



Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část první: antidepresiva, antipsychotika

MUDr. Antonín Šebela^{1,2}, MUDr. Jan Hanka^{1,3}, MUDr. Michal Goetz, Ph.D.⁴, prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.^{1,3}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²1. lékařská fakulta UK, Praha

³3. lékařská fakulta UK, Praha

⁴Dětská psychiatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

V současnosti můžeme pozorovat rostoucí trend preskripce psychofarmak u žen ve fertilním věku, také se zvyšuje i počet těch, které užívají tyto přípravky přímo během těhotenství. Hlavními skupinami psychoaktivních léků používaných v psychiatrii jsou antidepresiva, antipsychotika, stabilizátory nálady a anxiolytika. Psychofarmaka, avšak i neléčené psychiatrické onemocnění, představují rizikový faktor pro ohrožení průběhu těhotenství, vývoje plodu a horší poporodní adaptaci exponovaného novorozence. V přehledu shrnujeme aktuální publikované údaje o efektu neléčené deprese a užívání antidepresiv i neléčených psychotických poruch a užívání antipsychotik na průběh těhotenství, vývoj plodu a časnou poporodní adaptaci novorozence. Dle dostupných studií nemají antidepresiva a antipsychotika teratogenní potenciál a také nezvyšují, klinicky významně, riziko pro rozvoj těhotenských komplikací a narušení vývoje plodu. Avšak se zdá, že po jejich expozici roste riziko vývoje novorozeneckého syndromu z vysazení, který komplikuje časnou adaptaci dítěte. Nicméně rizika pro plod, která s sebou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Antonín Šebela, antonin.sebela@nudz.cz

Národní ústav duševního zdraví

Topolová 748, 250 67 Klecany

Převzato a upraveno z: *Pediatr. praxi.* 2017; 18(5): 282–286

Článek přijat redakcí: 29. 8. 2017

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2017



nesou těžká neléčená deprese a psychotické poruchy v těhotenství, jsou závažnější než rizika spojená s užíváním antidepresiv a antipsychotik matkou během těhotenství.

Klíčová slova: antidepresiva, antipsychotika, deprese, psychóza, těhotenství, riziko.

Psychotropic drugs in pregnancy – do they reduce or increase the risks for the fetus? Part One: antidepressants, antipsychotics

There is a trend of increasing prescription rates of psychotropic drugs in females of fertile age, including growing number of pregnant women. The main groups of psychotropics used in psychiatry are antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, and anxiolytics. Both drugs and untreated psychiatric disorders represent risk factors for adverse pregnancy outcomes and poor neonatal adaptation of an exposed newborn. We review current published data on the effects of prenatal exposure to untreated depressive and psychotic disorders, antidepressants and antipsychotics on the fetus development, pregnancy outcomes, and neonatal adaptation. Available data suggest that antidepressants and antipsychotics do not have a significant teratogenic potential and do not clinically significantly increase the risk of adverse pregnancy and fetus development outcomes. However, it appears that the drugs may increase the risk of neonatal withdrawal syndrome, a complication of the newborn's neonatal adaptation. Nevertheless, the risks for fetus resulting from untreated depression and/or psychotic disorders in pregnancy, are more severe than risks associated with maternal use of antidepressants and antipsychotics during pregnancy.

Key words: antidepressants, antipsychotics, depression, psychosis, pregnancy, risk.

Úvod

Zastřešujícím pojmem psychofarmaka nazýváme širokou skupinu léků, které různými mechanismy ovlivňují centrální nervový systém (CNS), a jsou využívány převážně pro léčbu psychiatrických onemocnění. Mezi psychofarmaka řadíme antidepresiva (např. inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SSRI; tricyklická antidepresiva, TCA; inhibitory vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SNRI; a další) využívané hlavně k léčbě deprese a úzkostných poruch, dále antipsychotika (typická a atypická), předepisovaná v léčbě psychotických onemocnění, bipolární poruchy, či jako augmentace v léčbě farmakorezistentní deprese, stabilizátory nálady používané v léčbě bipolární afektivní poruchy

(kromě lithia a zmíněných antipsychotik to jsou některá antiepileptika) a benzodiazepinové a nebenzodiazepinové anxiolytika pro úzkostné poruchy. Preskripce psychofarmak, celosvětově i u nás, v posledních dekadách výrazně roste (1) a potenciálně je užívá stále více žen ve fertilním věku. Protože většina psychofarmak přechází přes placentu do oběhu plodu a dále přes fetální hematoencefalickou bariéru (2, 3) existují obavy, zda prenatální expozice plodu psychofarmakům nevede k poškození jeho vývoje. Navíc některé tyto léky mohou působit teratogenně na jiné tkáně a orgánové soustavy než CNS. Na druhou stranu neléčené psychiatrické onemocnění matky během těhotenství může narušit vývoj plodu a komplikovat těhotenství a porod (4). Cílem našeho



přehledu je na základě recentních literárních údajů zhodnotit jaká rizika přináší psychofarmaka v těhotenství pro plod, a informovat čtenáře u jakých léků je vhodná vyšší míra kontroly dítěte ze strany pediatra a neonatologa. V tomto prvním přehledovém článku se věnujeme efektu deprese a psychotických poruch a léků, kterými je léčíme (antidepresiv a antipsychotik), na intrauterinní vývoj plodu, průběh těhotenství a ranou poporodní adaptaci novorozence.

Depresivní porucha a těhotenství

Prevalence depresivní epizody v těhotenství je 12,7 % (95% CI 7,1–20,4), incidence (četnost nově vzniklé deprese) je 7,5 % (95% CI 3,8–14,2) (5). V prvním trimestru těhotenství je riziko deprese relativně nižší, roste však směrem k porodu a zejména v poporodním období.

Depresivní epizoda v těhotenství je dle výsledků dvou metaanalýz zkoumajících vztah mezi prenatální depresí a průběhem těhotenství asociována se zvýšeným rizikem předčasného porodu před dokončeným 37. gestačním týdnem (6, 7). Grigoriadis se spolupracovníky (7) uvádí, že studie, které statisticky kontrolovaly výsledky na faktory kouření a užívání antidepresiv v těhotenství, ukázaly na nižší a nesignifikantní relativní riziko pro předčasný porod (OR 1,37; 95% CI 1,04–1,81). Autoři druhé metaanalýzy v závěrech uvádějí, že relativní riziko předčasného porodu u žen léčených i neléčených antidepresivy bylo přibližně stejné (RR 1,13; 95% CI 1,06–1,21) (6). Důležitým poznatkem je, že riziko pro předčasný porod rostlo zároveň se závažností depresivní epizody.

Nálezy stran asociace mezi depresí matky a nízkou porodní hmotností novorozence se mezi metaanalýzami rozcházejí. Grote et al. (2010) našli signifikantní asociaci mezi depresí a nízkou porodní hmotností (< 2 500 g; RR 1,18; 95% CI 1,07–1,30; p = 0,001) zatímco Grigoriadis et al. (2013) signi-

fikantní vztah neprokázali (OR 1,21; 95% CI 0,91–1,60; p = 0,195). Souvislost mezi neléčenou depresivní epizodou v těhotenství a intrauterinní růstovou restrikcí plodu (IUGR), preeklampií, nižšími skóry Apgarové u novorozence, či potřebou přijetí novorozence na JIP nebyla nalezena (6).

U plodu matky s neléčenou depresí pozorujeme zvýšenou motorickou aktivitu, změny ve variabilitě srdeční frekvence a změny v metylaci DNA (8). U novorozenců exponovaných neléčené depresi byly nalezeny zvýšené hladiny kortizolu a noradrenalinu spolu se zvýšenou asymetrií na EEG (8). Mezi další potenciální rizika pro plod, která doprovází neléčenou depresivní poruchu u těhotných, patří zvýšená konzumace alkoholu a tabáku, suicidální a sebepoškozující jednání, nedostatečná výživa, špatná adherence s prenatální péčí, a snížená schopnost starat se o novorozence (9). V přehledovém článku 37 studií (10), bylo nalezeno vyšší riziko spontánních potratů a porodních komplikací u žen s neléčenou depresí než u nedeprativních žen.

Antidepresiva a těhotenství

Mezi antidepresiva nejčastěji užívaná k léčbě depresivní poruchy patří SSRI (např. citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin a sertralin), SNRI (venlafaxin, milnacipran a duloxetin), TCA (imipramin, amitriptylin, dosulepin, nortriptylin, clomipramin a další) a léky z jiných skupin antidepresiv (např. mirtazapin, trazodon, bupropion, vortioxetin, agomelatin aj.).

Vrozené malformace

Metaanalýza zahrnující sedm studií zkoumající efekt expozice paroxetinu v prvním trimestru těhotenství (11), našla zvýšené riziko pro srdeční malformace (OR 1,72; 95% CI 1,22–2,42). K podobnému závěru zvýšeného rizika srdečních vrozených vad (OR 1,46; 95% CI 1,17–1,82) došla i novější metaanalýza studií



expozice paroxetinu během prvního trimestru (12), autoři popisují i zvýšené riziko pro jakoukoliv vrozenou vadu (OR 1,24; 95% CI 1,08–1,43). Velkou limitací této práce je ovšem nezařazení některých studií s negativními výsledky. Zvýšené riziko vrozených vad srdce nebylo prokázáno v práci zkoumající kohortu 1 174 paroxetinu exponovaných dětí; procento srdečních vad bylo v exponované i neexponované skupině shodně 0,7 % (13). Negativní nálezy byly popsány rovněž i v metodologicky silné metaanalýze tří studií případů a kontrol s celkovým počtem přes 30 tisíc těhotenství a šesti kohortových studií s celkovým počtem 3 428 těhotenství (14). Absenci teratogenního efektu SSRI, jako skupiny prokázala i velká metaanalýza z roku 2013 (15). V práci nicméně vyšlo, že specifický paroxetin, i po korekci na známé teratogenní vlivy, mírně zvyšuje riziko pro vrozené vady srdce (RR 1,36; 95 % CI 1,08–1,71).

Nejrozsáhlejší studie teratogenního vlivu SSRI a venlafaxinu zahrnující 2,3 milionu těhotenství, identifikovaných ve skandinávských zdravotnických registrech, včetně 2 288 sourozeneckých párů, nenašla statisticky významný vyšší výskyt vrozených vad u exponovaných dětí (výskyt 3,7 %) než u dětí antidepresivům nevystaveným (výskyt 3,1 %) (16). Negativní výsledky přinesla i rozsáhlá kohortová studie zkoumající celkově 2 776 exponovaných dětí (expozice paroxetinem, venlafaxinem, amitriptylinem, a fluoxetinem) (17). Ke stejnému závěru dospěla i anglická populační studie sledující 350 tisíc těhotenství v letech 1990 až 2009, nenalezla vyšší rizika pro vrozené vady po léčbě TCA (2 400 těhotenství), SSRI (7 600 těhotenství) a expozici nemedikované depresi (13 tisíc těhotenství) oproti kontrolám, dětem matek bez deprese (18).

Naopak recentní velká, metodologicky silná, kohortová studie studující 18 487 těhotenství našla mírně vyšší rizika pro vrozené vady po expozici antidepresivům i po kontrole na známé teratogenní faktory (19). Intrauterinní

expozice paroxetinu byla asociována s vyšším rizikem srdečních vad (OR 1,45; 95% CI 1,12–1,88); citalopram zvyšoval riziko pro muskuloskeletální defekty (OR 1,92; 95% CI 1,40–2,62) a pro kraniosynostózu (OR 3,95; 95% CI 2,08–7,52); TCA zvýšil výskyt defektů v oblasti očí, ucha, obličeje a krku (OR 2,45; 95% CI 1,05–5,72) a zažívací soustavy (OR 2,55; 95% CI 1,40–4,66); venlafaxin vedl k defektům respirační soustavy (OR 2,17; 95% CI 1,07–4,38). Z novějších skupin antidepresiv nebylo po léčbě bupropionem, mirtazapinem, trazodonem nebo duloxetinem zvýšené riziko vrozených malformací zaznamenáno (20, 21), avšak s těmito léky bylo zatím provedeno velmi málo studií. Data o efektu agomelatinu a vortioxetinu dosud, kromě několika kazuistik, zcela chybí.

Efekt na růst plodu a viabilitu těhotenství

SSRI, SNRI a kombinace antidepresiv zvýšily riziko předčasného porodu v populační kohortové studii ze Spojeného království (22). Autoři popisují při expozici SSRI i TCA mírně vyšší riziko spontánního potratu (SSRI: RR 1,5; 95% CI 1,3–1,6; TCA: RR 1,3; 95% CI 1,1–1,5) a perinatálního úmrtí dítěte (SSRI: RR 1,6; 95% CI 1,1–2,4; TCA: RR 1,36 95% CI 0,9–2,9) než u dětí zdravých neléčených matek. Kombinace psychofarmak tato rizika dále zvyšovala (spontánní potrat: RR 1,6; 95% CI 1,4–1,9; perinatální úmrtí dítěte: RR 2,0; 95% CI 1,0–3,7).

Práce založená na datech z dánského lékařského registru z let 1997 až 2010, studující 1,3 milionu těhotenství, z nichž téměř 23 tisíc těhotných žen bylo léčeno SSRI během prvních 35 dnů těhotenství našla mírně zvýšené riziko spontánního potratu u skupiny vystavené antidepresivům (23). Míra spontánních abortů byla v exponované skupině 12,6 % a v neexponované 11,1 %, (hazard ratio kontrolované na známé teratogeny 1,27; 95% CI 1,22–1,33). Zajímavým zjištěním v této studii bylo, že ženy, které vysadily SSRI tři měsíce až jeden rok před plánovaným těhotenstvím, měly také vyšší riziko spontán-



ního potratu, než ženy z kontrolní skupiny, což svědčí spíše o efektu duševní poruchy jako takové a ne vlivu podávání SSRI.

Malm a kolegové (24) studovali výskyt předčasného porodu a nízké porodní hmotnosti dítěte u 15 729 těhotných užívajících SSRI, u 9 652 těhotných žen s duševním onemocněním neléčených psychofarmaky a v kontrolní skupině 31 394 žen bez psychiatrické diagnózy. Expozice SSRI snižovala riziko předčasného porodu v porovnání se skupinou žen s psychiatrickou diagnózou, které psychofarmaka neužívaly i po kontrole na zavádějící faktory (OR 0,84; 95% CI 0,74–0,96, $p < 0,05$). U skupiny léčené SSRI nebylo nalezeno signifikantně vyšší riziko předčasného porodu než v kontrolní skupině, na rozdíl od skupiny exponované duševnímu onemocnění (OR 1,27; 95% CI 1,13–1,44, $p < 0,001$). Míra předčasných porodů v SSRI skupině byla 4,7 %; v depresivní neléčené kohortě 5,4 % a v kontrolní skupině 3,8 %. V případě IUGR nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi skupinami (SSRI 2,5 %; duševní onemocnění 2,5 %, kontrolní skupina 2,2 %).

Lennestal a Kallen (25) popsali zvýšené riziko (OR 1,6; 95% CI 1,19–2,15) předčasného porodu v kohortě 732 žen, které užívaly během těhotenství léky ze skupiny SNRI nebo mirtazapin. V této studii nebylo nalezeno signifikantně zvýšené riziko pro nízkou porodní hmotnost či IUGR, spontánní potrat či úmrtí novorozence po porodu.

Poporodní adaptace novorozence

Autoři výše uvedené studie (24) zkoumali i efekt expozice SSRI či neléčenému duševnímu onemocnění na časnou poporodní adaptaci novorozence. Léčba SSRI v graviditě byla asociována s častějšími případy Apgar skóre nižšího než 7 v páté minutě po porodu (SSRI vs. duševní

onemocnění: OR 1,68; 95% CI 1,34–2,12; SSRI vs. kontroly: OR 1,72; 95% CI 1,46–2,02), vyšším výskytem respirační tísně po narození (SSRI vs. duševní onemocnění: OR 1,4; 95% CI 1,2–1,62; SSRI vs. kontroly: OR 1,6; 95% CI 1,43–1,79) a vyšším rizikem pro překlad novorozence na JIP (SSRI vs. duševní onemocnění: OR 1,24; 95% CI 1,14–1,35; SSRI vs. kontroly: OR 1,38; 95% CI 1,29–1,48). Samotné duševní onemocnění riziko ztížené poporodní adaptace novorozence nezvyšovalo. Metaanalýza studií zkoumajících vliv TCA na novorozeneckou adaptaci z let 1966 až 2010 popisuje, že TCA, zejména klomipramin, imipramin a amitriptylin, jsou spojovány s horší adaptací novorozence po porodu (26). Mezi nejčastěji popisované komplikace patří syndrom dechové tísně, zvýšená nestabilita teploty, hypoglykemie a křeče. Příznaky lze přičíst toxickému vlivu antidepresiva v těle novorozence a/ nebo odvykacímu stavu po přerušení pupečníku, hovoříme o syndromu z vysazení antidepresiv u novorozence (27).

Perzistentní plicní hypertenze (PPHN)

Souvislost mezi podáváním SSRI ve třetím trimestru těhotenství a PPHN byla popsána v mnoha studiích (28, 29). Nicméně absolutní riziko pro PPHN po expozici SSRI je nižší než 1 %, a mortalita v těchto případech je nižší než mortalita PPHN vzniklé jako komplikace diafragmatické hernie, srdečních malformací, či aspirace. Velká kohortová studie zkoumající data 3,8 milionů těhotenství (130 tisíc žen užívalo v pozdním těhotenství SSRI pro depresi) našla vyšší výskyt PPHN u dětí exponovaných SSRI (30). Incidence PPHN byla po léčbě SSRI 31,5/10 000 v porovnání s 20,8/10 000 u kontrol. U dětí matek trpících depresí, které se však neléčily SSRI, byla incidence PPHN také vyšší než u kontrol (29,1/10 000), proto autoři v závěrech své práce uvádějí, že vliv SSRI není vyšší než efekt samotné deprese.



Shrnutí

Antidepressiva jako celek nemají jednoznačně prokázaný klinicky významný teratogenní efekt. Nicméně mohou statisticky mírně zvyšovat pravděpodobnost výskytu srdečních vad u plodu, který jim byl intrauterinně vystaven, zejména v případě paroxetinu. Riziko potratu a IUGR plodu po léčbě antidepressivy v graviditě není významně vyšší než u zdravých žen, které se psychofarmaky v těhotenství neléčí. Léčba deprese SSRI v graviditě dle některých studií snižuje riziko spontánního abortu. V případě, že těhotná užívá antidepressiva v posledním trimestru, existuje vyšší riziko ztížené poporodní adaptace novorozence („syndrom z vysazení“ antidepressiva u novorozence), zejména se jedná o dechovou tíseň a svalový třes. Efekt antidepressiv na horší časnou adaptaci novorozence, se zdá být vyšší, než vliv samotné nemoci. Užívání SSRI matkou v těhotenství může statisticky zvyšovat riziko pro vývoj PPHN u exponovaného dítěte.

Psychotické poruchy a těhotenství

Pojem psychóza je používán jako obecný popisný termín pro soubor příznaků zahrnující psychotické příznaky: halucinace, bludy a vážné abnormality v chování. Paradigmatickou diagnostickou jednotkou ze skupiny primárních psychotických poruch je schizofrenie. Světová prevalence schizofrenie je 0,5–0,1 %, a incidence 2–4 nových případů na 10 000 obyvatel ročně (31).

Účinnější léčba atypickými antipsychotiky, která neovlivňují tolik endokrinní profil ženy jako antipsychotika první generace (jedním z vedlejších nežádoucích účinků antipsychotik je hyperprolaktinémie), a postupná deinstitucionalizace psychiatrické péče, vedou k rostoucímu počtu těhotenství u žen léčících se s psychotickou poruchou. Těhotenství není rizikovým faktorem pro rozvoj či exacerbaci psychózy, avšak v poporodním období je riziko relapsu u schizofrenních pacientek 30 až 40 % (32). Ženy léčící se

s psychotickou poruchou jsou častěji kuřačky, mají děti ve vyšším věku a často neplánovaně, pozdě zaznamenají otěhotnění i známky nastávajícího porodu a konzumují méně gynekologické prenatální péče (32).

Děti matek se schizofrenií mají mírně zvýšené riziko, že se narodí předčasně (RR 1,46; 95% CI 1,19–1,79), s nízkou porodní hmotností (RR 1,57; 95% CI 1,36–1,82), a IUGR (RR 1,34; 95% CI 1,17–1,53) v porovnání s dětmi matek, které se neléčí s psychiatrickým onemocněním (33). V metaanalýze 63 malých studií a kazuistik, zahrnujících celkem 216 těhotenství u schizofrenních pacientek byla nalezena mírně vyšší relativní rizika pro výskyt porodních komplikací (RR 2,08; 95% CI 1,04–6,14), spontánní potrat (RR 2,04; 95% CI 0,88–1,28) a předčasný porod (RR 1,98; 95% CI 0,19–2,79) (32). Ve stejné studii bylo také popsáno vyšší souhrnné riziko pro vrozené malformace u novorozence (RR 2,1; 95% CI 1,1–3,8), IUGR (RR 2,16; 95% CI 1,48–3,87) a nižší poporodní skóry dle Apgarové (RR 2,22; 95% CI 0,56–8,84). Všechny výsledky v této studii byly kontrolovány na známé rizikové faktory.

Antipsychotika a těhotenství

Haloperidol, chlorpromazin, levomepromazin, sulpirid a flupenthixol patří mezi nejčastěji předepisovaná typická antipsychotika. Risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol, amisulprid, ziprasidon, sertindol a clozapin jsou nejčastěji využívaná antipsychotika druhé generace (atypická) v léčbě psychotických poruch.

Vrozené malformace

Rozsáhlá přehledová práce zkoumající potenciaální teratogenní efekt typických i atypických antipsychotik, nenalezla vyšší výskyt vrozených vad (34). Avšak limitací této studie je že, pro žádný zkoumaný lék nebyla exponovaná



skupina vyšší než 500 subjektů, což může vést k nižší statistické síle při testování rozdílů mezi skupinami. Recentní studie zahrnující 214 exponovaných dětí a 89 kontrol také nenalezla vyšší výskyt vrozených malformací u skupiny dětí vystavené antipsychotikům (35). Jakákoliv vrozená vada byla nalezena u tří dětí z exponované kohorty a u jednoho dítěte z referenční skupiny.

Obdobný nález byl popsán i v populační studii 1,3 milionu těhotenství, z nichž 9 258 žen mělo minimálně jednou předepsáno atypické antipsychotikum a 733 typické antipsychotikum (36). Jen u risperidonu bylo popsáno mírně zvýšené riziko výskytu všech vrozených vad (RR 1,26; 95% CI, 1,02–1,56) a specificky srdečních malformací (RR 1,26; 95% CI, 0,88–1,81). Negativní nález byl publikován i ve studii ze Spojeného království (37). Dítě s vrozenou vývojovou vadou se v této studii narodilo 10 z 290 žen (3,4%), které užívaly v prvním trimestru antipsychotika, 11 ze 492 žen (2,2%), které ukončily léčbu antipsychotiky před plánovaným početím, a 4 162 z 210 966 žen (2,0%) v kontrolní skupině.

Efekt na růst plodu a viabilitu těhotenství

Metaanalýza 13 studií, celkem zahrnujících 6 289 těhotenství s antipsychotickou zátěží a 1,6 milionu referenčních těhotenství neprokázala vyšší výskyt spontánních potratů v exponované skupině (38). Ve skupině žen léčených antipsychotiky však bylo zaznamenáno více lékařsky ukončených těhotenství na žádost těhotné (OR 5,98; 95% CI 2,94–12,14). Riziko předčasného porodu bylo v metaanalýze spojováno jak s atypickými (OR = 1,61; 95% CI 1,15–2,25), tak typickými antipsychotiky (OR 2,03; 95% CI 1,47–2,80). Děti vystavené prenatálně antipsychotikům měly nižší porodní hmotnost (průměrná odchylka: –57,89 g; 95% CI: –103,69 g až –12,10 g), a měly vyšší riziko IUGR (OR 2,44; 95% CI 1,22–4,86). Relativně zvýšené riziko spontánního abortu a zamlklého tě-

hotenství bylo popsáno i v recentním systematickém přehledu dostupných studií (39). Autoři popisují, že veškerá rizika stoupají s vyššími kumulativními dávkami léků a dále se zvyšují při kombinaci více antipsychotik.

Poporodní adaptace novorozence

Dle dat z australského registru uživatelů antipsychotik v těhotenství vykazovalo 52 ze 142 (37%) novorozenců po porodu symptomy dechové tísně (40). Horší poporodní adaptace (nižší skóre dle Apgarové, přechodná hypotonie, nižší dechová frekvence, tremor a agitovanost) u dětí exponovaných antipsychotikům, byla pozorována i ve výše uvedené kohortové studii z Velké Británie (37). Problémy s adaptací mělo 31 z 290 (10,7%) exponovaných dětí, 24 ze 492 (4,9%) dětí matek, které vysadily antipsychotika před otěhotněním, a 9 244 z 210 966 (4,4%) novorozenců z kontrolních těhotenství. Riziko zůstávalo zvýšené i po kontrole efektu přidružené medikace a somatického stavu matky (RR 2,62; 95% CI 1,52–4,52). Obezita matky, kouření v těhotenství a užívání návykových látek, taktéž signifikantně ztěžovaly poporodní adaptaci.

Shrnutí

Antipsychotika nemají prokázaný teratogenní efekt. V těhotenství mohou zvyšovat riziko předčasného porodu, spontánního potratu a pro nízkou porodní váhu, avšak ne více než samotné psychotické onemocnění. Antipsychotika mohou dále u prenatálně exponovaného novorozence ztěžovat poporodní adaptaci.

Závěr

Při hodnocení nežádoucího efektu psychofarmak na vývoj plodu je nutné si uvědomit, že sledujeme v populaci velmi vzácné jevy (např. orgánové



malformace, PPHN), a tak statisticky signifikantní zvýšení relativního rizika nemusí být klinicky relevantní. Dále je třeba vzít v potaz skutečnost, že expozice psychofarmaku je většinou ve studiích definována vydaným receptem na daný preparát, což nemusí odpovídat reálnému užívání léku matkou. Pacienti s duševní poruchou mají vysokou míru nonadherence s medikací. Limitací výsledku předkládaných prací je také skutečnost, že u většiny provedených studií, nebyl dostatečně kontrolován vliv dalších souběžných rizikových faktorů (např. kouření, užívání návykových látek, životní styl matky, atd.).

Pro praxi neonatologa a pediatra je však důležitým sdělením to, že jak užívání antidepresiv, tak antipsychotik ve třetím trimestru těhotenství zvyšuje relativní riziko pro výskyt „syndromu z vysazení“ u novorozence, který se může projevovat dechovou tísní a jinými nežádoucími tranzitorními příznaky. Ošetřující psychiatr i pediatr by proto měli pacientku i její nejbližší okolí o této možné komplikaci informovat dopředu.

Celkové riziko negativního vlivu expozice antidepresivy nebo antipsychotiky na vývoj a zdraví plodu se však zdá být malé. Riziko však roste s dávkou a počtem současně podávaných psychofarmak. Na druhou

stranu, dekompenzovaná duševní porucha matky v těhotenství přináší pro vyvíjející se dítě, a potažmo celou rodinu, mnohem větší a závažnější rizika (ztráta zájmu o těhotenství a mateřství, malnutrice, nemožnost zastávat rodičovskou roli, tendence k sebepoškození až, v nejhorším případě, dokonané suicidium či infanticida). Navíc důkazy svědčí o tom, že samotná neléčená deprese nebo psychóza v těhotenství mají negativní vliv na vývoj plodu, průběh a výsledek gravidity.

Na základě přehledu dostupných důkazů lze konstatovat, že farmakologická léčba závažných psychiatrických poruch v těhotenství, nejmenší možnou, avšak přitom účinnou dávkou, snižuje potenciální rizika prenatálního poškození dítěte. Vedle bezprostředních a krátkodobých vlivů však musíme zvažovat i potenciální dlouhodobé negativní účinky prenatální expozice antidepresivům a antipsychotikům na pozdější neurobehaviorální vývoj v dětství a adolescenci.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty AZV ČR 15-28998A, MŠMT NPU4NUDZ: LO1611, AZV ČR 17-32478A a GA UK č. 476417.

LITERATURA

1. Kopeček M, Štěpánková H. Dopisy, ohlasy, diskuze. *Psychiatrie*. 2014; 20(2): 115–116.
2. Rahi M, Heikkinen T, Hartter S, et al. Placental transfer of quetiapine in relation to P-glycoprotein activity. *J Psychopharmacol*. 2007; 21: 751–756.
3. Ewing G, Tatarchuk Y, Appleby D, et al. Placental transfer of antidepressant medications: implication for postnatal adaptation syndrome. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54: 359–370.
4. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014; 384(9956): 1800–1819.
5. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005; 1071–1083.
6. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. 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: 1012–1024.

7. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The impact of maternal during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013a; 74: e321–341.
8. Gentile S. Untreated depression during pregnancy: short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*. 2017; 342: 154: 166.
9. Hanka J, Sebelá A, Mohr P. Psychofarmaka v těhotenství: aktuální poznatky 2017. *Psychiatrie*. 2017; 21: 99–106.
10. Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy *Can J Psychiatry* 2004; 49: 726–735.
11. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations:



meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther.* 2007; 29: 918–926.

12. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, et al. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88(3): 159–170.

13. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 749–752.

14. O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, et al. Does paroxetine cause cardiac malformations? *J Obstet Gynaecol Can.* 2008; 30: 696–701.

15. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 2013b; 74(4): e293–308.

16. Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ.* 2015; 350: h1798.

17. Petersen I, Evans SJ, Gilbert R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital heart anomalies: comparative cohort studies of women treated before and during pregnancy and their children. *J Clin Psychiatry.* 2016a; 77(1): e36–42.

18. Ban L, Gibson JE, West J, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG.* 2014; 121: 1471–1481.

19. 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(1): e013372.

20. Yonkers KA, Blackwell KA, Glover J, et al. Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Ann Rev Clin Psychol.* 2014; 10: 369–392.

21. Lassen D, Nymand Ennis Z, et al. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016; 118: 32–36.

22. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al. Live and non-live pregnancy outcomes among women with depression and anxiety: a population-based study. *PLoS One.* 2012; 7: e43462.

23. Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol.* 2014; 124: 655–661.

24. Malm H, Sourander A, Gissler M, et al. Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric Disorders: Results From Population-Based National Register Data. *Am J Psychiatry.* 2015; 172(12): 1224–1232.

25. Lennestål R, Kallen B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently

introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27(6): 607–613.

26. Gentile S. On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: the prenatal antidepressant exposure syndrome. *CNS Spectr.* 2010; 15(3): 167–185.

27. Koren G. Discontinuation Syndrome Following Late Pregnancy Exposure to Antidepressants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(4): 307–308.

28. Källén B, Otterblad-Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17: 801–806.

29. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18: 246–252.

30. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA.* 2015; 313: 2142–2151.

31. McGrath J, Saha S, Chant D, et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence and mortality. *Epidemiol. Rev.* 2008; 30: 67–76.

32. Matevosyan NR. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 141–147.

33. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen VA, et al. Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1999; 175(3): 239–245.

34. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract.* 2009; 15: 183–192.

35. Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA, et al. Reproductive safety of second-generation antipsychotics: current data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2016; 173: 263–270.

36. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Paterno E, et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73: 938–946.

37. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess.* 2016b; 20: 1–176.

38. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, et al. Obstetric and Neonatal Outcomes After Antipsychotic Medication Exposure in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2015; 125(5): 1224–1235.

39. Tosato S, Albert U, Tomassi S, et al. 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(5): e477–e489.

40. Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, et al. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16: 1335–1345.