego, konflikty w małżeństwie, wielodzietność i ambiwalentny stosunek do ciąży (4).

Ryzyko nawrotu w ciąży u ok. 80% pacjentek z zaburzeniami dwubiegunowymi jest mniejsze od przeciętnego (3).

Depresje pojawiają się rzadziej w pierwszym (u ok. 7% kobiet) trymestrze ciąży, niż w jej późniejszym okresie (u ok. 12% kobiet w 2 i 3 trymestrze) (32). Podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinno być poprzedzone dokładną analizą korzyści i ryzyka farmakoterapii. W łagodnej depresji leczeniem z wyboru jest psychoterapia. W nasilonych i nawracających depresjach i w maniach zastosowanie leków może zapobiec rozwojowi zachowań związanych z chorobą, a zagrażających rozwojowi dziecka (używki, złe odżywianie), powikłaniom okołoporodowym i depresji poporodowej.

Leczenie farmakologiczne jest zazwyczaj niezbędne u pacjentek z zaburzeniami nawracającymi, z przebytymi lub obecnymi objawami psychotycznymi, z nasilonymi zaburzeniami łaknienia, z tendencjami samobójczymi. Ważne jest, aby chora akceptowała proponowane leczenie i współdziałała w monitorowaniu. Wybór leku zależy od skuteczności leków u chorej w poprzednich epizodach, zdolności chorej do znoszenia objawów niepożądanych, danych o bezpieczeństwie leków.

Niekorzystny wpływ leków na ciążę obejmuje ryzyko obumarcia płodu, działania teratogenego (wady wrodzone), niekorzystnego wpływu na rozwój (niska

masa urodzeniowa), objawów zatrucia i abstynencyjnych u noworodka, zaburzeń późniejszego rozwoju dziecka.

Leki przeciwdepresyjne (LPD)

Z badania Yonkersa i wsp. (56) wynika, że leki przeciwdepresyjne przyjmuje kilkanaście procent kobiet w ciąży, przy czym 8% kobiet w badanej grupie brało te leki, chociaż nie zdradzało objawów depresyjnych.

Pomimo dość częstego stosowania leków przeciwdepresyjnych ich wpływ na rozwój ciąży nie jest zbyt dobrze poznany. Dane, którymi dysponujemy (dotyczą głównie TLPD i fluoksetyny) wskazują, że LPD nie zwiększają ryzyka samoistnych poronień (notuje się je w ok. 12–14%; równie często, jak u nieleczonych).

Leki trójpierścieniowe (TLPD)

U zwierząt narażonych w okresie płodowym na TLPD wykazano zmniejszenie wrażliwości i gęstości receptorów noradrenergicznych i serotonergicznyc. Wcześniejsze doniesienia sugerowały, że stosowanie TLPD wiąże się z ryzykiem malformacji kończyn. Tych obserwacji nie potwierdzono w badaniach. Przeprowadzono trzy badania prospektywne i kilkanaście retrospektywnych. W metaanalizie badań prospektywnych oceniono 300 000 dzieci, których matki w ciąży brały TLPD, w tym 414 z nich w 1 trymestrze. U badanych nie stwierdzano częstszego występowania dużych wad, ani powikłań okołoporodowych (43). Obserwowano natomiast występowanie u noworodków, których matki brały imipraminę lub klomipraminę, nasilone objawy polekowe i abstynencyjne w ciągu pierwszego miesiąca życia: zaburzenia oddychania, sinicę, spadki ciśnienia krwi, drżenia, drgawki, nietrzymanie moczu, zaparcia (12).

Obserwacja dzieci w wieku 18 do 86 miesiąca (do wieku ponad 6 l.) wskazuje, że temperament i rozwój (inteligencja, język, zachowania) dzieci, których matki brały leki przeciwdepresyjne (TLPD, fluoksetynę) rozwijały się lepiej, niż dzieci chorych depresyjnym nieleczonych (30). Większość TLPD jest zaliczona przez FDA do grupy D ryzyka stosowania w ciąży.

Dezypiramina (grupa ryzyka C) i nortryptylina u kobiet w ciąży są preferowane spośród TLPD ze względu na słabe działanie cholinolityczne i nieznaczny wpływ na ciśnienie tętnicze krwi (10).

Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny

Najwięcej badań przeprowadzono u leczonych fluoksetyną, badań u leczonych innymi lekami z tej grupy jest niewiele.

Fluoksetyna

Przeprowadzono cztery badania prospektywne, które objęły 1100 dzieci, których matki brały fluoksetynę, oceniono 1900 noworodków (baza danych Eli Lilly), a następnie 228 dzieci, których matki brały lek w 1 trymestrze. Dane nie wykazały zwiększenia przez lek ryzyka powstania poważnych wad. Wykazano w nich częstsze występowanie kilku drobnych wad.

Badanie 138 dzieci wykazało, że stosowanie dużej dawki (40–80 mg/dz) leku wiązało się z małą masą ciała (9).

Metaanaliza badań nie wskazuje, by lek powodował przedwczesne porody, malformacje, zły stan lub zaburzenia rozwoju dziecka (2).

W kolejnym badaniu prospektywnym 128 dzieci od matek leczonych w 1 trymestrze (TLPD, SSRI) i nieleczonych ($n = 110$) nie wykazano różnic wpływu leków na masę ciała, ale u kobiet leczonych częstsze były samoistne poronienia (u leczonych SSRI 14,8%; TLPD 12,1%, wśród nieleczonych 7,8%) (31). Podobny odsetek poronień spontanicznych (15,9%), oraz patologii ciąży (16,7%) oraz 3,4% dzieci z wadami wrodzonymi (w tym 1,6% z dużymi wadami) stwierdzono w badaniu dzieci 544 kobiet leczonych w czasie ciąży fluoksetyną (20).

Inne SSRI

Badanie prospektywne ($n = 267$) dzieci pacjentek leczonych fluwoksaminą, sertralina lub paroksetyną nie wykazało częstszych przedwczesnych porodów ani dużych wad u dzieci w porównaniu do dzieci matek nieleczonych. Nie różniła się także masa ciała dzieci (24). U dzieci matek leczonych paroksetyną w 3 trymestrze stwierdzano często (u 22% dzieci) trwające przez 1–2 tyg. objawy zespołu odstawienia: zaburzenia oddychania, hipoglikemię.

Inne leki przeciwdepresyjne

Wenlafaksynę (FDA = C) stosowano u 150 ciężarnych, poronienia samoistne w tej grupie stanowiły 12%, ponadto odnotowano 7 aborcji i malformacje u 2 dzieci (17). Obserwowano zespoły abstynencyjne.

Dane dotyczące innych leków przeciwdepresyjnych ograniczają się do opisów kazuistycznych pomyślnego przebiegu ciąży i porodu u pojedynczych (moklobemid) lub kilku pacjentek (mirtazapina).

Farmakoterapia u ciężarnych z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD)

Leki normotymiczne wywierają działanie teratogenne, ale odstawienie ich wiąże się z ryzykiem nawrotu. W jednym z badań około połowa pacjentek z CHAD nie planowała ciąży.

Należy unikać stosowania leków w okresie największego ryzyka powstawania wad w –17–60 dniu (2–9 tygodniu) ciąży. Jest to jednak możliwe wówczas, jeśli pacjentka zaplanuje ciążę. Powstawanie wad rozwojowych ma bowiem miejsce we wczesnym okresie ciąży: uszkodzenie cewy nerwowej powstaje w 17–30 dniu, wady serca w 21–56 dniu. Później powstają wady podniebienia i warg w (8–11 tygodniu), wady twarzoczaszki (w 8–20 tygodniu).

Odstawienie leku normotymicznego, zwłaszcza szybkie (w okresie krótszym niż 2 tyg.), wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu zaburzeń, zwłaszcza, gdy pacjentka przeszła 4 lub więcej epizodów afektywnych (3, 32).

Leki przeciwdrgawkowe

Ryzyko nieprawidłowości ciąży podczas stosowania leków przeciwdrgawkowych jest trzykrotnie wyższe niż przeciętne (11, 29, 53). Obserwacja dzieci

(129 matek, 293 dzieci) wskazuje na ponad dwukrotnie więcej opóźnień w rozwoju (24% vs 11% u rodzeństwa), u 31% (vs 13%) kłopoty zdrowotne w dzieciństwie, u 20% (vs 5% w grupie kontrolnej) zaburzenia zachowania (14). Leki przeciwdrgawkowe normotymiczne działają teratogennie. Stosowanie leków przeciwdrgawkowych w ciąży wiąże się z ryzykiem wystąpienia dużych wad wrodzonych u 4–9% (w tym 30% twarzy), w tym u 1–2% rozszczepów kręgosłupa (27).

Karbamazepina (kategoria C w klasyfikacji FDA)

Spośród normotymicznych leków przeciwdrgawkowych karbamazepina pod względem ryzyka teratogennego jest najbezpieczniejsza.

Wady wrodzone stwierdzano 2-krotnie częściej (w monoterapii u 4,8–5,7%) niż u nieleczonych chorych na padaczkę (2,8%) (6, 15, 22, 35, 38):

- u 1% rozszczepy kręgosłupa
- u 11% drobne wady twarzoczaszki
- u 27% hipoplazja paliczków.

W badaniach noworodków potwierdzono:

- zwiększony odsetek anomalii wrodzonych, głównie cewy nerwowej, naczyń i serca, dróg moczowych i rozszczepów podniebienia, „zespół karbamazepinowy” (6, 11, 30).
- drobne nieprawidłowości
- tendencje do przedwczesnych porodów
- większe ryzyko przy łączeniu z innymi przeciwpadaczkowymi (do 7,2%) (6).

Badanie stężenia alfa-fetoproteiny w 16–18 tyg. ciąży pozwala wykryć 90–95% wad cewy nerwowej. W późniejszym okresie ciąży zaleca się rutynowo stosowanie witaminy K (ryzyko krwotoków u 7% dzieci).

Porównanie rozwoju 36 dzieci z grupą kontrolną nie wykazało różnic IQ i rozwoju języka (40). Porównanie dzieci w wieku 10 lat (n = 86) nie wykazało różnic rozwoju intelektualnego (19).

Okskarbazepina (kategoria C w klasyfikacji FDA)

Prawdopodobnie wpływa na płód podobnie do karbamazepiny, chociaż autorzy badania 114 dzieci uważają, że działa słabiej teratogennie od starszych leków (28).

Sabers i in. (37) duże wady stwierdzili u 5,4% (36).

Kwas walproinowy (kategoria D w klasyfikacji FDA)

Łatwo przechodzi przez łożysko, wielokrotnie (OR = 2,9) częściej niż karbamazepina (27) powoduje wady wrodzone. Zespół walproinowy płodu obejmuje wrodzone wady serca i zespół abstynencyjny (płaczliwość, drżenia, hipotonia, zaburzenia ssania). Wykazano istnienie zależności pomiędzy ryzykiem powstania dużych wad, a wielkością dawki (23, 26, 49), zależy to bowiem od zwiększonego stężenia glikuronidu kwasu walproinowego powstającego podczas stosowania leku w dawce dobowej przekraczającej 1000 mg.

Stosowanie dawki powyżej 1500 mg powoduje malformacje 10 razy częściej. Ryzyko drobnych wad (twarzoczaszki, kończyn i wnętrza) jest wówczas 2–4 razy wyższe.

Kilka badań wskazuje na wpływ leku w dawce dobowej przekraczającej 1000 mg na opóźnienie rozwoju dzieci (1, 19, 33).

Toteż zaleca się (8), aby:

- u kobiet w wieku rozrodczym nie stosować VPA bez uprzedzenia o ryzykownym wpływie na płód
- w ciąży stosować monoterapię w najniższej skutecznej dawce, w dawkach podzielonych, (dawka dobową do 1000 mg, stężenie w surowicy do 70 µg/ml)
- przez 4 tyg. przed poczęciem stosować kwas foliowy.

Isojari i wsp. (1993) opisali częstsze występowanie mnogich cyst jajników u 51 kobiet chorych na padaczkę leczonych VPA (u 43%), częstsze, niż u leczonych karbamazepiną (u 22%) oraz u nieleczonych (18%). Cysty te występowały szczególnie często u kobiet w wieku poniżej 20 lat. Zespół mnogich cyst (PCOS) rozpoznaje się, gdy obecnych jest co najmniej 10 cyst o wielkości 2–8 mm (potwierdzonych w USG). W populacji cysty jajnika występują u 17–22% kobiet, zespół mnogich cyst zaś u 4% (34).

Skutkiem PCOS może być cukrzyca, bezpłodność, przerost endometrium, nadciśnienie, choroby naczyniowe, hiperlipidemia.

W badaniu prospektywnym Bauer i in. (7) stwierdzili równie częste występowanie mnogich cyst jajnika przy stosowaniu kwasu walproinowego (11%), karbamazepiny (10%) jak i nieleczonych (10,5%). Podobne wyniki uzyskano w kilku innych badaniach (34).

Liczne zastrzeżenia metodologiczne co do prac Isojari i wsp. oraz wyniki innych autorów nasuwają wątpliwości, co do związku PCOS ze stosowaniem leków przeciwdrgawkowych. Jednak u kobiet w wieku rozrodczym należy przed podjęciem leczenia tymi lekami uprzedzić je, aby zwróciły uwagę na objawy, które mogą wskazywać na zaburzenia endokrynne.

W czasie leczenia zaleca się:

- pytać o regularność cykli miesięczkowych, i o objawy androgenizmu (np. hirsutyzm, alopecia)
- systematycznie ważyć pacjentkę
- kontrolować lipidy.

Lamotrygina (kategoria C w klasyfikacji FDA)

Stwierdzone malformacje u 1 spośród 51 dzieci badanych (37) sugeruje małe ryzyko (1,8%). Także na mały (1,8–2,9%) odsetek wad wskazywały inne badania (13, 47, 48). Ryzyko wystąpienia wad jest jednak większe jeśli dobową dawkę lamotryginy przekracza 200 mg (48), a także przy łączeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi, zwłaszcza z VPA (10–18,5%) (13, 47).

Ogólne zasady stosowania leków przeciwdrgawkowych

W ciąży zwiększa się, a po porodzie znacznie spada klirens leków, zwłaszcza lamotryginy, toteż należy pamiętać o konieczności dostosowania dawki. Zmiany farmakokinetyki leków przeciwdrgawkowych przedstawia tabela 1.

W tabeli 2 przedstawiono zmiany stężenia leków normotymicznych w ciąży.

Tabela 1. Wpływ ciąży na farmakokinetykę leków przeciwdrgawkowych (28)

Zwiększenie objętości plazmy	→ Upośledzenie objętości dystrybucji	→ Skrócenie okresu półtrwania leków
Zwiększenie pojemności wypustowej serca i przepływu krwi przez nerki	→ Zwiększenie eliminacji przez nerki	
Zwiększenie metabolizmu wątrobowego	→ karbamazepina CYP3A4, lamotrygina glukoronizacja, VPA = glukoronizacja (50%) β-oksydacja (40%); CYP2A6,2C9 (10%)	
Spadek stężenia białek krwi w 3 trymestrze (35g/L → 25–30 g/L) i glikoprotein α1	→ Osłabienie wiązania z białkami, zwiększenie wolnej frakcji leków	

Tabela 2. Zmiany stężenia leków przeciwpadaczkowych w ciąży (33)

	Zwiększony klirens	Spadek stężenia (3 trymestr)	Spadek czynnej substancji	↑ stężenia po porodzie
Karb.	0–20%	0–42%	0–28%	
VPA	35–183%	50%	29%	29%
Lamotrygina	350%	?	?	170%

W tabeli 3 zestawiono częstość obserwowanych dużych wad u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki lekami przeciwdrgawkowymi. Przedstawiono dane wskazujące także na zależność pomiędzy ryzykiem wad, a stosowanymi dawkami leków oraz iloraz szans (OR) dla poszczególnych leków.

Tabela 3. Porównanie odsetka dzieci z dużymi wadami wrodzonymi spośród potomstwa leczonych ciężarnych (za 27)

Lek stosowany u ciężarnej	dawka dobową w mg	liczba obserwowanych	odsetek dzieci z wadą	OR
karbamazepina	<400	401	1,7	1,0
	400–1000	385	2,6	
	>1000	92	3,3	
kwas walproinowy	<600	266	4,1	2,78 (1,62–4,76)
	600–1000	247	6,1	
	>1000	286	9,1	
lamotrygina	<100	151	1,3	1,44 (0,77–2,67)
	100–200	207	1,9	
	>200	279	5,4	
politerapia		718	6,0	1,71 0,79–3,69
nieleczone		227	3,5 (1,8–6,8)	1,0

Podsumowując zebraną wiedzę o ryzyku stosowania leków przeciwdrgawkowych w ciąży należy podkreślić, że niezależnie od rodzaju wybranego leku najważniejsze jest odpowiednie monitorowanie leczenia (dostosowanie dawki, ocena stężenia leku), wykonywanie badań i stosowanie środków zapobiegających toksycznemu działaniu leków (38):

- stężenie leku we krwi należy sprawdzać co najmniej raz w trymestrze
- w 16–18 tyg. wykonać USG i echo-ekg, w przypadku nieprawidłowej budowy płodu wykonać amniocentezę w celu zbadania stężenia alfa-fetoproteiny (podwyższone stężenie w zaburzeniach cewy nerwowej)
- wykonać ponownie USG w 22–24 tygodniu ciąży (pozwala to na wykrycie wad rozszczepiennych jamy ustnej i serca)
- podawać kwas foliowy (4–5 mg/dz) przez 4 tyg. przed poczęciem do 12 tyg. (przedtem zaleca się zmierzyć poziom vit. B12, aby nie przeoczyć maskowanej przez kwas foliowy anemii złośliwej)
- Vit. K stosować doustnie (20 mg/dz) w ostatnim miesiącu oraz podać noworodkowi 1 mg domięśniowo.

Sole litu (kategoria D w kryteriach FDA)

Odsetek nawrotów zaburzeń w ciąży 40 tyg. po odstawieniu litu jest podobny u kobiet w ciąży (52%) i u nie będących w ciąży (58%), ale znacznie wyższy po roku od odstawienia litu (21%), toteż szacuje się, że po odstawieniu litu zwiększa się 2–3-krotnie ryzyko nawrotu.

U kobiet bez nawrotu w ciągu 40 tygodni, w okresie 41–62 tygodnia ryzyko nawrotu jest 2,9 razy większe niż u nieciążarnych (70% vs 24%). Szczególnie zagraża nawrotem nagłe odstawienie litu (51) (tabela 4).

Tabela 4. Sposób odstawiania litu, a nawroty (n = 101) (51)

Sposób odstawiania	Odsetek pacjentów bez nawrotu	Istotność różnicy
szybki (1–14 dni)	33,6	p = 0,006
powolny (15–30 dni)	62,8	

Ponadto odstawienie litu może w dalszym przebiegu choroby spowodować zmniejszenie się liczby remisji i przyczynić do przewlekłego utrzymywania się zaburzeń (10, 51, 57). Niektórzy autorzy zalecają powolne odstawienie litu przed

Tabela 5. Zasady leczenia lub przerwanie leczenia litem lub LPD u pacjentek z CHAD i CHAJ (51)

Przeżyty 1 epizod manii łagodny lub umiarkowany	Powolne (>2 tyg.) odstawienie leków przed ciążą. Psychoterapia
2–3 epizody: (ryzyko nawrotu depresji u 75% kobiet)	Powolne odstawienie litu na okres 2 tyg. przed ciążą do czasu stabilizacji krążenia płodowego
4 epizody i więcej (USG w 18–20 tyg.)	Odstawienie na 1 trymestr i powrót do leku na resztę ciąży

ciążą i ponowne podjęcie leczenia w 3 trymestrze (brak badań dowodzących bezpieczeństwo takiego postępowania). Zasady leczenia litem przedstawia tabela 5 (25).

Lit łatwo przechodzi przez łożysko, może powodować u płodu arytmie, hipotonie, niedoczynność tarczycy (39). Malformacje występują u odsetka (2,8%) podobnego, jak w nieleczzonej grupie kontrolnej (2,4%).

Ryzyko malformacji po leczeniu w 1 trymestrze jest większe niż przeciętne, występują one u 4–12% dzieci (w przeciętnej populacji 2–4%) (52).

Anomalia Ebsteina (przemieszczenie zastawki trójdzielnej do prawej komory) gdy lit zażywany jest w okresie 2–6 tygodnia występuje u 1/1000 (w populacji 20-krotnie rzadziej).

Lit hamuje tarczycę, może spowodować niedoczynność tarczycy u noworodka (11). Opisy kazuistyczne dotyczyły też moczówki prostej, arytmii, zespołu wiotkiego dziecka (54).

Klirens nerkowy w ciąży jest większy, toteż lit należy stosować w większej dawce. Ale klirens spada pod koniec ciąży, co wymaga redukcji dawki o 1/3–1/2 w ciągu ostatnich tygodni (np. z 900 mg do 600 mg) i częstszego oznaczania stężenia. U kobiet, u których odstawiono lit należy w ciągu 48 godz. po porodzie ponownie włączyć lit (udokumentowano, że szybkie podjęcie leczenia wiąże się z redukcją nawrotów) (45). Badanie 23 kobiet wykazało, że u pacjentek które podjęły leczenie w pierwszej dobie odsetek nawrotów sięgał 6,7%, podczas gdy u chorych nieleczonych dotknął 62% (54).

Ocena 60 zdrowych dzieci w wieku 5–10 lat, których matki brały lit w 1 trymestrze nie wykazała gorszego stanu zdrowia ani zaburzeń rozwoju w porównaniu z rodzeństwem (39).

Elektowstrząsy

EW są stosowane u kobiet w ciąży od 60 lat. Są stosowane w sytuacji znacznego ryzyka (manie, depresje psychotyczne). Przegląd stosowania EW wskazuje na bezpieczeństwo tych zabiegów, opisano jeden przypadek odklejenia łożyska (42). Należy jednak stosując EW unikać atropiny, która może wywoływać u płodu arytmie, a także innych leków antycholinergicznyc (stosowanych niekiedy przed EW dla zmniejszenia wydzielania i bradykardii), które mogą zwiększać ryzyko refluksu z powodu opóźnienia opróżniania żołądka u ciężarnych (ryzyko zachłystowego zapalenia płuc).

Benzodiazepiny

Metaanaliza badań wskazuje na to, że stosowanie benzodiazepin w 1 trymestrze istotnie zwiększa (stwierdzono je u 6/10000, 10-krotnie częściej) ryzyko powstania rozszczepu podniebienia (4).

U noworodków, których matki w ciąży brały benzodiazepiny występują zaburzenia regulacji temperatury ciała, bezdech, obniżenie napięcia mięśniowego, zaburzenia ssania, niższa ocena w skali Apgar (10). Nieliczne badania sugerują, że benzodiazepiny zażywane przez matkę powodują opóźnienie rozwoju i motoryki dziecka.

Jednak wykazano u szczurów, że stres u ciężarnych matek powoduje u potomka opóźnienie rozwoju wzrostu i reakcji, czego nie obserwowano jeśli samicom równocześnie ze stresem podano benzodiazepiny.

Leki przeciwpsychotyczne

Badanie dzieci 315 pacjentek leczonych w ciąży małymi dawkami chlorpromazy wykazywało na nieco większy odsetek wad u dzieci (3,5% vs 1,5%). W badaniu dzieci 284 pacjentek biorących w ciąży chlorpromazynę (142 w 1 trymestrze) nie stwierdzono częstszych wad (46).

W kolejnym badaniu porównywano 52 pacjentki stosujące chlorpromazynę z grupą 110 ciężarnych psychotycznych nieleczonych; odsetek wad był w obu grupach porównywalny, ale dwukrotnie częstszy, niż zazwyczaj (44). Metaanaliza badań u ciężarnych leczonych słabymi neuroleptykami wskazuje, że w grupie tej malformacje zdarzają się częściej o 1 na 250 kobiet (5). Związku pomiędzy stosowaniem haloperidolu a niewykształceniem kończyn (opisy przypadków) nie potwierdziły badania większych grup pacjentek (50).

Opisano długo utrzymujące się zespoły pozapiramidowe u dzieci, których matki brały haloperidol w ostatnich miesiącach ciąży (41).

Nie potwierdzono także, aby stosowanie w ciąży fenotiazyn i haloperidolu powodowało upośledzenie późniejszego (badanego do 5 r.ż) rozwoju intelektualnego dzieci.

Toteż u kobiet planujących ciążę ze względu na mniejszy wpływ LPP niż normotymicznych na płód celowa jest zmiana litu i leków przeciwpadaczkowych na neuroleptyk (16, 18).

Tabela 6. Wady wrodzone i powikłania ciąży związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (za Ernst i Goldberg, 2002)

Lek	Kategoria FDA	Działania prenatalne i perinatalne
Olanzapina	C	12,5% spontanicznych poronień 2,1% przedwczesnych porodów 3,1% obumarcia płodu 1% dużych wad u 7,3% komplikacji okołoporodowych
Risperidon		U szczurów obumarcia płodu, 1 przypadek agenezy ciała modzelowatego
Kwetiapina		U ludzi brak danych. U zwierząt opóźnienie kostnienia, niedowaga, obumarcia płodu
Zyprazydon		U ludzi brak danych. U zwierząt opóźnienie rozwoju, obumarcia płodu
Klozapina	B	Dwa przypadki cukrzycy i dystymii, ryzyko drgawek. Opisano wśród 61 dzieci u 5 wady i u 5 zaburzenia okołoporodowe. Brak danych o teratogennym działaniu leku. U 4 spośród 29 dzieci (32) nieprawidłowości (drgawki, deformacja twarzy, złamania, zwichnięcie, zespół Turnera, ślepotą)

Neuroleptyki uważa się także za leki z wyboru w zaburzeniach dwubiegunowych u kobiet, które przerwały stosowanie leku normotymicznego, gdy zagrażał im nawrót choroby (57). Niestety mało jest danych o bezpieczeństwie nowych leków przeciwpsychotycznych w ciąży. Nieliczne dane dotyczące powikłań ciąży i wad, które stwierdzano podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji przedstawia tabela 6.

Zasady postępowania u pacjentek z chorobą dwubiegunową wymagających farmakoterapii przedstawia tabela 7.

Tabela 7. Strategia postępowania u pacjentek z chorobą dwubiegunową

Zasady ogólne		
Redukcja czynników ryzyka (palenie, alkohol, substancje psychoaktywne, kofeina, odwodnienie), edukacja, analiza przebiegu choroby i leczenia)		
Przed zajściem w ciążę	Pacjentki przyjmujące	
	Lit	VPA
	Witaminy kwas foliowy	witaminy (także K) kwas foliowy redukcja dawki do 1000 mg
Monitorowanie stężenia leku:	w przypadku wymiotów, choroby gorączkowej	stężenie leku <76 ng/ml
Przed ciążą, po 24 tygodniu		

Wnioski

Chore w wieku rozrodczym z zaburzeniami afektywnymi powinny uzyskać od lekarza informacje o ryzyku wpływu leków psychotropowych na ciążę i możliwych konsekwencjach nieleczenia. Zawsze decyzyja w sprawie farmakoterapii powinna uwzględniać indywidualne cechy obrazu i przebiegu choroby.

Optymalne postępowanie obejmuje zaplanowanie ciąży, powolne odstawienie leków przed poczęciem i niestosowanie leków w okresie organogenezy (do końca pierwszego trymestru), ewentualny powrót do leczenia w późniejszym okresie ciąży, redukcję leków przed rozwiązaniem i ponowne podjęcie farmakoterapii po porodzie.

W farmakoterapii u ciężarnych z zaburzeniami afektywnymi należy stosować jeden lek, w najniższej skutecznej dawce, podzielonej na 2–3 porcje. Wykonanie USG w 16–18 tyg. oraz w 22–24 tygodniu ciąży pozwala na wykrycie nieprawidłowej budowy płodu.

U kobiet, które biorą leki przeciwdrgawkowe należy stosować przed poczęciem i do 12 tyg. ciąży kwas foliowy, a w ostatnim miesiącu ciąży witaminę K, stężenie leku badać nie rzadziej, niż co 3 miesiące.

Przed porodem konieczne jest dostosowanie dawek leków. Po rozwiązaniu, u nieleczonych kobiet z nawracającymi zaburzeniami afektywnymi należy powrócić do leczenia.

Piśmiennictwo

1. Adab N., Jacoby A., Smith D., Chadwick D.: Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J. Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2001, 70, 15–21.
2. Addis A., Koren G.: Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychological Medicine* 2000, 30, 89–94.
3. Altshuler L., Kiriakos L., Calcagno J., Goodman R., Gitlin M., Frye M., Mintz J.: The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, 612–616.
4. Altshuler L.L., Cohen L., Szuba M.P., Burt V.K., Gitlin M., Mintz J.: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 592–606.
5. Altshuler L.L., Hendrick V., Cohen L.S.: Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59 (suppl. 2), 29–33.
6. Artama M., Auvinen A., Raudaskoski T., Isojärvi J.: Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* (w druku).
7. Bauer J., Jarred A., Klingmuller D., Elgar C.E.: Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res.* 2000, 41, 163–167.
8. Bazire S.: *Psychotropic drug directory*, 2005, Firepin Ltd, Salisbury 2005.
9. Chambers C.D., Johnson K.A., Dick L.M. i in.: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 1010–1015.
10. Cohen L.S., Rosenbaum J.F.: Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59 (suppl. 2), 18–28.
11. Cohen L.S.: *Treatment of bipolar illness during pregnancy*: APA 2004.
12. Cowe L., Lloyd D.J., Dawling S.: Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. *Br. Med. J.* 1982, 284, 1837–1838.
13. Cunnington M., Tennis P., and International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005, 64, 955–960.
14. Dean J.C.S., Hailey H., Moore S.J., Lloyd D.J., Turnpenny P.D., Little J.: Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J. Med. Genet.* 2002, 39, 251–259.
15. Diav-Citron O., Shechtman S., Arnon J., Ornoy A.: Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001, 57, 321–324.
16. Edumol M.J., Craig T.L.: Antipsychotic drug use and birth defects: an epidemiologic reassessment. *Compr. Psychiatry* 1984, 25, 32–37.
17. Einarson A., Fatoye B., Sarkar M., Lavigne S.V., Brochu J., Chambers C., Mastroiacovo P., Addis A., Matsui D., Schuler L., Einarson T.R., Koren G.: Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am. J. Psychiatry* 2001, 158, 1728–1730.
18. Ernst C.L., Goldberg J.F.: The reproductive safety profile of mood stabilizers atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, suppl. 4, 42–55.
19. Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hiilesmaa V., Isoaho M., Matila R., Kotila M., Nylund T., Bardy A., Kaaja E., Granström M.L.: Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004, 62, 28–32.
20. Goldstein D.J. & Marvel D.E.: Psychotropic medication during pregnancy: risk to the fetus. *J. Am. Med. Association* 1993, 270, 2177.
21. Isojarvi J.I., Laatikainen T.J., Pakarinen A.J. i in.: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 1383–1388.
22. Jones K.L., Lacro R.V., Johnson K.A., Adams J.: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320, 1661–1666.

23. Kaneko S., Battino D., Andermann E. i in.: Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999, 33, 145–158.
24. Kulin N.A., Pastuszak A., Sage S.A. i in.: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998, 279, 609–610.
25. Liewellyn A., Stowe Z.N., Strader J.R.Jr.: The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59 (suppl. 6), 57–64.
26. Mawer G., Clayton-Smith J., Coyle H., Kini U.: Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002, 11, 512–518.
27. Morrow J.I., Russell A., Gutherie E., Parsons L., Robertson I., Waddell R., Morrison P., McGivern C.R., Craig J.: Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; doi:101136/jnnp. 2005.074203.
28. Morrow J.I., Craig J.J.: Anti-epileptic drugs in pregnancy: current safety and other issues. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003, 4 (4): 445–456.
29. Nulman I., Rovet J., Stewart D.E., Wolpin J., Gardner H.A., Theis J.G.W., Kulin N., Koren G.: Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 258–262.
30. Ornoy A., Cohen E.: Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch. Dis. Child.* 1996, 75, 517–520.
31. Pastuszak A., Schick-Boschetto B., Zuber C., Feldkamp M., Pinelli M., Sihn S., Donnenfeld A., McCormack M., Leen-Mitchell M., Woodland C., Gardner A., Hom M., Keren G.: Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993, 269, 2246–2248.
32. Pearson K.H., Nonacs R., Cohen L.S.: Practical guidelines for the treatment of psychiatric disorders during pregnancy. w: Pearson K.H., Sonawalla S.B., Rosenbaum J.F. (red.): *Womens health and psychiatry*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2002, 115–126.
33. Pennell P.B.: Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003, 61 (suppl. 2), 35– 42.
34. Polson D.W.: Polycystic ovary syndrome and epilepsy-a gynaecological perspective. *Seizure* 2003, 12, 397–402.
35. Rosa F.W.: Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 674–677.
36. Sabers A., a-Rogvi-Hansen B., Dam M., Fischer-Rasmussen W., Gram L., Hansen M., Møller A., Winkel H.: Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol. Scand.* 1998, 97, 164–170.
37. Sabers A., Dam M., a-Rogvi-Hansen B., Boas J., Sidenius P., Laue Friis M., Alving J., Dahl M., Ankerhus J., Mouritzen Dam A.: Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol. Scand.* 2004, 109, 9–13.
38. Samren E.B., van Duijn C.M., Christianens G.C.M.L., Hofman A., Lindhout D.: Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann. Neurol.* 1999, 46, 739–746.
39. Schou M.: What happened later to the lithium babies? A followup study of children born without malformations. *Acta Psychiatr. Scand.* 1976, 54, 193–197.
40. Scolnik D., Nulman I., Rover J. i in.: Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994, 271, 767–770.
41. Sexon W.R., Barak Y.: Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy. *J. Perinatol.* 1989, 9, 170–172.
42. Sherer D.M., D'Amico L.D., Warshal D.P. i in.: Recurrent mild abruptio placentae occurring immediately after repeated electroconvulsive therapy in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol* 1991, 165, 652–653.

43. Simon G.E., Cunningham M.L., Davis R.L.: Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am. J. Psychiatry* 2002, 159, 2055–2061.
44. Sobel D.: Detal amnage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine or reserpine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1960, 2, 606–611.
45. Stewaet D.E., Klompenhouwer J.L., Kendall R.E. i in.: Prophylactic lithium in puerperal psychosis: the experience of three centers. *Br. J. Psychiatry* 1991, 158, 393–397.
46. Stone D., Sisilind V., Heinonen O.P., Mouson R.R., Kaufman D.W., Shapiro S.: Antenatol exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1977, 128, 486–488.
47. Tennis P., Eldridge R.R., and the International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee: Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002, 43 (10).
48. Tomson T., Perucca E., Battino D.: Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2005, 45 (10), 1171–1175.
49. Vajda F.J., O'Brien T.J., Hitchcock A., Graham J., Cook M., Lander C., Eadle M.: Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J. Clin. Neurosc.* 2004, 11 (8), 854–858.
50. Van Waesa, van de Velde E.: Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J. Clin. Pharmacol.* 1969, 9, 224–227.
51. Viguera A.C., Cohen L.S.: The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharm. Bull.* 1998, 34 (3), 339–346.
52. Viguera A.C., Nonacs R., Cohen L.S., Tondo L., Murray A., Baldessarini R.J.: Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am. J. Psychiatry* 2000, 157, 179–184.
53. Waters C.H., Belai Y., Gott P.S., Shen P., De Giorgio C.M.: Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch. Neurol.* 1994, 51, 2590253.
54. Wisner K.L., Wheeler S.B.: Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hospital Community Psychiatry* 1994, 45, 1191–1196.
55. Wisner K.L., Zarin D.A., Holmboe E.S., Appelbaum P.S., Gelenberg A.J., Leonard H.L., Frank E.: Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am. J. Psychiatry* 2000, 157, 1933–1940.
56. Wyszynski D.F., Nambisan M., Surve T. i in.: Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005, 64, 961–965.
57. Yonkers K.A., Wisner K.L., Stowe Z., Leibenluft E., Cohen L., Miller L., Manber R., Viguera A., Suppes T., Altshuler L.: Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am. J. Psychiatry* 2004, 161, 608–620.