



Praktické zkušenosti s léčbou psychofarmakou během gravidity v ambulantní praxi

Szilvásióvá Michaela, Šilhán Petr, Svobodová Jitka
Psychiatrické oddělení FN Ostrava

Beránková A., Bolková-Janíková M., Bukovjan M., Dobrá M., Dušková M., Chvíla L., Koziarova P., Martinů J., Perníčková D., Poljak L., Stroupek P., Števková K., Turková M.
Psychiatrická ambulance Ostrava

Úvod:

Léčba těhotných žen psychofarmakou zůstává stále jedním z dilemat ambulantní psychiatrické péče. Anderson (2003) ve své epidemiologické studii nachází důležitou poruchu u 14,1 % těhotných žen. Pokračování dosavadní farmakologické léčby nebo její zahájení jsou zvažovány tehdy, je-li se nefarmakologické postupy jako neúčinné či nevhodné. Všechna psychofarmaka přitom postupují přes placentační bariéru a embryo a plod jsou vystaveny jejich přímým účinkům.

Zvážení rizik pro matku a pro plod a rozhodnutí o zahájení léčby zůstává pro lékaře subjektivně velmi zatěžujícím úkolem, jehož náročnost je potvrzena skutečností, že v současné době není k dispozici dostatek klinických studií hodnotících bezpečnostní profil jednotlivých preparátů a s ohledem na etická pravidla je ani nelze do budoucna očekávat.

Obecně doporučované postupy terapie psychofarmakou v graviditě:

- Preferovat dle možností nefarmakologické postupy léčby: psychoterapie, hospitalizace, fototerapie, event. elektrokonvulze a kombinace těchto postupů.
- Pokusit se o vysazení psychofarmak alespoň pro první trimestr gravidity, v ideálním případě ještě před plánovanou graviditou.
- Při nutnosti psychofarmakologické medicíny ponechat minimální možnou účinnou dávku léku, alespoň pro první trimestr gravidity, preferovat monoterapii, volit preparát zařazený do nízké kategorie FDA.
- Zvýšit četnost kontrol a pečlivě monitorovat prodrmy zhoršení stavu.
- Monitorovat životní styl gravidní ženy se zřetelem na užívání návykových látek s možností potenciace teratogenního účinku – alkohol, kofein, nikotin.
- Genetické vyšetření gravidní ženy, podání dostatečných informací o možnostech léčby, účincích a rizicích podávaných psychofarmak, podepsání informovaného souhlasu s léčbou psychofarmakou

Charakteristika souboru a metodika:

Soubor tvořilo 36 gravidit u celkem 31 pacientek ve věku 23 – 43 let, které podstoupily v období těhotenství léčbu psychofarmakou v některé ze 17 oslovených psychiatrických ambulant v Ostravě a jejichž těhotenství bylo úspěšné či neúspěšné zakončeno v letech 2001-2005. U jedné pacientky byly v uvedeném období zaznamenány gravidity 3, u tří pacientek gravidity 2, u ostatních gravidita jedné. Soubor mapovaných těhotenství si nečiní nárok na úplnost, zahrnuje údaje od pacientek na základě úvahy ambulantního psychiatra, skutečný počet léčených gravidních pacientek může být vyšší.

Údaje byly čerpany téměř výhradně ze zapůjčených ambulantních chorobopisů a přílohových zpráv jiných odborností. Za zdravé narozené dítě bylo považováno takové, které bylo v dokumentaci označeno za zdravé nebo u něj při pokračující léčbě matky po porodu nebyly zaznamenány žádné zdravotní problémy dítěte. Mezi komplikace gravidity byly řazeny zejména smrt plodu a vrozené vývojové vady, o neonatální toxicitě informace chyběly, behaviorální toxicita sledována nebyla.

Výsledky:

Celkové bylo v souboru zaznamenáno 13 různých diagnóz, pro něž byla zahájena léčba psychofarmakem. Za jednu diagnózu bylo pro tuto potřebu považováno deprese, smíšené a stabilizované formy v případě bipolární afektivní poruchy a schizofrenní poruchy, bližší rozlišení často znemožňovala neúplnost záznamů, panické formy zaznamenány nebyly. Také aktivity a přechodné psychotické poruchy stejně jako různé formy obsedantně-kompulzivní choroby byly pro přehlednost považovány za jedinou diagnózu. Nejčastěji byla léčba psychofarmakem realizována u schizofrenní poruchy (9x), panické poruchy (5x) a smíšené úzkostné-depresivní poruchy (5x). Viz tabulka 1.

Tab. 1: Přehled diagnóz, pro něž byly pacientky v graviditě léčeny, a použitá psychofarmaka (N=36)

diagnóza	počet gravidit	antipsychotika	antidepressiva	anxiolytika	hypnotika	stabilizátory nálady
F 25.1, 2	9	quetiapin (5x), sulpirid (4x), mianserin (2x), risperidon	sertralín (2x), klonazepam (2x), citalopram	zopiclon (3x), oxazepam	zopiclon, zolpidem	
F 41.0	5	chlorpromazin, chlorpromazen, thioridazin	citalopram (4x), mianserin (2x), tiapridin	klonazepam (2x), alprazolam (2x)	zolpidem (2x)	
F 41.0, 2	5	chlorpromazin	citalopram (3x), sertralín (2x), fluoxetin, mianserin, tiapridin	bupropion, hydroxyzin	prometazin	
F 42.0, 2	3	olanzapin	sertralín (2x), citalopram	oxazepam		
F 20.0, 2	2	olanzapin, risperidon			zopiclon	lithium
F 23.1, 8	2	sulpirid (2x), haloperidol dec.				
F 31.6	2	haloperidol, thioridazin, risperidon	citalopram, fluoxetin, fluoxetin, mianserin (2x), citalopram	oxazepam		lamotrigin
F 40.0	2		paroxetin, citalopram, hypocitricum perf.	klonazepam, alprazolam		
F 41.1	2	sulpirid, chlorpromazin	mianserin, citalopram	alprazolam, quetiapin		
F 40.8	1		citalopram, paroxetin, sertralín, fluoxetin		zopiclon	
F 50.2	1	olanzapin				
F 70.0	1	risperidon, thioridazin				
F 09.9	1	chlorpromazin, chlorpromazen	oxazepam, citalopram			

Celkem bylo v případě 36 gravidit použito 35 různých léků, z toho 10 antipsychotik, 13 antidepressiv, 7 anxiolytik, 3 hypnotika a 2 stabilizátory nálady. Nejčastěji užitými antipsychotiky byly sulpirid (7 gravidit), quetiapin (5 gravidit) a risperidon (4 gravidity), přičemž sulpirid i quetiapin byly v tomto počtu cíleně nasazeny, risperidon byl cíleně nasazen během těhotenství pouze 3x, 1x byl vysazen po zjištění neplánované gravidity. Viz tab.2.

Tab.2: Přehled použitých antipsychotik

gravida	gravida celkem	gravida cíleně	dávky mg/den	diagnózy	monoterapie	komplikace
1	7	7	50-600	F 25 (4x), F 23 (2x), F 4 (1x)	3	1x VVV
2	5	5	100-500	F 25 (3x)	0	1x abort
3	3	3	1-4	F 25 (4x), F 23 (2x), F 4 (1x), F 20.0, F 50.2, F 42.0	0	1x VVV
4	3	3	5-10	F 41.2, F 41.0, F 09.9	0	0
5	2	2	25-200	F 31.6, F 41.0, F 70.0	0	0
6	2	2	25-75	F 09.9, F 41.0	0	0
7	1	1	25mg/5-8 týdnů	F 25	1	0
8	1	0	2	F 31.6	0	0
9	1	1	50 mg/den	F 23.0	0	1x VVV

Mezi 13 antidepressiv byl nejčastěji užitým léčivem citalopram (celkem u 12 gravidit, 10x nasazen cíleně, 2x vysazen po zjištění gravidity), sertralín (7 gravidit, ve všech případech použit cíleně) a desulepin (3 gravidity, 2 cíleně a 1 necíleně použit). Viz tab.3.

Tab.3: Přehled použitých antidepressiv

gravida	gravida celkem	gravida cíleně	dávky mg/den	diagnózy	monoterapie	komplikace
1	12	10	10-20	F 09.9, F 25, F 31.6, F 40.0, F 41.0 (4x), F 41.2 (3x), F 42.2	2	1x abort
2	7	7	12.5-100	F 42.2, F 50.2	0	0
3	2	2	25-75	F 09.9, F 31.6, F 41.1	0	0
4	2	2	15-30	F 41.0, F 41.1	0	0
5	2	1	50	F 25.1, F 25.2	0	0
6	2	1	20	F 41.2, F 50.2	0	0
7	1	1	50	F 31	0	0
8	1	0	100	F 40.0	0	0
9	1	1	600	F 40.0	0	0
10	1	1	20	F 50.0	0	0
11	1	1	20	F 41.1	0	0
12	1	0	300	F 50.2	0	0
13	1	0	25	F 41.0	0	1x abort

Z celkem 7 použitých anxiolytik byly nejoblíbenější klonazepam (6 použit, z toho 4 cíleně), alprazolam (4 použití, 3 cíleně) a na třetím místě bromazepam s oxazepamem (oba užity cíleně ve 2 případech). Viz tab.4:

Tab.4: Přehled použitých anxiolytik

gravida	gravida celkem	gravida cíleně	dávky mg/den	diagnózy	monoterapie	komplikace
1	6	6	0.25-1.2	F 25 (3x), F 40.0, F 41.0 (2x)	0	1x abort
2	3	3	0.25-1	F 41.0 (4x)	1	0
3	2	2	10	F 25.2 (2x), F 42.2	0	0
4	2	2	30	F 25.2, F 42.2	0	0
5	1	1	10	F 41.2	0	0
6	1	1	600	F 41.1	0	0
7	1	0	25	F 41.2	0	0

Hypnotika byla zachycena v ordinaci celkem 3: zolpidem u 3 gravidit, z toho 2 nasazen cíleně, zopiclon u 2 gravidit, u obou cíleně a 1x byl cíleně nasazen také prometazin. Viz tab.5.

Tab.5: Přehled použitých hypnotik

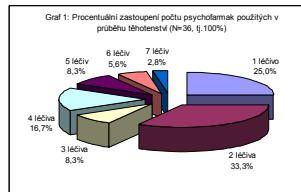
gravida	gravida celkem	gravida cíleně	dávky mg/den	diagnózy	monoterapie	komplikace
1	3	3	5-10	F 25, F 41.0 (2x)	0	1x abort
2	2	2	7.5	F 25.2, F 20.0	0	0
3	1	1	25	F 41.2	0	0

Poměrně málo užívanými byly stabilizátory nálady. 1x byl během gravidity cíleně nasazen lamotrigin u bipolární poruchy, 1x bylo u pacientky s paranoií schizofrenní léčené lithiem zjištěno opožděné těhotenství až v 16. týdnu a ve 2. a 3. trimestru byla léčba ponechána. Viz tab.6.

Tab.6: Přehled použitých stabilizátorů nálady

gravida	gravida celkem	gravida cíleně	dávky mg/den	diagnózy	monoterapie	komplikace
1	1	1	100	F 31.6	0	0
2	1	1	600	F 20.0	0	1x VVV

V průměru bylo podáváno během gravidity 2,8 psychofarmaka, nejčastěji 2 léčiva (u 12 pacientek, 33,3%), 1 léčivo (9 pacientek, 25%) a 4 léčiva (6 pacientek, 16,7%). Nejvíce bylo podáváno během 1 gravidity 7 různých psychofarmak. Viz graf 1.



Celkové v souboru 36 těhotenství byla 2 těhotenství zakončena zamlklým potratem a ve 2 případech se objevily vrozené vývojové vady. V jednom z těchto případů bylo použito monoterapie, v ostatních šlo o kombinaci 2, resp. 4 farmak. Viz krátké kasuistiky.

Z hlediska formální stránky léčby byly zjištěny následující fakta:

- Ve 3 případech při zjištění gravidity detailně změřované stávající zdravotní stav pacientky, další podávaná farmaka a návyky.
- V 1 případě byl před zahájením farmakoterapie pacientkou podepsán informovaný souhlas, ve 2 případech byl učiněn v dokumentaci záznam, že pacientka byla poučena o rizicích, ale bez podepsání pacientky.
- Ve 4 případech byla pacientka odeslána na genetické vyšetření či bylo v dokumentaci zaznamenáno, že genetické vyšetření bylo provedeno.
- Ve 2 případech byla pacientce při zahájení léčby doporučena také psychoterapeutická péče, ve 3 případech již psychoterapeutická péče předcházela a pokračovala.

Kasuistika 1

Pacientka AA byla v době gravidity 32-letá žena léčená paranoií schizofrenií. O těhotenství informovala koncem třetího měsíce, dosud užívaný sulpirid byl snižen z dávky 200 mg na 100 mg pro die, jiné léky neužívala. V 5. měsíci gravidity došlo k rozvoji paranoií symptomatologie, dekompenzace stavu byla léčebně zvládnuta navýšením sulpiridu na 200 mg a dvakrát v odstupu šesti týdnů byl aplikován haloperidol decaton. Před porodem byl stav pacientky stabilizovaný při dávce 150 mg sulpiridu. Porod proběhl bez komplikací, narozené dítě – holčička - má vrozenou vývojovou vadu srdce a pouze jednu ledvinu. Urologický dítě plně prosperuje, srdeční vada je označována jako lehká a vylédatelná indikována k operativnímu řešení.

Kasuistika 2

Pacientka BB byla v době gravidity 27-letá žena léčená paranoií schizofrenií, invalidizována, s psychotickými změnami osobnosti, v anamnéze s popisovanou rezistencí na klasická i atypická neuroleptika. O graviditě informovala až v 16. týdnu, do té doby užívala lithium carbolicum 600 mg pro die a risperidon 4 mg pro die. Ambulantní psychiatr po svaze doporučil užívat na 1. trimestr gravidity. Komplikace v období gravidity a porodu nebyly popsány, stav pacientky byl hodnocen jako mírně zlepšený ve smyslu ústupu negativních příznaků. Narozené dítě – dcera - má vrozenou srdeční vadu, defekt septa, stav je vylédatelná indikována ke kardiokirurgickému řešení.

Kasuistika 3

Pacientka CC, v době gravidity 27-letá, byla v psychiatrické péči pro syndrom závislosti na organických rozpouštědlech do svých 22 let, od té doby údajně abstinovala. Rozvinula se u ní ale panická porucha, pro níž byla dlouhodobě léčená, klasifikována byla také histriónská porucha osobnosti. Dle dokumentace se jednalo o 4. graviditu pacientky, v předchozích porodila 2 zdravé děti, 1 těhotenství ukončila přecházející IPT. Ve 3. graviditě byla v 11. týdnu přechodně hospitalizována pro hrůzný potrat. Ve 4. graviditě byla první dítěte léčená 25 mg tiapridinu a 1 mg klonazepamu na den, potom byla léčba upravena pro neúčinnost na 20 mg citalopramu a 1,5 mg klonazepamu denně, dle potřeby byl ordinován také zolpidem. V 6. týdnu byla gravidita ukončena po zamlklém potratu.

Kasuistika 4:

Pacientka DD, v době této 1. gravidity 31-letá, léčená dlouhodobě nejprve pro paranoií schizofrenií, později diagnóza překlasifikována na schizofrenní poruchu. Před i v průběhu gravidity byla pacientka léčena quetiapiem v dávce 150 mg pro die, psychický stav stabilizovaný, v 11. týdnu gravidity se však objevuje krvácení, při USG konstatován mrtvý plod a byla provedena revize dutiny děložní. Poznámka – o rok později pacientka donosila a porodila při shodné léčbě quetiapiem zdravé dítě.

Diskuse:

Záměrem práce byly konkrétní zmapování praktického provádění léčby gravidních žen psychofarmakem v psychiatrických ambulancích. Shromážděný soubor 31 pacientek poskytl možnost retrospektivně sledovat celkem 36 gravidit. Vzhledem k nedostatku údajů se nepodařilo jeden z původních záměrů sledovat užívání psychofarmak během laktace, ve většině případů chyběly informace, zda se pacientky rozhodly pro kojení či ne. Přehledně se podařilo zachytit užívání a preference jednotlivých psychofarmak, které vesměs odpovídaly obecně doporučovaným postupům. Měně příznivým zjištěním bylo poměrně časté používání kombinace farmak a jejich rychlé záměny.

Možnosti interpretace u popisovaných případů dvou abortů a dvou vrozených vývojových vad v souvislosti s užíváním psychofarmak jsou velmi limitované vzhledem k metodologickým omezením. Nicméně zatímco dva zachycené zamlklé potraty nepřekračují svou četností v souboru obecně udávaný výskyt v běžné populaci, přítomnost dvou vrozených vývojových vad v souboru 36 gravidit představuje 5,5 % a vztážno pouze k podsouboru 13 gravidních žen léčených pro psychotickou diagnózu, v jejichž skupině se malformace vyskytly, pak tento výskyt překračuje 15 %. Obě hodnoty jsou vyšší než obecně udávané riziko vrozených vývojových vad pro běžnou populaci, a to 2%. Na příčinnou souvislost však lze usuzovat jednoznačně pouze v případě pacientky užívající během celé gravidity lithium, které je prokázáným teratogenním s predilekcí postižením kardiovaskulárního aparátu. Z praktického hlediska může být důležitě zjištěno, jak málo pozornosti stále ještě věnujeme vedení dokumentace a tedy ochraně sebe samých. V naprosté většině shromážděných materiálů (ve 33 z 36 případech) chyběly údaje o aktuálním životním stylu pacientky, užívání návykových látek, užívání jiných farmak. Jen v 1 případě byl podepsán pacientkou informovaný souhlas s léčbou a jen ve 4 případech byl přítomen záznam o provedení genetického vyšetření. Také údaje o využití či informovanosti o alternativních metodách léčby byly přítomny v menší míře. Otázkou k další diskuzi pak zůstává, zda uvedená zjištění odrážejí právě jen způsob vedení dokumentace či zda jsou globálnějším odrazem přístupu k léčbě.

Shrnutí:

V souboru bylo zaznamenáno 13 základních diagnóz, pro něž byla zahájena terapie psychofarmakem. Nejčastěji byla léčba realizována u schizofrenní poruchy (9x), panické poruchy (5x) a smíšené úzkostné depresivní poruchy (5x). Nejvíce užívanými antipsychotiky byly sulpirid (7x), quetiapin (5x) a risperidon (4x), z užitých antidepressiv převládaly SSRI, a to citalopram (12x), sertralín (7x), z TCA desulepin (3x), klonazepam (6x), alprazolam (4x) a bromazepam s oxazepamem (2x) představovaly nejčastěji nasazená anxiolytika. Poměrně málo byla zachycena léčba stabilizátory nálady – lithium (1x) a lamotrigin (1x). Z hypnotik byly nasazovány zolpidem (3x) a zopiclon (2x). Během jedné gravidity bylo podáváno průměrně 2,8 farmaka, nejčastěji 2 léčiva, monoterapie byla zachycena u 25% gravidit, nejvíce během jedné gravidity bylo podáváno 7 různých farmak. U dvou těhotenství došlo k zamlklému potratu a ve 2 případech se objevily vrozené vývojové vady, jejichž četnost v souboru převyšuje obecně udávané riziko pro běžnou populaci.