

PSIHOFARMACI I UPOTREBA U TRUDNOĆI

M.Todorović, K.Crnić, I.Timotijević

XII nedelja Kliničko bolničke
farmakologije

SLD, novembra 2020.god



- ▶ Primena lekova uopšte u trudnoći-složen problem
- ▶ Neophodno je pouzdano dijagnostikovati poremećaj koji je potrebno lečiti lekovima kod trudnice
- ▶ Utvrditi efektivan i bezbedan protokol lečenja za tu osobu, njen medicinski problem i njenu dalju trudnoću
- ▶ Odrediti teratogeni potencijal leka i moguće rizike po razvoj/oštećenje/ ploda

UVOD

- ▶ Široko je zastupljeno mišljenje da primena bilo kog leka tokom trudnoće može oštetiti razvoj ploda
- ▶ Veliko broj trudnica ima strah od uzimanja lekova tokom trudnoće
- ▶ Dobar deo zdravstvenih radnika veruje da čak i lekovi za koje piše da nemaju teratogeni efekat, ipak nose rizik od kongenitalnih malformacija
- ▶ Posledice: prekid željene trudnoće, odbijanje neophodne terapije

Reviewer Guidance

Evaluating the Risk of Drug Exposure in Human Pregnancies, 2005

UVOD

- ▶ Za mali broj lekova je dokazano da su humani teratogeni u terapijskim dozama i u kliničkim uslovima primene
- ▶ Od nekoliko hiljada dostupnih lekova, samo njih 20-ak su prepoznati da nose povećan rizik za razvojne anomalije pri kliničkoj primeni kod ljudi
- ▶ Međutim, izostanak pouzdanih podataka ne znači i potvrdu nepostojanja teratogenog rizika lekova, što podstiče dalja istraživanja

UVOD

- ▶ A. Nema rizika za fetus(adekvatne i dobro kontrolisane studije nisu pokazale rizik u I trimestru trudnoće i nema dokaza za rizik u kasnijim trimestrima)
- ▶ B. Studije na životinjama nisu pokazale rizik, ali nema odgovarajućih kontrolisanih studija kod ljudi
- ▶ C. Studije na životinjama su pokazale neželjena dejstva, ali nema odgovarajućih kontrolisanih studija kod ljudi. Korist od primene može prevagnuti, uprkos potencijalnom riziku
- ▶ D. Postoje dokazi za rizik od oštećenja fetusa bazirani na podacima o neželjenim efektima tokom istraživanja ili postmarketinškog praćenja kod ljudi. Korist od primene može prevagnuti, uprkos potencijalnom riziku
- ▶ X. Studije na ljudima ili životinjama pokazale su fetalne abnormalnosti ili/i postoje dokazi o humanom fetalnom riziku. Rizik jasno prevazilazi potencijalnu korist od primene leka u trudnoći

FDA KLASIFIKACIJA LEKOVA U TRUDNOĆI

- ▶ Primena psihofarmaka u trudnoći je uvek izazivala veliku pažnju
- ▶ Poznato je da zdrave trudnice tokom trudnoće i posle porođaja mogu razviti različite psihijatrijske poremećaje, koji sami po sebi mogu nositi značajan rizik za trudnicu, dalji tok trudnoće, razvoj ploda, problematičan postporođajni period, dojenje, psihofizički razvoj deteta
- ▶ Žene koje boluju od psihijatrijskog poremećaja i dobijaju psihofarmake a ulaze u trudnoću, postaju predmet razmatranja dalje medikacije

PSIHOFARMACI I TRUDNOĆA

- ▶ Urađene su velike populacione, longitudinalne epidemiološke studije rizika nelečenih psihijatrijskih poremećaja po tok i ishod trudnoće, razvoj ploda i psihofizički razvoj dece
- ▶ Rezultati su ukazali da nelečena depresija i anksioznost pre i tokom trudnoće značajno povećava rizik preranog porođaja, niske težine deteta na porođaju, kao i razvoja postporođajne depresije i hroničnih depresivnih i anksioznih poremećaja na dalje
- ▶ Praćenja psihofizičkog razvoja dece su ukazala na povišen rizik razvoja emocionalnih i kognitivnih smetnji, pa čak i razvoja psihijatrijskih poremećaja u adolescenciji, kao što su depresija, poremećaji ponašanja, ADHD, shizofrenija
- ▶ Nelečeni pre trudnoće dijagnostikovani psihijatrijski poremećaji, anksiozni, depresivni, shizofrenija, bipolarni afektivni poremećaj pokazuju visok rizik recidiva tokom trudnoće

British Association for Psychopharmacology consensus guidance on use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017...Journal of Psychopharmacology .2017;1:34

PSIHOFARMACI I TRUDNOĆA

- ▶ Odluka o primeni psihofarmaka u trudnoći zavisi od dijagnoze poremećaja, prisutne simptomatologije, ranije istorije bolesti, kako psihijatrijske tako i somatske, uz registrovanje drugih faktora rizika i komorbidnih poremećaja
- ▶ Neohodna je procena rizik/korist u vezi određenog medikamenta i predlog načina lečenja što pre
- ▶ Ne preporučuje se nagli prekid već postojeće medikacije, već postepena promena vrste ili doze ukoliko je to potrebno
- ▶ Tok trudnoće se na dalje prati uz saradnju svih potrebnih medicinskih stručnjaka i češće kontrole, kako psihičkog stanja tako i toka trudnoće i razvoja ploda
- ▶ Protokol primene lekova je specifičan za svaku vrstu medikamenata posebno, lečenje se nastavlja i u postporođajnom periodu i periodu dojenja, uz prilagođavanje vrste leka i doznog režima

PSIHOFARMACI I TRUDNOĆA

- ▶ Registruje se značajan porast primene antidepresiva u trudnoći tokom prethodne dve dekade/podaci iz registracione epidemiološke studije iz Danske govore o 16 puta većoj primeni u periodu 1997-2010/
- ▶ To omogućava velike studije praćenja reproduktivne bezbednosti ovih lekova
- ▶ Iako svi antidepresivi pripadaju kategoriji C po FDA kategorizaciji bezbednosti primene u trudnoći, najčešće se primenjuju antidepresivi iz grupe SSRI
- ▶ Indikaciono područje za njihovu primenu su depresivni i anksiozni poremećaji

PRIMENA ANTIDEPRESIVA U TRUDNOĆI

- ▶ Ispitivanja su ukazala da primena antidepresiva nema uticaja na sposobnost ostvarenja trudnoće, kao i na tok trudnoće, vreme porođaja.
- ▶ Kako SSRI uopšteno pokazuju povišeni rizik od krvarenja, ukazano je mogućnost postpartalne hemoragije, bez sigurnih podataka u tom smislu
- ▶ Sve studije teratogenosti SSRI i tricikličnih antidepresiva su ukazale da ne postoji rizik malformacija ploda, izuzev jedne iz 2006.g. gde se povezuje primena paroksetina sa pojavom kardioloških defekata ploda
- ▶ Iako kasnije studije nisu dokazale ovu tvrdnju, ostalo je kao preporuka neprimenjivanja paroksetina tokom trudnoće

PRIMENA ANTIDEPRESIVA U TRUDNOĆI

- ▶ Postoje brojčano limitirani podaci o respiratornom distresu i plućnoj hipertenziji novorođenčadi, izloženih SSRI u trećem trimestru trudnoće, što je dovelo do preporuke smanjenja doza u tom periodu
- ▶ Praćenje dugoročnih efekata primenjenih antidepresiva tokom trudnoće na psihofizički razvoj dece nisu ukazala na pojavu emocionalnih ili kognitivnih smetnji razvoja
- ▶ Takođe, pretpostavke o uticaju antidepresiva primenjenih tokom trudnoće majke, na razvoj ADHD i autizma nisu dokazane
- ▶ Primena SSRI tokom dojenja je uopšteno bezbedna, zbog malog procenta izlučivanja u mleko, preporuka je da se koristi sertralin, sa najmanjim procentom neželjenih efekata

PRIMENA ANTIDEPRESIVA U TRUDNOĆI

- ▶ Do skoro su svi benzodiazepini pripadali kategoriji D, po FDA kategorizaciji bezbednosti primene lekova u trudnoći, odnosno neke studije su dokazale pojavu teratogenih efekata ovih lekova na razvoj usne duplje i nepca
- ▶ To je dovelo do zabrane upotrebe ovih lekova u trudnoći, koja nije striktno poštovana u Evropi, kao i kod nas
- ▶ Novije studije su opovrgle ovaj stav, te se sada zauzima gledište o nedostatku ubedljivih i sigurnih dokaza povezanosti primene anksiolitika i hipnotika sa kongenitalnim defektima
- ▶ Za Zolpidem se ističe mogućnost povišenog rizika za prevremeni porođaj, uz nedovoljno sigurno potvrdu podataka
- ▶ Sto se tiče rizika povezanog sa gabapentinom, pregabalinom, buspironom, koji se propisuju u terapiji anksioznosti, nema sigurnih i brojčano dovoljno potkrepljenih podataka
- ▶ Ne preporučuje se primena benzodiazepina i hipnotika tokom dojenja, jer se u značajnom procentu izlučuju u mleko

Benzodiazepine use during pregnancy, alone or in combination with an antidepressant and congenital malformations: Systematic Review and Meta-Analysis. 2019. The Journal of Clinical Psychiatry 80 (4)

PRIMENA ANKSIOLITIKA I HIPNOTIKA U TRUDNOĆI

- ▶ Primena antipsihotika u trudnoći je preporučena kod žena sa dijagnostikovanim psihofičnim poremećajima, uglavnom kod shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja
- ▶ Prema dosadašnjim rezultatima nije utvrđen signifikantni rizik po majku ili dete sa primenom antipsihotika bilo I ili II generacije
- ▶ Povišene vrednosti prolaktina izazvane nekim antipsihoticima mogu negativno uticati na fertilitet
- ▶ Poznati neželjeni metabolički efekti antipsihotika II generacije, mogu podstaći razvoj diabetes mellitus-a, povećanje telesne težine ne samo trudnice već i deteta na rođenju, o čemu bi trebalo voditi računa tokom trudnoće
- ▶ Tokom dojenja nije dozvoljena upotreba clozapina, dok je sa ostalima neophodnan stalan monitoring deteta
- ▶ Zapažen usporeni psihomotorni razvoj deteta od strane nekih istraživača nije potvrđen kasnijim i obimnijim istraživanjima

PRIMENA ANTIPSIHOTIKA U TRUDNOĆI

- ▶ Bez obzira na raširenu upotrebu litiuma u tretmanu bipolarnog afektivnog poremećaja, nema dovoljno podataka o bezbednosti njegove upotrebe tokom trudnoće
- ▶ Nije zabeležen negativni uticaj litiuma na tok trudnoće i porođaj, ali se savetuju češće kontrole litiemije
- ▶ Postojeći podaci, iako u manjem obimu, ne isključuju u potpunosti mogući teratogeni rizik, naročito kardioloških malformacija
- ▶ Nisu zabeleženi negativni efekti litiuma na neonatus ili kasniji psihomotorni razvoj deteta
- ▶ S obzirom na značajan procenat prelaska litiuma u mleko i zabeležene intoksikacije, savetuje se provera litiemije i kod deteta u periodu dojenja

PRIMENA PSIHOSTABILIZATORA TOKOM TRUDNOĆE

- ▶ Antiepileptici- valproat, karbamazepin kao najčešće korišćeni psihostabilizatori u tretmanu BAP se ne preporučuju za upotrebu u trudnoći
- ▶ Valproat ima signifikantno visok rizik od kongenitalnih malformacija, posebno defekata neuralne tube i povezuje se i sa zaostajanjem u psihomotornom razvoju dece
- ▶ Karbamazepin takođe ima značajan teratogeni rizik
- ▶ Za lamotrigin je ovaj rizik manje izražen, naročito u manjim dozama
- ▶ Tokom dojenja antiepileptici prelaze u visokom procentu u mleko, te se ne savetuje njihova primena u tom periodu
- ▶ Valproat se zbog visoko teratoganog rizika ne preporučuje u terapiji ženske populacije uopšte, počev od dečjeg uzrasta

PRIMENA PSIHOSTABILIZATORA TOKOM TRUDNOĆE

- ▶ Trudnoća kao posebno fiziološko stanje žene zahteva značajnu pažnju medicinskih stručnjaka
- ▶ Primena lekova u trudnoći, a posebno psihofarmaka zahteva multidisciplinarni pristup i posvećenost pacijentu, česte kontrole svih potrebnih parametara
- ▶ Odluka o primeni psihofarmaka u trudnoći se donosi ne samo prema dijagnozi psihijatrijskog poremećaja već i na osnovu procene rizik/korist za svaki lek i za svakog pacijenta
- ▶ Psihofarmaci imaju svoje posebne karakteristike povodom mogućeg uticaja na trudnoću i teratogenog rizika, što su vodeće činjenice pri određivanju terapijskih protokola
- ▶ Lečenje psihijatrijskih poremećaja u trudnoći se nastavlja i u postporođajnom periodu, što zahteva prilagođavanje vrste lekova, doza i pažljivi monitoring i majke i deteta

ZAKLJUČAK

1. U koju grupu po FDA klasifikaciji bezbednosti lekova u trudnoći spadaju anitdepresivi?

a/ u grupu A

b/ u grupu C

c/ u grupu D

2. Da li su antiepileptici kao psihostabilizatori dozvoljeni u trudnoći?

a/ DA

b/ NE

PITANJA