

Antidepresivi i antipsihotici u trudnoći

Antidepressant and Antipsychotic Treatment During Pregnancy

MAJA BAJŠ JANOVIĆ, ŠPIRO JANOVIĆ, MILENA SKOČIĆ HANŽEK, ZORAN ŠTIMAC, ALMA MIHALJEVIĆ-PELEŠ

Zavod za afektivne poremećaje, Klinika za psihijatriju, KBC Zagreb, Zagreb

SAŽETAK Tijekom trudnoće moguće je liječenje psihotropnim lijekovima, ali je potrebno ozbiljno razmotriti učinkovitost i sigurnost terapije te potencijalne rizike za majku i dijete. Psihotropni lijekovi rabe se prije, za vrijeme i nakon trudnoće. Više od polovice žena ukinut će terapiju prije trudnoće ili u ranoj trudnoći, što povećava rizik od pogoršanja psihičkog stanja i nepovoljnog ishoda za trudnoću i dijete. Terapija se često ponovo uvodi krajem trudnoće ili nakon porođaja. Uporaba antidepresiva i antipsihotika u trudnoći moguća je, ali je potrebno razmotriti različite učinke lijekova u pojedinim periodima trudnoće. Svi psihotropni lijekovi prolaze placentalnu barijeru. U prvom se trimestru izbjegavaju lijekovi zbog rizika od kongenitalnih malformacija i spontanog pobačaja, a u kasnijem periodu postoji rizik od prijevremenog porođaja, promjena gestacijske težine, respiratornih poremećaja, neonatalne toksičnosti i sindroma sustezanja. Nedostatni su podaci o učinku prenatalne izloženosti psihotropnim lijekovima na neurorazvoj djeteta, za što su potrebne posebno dizajnirane studije. Trudnoća na psihotropnim lijekovima nalaže ozbiljnije i učestalije praćenje zbog rizika od malformacija fetusa te ostalih perinatalnih i neonatalnih komplikacija. Neliječena psihička bolest, a osobito psihotični poremećaj, neovisan je čimbenik za nepovoljni ishod trudnoće. Stoga je potrebna procjena rizika od neliječene bolesti i rizika od uzimanja psihofarmaka u trudnoći.

KLJUČNE RIJEČI: antidepresivi, antipsihotici, trudnoća

SUMMARY A treatment with psychotropic medication during pregnancy is possible after serious evaluation of the risk-benefit ratio: efficacy and safety of drugs vs. potential risks to mother and child. Psychotropic drugs are prescribed before, during and after pregnancy. More than half of the women will stop treatment before or during early pregnancy which as a consequence could worsen the symptoms and negatively effect the outcome of the pregnancy. Treatment is often re-introduced in late pregnancy or after birth. The use of antidepressants and antipsychotics in pregnancy is possible when taking into consideration different effects of drugs during specific periods of fetal development. All psychotropic drugs cross the placental barrier. In the first trimester, drugs are avoided because of the risk of severe congenital malformations and miscarriage. Later there is a risk of preterm birth, changes in gestational weight, respiratory problems, neonatal syndrome and withdrawal syndrome. Specifically designed studies are needed to evaluate the impact of psychotropic drugs on the neurodevelopment in children that had been exposed to psychotropic drugs in utero. Taking drugs in pregnancy demands even more serious monitoring because of the risk of fetal malformation and perinatal and neonatal complications. Nevertheless, untreated mental illness, especially psychosis, is an independent risk for negative outcomes of pregnancy. Evaluation of the risk of untreated mental illness vs. the risk of psychotropic drug application during pregnancy is necessary.

KEY WORDS: antidepressants, antipsychotics, pregnancy

Uvod



Trudnoća nema zaštitni učinak prema psihičkim poremećajima. Psihičke se smetnje mogu u trudnoći javiti prvi put, a može doći i do ponovne epizode ili pogoršanja već otprije poznate psihičke bolesti.

Neliječena psihička bolest u trudnoći može imati štetne posljedice za majku – zbog zanemarivanja brige za samu sebe, zanemarivanja zdravlja i zlorabe psihoaktivnih tvari, uključujući alkohol, izostanka traženja prenatalne skrbi ili samoozljeđivanja (suicidalne ideje i/ili pokušaji) te štetne posljedice za fetus ili novorođenče – od zanemarivanja djeteta do infanticida (1, 2). Briga za mentalno zdravlje trudnice važna je za dobrobit žene i fetusa, ishod trudnoće i, dugo-

ročno, razvoj djeteta. Istraživanja nalaze pojavu psihičkih smetnja u 15 – 20% trudnica; od njih 86% nisu liječene zbog potencijalnoga teratogenog rizika (3).

Farmakoterapija je danas standard, a nerijetko i prvi terapijski izbor u liječenju većine psihičkih bolesti. Odluka o izboru farmakoterapije u trudnoći ovisi o nizu čimbenika, a važna je procjena rizika od neliječene psihičke bolesti, kao i rizika od uzimanja lijekova, njihove učinkovitosti i sigurnosti. Randomizirane kontrolirane studije uporabe psihofarmaka u trudnoći nisu moguće iz etičkih razloga. Najdostupniji se pokazatelji dobivaju ekstrapolacijom iz kliničkih studija psihofarmaka u koje su uključene žene što su ostale trudne tijekom studija ili se radi o kliničkom iskustvu i opi-

sanim kliničkim slučajevima. Odluka o uzimanju lijekova u trudnoći zasniva se na individualnim potrebama trudnice, uključujući zajedničko mišljenje psihijatra i ginekologa te anamnestičke i socijalne podatke, ali poštujući pravo trudnice na donošenje odluke o liječenju (4).

Učinak psihotropnih lijekova na trudnoću i fetus nije potpuno objašnjen, ali vlada strah od nuspojava lijekova i pojačan oprez kod kliničara i pacijentica. Primjećuje se znatan trend naglog prestanka uzimanja terapije u ranoj trudnoći, a zatim povećano uzimanje terapije u kasnijoj trudnoći i potom nakon porođaja (5). Odluka o uporabi psihotropnih lijekova u trudnoći kontinuirani je izazov za kliničara i žene sa psihičkim smetnjama u trudnoći zbog straha povezanog s rizicima od psihičke bolesti za majku i fetus/dijete te nedostatnih podataka o rizicima održavanja zdrave trudnoće i rizicima za fetus/dijete koje je izloženo psihotropnim lijekovima *in utero* ili laktacijom (6).

Farmakokinetika maternalne fetalnoplacentalne jedinice

Slobodna frakcija gotovo svakog lijeka prelazi placentu i ulazi u fetalnu cirkulaciju u mjerljivim količinama (7). Farmakokinetičkim promjenama u trudnoći pridonose: fiziološke promjene u majci, uključujući odgođeno gastričko pražnjenje, smanjeni gastrointestinalni motilitet, povećan volumen distribucije, smanjen kapacitet vezanja lijeka, smanjenu razinu plazmatskih proteina (albumina), povećani jetreni metabolizam zbog indukcije hepatalnih enzima i povećani bubrežni klirens te učinak placentalnoga fetalnog odjeljka (1). Ovi čimbenici utječu na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lijeka. Stoga promjene farmakokinetičkog profila lijeka u trudnoći ovise o promjenama metaboličkog puta na koji je lijek osjetljiv. Tijekom trudnoće volumen plazme se povećava 50%, a raste i tjelesna masnoća, što povećava volumen distribucije lijeka. Raste protok krvi kroz bubrege te glomerularna filtracija zajedno s ubrzanjem renalne eliminacije. Jetreni su enzimi pojačano reaktivni pa se lijekovi metaboliziraju brže i povećavaju klirens. Krajnji je rezultat snižena koncentracija lijeka u plazmi tijekom trudnoće. U isto vrijeme, zbog hormona trudnoće koji djeluju na receptore u mozgu, neke trudnice ne trebaju visoke doze za kontrolu bolesti. Promjene u fiziologiji žene počinju u ranoj gestaciji i najizraženije su u trećem trimestru trudnoće. Fetalna cirkulacija, u usporedbi s majčinom cirkulacijom, ima manje proteina, što ostavlja više lijeka nevezanog u plazmi, a to potencira ulazak u mozak. Jetreni enzimi fetusa relativno su neaktivni, što povećava mogućnost toksičnog učinka. Izlučivanje je relativno produljeno. Krvno-moždana barijera u fetusa nekompletna je i živčani je sustav nezreo, stoga osjetljiviji na učinke lijeka (1, 7).

Teratogenost lijeka

Teratogenost je svojstvo lijeka koje je odgovorno za karakteristične malformacije fetusa. Teratogeni je učinak istodobno ovisan o dozi lijeka i vremenu izlaganja lijeku. Smatra se da je teratogeni period ograničen i traje od 31. do 81. dana nakon posljednje menstruacije (2, 7). Lijekovi koji djeluju na organske sustave u vrlo specifičnom trenutku razvoja mogu uzrokovati malformacije upravo tih organa. Najčešće su malformacije srca, bubrega, tvrdog nepca, uha i središnjega živčanog sustava. Zbog potencijalnoga teratogenog učinka izbjegava se liječenje psihotropnim lijekovima u prvom trimestru trudnoće. Najizraženiji teratogeni potencijal nastupa u periodu od 17. do 60. dana nakon začeća, a tada se ne savjetuje liječenje lijekovima. Neurorazvojne posljedice u djeteta, koje je u trudnoći bilo izloženo antidepresivima i antipsihoticima, nisu jednoznačno dokazane u ljudi, ali ostaju teoretska zabrinutost i oprez.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna toksičnost uzrokovana lijekovima uključuje fetalni rizik od intrauterine smrti i/ili spontanog pobačaja, fizičke malformacije, poremećaje intrauterinog rasta, postporođajnu toksičnost i neonatalnu toksičnost (simptomi sustezanja ili direktni učinci lijeka koji uzima majka). Praćenje sindroma reproduktivne toksičnosti potrebno je tijekom cijele trudnoće, nakon porođaja i nakon isključenja velikih kongenitalnih anomalija. Australaska studija žena s težim psihičkim bolestima koje su uzimale psihotropne lijekove nalazi povećanu potrebu za neonatalnom skrbi zbog povećane osjetljivosti novorođenčadi koja su bila izložena monoterapiji ili politerapiji psihofarmacima tijekom trudnoće (8). Nizozemska kohortna studija nalazi potrebu za opservacijom do 48 sati i žene i djeteta nakon porođaja zbog visoke prevalencije različitih medicinskih intervencija u trudnoći izloženoj antidepresivima (9).

Antidepresivi u trudnoći

Otprilike 10% trudnih žena razvija depresiju, a dodatnih 16% pojedine depresivne simptome (1). Mnoge depresije, koje prepoznajemo kao postpartalne, započinju i prije rođenja djeteta. Povišen je rizik od povratka depresije u žena koje su već imale depresivnu epizodu i prekinule s liječenjem, a pogotovo u trudnica s bipolarnim poremećajem. Mala rodna težina i prijevremeni porođaj povezuju se s težinom depresije u trudnoći te uzimanjem antidepresiva u drugom i trećem trimestru trudnoće (10, 11). Najviši je rizik od suicidalnih i psihotičnih stanja.

S obzirom na teratogeni potencijal, antidepresivi se, prema američkoj FDA, klasificiraju u skupine umjerenog rizika, B ili C (tablica 1.). Studije pokazuju da izloženost tricikličkim antidepresivima (TCA) i većini selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS), osim paroksetina, nije poveza-

TABLICA 1. Kategorije teratogenosti prema FDA

Rizična kategorija/opis	Antidepresiv	Antipsihotik
A: Dobro kontrolirane studije u trudnica nisu pokazale povišen rizik od fetalnih malformacija		klozapin
B: Animalne studije nisu pokazale posljedice za fetus, ali nema studija u trudnica ili animalne studije pokazuju neke štetne učinke, ali primjerene i dobro kontrolirane studije u trudnica nisu pokazale rizik za fetus		
C: Animalne studije pokazuju učinke i nema primjerenih i kontroliranih studija u trudnica ili nema primjerenih animalnih studija i nema primjerenih i dobro kontroliranih studija u trudnica	SIPPS (fluoksetin, sertralin, citalopram, escitalopram) SNRI (venlafaksin, duloksetin) TCA (amitriptilin, imipramin) Ostali (mirtazapin, nefazodon, trazodon, bupropion) lamotrigin	Prva generacija: klorpromazin, flufenazin, haloperidol, tioridazin Druga generacija: aripirazol, olanzapin, paliperidon, kvetiapin, risperidon (?), ziprasidon
D: Primjerene, dobro kontrolirane studije u trudnica pokazuju rizik za fetus. Ipak, dobrobit od terapije može prevagnuti nad potencijalnim rizikom (?)	Nortriptilin, MAOI, paroksetin Stabilizatori raspoloženja: litij, karbamazepin, valproat	
X: Primjerene, dobro kontrolirane ili opservacijske studije u životinji i trudnica pokazuju fetalne malformacije. Uporaba lijeka je kontraindicirana u žena koje su trudne ili mogu postati trudne		zotepin?

na s velikim kongenitalnim malformacijama fetusa (5, 12). U kohortnoj studiji Catherine Vasilakis-Scaramozze i sur. izloženost triciklicima i SIPPS-ima nije se pokazala znatno rizičnom za kongenitalne anomalije djece majki na antidepresivnoj terapiji tijekom prvog trimestra trudnoće (13).

Kohortna studija Anne Cantarutti i sur. nalazi povezanost uporabe antidepresiva tijekom trudnoće s povišenim rizikom od nekoliko nepovoljnih ishoda u novorođenčeta – nizak Apgarin zbroj, intrauterina hipoksija, asfiksija, novorođenačke konvulzije i respiratorne smetnje (14). Švedska studija nalazi da je izlaganje antidepresivima u prvom trimestru trudnoće, u usporedbi s neizlaganjem, povezano s malo povišenim rizikom od preranog porođaja, ali nije povezano s povišenim rizikom od niske gestacijske dobi, poremećajima iz autističnog spektra ili ADHD-om u djeteta (15). Metaanaliza studija koje istražuju povezanost stopa spontanog pobačaja i uzimanja antidepresiva nalazi da je stopa spontanog pobačaja znatno viša u žena koje uzimaju antidepresive (3,9% viši rizik), no na to nije utjecala vrsta antidepresiva (16). Takav porast stope pobačaja može biti povezan i sa samom depresijom. Neliječena depresija kao

neovisan čimbenik može imati negativne posljedice za trudnoću i rođenje djeteta (17).

Uporaba antidepresiva tijekom drugog trimestra trudnoće povezuje se s povišenim rizikom od preeklampsije ili gestacijske hipertenzije (18). Podaci o dugoročnim posljedicama prenatalnog uzimanja antidepresiva za dijete nedostatni su.

Izbor antidepresivne terapije u trudnoći

Trudnicama sa slabijim intenzitetom depresije primarno se nude psihoterapija ili psihosocijalne intervencije. Ako taj pristup nije učinkovit ili je nedostupan, a depresija srednje teška do teška, depresiju u trudnoći treba liječiti antidepresivnom terapijom. Žene koje već uzimaju antidepresive i imaju visok rizik od relapsa depresije trebaju ostati na terapiji antidepresivima tijekom i nakon trudnoće. Nagli prekid antidepresivne terapije može dovesti do pojave simptoma sustezanja ili relapsa depresije (19). Simptomi sustezanja, koji se javljaju nekoliko dana nakon ukidanja terapije, uključuju somatske, gastrointestinalne, afektivne smetnje i poremećaj spavanja, ali katkad i suicidalne misli. U nekoliko tjedana od ukidanja antidepresiva depresija se može vratiti.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) u trudnoći

SIPPS-i, s izuzetkom paroksetina, čini se da nisu teratogeni niti uzrokuju velike fetalne malformacije u trudnoći (20). Najbrojnije su studije o uporabi fluoksetina u trudnoći, a samo jedna od njih otkriva blagi porast manjih malformacija. Uporaba SIPPS-a u trudnoći povezuje se sa smanjenom gestacijskom dobi, spontanom pobačajima i smanjenom rodnom težinom (21). No, depresija nosi gotovo jednak rizik od prijevremenog porođaja i porođajnih komplikacija. Uzimanje antidepresiva u trećem trimestru povezano je s nižim Apgarinim zbrojem. Uzimanje SIPPS-a u kasnoj trudnoći može povisiti rizik od perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčadi, ali taj je rizik nizak (22).

U studiji Anicke Bérard i sur. antidepresivi koji imaju učinak inhibicije ponovne pohrane serotonina (SIPPS, SNRI, amitriptilin) tijekom embriogeneze pokazuju povišen rizik od određenih specifičnih defekata organa u izloženog fetusa: paroksetin je povezan s povišenim rizikom od srčanih defekata i ventrikularno/atrijiskog defekta septuma; citalopram povišava rizik od muskuloskeletnih defekata i kraniostenoze; TCA se povezuje s defektima oka, uha, lica i vrata te digestivnog trakta, a venlafaksin s respiratornim defektom (23). Vjerojatno je sertralin najmanje prisutan u placenti.

Paroksetin treba izbjegavati u trudnoći (23, 24). Ako žena uzima paroksetin u prvih nekoliko mjeseci trudnoće, preporučuje se fetalna ehokardiografija radi monitoriranja razvoja fetalnog srca. Studije su pokazale da je rizik od razvoja srčane malformacije 1,5 do 2 puta viši u djece žena koje su uzimale paroksetin nego u djece žena koje su uzimale neki drugi antidepresiv. Stoga je i proizvođač paroksetina uveo upozorenje o povišenom riziku od razvojnih anomalija fetusa. Paroksetin se povezuje sa srčanim malformacijama, osobito uz više doze i uporabu u prvom trimestru. Uzimanje paroksetina u trećem trimestru može dovesti do komplikacija u novorođenčeta, što je, vjerojatno, povezano s naglim prestankom izloženosti lijeku nakon rođenja.

Novorođenče, koje je *in utero* bilo izloženo SIPPS-ima, može razviti diskontinuacijske simptome nakon rođenja – agitacija, iritabilnost i konvulzije (25). Rizik je viši s lijekovima kratkog poluživota kao što su paroksetin i venlafaksin. Nastavljanje dojenja i postupna zamjena dojenja mogu pomoći pri smanjivanju intenziteta tih simptoma.

Nakon izloženosti SIPPS-ima u neke se djece javljaju slabija neonatalna prilagodba i porast intervencija u intenzivnoj neonatalnoj skrbi (9). Kliničke manifestacije uključuju prolazne i ograničene simptome kao što su nemir, tahikardija, hipotermija, povraćanje, hipoglikemija, iritabilnost, neprestano plakanje, povišen tonus, teškoće hranjenja i spavanja,

konvulzije i respiratorne teškoće. Ovakav obrazac simptoma može se javiti u do 30% djece koja su izložena SIPPS-ima tijekom kasne trudnoće. Komparativne studije nalaze jednake simptome u 6 – 10% djece koja nisu bila izložena antidepresivima u kasnoj trudnoći (1, 15, 25).

SIPPS-i se općenito smatraju prvom linijom izbora za liječenje depresije u trudnoći zbog sigurnosti i učinkovitosti. Radi minimiziranja teratogenog rizika trudnice trebaju uzimati minimalne doze terapije.

Ispitivanja neurorazvojnog ishoda nakon fetalnog izlaganja SIPPS-ima sugeriraju da su ti lijekovi vjerojatno sigurni, ali nedostaju kliničke studije dugoročnog praćenja neurorazvoja djece.

Triciklički antidepresivi (TCA) u trudnoći

U liječenju depresije u trudnoći najveća su iskustva s TCA-om, koji je u uporabi od šezdesetih godina prošlog stoljeća, a najviše s amitriptilinom i imipraminom (24). Vjeruje se da nema izražen učinak na fetus tijekom cijele trudnoće i ne uzrokuje velike fetalne malformacije. Ipak, izloženost TCA-u u trećem trimestru može izazvati simptome sustezanja u novorođenčeta (agitacija, iritabilnost i konvulzije). Fetalna izloženost TCA-u putem pupkove i amnionske tekućine visoka je, a nema dostatnih podataka o njegovu učinku na razvoj fetusa. Novorođenčad izložena TCA-u tijekom trudnoće može razviti neonatalnu toksičnost u obliku nemira i respiratornih teškoća.

Ostali antidepresivi u trudnoći

Venlafaksin se ne povezuje s povišenim rizikom od kongenitalnih malformacija, a duloksetin se povezuje s rizikom od spontanog pobačaja (3, 24).

Nedostatni su podaci o učinku moklobemida, reboksetina, trazodona, bupropiona i mirtazapina na trudnoću te se ne preporučuju u trudnoći zbog nedostatka podataka (24). Mali broj praćenja trudnoća na tim lijekovima ne navodi povišen rizik od velikih fetalnih malformacija. Podaci govore o povišenom riziku od poremećaja rodne težine i prijevremenog porođaja kod uzimanja antidepresiva u drugom i trećem trimestru. Inhibitori monoaminske oksidaze (MAOI) ne preporučuju se u trudnoći i treba ih izbjegavati zbog sumnje na povišen rizik od fetalnih malformacija i rizik od hipertenzivne krize.

Učinak izloženosti antidepresivima na kasniji razvoj djeteta

Podaci longitudinalnog praćenja neurorazvoja djece koja su bila izložena antidepresivima *in utero* nisu opsežni. Nisu potvrđene znatne razlike u inteligenciji, razvoju jezika i ponašanju između djece izložene antidepresivima i one koja im nisu bila izložena premda ima i suprotnih istraživanja (1, 2). Naprotiv, u djece žena s neliječenom depresijom zapa-

žaju se neželjeni učinci majčine depresije na inteligenciju i razvoj jezika u ranom razvoju djeteta.

Dojenje

Većina se antidepresiva izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama pa se smatra da uzimanje antidepresiva nije apsolutna kontraindikacija za dojenje (1). Fluoksetin se izlučuje u najvećoj količini – 5 do 9% majčine doze antidepresiva ulazi u majčino mlijeko. Iako se smatra da postoji relativna sigurnost uzimanja antidepresiva tijekom dojenja, novorođenčad može različito reagirati već i na male količine lijeka. Stoga je važno promatrati djecu, osobito pojavu sediranosti i teškoća pri dojenju.

Preporuke za liječenje antidepresivima u trudnoći

- u blažim oblicima depresije ponuditi psihoterapijske ili psihosocijalne metode liječenja, uz učestalo praćenje razvoja kliničke slike
- ako je moguće, izbjeći sve lijekove u prvom trimestru trudnoće. Najveći teratogeni potencijal nastupa u periodu od 17. do 60. dana nakon začeća
- osim rizika od kongenitalnih malformacija, postoji i rizik od spontanog pobačaja i prijevremenog porođaja
- uzimanje antidepresiva u drugom i trećem trimestru trudnoće povećava rizik od male rodne težine djeteta i plućne hipertenzije u djeteta
- ako žena uzima antidepresive tijekom drugog dijela trudnoće, novorođenčad treba promatrati nakon rođenja radi uglavnom prolaznih simptoma slabe neonatalne prilagodbe – nemir, tahikardija, hipotermija, povraćanje, hipoglikemija, iritabilnost, neprestano plakanje, povišen tonus, teškoće hranjenja i spavanja, konvulzije i respiratorne teškoće
- u novorođenčeta majke koja je tijekom trudnoće, osobito u kasnijim mjesecima, uzimala antidepresive, treba monitorirati pojavu sindroma sustezanja
- dosadašnja iskustva govore da su antidepresivi relativno sigurni za uzimanje tijekom trudnoće i dojenja te da žene ne bi trebale naglo prekidati s antidepresivnom terapijom (vjerojatno nije povišen rizik od velikih fetalnih malformacija), a najveća su iskustva u trudnoći sa SIPPS-ima i TCA-om
- paroksetin i MAOI povezani su s povišenim rizikom od velikih kongenitalnih malformacija te se izbjegavaju
- nedostatna su iskustva sa SNRI i ostalim antidepresivima te se ne preporučuju
- u depresivnih majki neliječena je depresija neovisni čimbenik rizika, a jednako kao izloženost antidepresivima (SIPPS) povezana je s preuranjenim porođajem i spontanom pobačajima
- sumnja se da suptilne neurorazvojne, funkcijske i po-

našajne smetnje u djeteta (teškoće u učenju, neurološki deficiti, zastoj pri razvoju i dr.) mogu nastupiti zbog izloženosti fetusa lijekovima u drugom i trećem trimestru, ali nedostaju znanstveni dokazi

- u trudnoći se rabi najniža moguća doza održavanja antidepresivima, uz monitoriranje relapsa i nuspojava – promjena farmakokinetike i farmakodinamike lijeka u trudnoći može nalagati prilagodbu (sniženje) doze te izbjegavanje kombinacije lijekova, jer može nastupiti sinergija teratogenog učinka
- u mnogim je slučajevima rizik od relapsa bolesti viši od rizika zbog fetalnog oštećenja.

Antipsihotici u trudnoći

Zadovoljavajućih podataka o specifičnoj sigurnosti i štetnosti antipsihotika u trudnoći nema, a općenito se i ovdje savjetuju izbjegavanje farmakološkog liječenja i oprez pri propisivanju lijekova zbog rizika od perinatalnih i neonatalnih komplikacija izazvanih lijekovima. Optimalno liječenje antipsihoticima tijekom trudnoće komplicira promijenjena farmakokinetika u sva tri trimestra, strah od malformacija fetusa, potreba za zaštitom trudnoće i sigurnim porođajem, potreba za prevencijom nuspojava u novorođenčeta i briga zbog suptilnih učinaka antipsihotika na neurorazvoj djeteta (6). U laktaciji je potreban jednak oprez.

Uporaba lijekova tijekom trudnoće i laktacije nalaže složenu procjenu o periodu uzimanja terapiji, dozi, duljini uzimanja i osjetljivosti fetusa. Osnovno je da svi psihotropni lijekovi prolaze placentalnu barijeru. Postotak placentalnog prijelaza za najvažnije antipsihotike jest: olanzapin 72%, haloperidol 66%, risperidon 49%, kvetiapin 24% (24).

Psihička bolest, sama za sebe, rizični je čimbenik u trudnoći, a osobito psihotična stanja. Shizofrenija majke povezana je s povišenim rizikom od mrtvorodenja, smrti novorođenčeta, preuranjenog porođaja, smanjene rodne težine i veličine za gestacijsku dob djece shizofrenih majki (1, 25). Žene s akutnom epizodom shizofrenije tijekom trudnoće imaju najviši rizik.

U sustavnom pregledu liječenja atipičnim antipsihoticima trudnica, Sarah Tosato i sur. nalaze da naglo uklanjanje terapije u trudnica s bipolarnim poremećajem ili shizofrenijom dovodi do povećanog relapsa bolesti u trudnoći (26). I bipolarni poremećaj i shizofrenija povezani su s nešto povišenim rizikom od porođajnih komplikacija za majku (shizofrenija) i novorođenčce (bipolarni poremećaj i shizofrenija). Shizofrenija može biti povezana i s najtežim ishodima (smrt fetusa, novorođenčeta ili djeteta) i intelektualni poremećaji). Neliječeni bipolarni poremećaj i shizofrenija smatraju se neovisnim rizičnim čimbenikom za kongenitalne malformacije.

Uvođenjem antipsihotika druge generacije (osobito klopazina) koji imaju manji utjecaj na prolaktin mnoge žene na terapiji tim antipsihoticima zatrudne. Niska razina serumskog

folata, koja se nalazi u žena što uzimaju atipične antipsihotike, uz nedostatnu nadoknadu, povećava rizik od deficita neuralne cijevi. Stoga je nadomjesna terapija folatima nužna u žena na antipsihoticima koje planiraju trudnoću.

Teratogenost antipsihotika

Poželjno je izbjegavati sve lijekove tijekom prvog trimestra, ako je moguće. Period maksimalnoga teratogenog rizika jest od 17. do 60. dana (2 – 9 tjedana) nakon začeća. Odluka o terapiji u tom periodu mora poštovati relativni i apsolutni rizik. Ako bolesnica otkrije neplaniranu trudnoću prije 17. dana od začeća, terapija se može privremeno ukinuti. Nakon 60. dana od začeća najviši je rizik prošao i tada nije potrebno brzati s odlukom o terapiji. Dozu antipsihotika potrebno je prilagoditi zbog promjena farmakokinetike u trudnoći, a liječenje nastaviti najmanje učinkovitom dozom uz oprezno monitoriranje učinaka terapije. U mnogim će slučajevima rizik od relapsa psihoze biti viši nego rizik od fetalnih malformacija (6, 8).

Svi antipsihotici, prema klasifikaciji FDA o potencijalnoj teratogenosti lijekova, pripadaju skupini umjerenog rizika (B ili C), osim zotepina koji ima najviši rizik (skupina D ili X) (tablica 1.).

S obzirom na trend povećane uporabe i proširenog indikacijskog područja za antipsihotike, Yoonyoung Park i sur. u 10-godišnjem praćenju trudnoća nalaze prevalenciju uporabe novijih antipsihotika od 0,4 do 1,3%, dok je prevalencija prve generacije antipsihotika stabilna oko 0,1% u praćenih trudnoća (27). Studije pokazuju da više od polovice žena koje su uzimale antipsihotik tri mjeseca prije trudnoće ne uzima antipsihotik u trudnoći (5, 28).

Novije studije o liječenju atipičnim antipsihoticima u trudnoći nalaze minimalno povišen rizik od velikih malformacija u fetusa (28). Neke studije navode promjene rodne težine u odnosu prema gestacijskoj dobi te sindrom sustezanja i neonatalni sindrom (tremor i poremećaji pokreta, nemir, iritabilnost, teškoće hranjenja, pospanost ili letargija, konvulzije) (3).

Nedostaju podaci za zaključnu usporedbu sigurnosti antipsihotika u trudnoći. Prema nedavnoj metaanalizi, antipsihotici prve i druge generacije mogu biti povezani s povišenim rizikom od komplikacija u trudnoći i nakon porođaja (3). Većina antipsihotika druge generacije čini se povezanom s povišenim rizikom od metaboličkih komplikacija i porastom težine u odnosu prema gestacijskoj dobi te povećanjem srednje rodne težine nego antipsihotici prve generacije (29, 30). Ako liječenje antipsihoticima započinje tek u trudnoći, smatra se da je liječenje antipsihoticima prve generacije manje štetna opcija. Kada se tijekom liječenja antipsihoticima pojavi trudnoća, poželjno je nastaviti terapiju. Općenito su najveća iskustva s klorpromazinom, haloperidolom, flufenazinom, klorzapinom i olanzapinom (24).

Velika studija Kriste Huybrechts i sur. na 134.715 trudnoća pokazuje da uporaba antipsihotika u ranoj trudnoći ne povisuje znatno rizik od kongenitalnih malformacija općenito, a posebno od kardioloških malformacija (31). Manji porast rizika od malformacija pri uporabi risperidona traži dodatne studije.

Rizik od neželjenih događaja za majku i dijete u žena koje su nastavile antipsihotičnu terapiju tijekom trudnoće nije viši u usporedbi sa ženama koje su prekinule terapiju prije trudnoće. Najviši rizik nalazi se kod uporabe valproata (5). Vitale i sur. ne nalaze jasne dokaze povezanosti uporabe antipsihotika i rizika od malformacija fetusa, ali se nalazi rizik povezan sa samom trudnoćom i ishodom za novorođenče (3). Udio trudnoća na antipsihoticima prve ili druge generacije varira između 0,3 – 2% svih trudnoća. Nema jasnih dokaza o povezanosti izloženosti fetusa antipsihoticima *in utero* i dugoročnog učinka na neurorazvoj djeteta (6, 32).

Antipsihotici prve generacije u trudnoći

Prva generacija antipsihotika rabi se kontinuirano više od 40 godina te su važna klinička iskustva u trudnoći premda nema kliničkih studija. Relativno je malo opisanih trudnoća na ovim antipsihoticima (oko 400 na haloperidolu, fenotiazinima, klorpromazinu). Prva generacija antipsihotika (haloperidol, klorpromazin, flufenazin, tioridazin) ima dokazanu učinkovitost, ali uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave, hiperprolaktinemiju i učinak na plodnost. Postojeća istraživanja ne nalaze povišen rizik od velikih malformacija fetusa u trudnoći izloženoj antipsihoticima prve generacije, ali su podaci nedostatni. No, vjerojatno postoji povišen rizik od perinatalnih komplikacija u drugom i trećem trimestru trudnoće. To uključuje moguće simptome sustezanja, nestabilnu tjelesnu temperaturu, ekstrapiramidne simptome, respiratorne probleme, konvulzije i prolazno usporavanje neurorazvoja. Metaboličke su komplikacije rijetke. Neke studije pokazuju povišen rizik od prijevremenog porođaja i spontanog pobačaja, a postoje i suprotni rezultati, osobito u odnosu prema antipsihoticima druge generacije (29).

Sigurnost haloperidola nije dostatno utvrđena. Prospektivne studije trudnoća na haloperidolu ne pokazuju znatan porast učestalosti malformacija, čak i ako se uzima u prvom trimestru, ali se nalazi veća učestalost terapijske terminacije, preuranjenog porođaja i male rodne težine (24). Opisani su slučajevi fetalnih malformacija ekstremiteta. Teratogenost fenotiazina istraživana je u nekim studijama, ali se radi o niskim dozama. Fenotiazini se smatraju antipsihoticima niskog rizika, ali postoji potencijal za hipotenziju, sedaciju i antikolinergičke učinke. Učestalost teških malformacija nije znatna za ove lijekove. U novorođenčeta je moguća respiratorna depresija, s dozama višim od 500 mg ekvivalenta klorpromazina. Trudnoće na flufenazinu nisu dostatno opisane.

Antipsihotici druge generacije u trudnoći —

Antipsihotici druge generacije učestalije se rabe tijekom posljednja dva desetljeća, a učinak na ishod trudnoće i na fetus nisu dovoljno istraženi. Studije kliničkih slučajeva ne nalaze znatno povećanu učestalost velikih kongenitalnih malformacija, ali nedostaje podataka. Neke studije nalaze povišen rizik od poremećaja rodne težine i gestacijskog rasta (33). Žene u generativnoj dobi imaju povišen rizik od metaboličkog sindroma ako su na terapiji antipsihoticima druge generacije (24). Novorođenčad izložena drugoj generaciji antipsihotika ima višu incidenciju povećanog rasta i rodne težine u odnosu prema trudnoći na prvoj generaciji antipsihotika (33). Mogu pokazivati neonatalnu hipoglikemiju te rizik od pretilosti, kardiovaskularnih poremećaja i dijabetesa. Najviši rizik od metaboličkih promjena opisan je za olanzapin i klopazapin, dok se ostali antipsihotici ne povezuju s metaboličkim promjenama u trudnoći.

Klopazapin se smatra antipsihotikom relativno niskoga teratogenog rizika, ali su opisani slučajevi lošeg ishoda trudnoće i perinatalnih komplikacija (sindrom mlitavog novorođenčeta, retinopatija, hipoksemična encefalopatija, povećana gestacijska težina, dijabetes). Praćenje leukocita potrebno je u novorođenčadi koja su bila izložena klopazapinu u trudnoći tijekom prvih 6 mjeseci. Povišen je rizik od konvulzija i agranulocitoze te od gestacijskog dijabetesa.

Olanzapin je antipsihotik s najvećim brojem praćenih trudnoća. No, često su trudnoće izložene politerapiji, što može utjecati na ishod. Incidencija fetalnih malformacija nije statistički značajno viša nego u općoj populaciji, već slijedi podjednaku stopu. Nije pokazan povišen rizik od velikih malformacija. U samo pojedinačnim slučajevima navode se kardiološke malformacije. Iskustva s olanzapinom prilično su velika u SAD-u i Velikoj Britaniji. Postoji rizik od gestacijskog dijabetesa (33).

Opisano je nekoliko stotina trudnoća na **kvetiapinu**, s određenim postotkom slučajeva fetalnih malformacija i perinatalnih komplikacija, ne većim od očekivanih stopa u općoj populaciji (24). Za **risperidon** su potrebne dodatne studije zbog teratogenosti.

Za **aripiprazol** su dostupni podaci samo iz malog broja opisanih slučajeva. Teratogeni rizik amilsulprida, ziprasidona i serindola nepoznat je. Antipsihotici za koje nema dovoljno kliničkog iskustva i opisanih slučajeva u trudnoći ne preporučuju se u liječenju trudnica (6).

Preporuke za liječenje antipsihoticima u trudnoći

- planiranje trudnoće
- ako trudnica već kontinuirano uzima antipsihotike, najbolje je nastaviti s uzimanjem istog lijeka tijekom trudnoće, u najnižoj mogućoj dozi
- trudnicama koje nisu prethodno liječene antipsihoticima preporučuju se antipsihotici prve generacije

- ako je moguće, izbjegnuti sve lijekove u prvom trimestru trudnoće. Najveći teratogeni potencijal nastupa u periodu od 17. do 60. dana nakon začeća
- neki stručnjaci predlažu ukidanje antipsihotika 5 – 10 dana prije porođaja
- nakon porođaja dozu antipsihotika treba korigirati do pune terapijske doze radi prevencije relapsa psihoze
- učestalo praćenje razvoja fetusa i fetalnih komplikacija u trudnoći te monitoring djeteta nakon rođenja
- moguć je povišen rizik od velikih malformacija, ali i od perinatalnih i neonatalnih komplikacija na terapiji antipsihoticima prve i druge generacije
- praćenje metaboličkih komplikacija trudnice i djeteta, osobito na terapiji antipsihoticima druge generacije – povišen rizik od gestacijskog dijabetesa
- neliječena shizofrenija i bipolarni poremećaj neovisni su čimbenici povišenog rizika od komplikacija u trudnoći
- preporučuje se kontinuirana terapija folnom kiselinom
- dosadašnja znanja i znanstvena izvješća ne pružaju dovoljno dokaza o sigurnosti uporabe antipsihotika u trudnoći ni mogućnost procjene rizika od štetnosti za fetus. Stoga se preporučuju oprez i opservacija trudnice koja mora uzimati antipsihotike, uz suradnju psihijatra s ginekologom-opstetričarem i neonatologom.

Zaključak

Tijekom trudnoće moguće je liječenje psihotropnim lijekovima, ali je potrebno ozbiljno razmotriti učinkovitost i sigurnost terapije te potencijalne rizike za majku i dijete. Psihotropni lijekovi rabe se prije, za vrijeme i nakon trudnoće. Više od polovice žena ukinut će terapiju prije trudnoće ili u ranoj trudnoći, što povećava rizik od pogoršanja psihičkog stanja i nepovoljnog ishoda za trudnoću i dijete. Terapija se često ponovo uvodi krajem trudnoće ili nakon porođaja. Uporaba antidepresiva i antipsihotika u trudnoći moguća je, ali je potrebno razmotriti različite učinke lijekova u pojedinim periodima trudnoće. Svi psihotropni lijekovi prolaze placentalnu barijeru. U prvom se trimestru izbjegavaju lijekovi zbog rizika od kongenitalnih malformacija i spontanog pobačaja, a u kasnijem periodu postoji rizik od prijevremenog porođaja, promjene gestacijske težine, respiratornih poremećaja, neonatalne toksičnosti i sindroma sustezanja. Nedostatni su podaci o učinku prenatalne izloženosti psihotropnim lijekovima na razvoj mozga djeteta te su potrebne specifične studije. Trudnoća na psihotropnim lijekovima nalaže ozbiljnije i učestalije praćenje zbog rizika od malformacija fetusa te ostalih perinatalnih i neonatalnih komplikacija. Neliječena psihička bolest, a osobito psihički poremećaj, neovisan je čimbenik za nepovoljan ishod trudnoće, stoga je potrebna procjena rizika od neliječene bolesti i rizika od uzimanja psihofarmaka u trudnoći.

Studije ne potvrđuju povezanost izloženosti fetusa psihotropnim lijekovima s poremećajima neurorazvoja u djeteta, ali oprez i dalje postoji.

LITERATURA

1. Bajs Janović M, Janović Š. Antipsihotici u trudnoći i starijoj dobi. U: Mihaljević-Peješ A, Šagud M (ur.). *Klinička primjena antipsihotika*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2012.
2. Bajs Janović M, Janović Š. Antidepresivi u trudnoći i starijoj dobi. U: Mihaljević-Peješ A, Šagud M (ur.). *Klinička primjena antidepresiva*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2014.
3. Vitale SG, Laganà AS, Muscatello MR i sur. Psychopharmacotherapy in Pregnancy and Breastfeeding. *Obstet Gynecol Surv* 2016;71:721–33. doi: 10.1097/OGX.0000000000000369.
4. Stevenson F, Hamilton S, Pinfold V i sur. Decisions about the use of psychotropic medication during pregnancy: a qualitative study. *BMJ Open* 2016;6:e010130. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010130.
5. Petersen I, McCrear RL, Sammon CJ i sur. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess* 2016;20:1–176. doi: 10.3310/hta20230.
6. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R i sur. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum. *J Psychopharmacol* 2017;31:519–52. doi: 10.1177/0269881117699361.
7. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry* 2008;69:652–8.
8. Frayne J, Nguyen T, Bennett K i sur. The effects of gestational use of antidepressants and antipsychotics on neonatal outcomes for women with severe mental illness. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017. doi: 10.1111/ajo.12621.
9. Kieviet N, de Jong F, Scheele F, Dolman KM, Honig A. Use of antidepressants during pregnancy in the Netherlands: observational study into postpartum interventions. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:23. doi: 10.1186/s12884-016-1184-5.
10. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR i sur. A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1012–24. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.111.
11. Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, Urato AC. Preterm Birth and Antidepressant Medication Use during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;26;9:e92778. doi: 10.1371/journal.pone.0092778.
12. Payne JL. Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Psychiatr Clin North Am* 2017;40:217–38. doi: 10.1016/j.psc.2017.01.001.
13. Vasilakis Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral H, Jick SS. Antidepressant Use During Early Pregnancy and the Risk of Congenital Anomalies. *Pharmacotherapy* 2013;33:693–700. doi: 10.1002/phar.1211.
14. Cantarutti A, Merlino L, Giaquinto C, Corrao G. Use of antidepressant medication in pregnancy and adverse neonatal outcomes: A population-based investigation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(9):1100–1108. doi: 10.1002/pds.4242.
15. Suján AC, Rickert ME, Öberg AS i sur. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA* 2017;317:1553–62. doi: 10.1001/jama.2017.3413.
16. Huang H, Coleman S, Bridge JA, Yonkers K, Katon W. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *General Hospital Psychiatry* 2014;36:13–8. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.08.002.
17. Marcus SM. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences – Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16(1):e15–22.
18. Uguz F. Is There Any Association Between Use of Antidepressants and Preeclampsia or Gestational Hypertension? A Systematic Review of Current Studies. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:72–7. doi: 10.1097/JCP.0000000000000618.
19. Mihaljević-Peješ A, Šagud M, Janović MB, Mikulić SK, Jevtović S. Do we need new therapeutic strategies for depression? *Psychiatr Danub* 2011;23:300–1.
20. Wichman CL, Fothergill A, Moore KM i sur. Recent trends in selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:714–6. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818b53fd.
21. Ban L, Gibson JE, West J i sur. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG* 2014;121:1471–81. doi: 10.1111/1471-0528.12682.
22. Andrade SE, McPhillips H, Loren D i sur. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:246–52. doi: 10.1002/pds.1710.
23. 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;12;7:e013372. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013372.
24. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 12. izd. Wiley-Blackwell, 2015.
25. Boucher N, Bairam A, Beaulac-Baillargeon L. A new look at the neonate's clinical presentation after in utero exposure to antidepressants in late pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:334–9. doi: 10.1097/JCP.0b013e318173aa2e.
26. Tosato S, Albert U, Tomassi S i sur. A Systematized Review of Atypical Antipsychotics in Pregnant Women: Balancing Between Risks of Untreated Illness and Risks of Drug-Related Adverse Effects. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e477–e89. doi: 10.4088/JCP.15r10483.
27. Park Y, Huybrechts KF, Cohen JM i sur. Antipsychotic Medication Use Among Publicly Insured Pregnant Women in the United

- States. *Psychiatr Serv* 2017;appips201600408. doi: 10.1176/appi.ps.201600408.
28. Leong C, Raymond C, Château D i sur. Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry* 2017;706743717711168. doi: 10.1177/0706743717711168.
29. Gentile S. Antipsychotic therapy during Early and Late Pregnancy. A systematic Review. *Schizo Bull* 2008;36:518-44. doi: 10.1093/schbul/sbn107.
30. Whitworth AB. Psychopharmacological treatment of schizophrenia during pregnancy and lactation. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30:184-90. doi: 10.1097/YCO.0000000000000329.
31. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E i sur. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry* 2016;73:938-46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1520.
32. Gentile S, Fusco ML. Neurodevelopmental outcomes in infants exposed in utero to antipsychotics: a systematic review of published data. *CNS Spectr* 2017;22:273-81. doi: 10.1017/S1092852916000699.
33. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects *Adv Drug Saf* 2014;5:100-09. doi: 10.1177/2042098614522682.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Doc. dr. sc. Maja Bajš Janović, dr. med.
Klinika za psihijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva
12, Zagreb
e-mail: mbajš@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

6. 7. 2017./July 6, 2017

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. 7. 2017./July 10, 2017

