



Ciąża a ChAD

Prof. dr hab. Dominika Dudek
Klinika Psychiatrii Dorosłych CMUJ

Choroba afektywna dwubiegunowa w populacji ogólnej

- Replikacja amerykańskiego badania nad współwystępowaniem chorób: ryzyko wystąpienia ChAD typu I – 1,0%, ChAD typu II – 1,4%, spektrum zaburzeń dwubiegunowych – 2,4% (*Merikangas i wsp., 2007*)
- M=K
- Zachorowanie zazwyczaj we wczesnym wieku dorosłym
- Można zatem założyć, że problem ten dotyka **co 20-tą** kobietę w wieku rozrodczym

Wyzwania leczenia kobiet w wieku rozrodczym

- Przy rozpoczynaniu leczenia konieczność weryfikacji czy pacjentka nie jest w ciąży (bezwzględnie przy walproinianach!), edukacja na temat antykoncepcji
- Kobieta leczona z powodu choroby afektywnej, która planuje ciążę
- Ciąża nieplanowana
- Zaburzenia okołoporodowe
- Karmienie piersią a leczenie

Choroba nie wyklucza
macierzyństwa!!!!!!!



Rekomendacje PTP

- Grupa robocza PTP (AS, JS, JR, JR, WC, PG, DD): analiza najnowszych standardów obowiązujących w świecie, dyskusja i konsensus ekspertów
- Rekomendacje leczenia depresji i chad, postępowania w przypadku zaburzeń nastroju u kobiet z niepłodnością, po stracie ciąży)
- Ukazały się w Psych Polskiej 2/19



Konsekwencje zaburzeń psychicznych okresu ciąży i porodu

- Zaburzenie funkcjonowania rodziny i małżeństwa
- Poczucie niespełnienia w roli matki, obawa przed ponowną ciążą
- Konsekwencje dla dziecka



Konsekwencje dla dziecka



- Niższa waga urodzeniowa, mniejszy obwód główki, niższa punktacja Apgar
- Ryzyko porodu przedwczesnego
- Związek pomiędzy wzrostem kortyzolu i katecholamin kobiet depresyjnych a pogorszeniem przepływu łożyskowego i zwiększoną podatnością macicy na skurcze
- Mniejsza wrażliwość kobiet z depresją poporodową na sygnalizowane przez dziecko potrzeby
- Wpływ na rozwój poznawczy i kształtowanie się wzorców komunikacji interpersonalnej
- Częściej nadpobudliwość ruchowa, problemy z koncentracją i gorsze przystosowanie społeczne

CIAŻA U KOBIET Z CHOROBAŁĄ PSYCHICZNĄ – OGÓLNE PROBLEMY

- Mniejsza płodność w porównaniu do populacji ogólnej (np. walproiniacy a ryzyko PCO, depresja a zaburzenia funkcji seksualnych)
- Częściej ciąży nieplanowane i niechciane (ChAD)
- Częściej w wyniku nadużycia seksualnego
- Częściej ofiary przemocy w okresie ciąży
- Częściej brak partnera
- Trudności w zaspokojeniu potrzeb dziecka

RYZYKO ZAOSTRZENIA CHOROBY

- Wpływ ciąży na stan psychiczny pacjentki – dane niepewne
- Dawniej opisywano poprawę i redukcję ryzyka nawrotów, czemu przeczą obecne dane
- U znacznego odsetka kobiet → zaostrzenia, i nawroty, zwłaszcza przy odstawieniu leków



Nawroty choroby afektywnej dwubiegunowej podczas ciąży: przegląd systematyczny

Misbah Salim¹ • Verinder Sharma^{2,3} • Kelly K. Anderson^{1,2}

- Przegląd systematyczny 11 badań: nawroty w czasie ciąży 4-73%, z medianą wynoszącą **24%**
- Niższy odsetek nawrotów u kobiet kontynuujących zażywanie stabilizatorów nastroju
- Częstsze nawroty w przypadku nagłego przerwania terapii
- Wyższe ryzyko nawrotu przy liczbie dotychczasowych epizodów ≥ 4
- Wyższe ryzyko, jeśli dotychczasowe epizody nie były związane z okresem okołoporodowym (*Bergink i wsp., 2012*)

Ryzyko nawrotu zaburzeń nastroju w trakcie ciąży a wpływ leków: przegląd systematyczny

Anja W.M.M. Stevens^{a,b,*}, Peter J.J. Goossens^{c,d}, Elise A.M. Knoppert-van der Klein^e, Stasja Draisma^f, Adriaan Honig^g, Ralph W. Kupka^h

Journal of Affective Disorders 249 (2019) 96–103

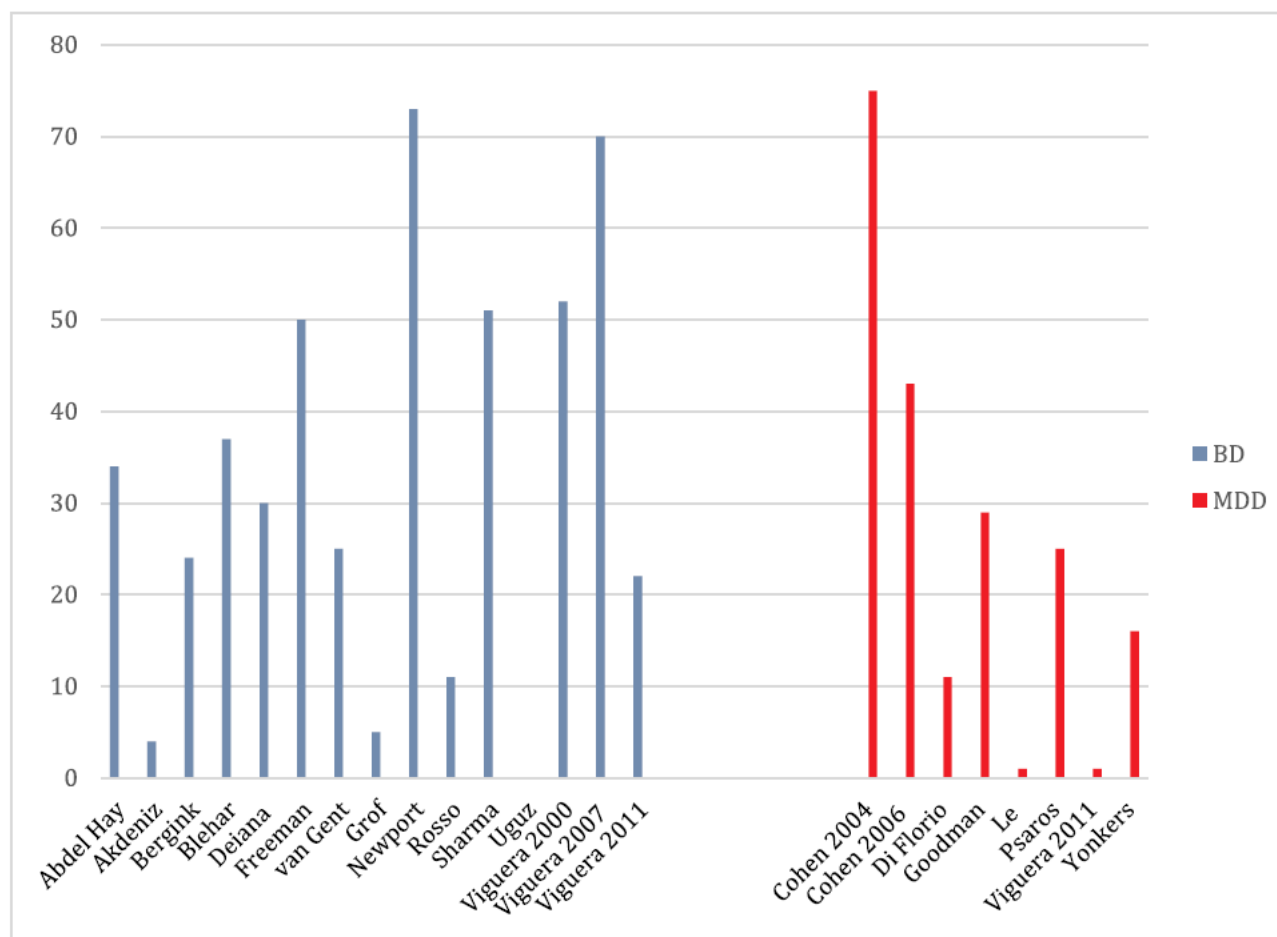


Fig. 2. Recurrence rate (%) in Bipolar Disorder (BD) and Major depressive Disorder (MDD) studies

Table 2
 Recurrence rate medication studies in bipolar disorder.

	Medication continuation (<i>n</i>)	Recurrence (<i>n</i>)	Medication discontinuation (<i>n</i>)	Recurrence (<i>n</i>)
Bergink et al. (2012)	31	6	10	4
Delana et al. (2014)	7	0	5	4
van Gent and Verhoeven (1992)	8	1	8	3
Newport et al. (2008)	10	3	16	16
Viguera et al. (2000)			42	22
Viguera et al. (2007)	27	10	62	53
total	83	20	143	102
Recurrence rate		24%		71%
Relative risk	0.34 (95% CI 0.23–0.50)			
Relative risk reduction	66% ($X^2(1) = 47.16, p < 0.1$)			

Postępowanie zależy od:

- ciężkości choroby (ryzyka nawrotu)
- danych o bezpieczeństwie leków
- zdolności pacjentki do znoszenia objawów



Żadna decyzja nie jest pozbawiona ryzyka.
Niezbędnym warunkiem jest wspólna
(lekarz – pacjent – współmałżonek)
decyzja.



CZY ODSTAWIĆ LEKI?

- Zamiana ryzyka narażenia płodu na działanie leku na ryzyko wynikające z nieleczonej choroby matki
- Zakłócenie współpracy kobiety z opieką położniczą
- Ryzyko zaostrzenia choroby
- Niewłaściwe odżywianie
- Palenie papierosów, picie alkoholu, stosowanie innych leków i używek
- Zaburzenie więzi matki z dzieckiem
- Zaburzenie życia w rodzinie

LECZENIE ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH W CIAŻY

- Czynniki uszkadzające
 - Okres blastogenezy (1-2 tyg.): obumarcie zarodka
 - Okres organogenezy (3-11tyg.): wady rozwojowe
 - 12 – 40 tyg.: odległe zaburzenia zachowania, upośledzenie wzrostu
 - Okres okołoporodowy: reakcja toksyczna, reakcje odstawiennie

Ogólne zasady przepisywania leków w ciąży

- Upewnienie się, że obecna choroba matki jest na tyle zagrażająca jej i dziecku, że przeważa nad ryzykiem możliwego uszkodzenia płodu przez lek
- Jeśli jest to niezbędne, stosowanie dobrze znanego, w monoterapii, w najmniejszej skutecznej dawce, dzielonej w ciągu dnia w celu uniknięcia dużego stężenia leku we krwi,
- Preparaty rozkładane do mniejszej ilości metabolitów
- Preparaty o większej tendencji wiązania z białkami (mniejsze przenikanie przez łożysko)
- Niestosowanie w miarę możliwości żadnych leków w ciągu trzech pierwszych miesięcy ciąży,
- Niestosowanie w miarę możliwości leków w ostatnich tygodniach przed porodem, aby zapobiec wystąpieniu objawów toksycznych i abstynencyjnych u noworodka.

FARMAKOKINETYKA W CIAŻY

- Zwiększona objętość dystrybucji leków
- Zmniejszenie stężenia albumin
- Zwiększony przepływ krwi przez nerki
- Zmiany czynności wątroby



Wskazane monitorowanie stężenie leku we krwi

Zasady stosowania LPD u kobiet w ciąży:

- W lekkich depresjach należy stosować psychoterapię i inne metody niebiologiczne.
- Leki zalecać tylko w nasilonych depresjach.
- O ile to możliwe należy unikać leczenia w pierwszym trymestrze.
- Należy stosować najmniejsze skuteczne dawki leku.
- Suplementacja kwasem foliowym
- TLPD – bezpieczne
- SSRI: dane o ryzyku wad serca po paroksetynie, doniesienie o ubytku przegrody międzykomorowej po citalopramie, escitalopramie, pojedyncze doniesienia o wadach po fluoksetynie.
- Ale: z wyjątkiem paroksetyny SSRI stosunkowo bezpieczne i w razie konieczności mogą być stosowane (brak danych o ryzyku sertraliny).
- Działanie innych nowych leków jest niedostatecznie poznane.
- Z powodu ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych nie stosować maprotyliny, bupropionu.

Zasady stosowania LPD u kobiet w ciąży:

- Na temat stosowania RIMA nie ma zbyt wielu danych, doniesienie o bezpiecznym stosowaniu moklobemidu.
- Z powodu ryzyka działania mutagennego nie stosować preparatów dziurawca.
- Ciężarne leczone dużymi dawkami leków przeciwdepresyjnych należy hospitalizować.
- U kobiet dotychczas leczonych w przypadku rezygnacji z farmakoterapii należy stopniowo zmniejszać dawkę leku.
- Jeśli jest to możliwe, należy stopniowo zmniejszać dawkę leku lub lek odstawić w 2-3 tygodniu przed rozwiązaniem.
- W ciężkich, psychotycznych depresjach należy rozważyć leczenie elektrowstrząsami. Ostatni przegląd dokonany przez Leiknes i wsp. (2015) wskazuje jednak na szereg efektów niepożądanych EW stosowanej w ciąży i dlatego terapię taką należy stosować tylko w bardzo ciężkich i lekoopornych depresjach.

Leki przeciwpadaczkowe

- Gilboa i wsp. (2011) w metaanalizie (N = 7 badań) stwierdzili podwyższone ryzyko rozszczepu kręgosłupa tylnego po okresie ekspozycji w macicy na kwas walproinowy (OR, 11,9; 95% CI, 4,0–21,2) i karbamazepinę (OR, 3,6; 95% CI, 1,1–4,5). Podwyższone ryzyko dla rozszczepu podniebienia zostało także zaobserwowane u kobiet zażywających kwas walproinowy (OR, 5,8; 95% CI, 3,3–9,5) oraz karbamazepinę (OR, 2,4; 95% CI, 1,1–4,5).

Leki przeciwpadaczkowe

- Campbell i wsp. (2014), dane z brytyjskiego Rejestru Epilepsji i Ciąży (N = 4975).
- Wzrost odsetku znacznych deformacji wrodzonych przy dziennych dawkach walproinianu i karbamazepiny powyżej 1000 mg w porównaniu do dawek poniżej 1000 mg (P .01).
- Kwas walproinowy związany był z wyższym odsetkiem wad cewy nerwowej, rozszczepów twarzy, anomalii sercowych, spodziectwa, wad przewodu pokarmowego, wad przewodu moczowo-płciowego oraz anomalii układu kostnego w porównaniu z karbamazepiną i lamotryginą (P .05).
- Nie stwierdzono istotnego wpływu suplementacji kwasem foliowym na znaczne deformacje wrodzone dla walproinianu, karbamazepiny lub lamotryginy.

Leki przeciwpadaczkowe

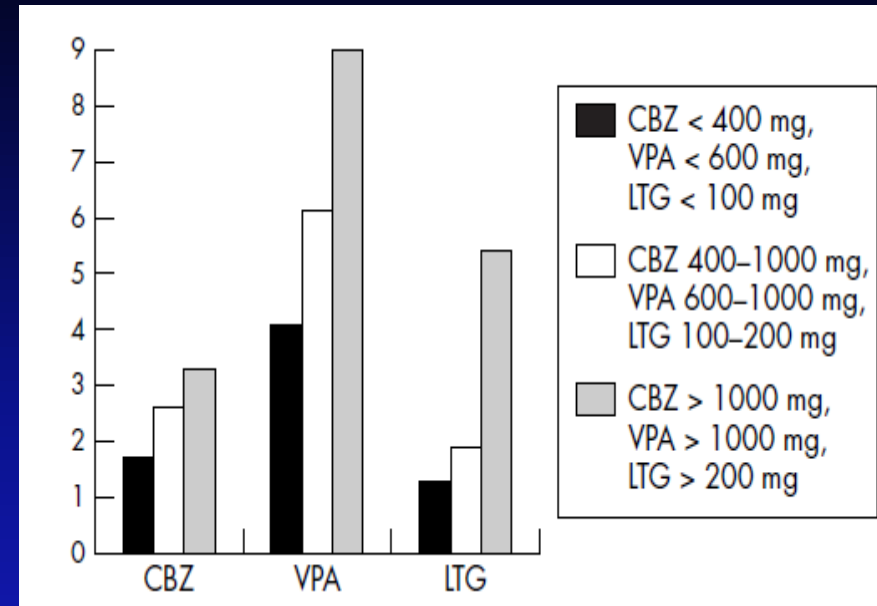
- Jentink i wsp. (2010) odnotowali podwyższone ryzyko rozszczepu kręgosłupa (OR, 5,7; 95% CI, 2,6–12,3), rozszczepu podniebienia (OR, 3,0; 95% CI, 1,2–7,4), spodziectwa (OR, 6,7; 95% CI, 2,9–15,2) oraz ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej (OR, 3,2; 95% CI, 1,5–7,0) w przypadku gdy kobiety objęte były monoterapią kwasem walproinowym w porównaniu do pozostałych leków przeciwpadaczkowych
- Ryzyko jest zależne od dawki, lecz nie da się ustanowić progu dawki, poniżej którego ryzyko nie istnieje (*Meador i wsp., 2008*)

Leki przeciwpadaczkowe a duże wady rozwojowe :

5206 przypadki z UK Pregnancy Epilepsy and Pregnancy Register

Duże wady rozwojowe (kobiety leczone z powodu padaczki)

- Walproinian: 6.7% (CI 5.5-8.3%)
- Lamotrygina: 2.3% (CI 1.8-3.1%).
- Karbamazepina: 2.6% (CI 1.9- 3.5%)



% malformacji a dawka leków

Table 3 Types of major congenital malformation with each AED

	NTD	Facial cleft	Cardiac	Hypospadias/GUT	GIT	Skeletal	Other	Total
Valproate (total 1220)	13 (1.1%)	13 (1.1%)	14 (1.1%)	15 (1.2%)	7 (0.6%)	10 (0.8%)	10 (0.8%)	82
Carbamazepine (total 1657)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	14 (0.8%)	5 (0.3%)	5 (0.3%)	4 (0.2%)	7 (0.4%)	43
Lamotrigine (total 2098)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	9 (0.4%)	10 (0.5%)	8 (0.4%)	3 (0.1%)	15 (0.7%)	49

AED, antiepileptic drug; GIT, gastrointestinal tract defect; GUT, genitourinary tract defect; NTD, neural tube defect.

Walproinian: wpływ na rozwój dziecka

- Negatywne wyniki dla psychicznego i fizycznego rozwoju
- Ryzyko zależy od dawki
- Okres ciąży narażony ryzykiem nie jest pewny (możliwe ryzyko przez cały okres ciąży)
- 30-40% dzieci narażonych na kontakt doświadcza przerw w mówieniu, chodzeniu. Niższe zdolności intelektualne, ubogie zdolności językowe (mowa, rozumienie), problemy z pamięcią (*Meador i wsp., 2008, 2009, Bromley i wsp., 2008, Cummings i wsp., 2011*)
- IQ w wieku 6 lat było średnio 7-10 punktów niższe w porównaniu z dziećmi narażonymi na inne leki przeciwpadaczkowe (*Meador i wsp. 2013*)

Walproinianiany

- Ryzyko PCO
- Działanie teratogenne (ryzyko wad cewy nerwowej)
- Zaburzenia neurorozwojowe u eksponowanych dzieci (w tym ryzyko zaburzeń ze spektrum autyzmu)
- U kobiet w wieku rozrodczym: tylko po ujemnym teście ciążowym i u kobiety stosującej skuteczną antykoncepcję
- Odstawić stopniowo przed planowaną ciążą
- W przypadku ciąży natychmiast odstawić

- Anmella G, Pacchiorotti I, Cubala WJ, Dudek D, Vieta E: *Expert advice on the management of valproate in women with bipolar disorder at childbearing age*. European Neuropsychopharmacology, 2019, 29 (11), 1199-1212

Lit czyli nie taki diabeł straszny.....

- wady układu krążenia stwierdzono u 2,41% stosujących lit, w porównaniu z 1,15% u pozostałych. Ryzyko wad: 1,11 przy dawkach węglanu litu 600 mg/dobę i mniej, 1,60 przy dawkach 600-900 mg/dobę i 3,22 przy dawkach ponad 900 mg/dobę (Patorno, 2017)

- Najnowsza metaanaliza 29 prac: stosowanie litu nie zwiększa ryzyka wad wrodzonych (w tym i wad serca), a zapobiega wystąpieniu zaburzeń poporodowych (*Fornaro i wsp, 2019, Am J Psych*)

Rekomendacje

- Lit może być bezpiecznie kontynuowany w ciąży
- W I trymestrze obniżenie dawki do 500 mg/d
- W II i III trymestrze w dawkach podzielonych, stężenie ok 0.6 mmol/l
- Dawkę można zmniejszyć bezpośrednio przed porodem i ponownie zwiększyć po porodzie

KLASYCZNE LPP

- Ryzyko działania teratogennego lub toksycznego minimalne (haloperidol, chlorpromazyna, perfenazyna)
- Opisywano przypadki dyskinezy u noworodków
- Stosować w małych dawkach, aby ograniczyć konieczność dodatkowych leków antycholinergicznym (opisywano zwiększone ryzyko rozszczepów wargi i podniebienia po difenhydraminie)

Atypowe leki przeciwpsychotyczne

- Risperidon był powiązany z nieznacznie podwyższonym ryzykiem ogólnych deformacji (RR, 1,26; 95% CI, 1,02–1,56), a w szczególności z deformacjami sercowymi (RR, 1,26; 95% CI, 0,88–1,81) lecz żadne inne typowe lub atypowe leki antypsychotyczne nie wiązały się z podwyższonym ryzykiem (*Huybrechts, 2016*)
- W przeglądzie systematycznym autorstwa Ennis i Kamkier (2015) **nie stwierdzono**, by olanzapina, kwetiapina, risperidon lub aripiprazol wiązały się z podwyższoną występowalnością wrodzonych deformacji.

KLOZAPINA

- Nie wydaje się zwiększać ryzyka wystąpienia wad u płodu)
- Opisywano zwiększona częstość cukrzycy ciężarnych i drgawek oraz hipotonii mięśniowej u noworodków
- Pojedyncze doniesienia o martwym urodzeniu
- Częściej wyższa masa urodzeniowa

- W 2011 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków wypuściła raport stwierdzający, iż noworodki mogą doświadczać **objawów odstawiennych oraz nietypowych ruchów mięśni (objawy pozapiramidowe)** po okresie ekspozycji w macicy na leki przeciwpsychotyczne w trakcie trzeciego trymestru. Raport obejmował haloperidol, klozapinę, rysperydon, kwetiapinę, aripiprazol, olanzapinę)

ZESPOŁY NOWORODKOWE

- Po klasycznych LPP opisywano: złośliwy zespół poneuroleptyczny, dyskinezy, objawy pozapiramidowe (zwiększone napięcie mięśniowe, wzmożenie odruchów), żółtaczkę noworodkową, niedrożność jelit
- Objawy zazwyczaj przejściowe, nie opisywano długoterminowych zaburzeń rozwojowych

Benzodiazepiny

Stosowanie benzodiazepin w 1 trymestrze 10-cio krotnie zwiększa ryzyko powstania rozszczepu podniebienia.

U noworodków występują zaburzenia regulacji temperatury ciała, bezdech, obniżenie napięcia mięśniowego, zaburzenia ssania, niższa ocena w skali Apgar

Dane (nieliczne badania) sugerują, że benzodiazepiny powodują opóźnienie rozwoju i motoryki dziecka.

KARMIENIE PIERSIĄ – ZASADY OGÓLNE

- Wszystkie leki psychotropowe są wydzielane do mleka, ale w niewielkim stężeniu
- Monoterapia, minimalna skuteczna dawka dobową
- Unikać jeśli u dziecka występuje niewydolność nerek, wątroby, zaburzenia krążenia, zaburzenia neurologiczne



KARMIENIE PIERSIĄ – ZASADY OGÓLNE

- Nie przystawiać do piersi w okresie największego stężenia leku
- Lek podawać w jednej dawce dobowej, przed okresem najdłuższego snu dziecka, karmienie tuż przed podaniem leku
- Monitorowanie dziecka: obserwacja zachowania (płaczliwość, senność, drażliwość), parametry biochemiczne (kreatynina, próby wątrobowe)
- Jeśli matka leczona w ciąży – ten sam schemat leczenia po porodzie (unikanie objawów odstawiennych i ekspozycji dziecka na różne leki)

LEKI A KARMIENIE PIERSIĄ

Rekomendacje AAP (American Academy of Pediatrics)

- **Lit:** - monitorować stan kliniczny noworodka, nawodnienie. Opisywano przypadki apatii, hipotonii, hipotermii, sinicy, senności, zmian w EKG
- **Walproinianiny i karbamazepina:** uważane za bezpieczne, lecz pod warunkiem monitorowania: prób wątrobowych i obrazu krwi
- **BDZ:** małe dawki nie są przeciwwskazaniem do karmienia, ale przypadki sedacji dziecka
- **SSRI, TLPD:** stosunkowo bezpieczne, efekty nie w pełni poznane, zachować ostrożność



Nowsze rekomendacje

- Największe ilości leku przechodzące do mleka matki wykazano w odniesieniu **do litu i lamotryginy**, natomiast najmniejsze w odniesieniu do **walproinianów**. Jednak objawy uboczne związane ze stosowaniem litu i leków przeciwpadaczkowych u matek karmiących piersią się niewielkie. Lit i lamotryginę można stosować w okresie karmienia piersią, jeżeli są to leki najlepiej działające u danej pacjentki. Leki te należy stosować wtedy w najniższej skutecznej dawce dobowej, w dawkach podzielonych i zażywać je po karmieniu (Uguz i Sharma, 2016).

Istnieje wiele poważnych zagrożeń u kobiet z ChAD w kontekście ciąży



JEDNAKŻE.....

- Kobieta z ChAD powinna planować ciążę nie tylko ze swoim partnerem, lecz przede wszystkim ze swoim psychiatrą!



