

Duševní poruchy a gravidita.

**Duševní poruchy spojené se
šestinedělím.**

Psychofarmaka v graviditě.

Farmakologická léčba a laktace.

MUDr. Jana Hořínková, Ph.D.

OBSAH

- Duševní poruchy a gravidita
- Duševní poruchy spojené se šestinedělím
- Možnosti léčby v graviditě – psychofarmaka, jiné modality
- Možnosti léčby během laktace - psychofarmaka, jiné modality

Duševní poruchy a gravidita

DUŠEVNÍ PORUCHY V TĚHOTENSTVÍ - DEPRESE

Prevalence deprese jako nemoci v těhotenství je asi 10%, prevalence depresivních symptomů je až 20%

Náchylnější jsou ženy:

- mladší nebo naopak ženy po 35.roce
- s omezenou sociální podporou
- bez partnera
- s ambivalentními pocity ohledně gravidity
- bílé rasy
- s předchozími třemi a více porody

(Burt, 2002, Verves, 2006, Dietz

Neléčená deprese může být vliv na graviditu!

- Vliv na (ne)plodnost, mechanismus nejasný
- Nepřibývání (matky) na váze, nedostatek prenatální péče, abusus návyk. látek
- Nižší porodní hmotnost, nižší Apgar score, nezralost, menší obvod hlavičky
- ↑ hladiny kortizolu => ↑ riziko předčasného porodu

(Williams, 2007, Miller, 1991, Sandman, 1994, Steer, 1992, Diego, 2006)

DUŠEVNÍ PORUCHY V TĚHOTENSTVÍ – BAP

- Incidence ↑ neuváženým vysazováním thymoprofylaktik
- Přirozené riziko mírně roste od početí k porodu
- Výrazný nárůst rizika deprese či psychózy po porodu

DUŠEVNÍ PORUCHY V TĚHOTENSTVÍ – SCHIZOFRENIE

- Fertilita schizofrenních žen je nižší než u běžné populace
- Hyperprolaktinémie daná některými psychofarmaky snižuje možnost otěhotnět
- Schizofrenie samotná, i bez farmakoterapie, zvyšuje riziko kongen. malformací, abnormity placenty, předčasný porod, nízká porodní hmotnost, postnatální úmrtí
- Těhotenství by mělo být plánované – když je onemocnění v remisi, po dohledem psychiatra
- Riziko onemocnění SCH u dětí:
 - 10% - pokud má jeden rodič SCH
 - 40% - pokud mají oba rodiče SCH
- Zvýšené riziko relapsu SCH v těhot.
- Žena se schizofrenií má právo otěhotnět!

DUŠEV. PORUCHY V TĚHOTENSTVÍ – NÁVYK. LÁTKY – ALKOHOL

- ↑ riziko samovolného potratu

S alkoholem spojená porucha nervového vývoje (ARND - Alcohol-related neurodevelopmental disorder):

- abnormality v chování a kognitivních funkcích - problémy s učením, zhoršené prospívání ve škole a špatná kontrola chování, potíže s matematikou, pamětí, pozorností
- nemají žádné typické obličejové znaky ani poruchy růstu

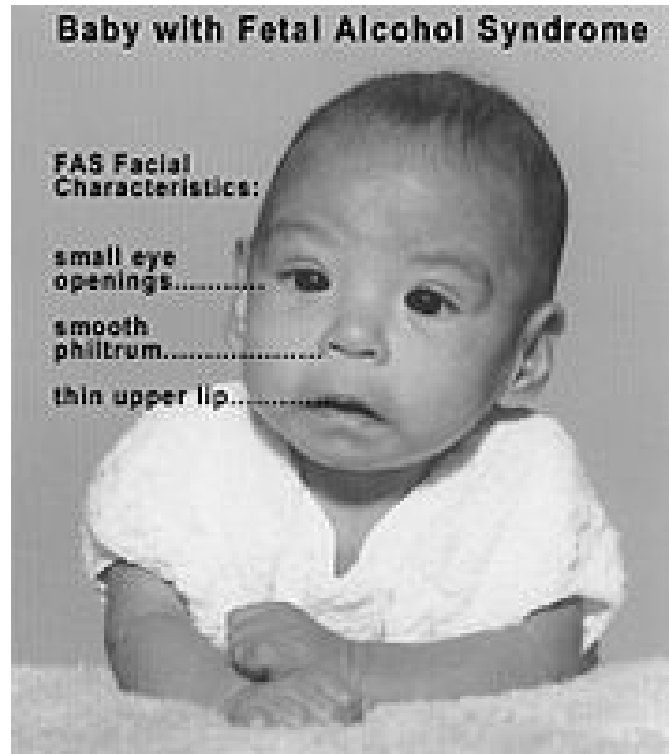
S alkoholem spojené novorozenecké funkční poruchy (ARBD - Alcohol-related birth defects):

- různé orgánové malformace: sluch, srdce, ledviny, ...

Fetální alkoholický syndrom:

- abnormální obličejové rysy (úzké štěrbiny mezi víčky, plochý horní ret, plochá prohlubenina horního rtu, ploché tváře)
- nízká porodní hmotnost; opožděný růst
- poruchy nervového systému - problémy s učením, pamětí, pozorností, komunikací, zrakem a sluchem, nevratný proces
- Smrt plodu
- Míra poškození závisí na délce působení, hladině alkoholu v krvi matky, stravovacích návycích matky a individuální citlivosti.

Fetální alkoholový syndrom:



DUŠEVNÍ PORUCHY V TĚHOTENSTVÍ – NÁVYKOVÉ LÁTKY – OPIÁTY (heroin)

- Přidružené choroby (HIV, jiné infekce, sexuálně přenosné choroby)
- Nižší práh bolesti u matky
- Předčasný porod, nízká porodní hmotnost
- Častější výskyt dvojčat (*Schubertová, 2008*)
- Hyperbilirubinemie, těžší průběh novor. žloutenky
- Abstinenční syndrom u novorozence

DUŠEVNÍ PORUCHY V TĚHOTENSTVÍ – NÁVYKOVÉ LÁTKY – STIMULANCIA

- Snížený průtok v pupeční tepně (*Stará, 2009*)
- Vyšší riziko placent. změn, až odloučení placenty a syndrom náhlého úmrtí novorozence (*Vavřínková, Binder, 2007*)
- Nižší porodní hmotnost, menší obvod hlavičky, riziko vad močové a pohlavní soustavy
- Abstinenční syndrom u novorozence (iritabilita, třes, křeče, poruchy spánku, apnoické pauzy, tachypnoe, poruchy termoregulace, průjmy, zvracení)

DUŠEVNÍ PORUCHY V TĚHOTENSTVÍ – ÚZKOSTNÉ PORUCHY

- OCD a GAD se v graviditě a po porodu mírně zhoršují
- Panická porucha mívá příznivější průběh
- Ostatní probíhají jako u netěhotných
- U úzkostných žen je ↑ riziko poporodní deprese

DUŠEVNÍ PORUCHY V TĚHOTENSTVÍ – OSTATNÍ

Domnělé (nepravé) těhotenství:

- u žen toužebně si přejících děti nebo u žen bojících se těhotenství
- vynechá-li menses (nebo i bez vynechání), nabude žena přesvědčení, že otěhotněla
- může i zvracet, mít napjatá prsa, bizarní chutě
- může tvrdit, že se jí zvětšuje břicho, cítit pohyby domnělého plodu
- těžko přesvědčitelné o nepravosti gravidity

Negace těhotenství:

- popírá existenci těhotenství
- ženy s nižším intelektem

Duševní poruchy spojené se šestinedělím

Úvod

- Porody (ale již gravidita) jsou vyčerpávající („stresující“) událostí.
- Výsledkem mohou být krátkodobé duševní projevy jistého „vyčerpání“.
- Jsou počátkem významných a dlouhodobých změn v životě ženy, s nimiž se může někdy hůře vyrovnávat.
- Výsledkem mohou být projevy analogické adaptačním poruchám (tzv. poruchy přizpůsobení).

Úvod

- Obojí je provázeno hormonálními změnami.
- Toto může vést k poruchám analogickým afektivním poruchám, resp. některým typům poruch schizofrenních.

Dělení dle MKN-10

F53 Duševní poruchy a poruchy chování související se šestinedělím, nezařazené jinde (tj. vzniklé do 6 týdnů od porodu)

- Lehké duševní poruchy a poruchy chování v souvislosti s puerperiem, nezařazené jinde (např. poporodní deprese)
- Těžké poruchy duševní a poruchy chování v souvislosti s puerperiem, nezařazené jinde (např. puerperální psychóza)
- Jiné duševní poruchy a poruchy chování v souvislosti s puerperiem, nezařazené jinde
- Nespecifikovaná duševní porucha spojená s šestinedělím

DUŠEVNÍ PORUCHY V ŠESTINEDĚLÍ

Úzkostné poruchy:

- zátěžové období
- relapsy panických atak, OCD..
- posttraumatická stresová porucha – po spont. abortu, porodu mrtvého dítěte
- podpora matky, psychoterapie

Deprese:

- poporodní deprese – u 12-16 % matek, u 25 % s dříve dg. depresí
- podpora matky, psychoterapie, antidepressiva

Psychózy:

- nově vzniklé psychózy
- relapsy SCH – až 70%
- puerperální psychóza – až u 1/3 žen s BAP v prvních dnech po porodu
- antipsychotika, hospitalizace

POPORODNÍ BLUES
(poporodní dysforická reakce)

- Častý a pomíjivý (snad až 50% výskyt) stav emoční lability (se sklony k lítostivosti) s nespavostí a únavou.
- Vznik během prvního týdnu po porodu, trvání několik hodin až dnů.
- Sám o sobě stav nezávažný.
- Riziko: Podobně mohou vypadat prodromy závažnějších poruch (je dobré cca 14 dnů sledovat vývoj duševního stavu rodičky).

POPORODNÍ DEPRESE

- Stav dlouhodobější (až cca 0,5 roku trvající) rozladěnosti , podrážděnosti s pohotovostí k lítostivosti, sklíčenosti a posmutnělosti.
- Vzniká zvolna v průběhu prvních 3 měsíců po porodu u cca 10% rodiček.
- Rizikové faktory: Výskyt afektivních poruch v rodině, rodinné resp. manželské problémy, neplánované těhotenství.
- Obrazem a okolnostmi vzniku je obdobná adaptačním poruchám typu depresivních reakcí, event. mírným depresivním episodám.

POPORODNÍ DEPRESE – „TĚŽKÁ, PSYCHOTICKÁ“

- Stav počínající během prvního a kulminující během druhého měsíce po porodu.
- Obraz je obdobný obrazu těžkých depresivních epizod.
- Lze ji považovat za variantu poporodní psychózy (stálejšího, „chudšího“ a snad „lehčího“ obrazu) či za obzvláště těžké případy poporodní deprese.

POPORODNÍ DEPRESE – „TĚŽKÁ, PSYCHOTICKÁ“

- Vyžaduje léčbu se zástavou laktace.
- Vysoké riziko opakování v případě dalších porodů i možnost opakování bez souvislosti s porodem (ukazuje to na „příbuznost“ s periodickou depresivní poruchou).
- Terapie: psychoterapie, AD, AP

POPORODNÍ PSYCHÓZA

- Velmi závažná porucha poměrně náhlého počátku, obvykle již krátce (do 14 dnů) po porodu (asi $\frac{3}{4}$ případů, pozdější počátky jsou vzácnější, i když rizikové období trvá až 1 rok) s výskytem cca 0,2 %.
- Příznaky jsou poměrně pestré, proměnlivé a mohou zahrnovat příznaky poruch:
 - afektivních (např. alternace depresivně-úzkostného ladění s laděním expansivním)
 - schizofrenních (halucinace, útržkovité bludné domněnky včetně bludů záměn osob)
 - i projevy příznačné pro deliria (episodické stavy desorientace se zmatenou a nesouvislou řečí).
- V chování se může střídát bezradná a vystrašená nečinnost s výbuchy neklidu (někdy útočného).
- Je nezanedbatelné nebezpečí sebevraždy, či usmrcení potomka (cca 4% nemocných se dle některých zdrojů pokusí o infanticidium).
- Stav vyžaduje intenzivní léčbu za hospitalizace se zastavením laktace.

POPORODNÍ PSYCHÓZA – RIZIKOVÉ FAKTORY

- První porod, resp. již prodělaná poporodní psychóza po porodu předchozím
- Výskyt bipolární afektivní či schizofrenní poruchy v rodině
- Výskyt bipolární či schizofrenní poruchy v anamnéze samotné rodičky

POPORODNÍ PSYCHÓZA – TERAPIE

- Zástava laktace
- Antipsychotika
- Psychoterapie

POPOR. PSYCHÓZA – PRŮBĚH, PROGNÓZA

- Při léčbě uzdrava do 3 měsíců.
- V budoucnu velmi vysoké riziko opakování po případném dalším porodu
- Až u 1/3 poporodní psychosou postižených žen dochází v budoucnu k projevům bipolární afektivní či schizofrenní poruchy již bez vazby na porod.

SOUHRN

- Poporodní duševní poruchy nejsou homogenní skupinou poruch - co se týče etiologie i závažnosti.
- Častější výskyt mají poruchy relativně mírné bez závažných důsledků a ukvapená medikamentosní léčba či izolace matky od dítěte může nevhodným řešením.
- Nejzávažnější z poporodních duševních poruch jsou tzv. poporodní psychózy, které ohrožují život matky i dítěte a tyto je nutné bezpodmínečně léčit (i za cenu izolace matky od dítěte).
- Intenzivnější psychofarmakologická léčba je zpravidla neslučitelná s kojením, je nutné odstavení kojence a zástava laktace.

SOUHRN

- Lze do určité míry již v průběhu těhotenství vytipovat budoucí rodičky ohrožené poporodními depresemi a je možné pokusit se (v rámci předporodních příprav) o eliminaci psychosociálních faktorů podílejících se na rozvoji mírných poporodních depresí.
- Lze do jisté míry již v průběhu těhotenství předem vytipovat budoucí rodičky ohrožené poporodními psychózami. U nich je možné přistupovat k potřebným opatřením bezprostředně po porodu (zástava laktace, farmakoterapie).
- Zejména u prvorodiček je vhodné (pro včasné odhalení poporodní psychosy) věnovat dostatečnou pozornost výraznějším výkyvům nálad, úzkostným stavům a změnám v chování zejména v čase „nejkritičtějšího“ období, kterým jsou první 2-5 týdny po porodu.

PSYCHOFARMAKA V GRAVIDITĚ

Úvod

- pouze málo informací
- studie na lidech neetické → neprováděny
- studie na zvířatech obtížně přenositelné
- kazuistiky
- metaanalýzy

Psychiatrická terapie v graviditě

a) U pacientek již psychiatricky léčených

- plánované těhotenství → terapii lze naplánovat
- neplánované těhotenství → je nutno zvážit pro a proti další terapii (konkrétní rizika, anamnéza, terapeutická responze, průběh onemocnění) x rizika spojená s podáváním psychofarmak versus možné důsledky neléčené poruchy – suicidalita, agresivita)

b) U pacientek doposud psychiatricky neléčených → nutno zvážit přínosy a rizika terapie

Psychiatrická terapie v graviditě

- **Nefarmakologické přístupy**
 - Psychoterapie
 - ECT (ve výjimečných případech)
- **Farmakologický přístup**
 - Výběr léku je individuální
 - Preference monoterapie s nejnižší možnou dávkou;
 - Léky s méně metabolity, vyšší vazbou na proteiny (↓přestup přes placentu), nízké riziko interakcí s ostatními léky

Toxicita pro plod

1. vznik malformaci, ev. nevratného poškození, které se projeví později v životě
2. neonatální toxicita
 - a) účinek léků
 - b) z vysazení léků (BZD, SSRI)
3. behaviorální toxicita v pozdějším životě

Kategorizace léků v graviditě dle FDA (1979-2015)

KATEGORIE A

- prokazatelně bezpečný ve studiích na lidech

KATEGORIE B

- byly studie na lidech i zvířatech
- na lidech nebyl prokázán vliv na plod
- byly studie pouze na zvířatech
- nebyl prokázán vliv na plod

KATEGORIE C

- byly studie na zvířatech
- v některých byl vliv na plod
- nebyly studie na zvířatech

KATEGORIE D

- byly prokázána rizika pro plod

KATEGORIE X

- prokázán lidský teratogen
- kontraindikován v těhotenství

Kategorizace léků – od r. 2015

- Slovní hodnocení na základě klinického zhodnocení, informací z metaanalýz, kazuistik
- Nutné posouzení rizika a benefitu
- „Pregnancy exposure registry“ – stále probíhají studie, výsledky nejsou k dispozici

Psychofarmaka v graviditě - antidepresiva

- Sertralin, escitalopram, citalopram, mirtazapin
- SSRI mimo paroxetin, fluoxetin bezpečná z hlediska rizika VVV
- Paroxetin, venlafaxin v 1. trimestru ↑riziko spont. potratu
- TCA – riziko malformací (hl. srdeční vady)
- Riziko předčasného porodu (všechna AD)
- Nadměrná anémie a krvácení po porodu (SSRI)
- Chybí data: vortioxetin, agomelatin, IMAO
- Vliv na novorozence: vzácně v 1 dnech: svalový třes, poruchy motoriky, dechová tíseň (hl. fluoxetin, VEN, paroxetin)
- Neléčená deprese ale také může vést k předčasnému porodu, nižší porodní hmotnosti, omezení růstu a poporodní komplikace

Psychofarmaka v graviditě - antipsychotika

- Léky volby: olanzapin, quetiapin, risperidon, haloperidol, klozapin
- Bez jasného průkazu teratogenity (jistota klesá v pořadí: OLA, QUE, RIS, HAL, CLO....)
- Častější aborty (AP2G), susp. na mírné ↑ rizika: předčasný porod (hl. AP1G), zpomalení růstu, nízké porodní váhy; 2nás. riziko DM (OLA, CLO, QUE)
- Vliv na novorozence: velmi vzácně: EPS, sedace

Psychofarmaka v graviditě – anxiolytika

- Lék volby: BZD s krátkým poločasem (oxazepam, midazolam; alprazolam?); klonazepam, diazepam rizikovější, dle jiných zdrojů nikoli
- Minimalizovat denní a kumulativní dávku
- Relativně nevhodný: bromazepam, lorazepam (VVV GIT)
- V 1. trimestru riziko VVV; příležitostné užívání ve 2. a 3. trimestru bezpečné
- Riziko odvykacího stavu novorozence u matek závislých na sedativech (neonatální toxicita „floppy infant“ (na zádech ležící kojeneček pohybuje normálně, avšak při zvednutí dochází k výrazné hypotonii); odvykací syndrom)
- Guaifenesin – jednorázové užití bezpečné

Psychofarmaka v graviditě –hypnotika

- Zolpidem v nízkém dávkování bezpečný
- Dle některých zdrojů v 1. trimestru riziko malformací
- Ale bezpečnější než BZD
- Časté užívání zolpidemu: riziko nízké porodní váhy, předčasného porodu a porodu SC
- Riziko odvykacího stavu novorozence u matek závislých na sedativech

Psychofarmaka v graviditě –stabilizátory nálady

Lithium:

- Lze používat pouze dle některých zdrojů
- Doporučeny: častější kontroly UZ (srdce), pečlivá monitorace lithémie (kolísání hladin, rychlejší vylučování ke konci gravidity); monitorace novorozence
- ↑ riziko Ebsteinovy anomálie, susp. na ↑rizika malformací srdce a VVV obecně (nízká kvalita důkazů)
- Riziko předčasného porodu
- Vliv na novorozence: hypotonie, žloutenka, dechová tíseň, letargie, arytmie, raritně diabetes insipidus

Psychofarmaka v graviditě –stabilizátory nálady

Valproát:

- Kontraindikován v graviditě (všeobecně nevhodný u fertálních žen)
- Teratogenní působení jasně prokázané (zejména vady nervové soustavy, rozštěpové vady, hypospadie)
- ↑riziko pre-eklampsie, krvácení v graviditě a porodu SC
- Vliv na novorozence, pozdní následky: riziko autismu, sníženého intelektu

Psychofarmaka v graviditě –stabilizátory nálady

Karbamazepin:

- Kontraindikován v graviditě – 1. trimestr
- Teratogenní působení jasně prokázané (zejména vady nervové soustavy, rozštěpové vady, hypospadie)
- ↑riziko pre-eklampsie, krvácení v graviditě a porodu SC
- Vliv na novorozence: přechodná hepatopatie

Psychofarmaka v graviditě –stabilizátory nálady

Lamotrigin:

- Do 300 mg pro die bezpečný v 1. trimestru, monitorace krevních hladin – rychlejší vylučování ke konci gravidity
- Riziko rozštěpových vad rtu, srdečních a hypospadie (dávky nad 300 mg pro die)

Početí			
1. měsíc	1. trimestr	Největší riziko malformací	- Pokud možno vyhýbat se lékům
2. měsíc			- Pokud se nelze vyhnout lékům, pak snížit dávky na nejnižší účinné
3. měsíc			12. t: Limit interrupce z vlastní volby
4. měsíc			
5. měsíc			
6. měsíc			24. t: Limit interrupce z lékařské indikace
7. měsíc	3. trimestr	Riziko neonatální toxicity	- užívat nejnižší účinné látky
8. měsíc			- látky s krátkým poločasem
			- látky s malým množstvím metabolitů
			- Pokud lze, vysadit léčiva
	2 týdny před porodem		- Některá léčiva je nutno vysadit (BZD)
			- Pokud nelze vysadit, pak snížit dávky o 1/3 (na 50 % u Lithia)
Porod			- Pokud možno, přerušit laktaci
Laktace			- Podávat léčivo s krátkým poločasem a nízkou prostupností do mléka
			Dávku podávat před nejdelší spánkovou peridou dítěte

Farmakologická léčba a laktace

Obecná pravidla

- Pokud je možné, zvolit nefarmakologické přístupy (psychoterapie).
- Pokud to nelze, pak pokud možno, přerušit laktaci.
- Podávat léčivo s krátkým poločasem a nízkou prostupností do mléka.
- Dávku podávat před nejdelší spánkovou periodou dítěte.

LÉČIVO	KATEGORIE	TĚHOTENSTVÍ	KOJENÍ
ANTIPSYCHOTIKA (OBECNĚ)		- nevysazovat, jen snížit dávky - pokud lze, tak 2 týdny před porodem vysadit, nebo snížit dávku	- přerušit kojení
Antipsychotika I. generace			
Fenothiaziny	C	- orgánové malformace - parkinsonismus a dyskinezy	
Butyrofenony	C	- končetinové malformace (kazuistiky)	
Antipsychotika II. generace			
Klozapin	B (AU)	- výjimečně kongenitální malformace - perinatální syndromy	
Sulprid	C (AU), v USA nehodnoceno	- žádná prokázána rizika v nízkých dávkách	
Ostatní	C	- vesměs zvýšené riziko úmrtí - snížená porodní hmotnost	
ANTIDEPRESIVA			- nekojit při neurologickém, heptatálním, ledvinovým nebo kardiálním onemocněním - doporučit přerušení kojení - pokud chce kojit, pak viz výše
IMAO		- nepodávat v těhotenství (riziko hypertenze)	
TCA	C		- výhodné: amitriptylin, nortriptylin, desipramin, clomipramin
SSRI	Vesměs C, kromě paroxetinu (D)	- syndrom z vysazení (pláč, tremor, GIT potíže, hypertonicita) - anticholinergní účinky (tachykardie, retence moči) - v recentní studii možnost předčasného porodu, potratu, orgánového	- fluoxetin nepodávat - nejvýhodnější sertralin

SNRI	C (USA), B (AU)	postižení a pozdních behaviorálních změn	- výhodný venlafaxin
NARI	C		
DNRI	C (USA), B (AU)		
NASSA	C (USA), (B AU)	- výhodné pro antiemetický účinek	- výhodný mirtazapin
agomelatin	B (AU)		
THYMOSTABILIZÁTORY D			
Lithium	D	- kardiální anomálie (Ebsteinova malformace) - netoxická struma, hypothyreóza - diabetes insipidus dítěte - perinatálně (reverzibilní): arytmie floppy infant, cyanóza, hypotermie, bradykardie - sonografie v 16 – 18 týdnu kontroly Lithémie á 2 týdny	- kojení se nedoporučuje
Valproát	D	- rozštěpové vady neurální trubice - kraniocviální abnormity - hypoplázie prstů podávání folátu 4 – 5 mg pro die - útlum novorozence - 14. - 16. t. triple test - 16. - 20. t. UZV ev. amniocentéza	- do mléka přestupuje málo - lze kojit za kautel zmíněných výše
Karbamazepin	D	- jako valproát - navíc přechodná hepatopatie	- do mléka přestupuje málo - lze kojit za kautel zmíněných výše
Lamotrigin	C (USA), D (AU)	- rozštěpové vady	- „relativně bezpečný“
ANXIOLYTIKA A HYPNOTIKA			
Benzodiazepiny	D (USA), C (AU)	- v 1. trimestru riziko rozštěpových vad - příležitostné užívání ve 2. a 3. semestru bezpečné - chronické užívání vyšších	- pouze ojediněle lze užívat BZD – malé dávky před nejdelší spánkovou periodou za kontroly dítěte

		dávek → neonatální toxicita (floppy infant) a abstinenční syndrom	
		- lepší BZD s krátkým poločasem	
		- rizikovější clonazepam a diazepam	
Z-látky	C	- nepodávat v 1. trimestru → riziko malformací	- lze podávat jednorázově
		- jinak bezpečnější, než BZD	
bupiron	B	- i přes kategorii se údajně nedpooporučuje	
guaifenesin	C	- lze s výhodou doporučit k jednorázovému užití	- k jednorázovému užití

SUBSTITUČNÍ TERAPIE

buprenorfin	C	- lze podávat v 1. - 2. trimestru	- minimálně prochází do mléka, je možná laktace
		- nutná pomalá titrace	
		- později riziko odvykacího stavu novorozence	

Děkuji za pozornost!