

## **Leczenie depresji w okresie ciąży**

**Agnieszka Piróg- Balcerzak**  
**Samodzielna Pracownia Farmakoterapii**  
**Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie**

Depresja jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym u kobiet- cierpi na nią ponad 25% kobiet w wieku rozrodczym. W grupie kobiet ciężarnych objawy depresyjne stwierdza się u około 20%, połowa z nich spełnia kryteria epizodu depresji. Obiegowa opinia głosi, że ciąża jest okresem dobrostanu emocjonalnego. Rzeczywiste dane wskazują, u 80 % pacjentek z chorobą afektywną dwubiegunową występuje poprawa stanu psychicznego, ale odsetek depresji w ciąży i porożu jest większy niż u innych ciężarnych w analogicznym wieku. W okresie okołoporodowym przeważają stany depresyjne i jeśli wystąpią one podczas jednej ciąży, jest to czynnikiem ryzyka wystąpienia także w następnych. U kobiet tych istnieje także zwiększone ryzyko psychozy poporodowej, sięgające 46%. Rozpoznanie depresji u kobiety ciężarnej może stanowić problem, gdyż wiele z objawów depresyjnych jest trudne do rozróżnienia z fizjologicznymi objawami ciąży. Są to: utrata energii i libido, zaburzenia snu, zmiany apetytu, poczucie zmęczenia. Wystąpienie depresji w ciąży jest niekorzystne zarówno dla matki, płodu jak i późniejszego rozwoju dziecka. Kobiety takie zaniedbują regularne wizyty i badania ginekologiczne, nie stosują się do zaleceń swoich lekarzy, nieracjonalnie odżywiają się, przyjmują dodatkowe leki, nadużywają alkohol i inne używki, częściej dokonują samouszkodzeń, podejmują próby samobójcze. Wykazano, że u kobiet z nieleczoną depresją występuje większe ryzyko powikłań ciąży i okołoporodowych takich jak nadciśnienie tętnicze, rzucawka, odklejenie łożyska, poród przedwczesny. Częściej wykonuje się cesarskie cięcie, a noworodki tych matek osiągają mniejszą masę i długość urodzeniową, częściej także wymagają leczenia w oddziałach intensywnej terapii. Z kolei dzieci matek, które przechodziły epizod depresyjny w okresie ciąży w latach późniejszych gorzej rozwijają się psychicznie, fizycznie i intelektualnie. Obserwuje się u nich częstsze zaburzenia snu, zwiększoną drażliwość, lęk, rozpraszalność uwagi i nadpobudliwość. Dzieci te nie potrafią budować prawidłowej, silnej więzi uczuciowej z matką, obserwuje się u nich opóźnienie rozwoju funkcji poznawczych, w okresie szkolnym gorzej radzą sobie z nowymi problemami i obowiązkami – trudniej adaptują się do nowych, stresujących sytuacji, osiągają gorsze wyniki w nauce, szczególnie w przedmiotach ścisłych. Częściej także chorują na choroby somatyczne a także psychiczne. Wykazano, że zaburzenia psychiczne występują u 78% dzieci matek depresyjnych w ciąży. U potomstwa matek z depresją w ciąży 3- krotnie częściej niż przeciętnie występują depresje i fobie, 5 razy częściej

uzależnienie od alkoholu, ponadto zaburzenia psychiczne u dzieci chorych matek pojawiają się wcześniej (depresje- w 15-20rż, a zaburzenia lękowe -w-5-10 rż). W świetle tych danych leczenie depresji u kobiet ciężarnych wydaje się poważnym zagadnieniem. Wiadomo jednak, że wszystkie leki psychotropowe przenikają przez łożysko i wykrywane są w płynie owodniowym. Większość leków stosowanych w psychiatrii jest uznana za środki, których teratogenności nie można wykluczyć (kat. C wg FDA), lub związanych z ryzykiem działania teratogennego (kat. D). Podejmując decyzję o podawaniu takiego preparatu kobiecie ciężarnej należy pamiętać, że depresje są częstsze w drugiej połowie ciąży (występują w pierwszym trymestrze ciąży u 7% kobiet, a w późniejszym okresie -u 12%). Głównie ryzyko powstania wad istnieje w okresie organogenezy (pomiędzy 3 a 11 tygodniem), po 11 tygodniu działanie leków może powodować zaburzenia wzrostu lub funkcji różnych układów, w szczególności OUN (małogłowie, upośledzenie umysłowe).

### Strategia leczenia przeciwdepresyjnego

Optymalnie byłoby, aby ciąża była zaplanowana tak, aby pacjentka mogła ustalić strategię leczenia w okresie ciąży ze swoim psychiatrą. Niestety, ponad połowa ciąż jest nieplanowanych i pacjentki trafiają do lekarza po okresie największego ryzyka powstania wad rozwojowych. W ostrej fazie depresji pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę. Jeśli epizod depresyjny jest lekki lub umiarkowany – zaczynamy leczenie od ustrukturyzowanej psychoterapii (interpersonalna lub behawioralna). Epizody ciężkie -obecnie lub w wywiadzie, są wskazaniem do podjęcia / kontynuowania leczenia farmakologicznego. Także u kobiet, u których w przebiegu choroby występowały częste nawroty, objawy psychotyczne, tendencje samobójcze czy nasilone zaburzenia odżywiania należy kontynuować farmakoterapię w czasie ciąży. Alternatywną metodą –skuteczną i bezpieczną są elektrowstrząsy.

Wybór leku przeciwdepresyjnego zależy od bezpieczeństwa danego leku a także skuteczności i tolerancji danego leku u pacjentki w przeszłości. Zaleca się preparaty rozkładane do mniejszej liczby metabolitów, silniej wiążące się z białkami, słabiej wchodzące w interakcje w innymi lekami. W razie rezygnacji z farmakoterapii u osób dotychczas leczonych dawkę leku należy zmniejszać stopniowo. Kobiety leczone dużymi dawkami leków powinny być hospitalizowane, a w przypadku ciężkich, psychotycznych depresji należy rozważyć leczenie elektrowstrząsami. Każdy przypadek należy rozważać indywidualnie i koniecznie omówić postępowanie z pacjentką i jej partnerem,

uzyskać ich zgodę na leczenie. Żadna decyzja nie jest pozbawiona ryzyka.

### Leki przeciwdepresyjne w ciąży:

#### Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Odsetek samoistnych poronień u kobiet przyjmujących SSRI jest większy niż u kobiet nieleczonych (14,8% vs 7,8%). Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że citalopram i sertralina stosowane we wczesnej ciąży nie zwiększają ryzyka powstania malformacji. Fluoksetyna nie wywiera wpływu na częstość dużych wad, przebieg porodu i rozwój dziecka. Częściej jednak występują małe wady. Natomiast lekiem, którego nie należy stosować w ciąży jest paroksetyna - powoduje ona częściej duże malformacje - wady serca i naczyń (głównie ubytki w przegrodzie międzykomorowej i komorowej), bezmózgowie, przedwczesne skostnienie szwów czaszki, przepuklinę pępowinową u płodu. Z tego względu jest ona zaliczana przez FDA do kategorii D. Ostatnio zwrócono także uwagę na ryzyko niepotwierdzonego związku pomiędzy przetrwałym nadciśnieniem płucnym u noworodka a stosowaniem SSRI. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia objawów abstynencyjnych, szczególnie po lekach o krótkim okresie półtrwania. Objawy te to drżenia mięśniowe, drgawki, nadpobudliwość, ustępujące w przeciągu kilku dni.

#### Leki trójpierścieniowe

Wcześniejsze badania wskazywały, że u płodów matek przyjmujących TLPD występuje zwiększone ryzyko malformacji kończyn. Doniesienia te nie zostały jednak potwierdzone badaniami, nie wykazano częstszego występowania dużych wad, stwierdzono jedynie częstsze występowanie objawów abstynencyjnych. Ponadto okazało się, że TLPD nie wpływają na występowanie powikłań okołoporodowych ani na rozwój dzieci, przeciwnie, dzieci matek depresyjnych nieleczonych rozwijają się słabiej (oceniało intelekt, język), obserwuje się u nich częstsze zaburzenia zachowania. Z grupy TLPD preferowane są dezipramina i nortryptylina, słabo działające cholinolitycznie. Najbardziej nasilone objawy polekowe i abstynencyjne (zaburzenia oddychania, sinica, działania antycholinergiczne, objawy grypopodobne, zaburzenia snu) obserwowano po klomipraminie i imipraminie.

### Inne leki przeciwdepresyjne

Jest mało danych dotyczących nowych leków przeciwdepresyjnych, dlatego nie należy ich stosować w trakcie ciąży, choć badania nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wad płodu czy niekorzystnego przebiegu ciąży. W badaniach na małych grupach stwierdzono u leczonych wenlafaksyną nieco częściej poronienia, bupropion znacznie zwiększa ryzyko samoistnego poronienia, choć nie zwiększa ryzyka wystąpienia dużych wad, ze stosowaniem maprotyliny zwiększa się ryzyko wystąpienia napadu drgawek. Z powodu ryzyka działania teratogennego i nadciśnienia nie należy stosować IMAO, a z powodu ryzyka działania mutagenego -preparatów dziurawca.

### Choroba afektywna dwubiegunowa

Oddzielnym problemem jest prowadzenia farmakoterapii u kobiet w ciąży chorujących na CHAD. Choroba afektywna dwubiegunowa u kobiet przebiega ciężiej niż u mężczyzn. Częściej występują ciężkie nawroty, postać rapid cycling, stany mieszane, manie indukowane lekami. Ocenia się, że ryzyko nawrotów jest większe po odstawieniu leków normotymicznych, po szybkim (do 14 d.) odstawieniu tych leków i u osób, które przeżyły 4 lub więcej epizody afektywne, mają CHAD typu II, zachorowały w młodszym wieku. Dane te przemawiają za celowością stosowania leczenia zapobiegającego nawrotom z uwzględnieniem ryzyka działania teratogennego leków normotymicznych.

### Zasady stosowania leków normotymicznych w ciąży

#### Lit (kat D)

Jak w przypadku każdego leku normotymicznego tak i przy stosowaniu litu optymalne jest zaplanowanie ciąży i powolne odstawienie leku przed koncepcją, monitorowanie stanu psychicznego i ponowne włączenie leczenia w drugiej połowie ciąży. U pacjentek przyjmujących lit należy pamiętać, że odsetek nawrotów zaburzeń w ciągu 40 tyg. po odstawieniu litu jest podobny u ciężarnych i nieciężarnych, ale po 40 tygodniu jest prawie 3-krotnie większy u ciężarnych a także, że odstawienie litu może spowodować nawrót. Postępowanie zależy więc od przebiegu choroby. Jeśli jest to łagodna CHAD, epizody są rzadkie a pacjentka jest w stabilnym stanie należy powoli odstawić lit przed ciążą i ponownie podjąć leczenie w 3 trymestrze (brak jest jednak badań

dowodzących bezpieczeństwa takiego postępowania). W cięższym przebiegu, gdy ryzyko nawrotu jest umiarkowane należy przerwać terapię litem i wdrożyć ją ponownie po zakończeniu organogenezy. Gdy występują częste epizody choroby o szczególnie ciężkim przebiegu a ryzyko nawrotu jest duże - utrzymać lit, jeśli pacjentka, poinformowana o ryzyku na jakie jest narażony płód, wyraża zgodę. W uzasadnionych przypadkach do terapii litem wraca się po zakończeniu I trymestru, uważnie monitorując stężenie leku. Zaleca się ocenę stężenia litu we krwi co tydzień, gdyż zmiany w zakresie objętości płynów ustrojowych i zmiany klirensu nerkowego u ciężarnych powodują konieczność dostosowywania dawek leku. I tak w drugim trymestrze ciąży należy stosować większe dawki leku (choćpodzielone na 3-5 porcji w ciągu dnia), zaś pod koniec ciąży należy odstawić lit lub zredukować jego dawkę o 50 %. Zbyt duże stężenie litu w tym okresie to ryzyko przedwczesnego porodu i wystąpienia przejściowego deficytu neurorozwojowego u dziecka. W ciągu 48 godzin po porodzie należy z powrotem włączyć lit, gdyż takie postępowanie znacznie redukuje ryzyko nawrotu (z 62% do 6,7%). U kobiet otrzymujących lit w I trymestrze należy wykonać echokardiografię płodu w 6 i 18 tygodniu ciąży, gdyż częstą wadą podczas stosowania litu w I trymestrze jest anomalia Ebsteina. Szacuje się, że jeśli lit jest zażywany w okresie 2-6 tygodnia to zespół ten występuje u 1/1000 płodów (w populacji 20 -krotnie rzadziej). Ryzyko malformacji po leczeniu w I trymestrze jest większe niż przeciętne, występuje u 4-12% (w przeciętnej populacji 2-4%). Narażenie płodu na działanie litu w późniejszym okresie ciąży skutkuje ryzykiem wystąpienia arytmii serca u płodu i noworodka, hipoglikemią, nerkowopochodną moczówką prostą, niedocznością tarczycy, przedwczesnym porodem, zespołem wiotkiego noworodka. Badania nie wykazały, aby dzieci narażone na działania litu w wieku płodowym rozwijały się gorzej lub częściej chorowały somatycznie.

### Leki przeciwpadaczkowe

Wśród tej grupy leków stosowane u pacjentów z CHAD są karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy i lamotrygina. W trakcie stosowania tych leków w ciąży zaleca się, aby stosować je w monoterapii a dawkę dzielić na kilka porcji (3-5)w ciągu doby, co gwarantuje równomierne stężenie leku we krwi. Nie należy również przekraczać dawki 1000mg dla kwasu walproinowego i 200 mg dla lamotryginy, gdyż wykazano związek pomiędzy wielkością dawki a ryzykiem powstania dużych wad. Pacjentki powinny otrzymywać suplementację kwasem foliowym (4-5mg/dobę) przed ciążą i w I trymestrze. W ostatnim miesiącu, aby zapobiec koagulopatii i krwotokom u dziecka wskazane jest dołączenie witaminy K. Z badań dodatkowych polecane są:

ocena stężenia alfa –fetoprotein w 16-18 tygodniu (pozwala wykryć 90-95% wad cewy nerwowej, szczegółowa ocena płodu za pomocą USG lub w miarę możliwości echokardiografia płodu.

### Karbamazepina (kat C)

Jest najbezpieczniejsza z leków przeciwpadaczkowych. Z jej stosowaniem wiąże się 2-krotny wzrost częstości takich wad wrodzonych jak rozszczepy kręgosłupa, drobne wady twarzoczaszki, hipoplazja paliczków, niedorozwój paznokci. Opisywany jest zespół karbamazepinowy charakteryzujący się współwystępowaniem rozszczepu podniebienia i zaburzeń w układach moczowym i sercowo- naczyniowym. U noworodka nie występują objawy uboczne ze względu na szybki metabolizm tego leku. U dzieci matek otrzymujących karbamazepinę w ciąży nie stwierdzono zaburzeń rozwoju intelektualnego czy rozwoju języka.

### Okskarbazepina (kat.C)

Nadal jest mało doświadczeń dotyczących stosowania okskarbazepiny u kobiet ciężarnych. Dotychczas wykonane badania wskazują, że lek ten działa słabiej teratogennie od leków starszych. Może wywoływać anomalie dróg moczowo –płciowych, rozszczep podniebienia, defekty przegrody nosa.

### Kwas walproinowy (kat D)

Łatwo przechodzi przez łożysko i częściej niż karbamazepina powoduje wady wrodzone. Stosowany w I trymestrze powoduje rozszczep kręgosłupa u 1-2% dzieci (50 x częściej niż przeciętnie), 5-krotnie zwiększa ryzyko dużych wad (11% dzieci). Są to głównie wady kośćca (twarzoczaszka, kończyny) i wady układu sercowo- naczyniowego. Jego działanie teratogenne zależne jest od dawki leku. Stosowany w dawkach do 1000 mg powoduje malformacje 2-4x częściej, ale przy dawce > 1500 mg- 10-krotnie częściej. Może wywołać także tzw. „zespół walproinowy płodu”, który polega na współwystępowaniu ograniczenia wzrostu płodu, dysmorfii twarzy, wad kończyn i serca a także na upośledzeniu funkcji poznawczych w różnym stopniu. Opisywane są opóźnienie rozwoju umysłowego (u 71% dzieci), autyzm i zespół Aspergera. U noworodka powikłaniem stosowania kwasu walproinowego przez matkę mogą być koagulopatia, hipoglikemia, uszkodzenie wątroby, hipoglikemia, objawy odstawienne (płaczliwość, drżenia, hipotonia, zaburzenia ssania).

## Lamotrygina

Na temat tego leku również jest nadal mało doniesień. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że stosowanie lamotryginy powoduje małe ryzyko malformacji (opisywano rozszczep w linii w linii środkowej twarzy). Ryzyko to rośnie jednak przy dawce dobowej  $>200\text{mg}/\text{dobę}$  i przy łączeniu jej z innymi lekami przeciwdrgawkowymi. Stężenie lamotryginy znacznie waha się w trakcie ciąży – spada w II i III trymestrze o 60-65 % (z powodu zwiększonego klirensu nerkowego) a rośnie po porodzie, co może skutkować objawami toksycznymi. Należy dostosowywać dawkę leku.

## Benzodiazepiny

Nie należy ich stosować w I trymestrze ciąży ze względu na zwiększone ryzyko rozszczepów wargi i podniebienia. U kobiet stosujących benzodiazepiny w trakcie ciąży należy odstawić je stopniowo przed porodem, aby uniknąć zespołu wiotkiego noworodka (hipotermia, apatia, bezdech, obniżenia napięcia mięśniowego, osłabienie ssania) lub zespołu abstynencyjnego u dziecka (niepokój, drżenia, bezdech, biegunka, wymioty). Zalecane jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki leku, o krótkim  $T_{1/2}$  (np. oksazepam). Stosowanie benzodiazepin w trakcie ciąży może skutkować gorszym rozwojem fizycznym i psychomotorycznym dziecka.

## Elektrowstrząsy

Są stosowane w sytuacji znacznego ryzyka (np. depresje psychiatryczne). Należy pamiętać, aby unikać atropiny (może wywoływać u płodu arytmie) i innych leków antycholinergicznym (zwiększają ryzyko refluksu, a w związku z tym, ryzyko zachłystowego zapalenia płuc).

## Wnioski

Przed podjęciem decyzji (wraz z przyszłymi rodzicami) o farmakoterapii należy ocenić dotychczasowy przebieg choroby, konsekwencje jej leczenia i nieleczenia, następnie zastosować lek uwzględniając dane dotyczące jego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności. Obecnie wiadomo, że z leków przeciwdepresyjnych najbezpieczniejsze są dezypramina, nortryptylina spośród TLPD, fluoksetyna, sertralina spośród SSRI. W zaburzeniach nawracających optymalne jest zaplanowanie ciąży, odstawienie leków przed koncepcją i powrót do nich w drugiej połowie ciąży. Zawsze należy stosować najniższe skuteczne dawki, dzielone na kilka porcji w ciągu doby, unikać politerapii, oceniać stężenie leku, dostosowywać dawki w zależności od okresu ciąży, podawać preparaty

zapobiegające toksycznemu działaniu leków (kwas foliowy, wit. K). Przy podjęciu decyzji o odstawieniu leków należy stopniowo obniżyć dawkę a w ostatnim okresie przed porodem maksymalnie zredukować dawkę leku.

Piśmiennictwo:

1. Rzewuska M.:Psychofarmakoterapia kobiet z zaburzeniami afektywnymi w okresie ciąży. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii.2005:301-313.
2. Szajer K. i in.:Psychofarmakoterapia zaburzeń afektywnych w okresie ciąży i laktacji.Psychiatria Polska 2005,3:509-517.
3. Stosowanie leków psychotropowych u kobiet w ciąży i karmiących –wytyczne The American College of Obstetricians and Gynecologist dotyczące postępowania klinicznego. Medycyna Praktyczna –Psychiatria2/2008:31-50.
4. Podręcznik „Psychiatria” pod redakcją A. Bilikiewicza, S. Pużyńskiego, J.Rybakowskiego, J.Wciórki –tom III.