

Psihofarmaci u trudnoći

Psychopharmaca in Pregnancy

Nada John¹, Ivana Bakija¹, Dražen Begić², Srećko Ciglar³, Vera Folnegović Šmalc⁴

¹Opća bolnica Dubrovnik, 20000 Dubrovnik, Roka Mišetića bb

²Klinika za psihijatriju, KBC Rebro, 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

³Klinika za ginekologija i porodiljstvo, KB Merkur, 10000 Zagreb, Zajčeva 19

⁴Klinika za psihijatriju, Psihijatrijska bolnica Vrapče

10090 Zagreb, Bolnička cesta 32

Sažetak Trudnoća je posebno stanje u životu žene u kojem se unutar fiziološkoga mijenjaju i postaju specifične za trudnoću brojne fiziološke funkcije. Zbog toga se mijenja i farmakokinetika pojedinih lijekova. Osim toga tijekom trudnoće većina lijekova prelazi u metabolizam ploda, često i u različitim koncentracijama od koncentracija u krvotoku majke, pa treba posvetiti posebnu pažnju učincima lijeka na plod. U radu posebnu pozornost posvećujemo mogućemu štetnom djelovanju psihofarmaka na plod. Trudnoća je period u kojemu često počinju neki psihički poremećaji, u kojem se nastavlja niz ranije započetih psihičkih poremećaja, u kojima može doći do recidiva nekog psihičkog poremećaja pa je trudnoća počela u fazi terapije održavanja ili prevencije recidiva, a sve na određeni način indicira primjenu psihofarmaka. Osim toga, i sama opstetrijska praksa često provodi primjenu psihofarmaka, posebno anksiolitika, bilo zbog njihova anksiolitičkog djelovanja, bilo zbog njihova miorelaksantnog djelovanja s ciljem preveniranja trudova. U svezi s navedenim činjenicama često se u liječničkoj praksi javlja dilema koliko je opravdana primjena psihofarmaka u trudnoći i laktaciji, kao i u vrijeme planiranja trudnoće, da li više štetimo primjenjujući psihofarmakoterapiju povećavajući rizik od posljedica eventualnih nuspojava kod djeteta, ili je pogoršanje psihičkog stanja majke veća opasnost i za majku i za dijete. Odabir metode liječenja uvijek treba odrediti s maksimalnim individualnim pristupom i uz preferiranje onih metoda i lijekova koji imaju najniži rizik štetnosti i za dijete i za majku.

Ključne riječi: trudnoća, laktacija, planiranje trudnoće, rizični čimbenici, preporuke FDA

Summary Pregnancy is a special period in the life of a woman, in which numerous physiological functions are changed and become specific for pregnancy. Due to this fact, the pharmacokinetics of some drugs is being changed. Besides, during pregnancy the majority of drugs enter fetal metabolism, often in different concentrations than in the mother's bloodflow. Thus special attention should be devoted to possible untoward impact of psychopharmaca on the fetus. Pregnancy is the period in which mental disorders often start, a series of earlier disorders continue, relapse of a certain mental disorder can occur, so pregnancy might start in the phase of maintenance therapy or prevention of relapse. All this in a way indicates the application of psychopharmaca. Furthermore, the obstetric practice itself often applies psychopharmaca, particularly anxiolytics, either because of their anxiolytic activity or because of their myorelaxant action with the aim of preventing contractions. With regard to the mentioned facts, in clinical practise often emerges a dilemma how much is the application of psychopharmaca in pregnancy and lactation justified, as well as in the period of planning a pregnancy. The question is whether we harm more by applying psychopharmaca with increasing the risk of possible side effects in the child or the determination of mother's mental condition is a greater danger both for the mother herself and for the child. The choice of treatment methods should always be determined with maximal individual approach and with preference of methods and drugs with the lowest risk of harm for the child and the mother.

Key words: pregnancy, lactation, pregnancy planning, risk factors, FDA recommendations

Farmakoterapija u vrijeme planiranja trudnoće, tijekom trudnoće i laktacije vrlo je odgovorna i stručna klinička procedura. Svaka od tih faza nadalje ima svoju specifičnost. Period planiranja trudnoće postoji prema podacima nekih studija (1) tek u oko 50% trudnoća, što znači da se oko 50% trudnoća ne planira pa je i moguća posebna briga o psihofarmakoterapiji u tim slučajevima odsutna. S druge strane, faza planiranja trudnoće jedina uključuje i oca u skrb o vrsti i načinu liječenja psihičkih poremećaja. Za oca vrijede ista pravila kao i za majku, i o tome liječnik treba voditi posebno računa, dajući upute

roditeljima o načinu davanja i dozi psihofarmaka. Za majku je važno da se psihofarmaci za koje se procijeni da nisu nužni ili da se mogu zamijeniti onima za koje ima više spoznaja o sigurnosti za embrio postepeno reduciraju uz titiranje doze.

Sama trudnoća je period u kojem se primjena optimalne psihofarmakoterapije najteže i najodgovornije provodi i potrebno ju je provoditi uz maksimalno poznavanje individualnih obilježja trudnice, njezine bolesti, ranijeg iskustva o eventualnom uzimanju psihofarmaka te vrlo detaljno poznavanje svakog pojedinog psihofarmaka.

Period laktacije mnogo je manje rizičan, jer u slučaju nužnosti uzimanja psihofarmaka laktacija se može prekinuti uz maksimalno prikladnu zamjenu prehrane za dijete uz nastavak adekvatne psihofarmakoterapije majke.

Različite vrste psihofarmaka tijekom trudnoće mogu biti primjerene zbog sljedećih razloga:

- nastavak ranije započetog liječenja psihičkog poremećaja
- provođenje terapije zbog prevencije recidiva ranije prepoznatog poremećaja
- liječenje prve epizode psihičkog poremećaja, koji se javio tijekom trudnoće
- liječenje pojave psihičkog poremećaja vezanog za trudnoću
- liječenje anksioznih i/ili depresivnih poremećaja, koji ne zadovoljavaju kriterije za psihički poremećaj prema suvremenim klasifikacijama, ali dovode do trpnje bolesnice i vezani su za trudnoću i emocionalnu i socijalnu neizvjesnost s trudnoćom u svezi.
- uvođenje psihofarmaka (najčešće diazepama) od strane ginekologa radi preveniranja trudova.

Tijekom trudnoće u organizmu trudnice dolazi do određenih promjena, koje mogu biti od posebnog značenja za farmakokinetiku, pa ih je potrebno poznavati radi dozaže lijeka. Osim toga, postoji i razlika u koncentraciji lijeka u krvi majke i krvi djeteta. Te se promjene dovode u svezu s promjenama u metabolizmu majke, produženom izloženosti lijeka želučanim i crijevnim enzimima, sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom, porastom progesterona, promjenom ukupne mase tijela trudnice, količinom masnoće i vode, smanjenjem vezivnog kapaciteta proteina, porastom intenziteta jetrenog metabolizma, što sve može utjecati na koncentraciju slobodnog lijeka u krvi.

Prva iskustva u psihofarmakoterapiji govorila su o senzacionalnim uspjesima psihofarmaka, ali vrlo brzo se došlo do spoznaja o brojnim nuspojavama, slabijoj i lošoj podnošljivosti i sigurnosti psihofarmaka pa i o neželjenom djelovanju na dijete.

Kakva je situacija danas? Suvremeni princip medicine da pravila donosi na osnovi brojčanih spoznaja traži provođenje brojnih studija, čiji su rezultati osnova za donošenje zaključaka. Nažalost, za primjenu psihofarmaka u trudnoći takvih studija ima malo i spoznaje se više donose na osnovi analiza slučajeva negoli na planirano provedenim studijama. Američka komisija za odobravanje lijekova i njihovu primjenu (FDA) vrlo je oprezna i sve dok nema dovoljno podataka da neki lijek nije štetan, ne izdaje dozvolu za primjenu tog lijeka u trudnoći. Isto su tako i farmaceutske industrije vrlo oprezne i u perspektiva upozoravaju na eventualne opasnosti. Zbog toga se najveća odgovornost ostavlja liječniku terapeutu, koji svojim znanjem i iskustvom mora pomoći bolesniku, pa i u specifičnim situacijama kakva je trudnoća. Ipak, FDA je na osnovi utemeljenih podataka dala određene preporuke razvrstavajući postojeće psihofarmake u sljedeće skupine u odnosu na stupanj rizika za dijete (1):

- A. kontrolirane studije nisu pokazale rizik,
- B. nema evidentiranog rizika na ljudskoj populaciji,
- C. rizik se ne može isključiti, potencijalna prednost mora se uskladiti s potencijalnim rizikom,
- D. pozitivna evidencija rizika: istraživanja ili postmarketinški podaci pokazuju rizik za fetus,
- X. kontraindicirani u trudnoći: Studije na životinjama ili ljudima, istraživanja ili postmarketinški izvještaji pokazali su rizik za fetus, koji je veći od eventualne koristi.

Ova je klasifikacija lijekova od velike praktične koristi u svakodnevnoj praksi, iako ne obuhvaća sve postojeće psihofarmake, ali daje mogućnost praktičaru da unutar postojećih u trudnica primjenjuje samo one koji su razvrstani u skupine A, B (npr. maprotilin, klozapin) i eventualno C, dok psihofarmake iz skupine D (npr. litijeve soli) i X (npr. triazolam, estrazolam) ne treba primjenjivati tijekom trudnoće ni laktacije.

Altshuler i sur. (2) razlikuju sljedeće vrste posljedica uzimanja psihofarmaka:

1. somatsku teratogenost ili malformacije organa
2. neonatalnu toksičnost uključivo i perinatalne sindrome i simptome i znakove sustezanja
3. dugotrajne neurobiheviornalne i razvojne teratogene učinke.

Činjenica je da su lijekovi koji su dugo na tržištu (npr. klasični antipsihotici i antidepresivi) mnogo bolje poznati općenito, pa i njihovo eventualno štetno djelovanje na trudnoću. Isto tako postoje i brojni izvještaji o primjeni benzodiazepina, za koje se, iako se u svakodnevnoj praksi često primjenjuju u trudnoći, zna da imaju niz neželjenih pojava kod djece. Benzodiazepini prolaze kroz placentu (3, 4, 5) i zbog nezrele jetre fetusa sporije se metaboliziraju i kumuliraju. Zbog toga su koncentracije benzodiazepina i po nekoliko puta više u fetusa nego u majke. Kod primjene benzodiazepina u prvom tromjesečju može doći do anomalija nepca, stenozе pilorusa i ingvinalnih hernija (3, 4, 6), u drugom tromjesečju anomalije su rjeđe (srčane greške i poremećaji šake), a u trećem tromjesečju može doći do zastoja u rastu, smanjenja porođajne težine, hipotonije novorođenčeta i teškoća u hranjenju.

Pokazalo se da nije isti učinak svih benzodiazepina. Buist i sur. (7) smatraju da benzodiazepini u niskim dozama nisu kontraindicirani u laktaciji.

Budući da ima dovoljno podataka da benzodiazepini povećavaju rizik za fetus, potrebno je pridržavati se sljedećih pravila:

- u slučaju anksioznosti, disfornčnosti i nesaniice primjenjivati stručno opravdane nemedikamentne metode liječenja (psihoterapiju, socioterapijske metode). Ako te metode nisu učinkovite, treba primijeniti monoterapiju, posebno individualno odabrati anksiolitik (u obzir dolazi i nebenzodiazepin), primjenjivati minimalnu dozu koja je još učinkovita i svakako izbjegavati primjenu u prvom i drugom tromjesečju. Primjena treba biti što je moguće kraća.

Ako su benzodiazepini bili primjenjivani prije trudnoće, a tijekom trudnoće se procijeni da njihova primjena nije nužna, preporuča ih se ponovno smanjivati i prestati.

Općenito se postavlja pitanje u psihijatrijskih bolesnika kada je u trudnoći opravdana primjena psihofarmaka i kada je veća korist a kada šteta od uzimanja psihofarmaka. Činjenica je da psihofarmaci nose određeni rizik za fetus, ali i psihički poremećaji, ako se ne liječe, mogu imati vrlo štetne posljedice i za dijete i za majku. Poznato je da je psihički poremećaj (npr. shizofrenija i depresija) visoko rizičan za bolesnicu i opravdano je tvrditi da je neliječenje akutne depresije ili shizofrenije vrlo visoko rizično i smatramo da je uz optimalnu farmakoterapiju akutno shizofrenih trudnica rizik manji od koristi. Brojna tridesetogodišnja ispitivanja primjene antipsihotika u trudnica (1, 8) u minimalno djelotvornim dozama pokazala su da je rizik za dijete minimalan. Ipak, preporuča se da je bolje izbjegavati primjenu antipsihotika u prvom tromjesečju, a sredstvom izbora smatra se klopazapin (prema klasifikaciji FDA spada u skupinu B).

U liječenju depresivnih trudnica, koje ne pokazuju terapijski odgovor na nemedikamentne metode liječenja preporuča se primjena klasičnih antidepresiva (1, 9), ali i SSRI-a. Prema klasifikaciji FDA unutar antidepresiva maprotilin (Ladiomil, PLIVA) i bupropion spadaju u skupinu B.

Među psihostabilizatorima nema nijednoga koji spada u skupine A, B i C prema klasifikaciji FDA, pa smatramo da bi psihostabilizatore trebalo izbjegavati tijekom trudnoće i dojenja.

Vrlo je važno istaknuti da i uz najbolju volju da izaberemo optimalno terapijsko sredstvo u liječenju psihičkih poremećaja trudnica i sebe i majku i dijete izložimo potencijalnom riziku. Zbog toga treba posebnu pažnju posvetiti dovoljnoj informiranosti majke i članova njezine obitelji (i eventualnog skrbnika) kakva je realna situacija, koliki su rizici od same bolesti i njezinih eventualnih posljedica (npr. suicida, proširenog suicida), kao i od

moćnih posljedica primjene psihofarmaka. Potrebno je također dobiti pozitivni pristanak za uzimanje lijekova od bolesnika i/ili članova obitelji, a isto tako evidentirati i eventualno odbijanje lijekova od bolesnice ili članova obitelji. Poznato je da neuzimanje lijekova u psihotičnih bolesnica može biti dovedeno u svezu sa štetnim djelovanjem ne samo za bolesnicu već i za dijete (1, 10, 11).

Osnovne preporuke o primjeni psihofarmaka u trudnoći

- Tijekom trudnoće i laktacije potrebno je detaljno razmotriti ima li terapija veći rizik za trudnicu i/ili dijete ili korist.
- Kad god je moguće, treba odabrati nemedikamentnu terapiju.
- Trudnicu koja pati od psihičkog poremećaja treba adekvatno liječiti.
- Psihofarmake treba primjenjivati u što je moguće kasnijoj gestacijskoj dobi, što je moguće kraće i u minimalnoj (još učinkovitoj) dozi.
- Treba preferirati monoterapiju.
- Odabir lijeka treba biti individualan ovisno o kliničkoj slici i eventualnom ranijem iskustvu bolesnice i u skladu s klasifikacijom psihofarmaka FDA (preferirati A i B-skupine).
- Potrebno je postići maksimalno moguću suradljivost s bolesnicom i članovima njezine obitelji.
- Trudnice i majke koje doje po definiciji su isključene iz kliničkih ispitivanja prije svega zbog etičkih razloga zbog čega su spoznaje o sigurnosti i podnošljivosti psihofarmaka u trudnoći i laktaciji nedovoljne, posebno za novije psihofarmake, pa se radi poboljšanja tih spoznaja preporuča prijavljivanje svakog kliničkog iskustva iz prakse.

Literatura

1. STOWE ZN, STRADER JR, NEMEROFF Ch. Psychopharmacology During Pregnancy and Lactation u Textbook of Psychopharmacology, sec. ed., edited by Schatzberg AF & Nemeroff ChB, APP, 1998.
2. ALTSHULER LL, COHEN L, SZUBA MP et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153: 592 - 606.
3. IQBAL MM, SOBHAN T, RYALS T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonatal and the nursing infant: Psychiatr Serv 2002; 53(1) 39 - 49.
4. JAKOVLJEVIĆ M, LACKOVIĆ Z i sur. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada, 2001.
5. PERAULT MC, et al. Benzodiazepines and pregnancy. Therapie 2000; 55(5), 587- 95.
6. AARKOG D. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts, Lancet 1975; 2: 921.
7. BUIST A. et al. Breastfeeding and the use of psychotropic medication: a review. J Affect Disord 1990; 19: 197-206.
8. PARKIN DE. Probable benadryl withdrawal manifestations in a newborn infant. J Pediatr 1974; 85: 580.
9. NULMAN I, ROVET J, STEWART DE et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. N Engl J Med 1997; 336: 258 - 62.
10. AVANT K. Anxiety as a potential factor affecting maternal attachment. J Obstet Gynecol. Neonatal Nurs 1981; 10: 416 - 9.
11. CURTONA CE. Causal attributions and perinatal depression. J Abnorm Psychol 1983; 92: 161 - 72.