

Deprese a antidepressivní terapie matek z pohledu neonatologa

MUDr. Alice Mocková, MUDr. Veronika Nováková, MUDr. Zuzana Lucková, doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.

Neonatologické oddělení FN Plzeň

Depresivní onemocnění i užívání antidepressiv těhotnou ženou může negativně působit na vývoj plodu a způsobit poruchy poporodní adaptace novorozenců. Cílem práce bylo zjistit vliv antidepressivní farmakoterapie rodiček, užívané v průběhu celé gravidity, na incidenci vrozených vývojových vad a poruchu poporodní adaptace u jejich dětí. U souboru 42 novorozenců matek s depresivní poruchou byla nalezena vyšší incidence prematurity, hyperbilirubinémie, děti měly statisticky významně menší hodnoty obvodu lbi ($p < 0,05$). Diskontinuální syndrom byl přítomen u 26 % dětí (z toho 2 děti s křečemi), pouze 52 % bylo plně kojeno. U 12 % novorozenců byla zjištěna nezávažná vrozená vada. Tématem dalšího sledování dětí exponovaných in utero farmakům s antidepressivním účinkem zůstává jejich dlouhodobý vývoj včetně kognitivních funkcí.

Klíčová slova: těhotenství, deprese, novorozenec, diskontinuální syndrom.

Depression and maternal antidepressant therapy from the perspective of neonatologist

Depression and the use of antidepressants during pregnancy may have a negative influence on fetal development as well as adaptation during the neonatal period. The aim of our study was to elicit the effect of antidepressant use during pregnancy on postnatal adaptation and the incidence of congenital abnormalities. In a cohort of forty two antidepressant using mothers, a higher incidence of prematurity and hyperbilirubinemia was found. Furthermore children had smaller head circumferences ($p < 0.05$), and discontinuation syndrome was diagnosed in 26 % (2 children had seizures), only 52 % were fully breast-fed. 12 % of children had a non-serious congenital abnormality. Further studies are needed to ascertain the long-term developmental and cognitive effects of in utero exposure to antidepressant agents.

Key words: pregnancy, depression, neonate, discontinual syndrom.

Pediatr. praxi 2012; 13(3): 188–192

Úvod

Deprese se řadí mezi civilizační choroby a její incidence je udávána mezi 10–15 % v populaci, výskyt je dvakrát vyšší u žen a stoupá s věkem. Maximum výskytu deprese u žen je udáváno mezi 25.–44. rokem života, tzn. v reprodukčním věku. Vysvětlením vyšší prevalence deprese může být fyziologické kolísání koncentrací pohlavních ženských hormonů, které iniciují depresivní příznaky a svědčí tak o větší genetické a psychické vulnerabilitě žen. Incidence depresí u žen gravidních se však dle některých literárních údajů neliší od žen negravidních (1).

Etiopatogeneze je multifaktoriální. Existuje řada teorií o vzniku depresivní poruchy, z nichž uvádíme jen některé. Katecholaminová hypotéza deprese v současné době částečně ztratila na svém významu. Hlavní předpoklad této hypotézy byl, že při depresi je nedostatek noradrenalinu a serotoninu na neuronálních synapsích v mozku. S tím souvisí i hypersenzitivita postsynaptických katecholaminových receptorů.

Dle nejnovějších teorií souvisí deprese s chronickou stresovou hyperaktivitou endokrinní osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina (HHN), která způsobuje zvýšení plazmatické hladiny glukokortikoidů. Na úrovni genomu dochází ke zvýšení exprese faktoru GREB (glucocorti-

Tabulka 1. Klinické příznaky deprese

- zhoršení schopnosti radovat se
- pokles zájmu
- zhoršení pozornosti, paměti
- pocity viny, méněcennosti
- smutný a pesimistický výhled do budoucna
- myšlenky na sebepoškození, sebevraždu
- ztráta náhledu, úzkost
- poruchy spánku
- porucha příjmu potravy (jiného charakteru než anorexie, bulimie)
- somatické příznaky – změny hmotnosti, palpitace, algický syndrom, vertigo
- únavový syndrom, neklid, hypochondrie

coid response element binding protein). GREB tlumí expresi genu pro mozkový neurotrofický faktor BDNF (brain derived neurotrophic factor). U depresivních pacientek se snižuje neuroplasticita mozkové tkáně, dochází k zániku neuronů a úbytku objemu hippocampu, který nemá dostatečnou schopnost zpětně tlumit osu HHN (2). Nověji se v etiopatogenezi deprese uvažuje i o genetických faktorech. Míra shodného výskytu (konkordance) deprese u monozygotních dvojčat je 43 %, u dizygotních dvojčat jen 18 %. Nezanedbatelnou roli při vzniku deprese hraje i imunitní systém. Celkově je deprese spojena s oslabením imunity, je snížena cytotoxicita přirozených zabíječů (NK buněk) a současně je přítomna imunitní zánětlivá odpověď, která může být způsobena nadprodukcí cytokinů IL-1, IL-2, IL-6 a TNF-alfa (3).

Základní příznaky depresivní poruchy jsou depresivní náladu, inhibice myšlení a psychomotorické aktivity neodpovídající okolnostem. Další příznaky deprese jsou uvedeny v tabulce 1.

Ženy, u kterých je gravidita spojena s depresí, lze rozdělit do 3 skupin: a) ženy, které již mají stanovenou diagnózu a nastavenou terapii a plánovaně otěhotní, b) ženy, které užívají antidepressiva a otěhotní neplánovaně a c) těhotné ženy, které onemocní depresí v průběhu gravidity. Pokud není deprese adekvátně léčena, přináší řadu rizik pro matku i pro plod. Depresivní těhotná žena může mít poruchy příjmu potravy, nedostatek spánku, sklony k užívání návykových látek (drogy, alkohol). Dle literárních studií je neléčená deprese spojena s menší porodní hmotností novorozenců a větším výskytem prematurit (4). Některé studie popisovaly i nižší Apgar

skóre novorozenců (2). Případy, při kterých žena se stanovenou farmakologicky léčenou depresí ukončila okamžitě po početí dítěte terapii, byly dle některých autorů spojeny se signifikantně vyšší recidivou základní choroby (5).

Hlavní skupinou, kterou se deprese léčí v praxi, jsou antidepresiva.

Podávání antidepresiv matce během gravidity a kojení ohrožuje fétus a novorozence následujícími možnými riziky: vznik možné vrozené vývojové vady (teratogenicita), poškození růstu, přímá neonatální toxicita a vznik dlouhodobých následků (tzv. behaviorální teratogenicita – poruchy sociálního a emočního chování, snížené IQ, problémy s učením) (6).

Účinek většiny antidepresivních léků spočívá ve zvýšení nabídky monoaminergních neurotransmiterů na centrálních synapsích (7). V současné době mezi nejčastěji předepisované léky proti depresivním symptomům patří inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI) a serotoninu a noradrenalinu (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors – SNRI). Užívání těchto léků stoupá i mezi ženami v produktivním věku, a tedy i v období gravidity. SSRI a SNRI fungují na principu inhibice zpětného vychytávání neurotransmiterů v presynaptickém úseku neuronu, čímž zvyšují množství serotoninu a event. i noradrenalinu na synapsi. Současně ovlivňují expresi genu pro nervové růstové faktory (BDNF- brain derived neutrophic factor), které mají neuroprotektivní účinek proti atrofii hippocampu (1, 8).

Soubor pacientů a metodika studie

Do prospektivní studie byli zařazeni novorozenci matek, které měly odborným lékařem-psychiatrem stanovenou diagnózu depresivní či úzkostné poruchy, užívaly během celé gravidity antidepresivní léky a porodily živé dítě v období leden 2009 – září 2010 v perinatologickém centru FN Plzeň. Kontrolní skupinu tvořily ženy, které neužívaly antidepresivní léčbu, porodily živé dítě ve sledovaném období a do souboru byly zařazeny pomocí náhodného výběru (5. žena, která porodila následně po matce exponované antidepresivy).

U matek byl zaznamenáván přírůstek hmotnosti během gravidity a přítomnost rizikových faktorů (svobodná matka, kouření, abúzus alkoholu, drog). Hodnocenými parametry u novorozenců byly porodní hmotnost, obvod hlavy, týden gestace, Apgar skóre, pupečnickové pH, přítomnost vrozených vývojových vad, výskyt syndromu dechové tísně (RDS), výskyt perzistující plicní

hypertenze (PPHN) a nález tzv. diskontinuálního syndromu. Porodní hmotnost byla hodnocena podle grafů Kučery a spol., jako hypotrofický novorozenec byl označen novorozenec s hmotností pod 10. percentil pro daný gestační věk a pohlaví. Obvod hlavy byl hodnocen podle grafu dle Lubenco. Apgar skóre bylo hodnoceno po 1., 5. a 10. minutě. Jako nedonošení novorozenci byly označeny děti porozené v týdnu gestace od 24 + 0 až 36 + 6, děti porozené v gestačním týdnu 37 + 0 a vyšším hodnoceny jako donošené. RDS byl definován přítomností dyspnoe, tachypnoe nad 60 dechů, potřebou FiO₂ nad 0,21 a rtg nálezem. Plicní hypertenze byla stanovena echokardiograficky měřením tlakového gradientu v pravé síni. Diskontinuální syndrom byl charakterizován přítomností jednoho či více následujících příznaků: iritabilita, tremor, zvýšený neklid, hyperreflexie, poruchy spánku, excesivní pláč, hypo- nebo hypertonie, křeče, hypotermie, poruchy příjmu stravy, zvracení, průjem, desaturace během krmení, respiratory distress syndrom, hypoglykemie. U dětí s nálezem tonicko-klonických křečí bylo provedeno laboratorní vyšetření séra a mozkomíšního moku k vyloučení možné jiné etiologie a doplněno vyšetření EEG a magnetická rezonance CNS. Získané hodnoty byly hodnoceny pomocí statistického programu STATISTICA 8.

Výsledky studie

Ve sledovaném období porodilo na Gynekologicko-porodnické klinice v Plzni 6 096 žen. Do sledovaného souboru bylo zařazeno 42 matek s depresivní poruchou, které splnily vstupní podmínky, a jejich 42 novorozenců. Demografické údaje obou dvou souborů ukazuje tabulka 2.

Incidence operativních porodů v exponované skupině byla 23,8 % (n=10), v kontrolním souboru bylo k císařskému řezu přistoupeno v 16 případech (38,1 %) Průměrný gestační věk

novorozenců ve vyšetřovaném souboru byl 38 + 5 gestačních týdnů (rozmezí 34 + 5 – 41+ 6), v kontrolním souboru 39 + 6 gestačních týdnů (rozmezí 36 + 5 – 42 + 0). U matek s depresivní poruchou bylo 5 dětí (11,9%) narozeno předčasně. Prematurita v kontrolním souboru činila 7,1 % (n=3), rozdíl nebyl statisticky významný. Průměrná hmotnost dětí ve sledovaném souboru byla 3 247 g, v kontrolním souboru 3 256 g, průměrná délka novorozenců byla shodná v obou souborech – 49 cm. Statisticky významný rozdíl (p < 0,05) byl zjištěn měřením frontookcipitálního obvodu obvodu lbi – u vyšetřovaného souboru byl nalezena průměrná hodnota 33,9 cm, u kontrolního souboru 34,5 cm (dle Kompendia pediatrické auxologie z roku 2005 činí průměrné hodnoty frontookcipitálního obvodu lbi po narození u chlapců 35–36 cm a u dívek 34–35 cm). Hodnocení bezprostřední poporodní adaptace pomocí skóre Apgarové bylo u exponovaných dětí průměrně 8,2–8,9–9, u kontrolních dětí 9,6–9,9–9,9; rozdíl nebyl statisticky významný. Statisticky významná diference nebyla nalezena ani u hodnot pupečnickového pH (exponovaná skupina: průměr 7,30, kontrolní skupina: 7,29, norma nad 7,20). Vrozená vývojová vada (VVV) byla nalezena u 5 dětí (11,9%) depresivních matek a u 2 dětí (4,7 %) z kontrolního souboru. Jednotlivé VVV ukazuje tabulka 3.

Celkem u 11 exponovaných novorozenců (26,2 %) byly nalezeny příznaky diskontinuálního syndromu, které v 9 případech zahrnovaly iritabilitu a hypertonii, z nich u 2 novorozenců se následně mezi 4.–5. dnem života objevily tonicko-klonické křeče. Děti s paroxysmy křečí byly podrobně vyšetřeny, provedená vyšetření (biochemické vyšetření séra a mozkomíšního moku, EEG, sonografické, MR CNS, oční, neurologické) neprokázala jinou etiologii. U 1 dítěte byla přítomna hypotonie a letargie, 1 dítě vykazovalo příznaky RDS. Neurologické příznaky se proje-

Tabulka 2. Demografické údaje

	Vyšetřovaná skupina matek	Kontrolní skupina matek
Počet matek	42	42
Rodinný stav – vdané	30 (71,4 %)	28 (66,6 %)
svobodné	11 (26,2 %)	
rozvedené	1 (2,4 %)	
Prům. hmotnost. přírůstek (kg)	14,8	13,6
Délka léčby deprese (roky)	5,6	–
Nikotinizmus	2 (4,8 %)	4 (9,5 %)
Abúzus alkoholu, drog	0	0
Depresivní stavy	29 (69,0 %)	
Smíšené depresivní stavy s úzkostí	13 (31,0 %)	
Terapie – SSRI	39 (92,9 %)	
NaSSA	3 (7,1 %)	

vily již během prvních 24 hodin života s délkou trvání u většiny dětí 72–96 hodin. Novorozenci z kontrolního souboru nevykazovali žádné neurologické odchylky.

Při hodnocení incidence hyperbilirubinémie bylo zjištěno, že v exponované skupině vyžadovalo fototerapii 16 dětí (38,0 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (7 dětí, 16,6 %). Tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,05$). Rh inkompatibilita se nevy-skytla u žádného novorozence, incidence ABO izoimunizace v obou souborech nebyla statisticky významná. Průměrná délka hospitalizace exponovaných dětí byla 4,5 dne. Souhrnné výsledky ve skupinách novoro-zenců přehledně ukazuje tabulka 4.

Při hodnocení laktace žen bylo zjištěno, že pouze 52,5 % dětí depresivních matek (n=22) bylo kojeno plně, 28,6 % (n=12) dětí bylo kojeno částečně a 19,0 % (n=8) bylo krmeno umělou for-mulí. Ve srovnání s kontrolním souborem se jed-nalo o statisticky významné rozdíly ($p < 0,05$). Přehled výživy novorozenců v jednotlivých souborech zobrazuje tabulka 5.

Diskuze

Depresivní stavy a jejich terapie u těhotných a kojících žen patří mezi důležité aspekty psy-chiatrické i neonatologické péče. Léčba antide-presivy v graviditě je spojena s řadou možných nežádoucích účinků. V současné době můžeme jednotlivé preparáty rozdělit dle potencionální-ho rizika systémem FDA (U.S. Food and Drugs Administration), který je založen na provedených klinických studiích (tabulka 6).

Kongenitální malformace obecně vznikají nejčastěji při expozici léku v 1. trimestru těho-tenství mezi 14. a 35. dnem po početí. Na rozdíl od literárních údajů, popisujících vyšší prevalenci určitých vývojových vad (srdce, břišní stěny) ve spojitosti s daným typem antidepresiv (9), jsme u námi sledovaného souboru žádnou závažnou vrozenou vývojovou vadu nezazna-menali. Velmi často byl teratogenní vliv SSRI prokázán v animálních studiích s paroxetinem (10). V posledních 5 letech byla ve velkých epi-demiologických studiích (USA, Švédsko, Finsko) potvrzena domněnka, že s užíváním paroxetinu v prvním trimestru těhotenství je spojen statis-ticky významný nárůst rizika kardiovaskulárních malformací, např. defektů komorového či síňo-vého septa (10, 11). Mechanismus vzniku vady není znám. Údaje naznačují, že riziko narození dítěte s kardiovaskulární vadou matkám, jež byly vystaveny účinkům paroxetinu, je menší než 2:100, zatímco předpokládané riziko v běžné

Tabulka 3. Vrozené vývojové vady u skupin novorozenců

Novorozenci – exponovaná skupina n – 5 (11,9%)	Novorozenci – kontrolní skupina n – 2 (4,7%)
Polydaktylie (n-1)	Lipodermoid rohovky (n-1)
Pes equinovarus bilat (n-1)	Defekt komorového septa (n-1)
Hypospadie penis (n-1)	
Ovariální cysta (n-2)	

Tabulka 4. Souhrnné výsledky ve skupinách novorozenců

	Novorozenci – exponovaná skupina	Novorozenci – kontrolní skupina
Počet novorozenců (n)	42	42
Prematurita	5 (11,9%)	3 (7,1%)
Porodní hmotnost (g)	3 247	3 256
Porodní délka (cm)	49	49
Obvod hlavy (cm)	33,9	34,5
Operativní porod	10 (23,8%)	16 (38,1%)
Apgar za 1., 5., 10. min (průměr)	8,2-8,9-9	9,6-9,9-9,9
Pupečníkové pH (průměr)	7,3	7,29
VVV	5 (11,9%)	2 (4,7%)
PPHN	0	0
Hyperbilirubinémie	16 (38,0%)	7 (16,6%)
Hospitalizace (průměr dny)	4,5	4,35
Příznaky diskontinuálního syndromu – celkem (n)	11 (26,2%)	–
křeče (n)	2	–
iritabilita		
hypertonie (n)	7	–
hypotonie (n)	1	–
RDS (n)	1	–

Tabulka 5. Přehled výživy u skupin novorozenců

	Novorozenci matek s depresí	Kontrolní soubor	p
plně kojené	22 (52,5%)	33 (78,5%)	$p < 0,005$
částečně kojené	12 (28,6%)	8 (19,4%)	$p < 0,029$
umělá formule	8 (19,0%)	1 (19,0%)	$p < 0,005$

Tabulka 6. Rizika teratogenicity některých psychofarmak (podle U.S. Food and Drug Administration 2007)

Kategorie	Antidepresivum
A kontrolované studie neprokázaly riziko	0
B 1. testy na zvířatech neprokázaly riziko a studie u lidí nebyly provedeny a/nebo 2. testy na zvířatech prokázaly riziko a studie u lidí je nepotvrdily	fluoxetin, setralin, paroxetin, bupropion
C 1. testy na zvířatech prokázaly teratogenní působení, ale nejsou žádné studie u lidí a/nebo 2. nejsou žádné studie ani u zvířat ani u lidí	citalopram, fluvoxamin, mirtazapin, venlafaxin, trazodon, nefazodon
D prokazatelné riziko pro plod, ale za určitých okolností (ohrožení života) je použití přijatelné	imipramin, amytriptylin

populaci činí přibližně 1:100 (12). I když některé další studie tento předpoklad nepotvrdily, v roce 2006 zařadil farmaceutický výrobce po diskuzi s regulačními úřady EU včetně Státního ústavu pro kontrolu léčiv v České republice tuto infor-maci do Souhrnu údajů o přípravku (SPC) pro lék Seroxat (paroxetin hydrochlorid). Na základě

těchto údajů American College of Obstetrics and Gynecology doporučuje provádět rutinně echo-kardiografické vyšetření plodů exponovaných paroxetinu. Je důležité, že provedené studie však nenašly žádný důkaz pro nárůst celkového rizika jiných větších malformací po expozici lékům typu SSRI včetně paroxetinu (13, 14).

Při hodnocení účinku antidepresiv nelze opomenout přidružené faktory jako závažnost mateřské deprese, špatná compliance prenatální péče, přidružená psychiatrická onemocnění, expozici nikotinu, alkoholu, drogám a vliv porodních komplikací. Tyto faktory se spolupodílí na nárůstu předčasných porodů u depresivních žen. Incidence prematurit v našem vyšetřovaném souboru byla zvýšená (12%) ve srovnání s incidencí nedonošených dětí v obecné populaci v České republice (8%) i v evropském měřítku (5,8–6%). Rodinný stav je považován za další rizikový faktor pro depresi. Nemoc je častější u jedinců, kteří nemají rovnocenného partnera, ale i u vdaných žen, kterých bylo v našem souboru 71,4%. Všechny depresivní ženy však měly adekvátní prenatální gynekologickou péči a byly pravidelně sledovány i ošetřujícím psychiatrem.

Vyhodnocením antropometrických parametrů novorozenců byla zjištěna statisticky signifikantní redukce frontoparietálního obvodu lbi. Menší obvod lbi by mohl souviset s nepříznivým vlivem antidepresivní terapie matek. Jak je známo z animálních modelů, SSRI a tricyklická antidepresiva mají potentní apoptotický účinek na některé buněčné linie (neurony, gliové buňky) a mohou negativně působit na thalamokortikální vývoj (15). Pokusy se zvířaty dokázaly, že tyto změny byly provázeny rychlým vzestupem apoptotických markerů (cytochromu c z mitochondrií, kaspázy 3, MAPK genů- p-c-Jun) (16).

U 26% našich pacientů jsme zaznamenali příznaky neonatálního abstinčního syndromu, především neurologického charakteru: zvýšený svalový tonus, dráždivost, třes, křeče. Mezi další příznaky neonatální toxicity antidepresiv patří zvracení, průjem, tachykardie, hypoglykemie, problémy s krmením, termolabilita, apnoe, které však v našem souboru novorozenců nebyly vyjádřeny. Doba trvání symptomů byla omezena, nejčastěji se vyskytovala mezi 24.–48. hodinou života, intenzita příznaků poté ustupovala. Výjimkou byly projevy tonicko-klonických křečí u 2 dětí, které se objevily ve stáří 4 dnů a odezněly po podání antikonvulzivní medikace fenobarbitalem. Léčebná opatření v ostatních případech byla symptomatická a zahrnovala jemné zacházení, péči v klidu a šeru, časté krmení, hyperkalorickou stravu.

Neurologické příznaky se nejčastěji vyskytly s SSRI, což je ve shodě s literárními údaji, které udávají paroxetin, sertraline a fluoxetin (17, 18). Nežádoucí účinky antidepresiv souvisí s variabilitou seroninového transportního genu (SLC6A4), různou délkou poločasu léků, přítomností ak-

Tabulka 7. Nežádoucí účinky léků používaných v léčbě deprese na kojené děti (sestaveno dle NeoFax®)

Lék	Skupina	Nežádoucí účinky (NÚ)
Sertralin Doxepin Citalopram	SSRI	diskontinuální sy útlum dechového centra somnia, nezájem o kojení, úbytek hmotnosti
Fluoxetine		vodnaté stolice, zvracení, narušení spánku, křik nepopsány
Paroxetine Escitalopram		možná perzistující plicní hypertenze
Venlafaxin Mirtazapin	SNRI	neznámo, zda vylučovány do mléka
Fenothiaziny	Antipsychotika	ospalost, letargie
Clozapin Olanzapin Quetiapin Aripiprazol	Antipsychotika 2. generace	extrapyramidové jevy abnormální pohyby obtíže při sání, apatie ospalost a cholestatický ikterus
Diazepam Lorazepam, Oxazepam	Benzodiazepiny	sedace, diskontinuální sy poruchy krmení
Lamotrigin Karbamazepin Valproát	Antiepileptika	spavost vzácně alterace hepatálních funkcí

tivních metabolitů a s možnými interakcemi s ostatními léky (např. clonazepamem) (19).

Paroxetin má silný inhibiční potenciál pro zpětné vychytávání serotoninu, má krátký poločas, největší antimuskarinovou aktivitu ze všech SSRI, biologicky se podobá tricyklickým antidepresivům, a proto je často spojován s neonatálním diskontinuálním syndromem. Zajímavá je však skutečnost, že v klinických studiích se příznaky tohoto syndromu objevují někdy častěji u dětí matek, které užívaly SSRI jen na začátku gravidity (20). Proto pouhý pokles hladiny SSRI není pravděpodobně vysvětlením potíží u novorozenců. Je nutno upozornit na někdy opomíjený fakt, že samotná deprese může negativně ovlivnit vývoj fétu v důsledku elevace stresových hormonů u plodu a způsobit následné somatické a neurobehaviorální odchylky (menší obvod hlavy, hypotonický syndrom, motorické dysfunkce). Neléčená deprese nepříznivě působí na chování matky a schopnost pečovat o novorozence. Ve vybraném období jsme však neměli možnost tuto skupinu žen sledovat, neboť všechny rodičky s depresivními poruchami měly zahájenou farmakologickou terapii, provázenou remisí onemocnění.

I když všechny sledované ženy užívaly SSRI v 3. trimestru, u žádného ze sledovaných novorozenců nebyly zaznamenány známky plicní hypertenze (PPHN). Žádný z našich pacientů nepotřeboval umělou plicní ventilaci. Pozitivní korelace mezi užíváním SSRI a výskytem PPHN po 20. týdnu gestace byla popsána v multicentrické studii z USA (19). Při kumulaci SSRI v plicích se uplatňují vazokonstrikční účinky

serotoninu, zvyšujícího plicní vaskulární rezistenci. Mitogenní efekt serotoninu na buňky hladkého svalstva v plicích má za následek jejich proliferaci, typickou pro PPHN. Uvažuje se i o inhibičním efektu SSRI na syntézu kyslíčnicku dusnatého, který reguluje cévní tonus. Užívání SNRI je méně časté, v literatuře nebyl udán teratogenní efekt venlafaxinu a duloxetine, i když neonatální diskontinuální syndrom byl u těchto léků popsán v jednotlivých kazuistikách (20, 21).

Při hodnocení laktace žen bylo zjištěno, že pouze 52,4% dětí depresivních matek bylo výlučně kojeno. Uvážíme-li, že procento výlučně kojených dětí v FN Plzeň přesahuje 90%, je množství plně kojených dětí matek s depresivní poruchou významně sníženo.

Je známo, že antidepresivní léky přecházejí do mateřského mléka v minimálních koncentracích. Nejvyšší riziko pro kojence představuje expozice antidepresivem do 10. týdne věku (22). Poměry koncentrace léků v mateřském mléce a v plazmě dítěte (poměr M/P) se pohybuje od 0,5 až k 1,9 pro tricyklická antidepresiva, u SSRI je poměr M/P od 0,09 do 2,3 (23). Protože detekce antidepresivních látek patří mezi vysoce specializované metody, je v praxi prováděno hodnocení negativních účinků antidepresiv dle klinického stavu dítěte.

U dvou našich pacientů se opakovaně objevily tonicko-klonické křeče při kojení (expozice fluvoxaminem, escitalopramem), proto byla laktace na naše doporučení zastavena. Tento postup je v souladu se současnými doporučeními psychiatrů, kteří by měli při volbě antidepresiva

u gravidních či kojících žen upřednostňovat lék s nízkým rizikem teratogenity, zařazený do nízké kategorie rizika dle U.S. FDA, s nízkým počtem metabolitů, krátkým poločasem vylučování, nízkým počtem nežádoucích účinků a dobře dokumentovanou bezpečností užití (1).

V současné době je v léčbě antidepressiv doporčována monoterapie, léčivo by mělo být podáno před nejdelší spánkovou periodou kojených dětí (tedy večer nakojit a pak užít léky) (8). Poněvadž však jednotlivé preparáty mají rozdílnou dobu nástupu nejvyšší koncentrace (např. SSRI 8 hodin po podání), nelze přestávkami v kojení jednoznačně minimalizovat efekt léku na dítě. Pokud je novorozenec léčen dalšími farmaky, která interferují s psychofarmaky (antibiotika, ibuprofen), vzniká zvýšené riziko nežádoucích účinků. V období kojení je nutno sledovat výskyt nežádoucích vedlejších účinků na dítě a v případě nálezu dráždivosti, špatného pití či poruch spánku je nutno kojení omezit. Zvýšený důraz je kladen na sledování možných vedlejších účinků antidepressivní medikace matek u nezralých dětí. V případě, že novorozenec trpí neurologickým onemocněním, onemocněním jater, ledvin či srdce, neměl by být exponován antidepressivem. Nežádoucí účinky antidepressivní terapie na kojené děti ukazuje tabulka 7.

Závěr

Důležitým aspektem zůstává vliv vlastní depresivní poruchy matky a antidepressivní léčby na dlouhodobý vývoj dítěte. Současné dostupné údaje z prací, které hodnotily IQ, vývoj řeči a chování, stupeň aktivity, reakce a náladu exponovaných dětí v předškolním věku oproti neexponovaným vrstevníkům, nezjistily podstatné rozdíly mezi oběma skupinami (24, 25). Bylo však prokázáno, že děti matek s vysokou aktivitou depresivní či úzkostné poruchy mají vyšší stupeň internalizace chování (- chování, které zůstává zachováno i bez vnějšího tlaku). Je známo, že proces internalizace má úzkou souvislost s vývojem psychické odolnosti dí-

těte (26). Depresivní onemocnění matek a antidepressivní terapie tedy představuje rizikový faktor pro další vývoj dětí a zasluhuje pečlivé sledování jejich psychomotorického vývoje.

Literatura

1. Strunzová V. Terapie deprese, úzkostných poruch a nespavosti v graviditě a laktaci. *Psychiatria pre prax* 2005; 1: 27–32.
2. Cantor Sackett J, Weller RA, Weller EB. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and possible neonatal complications. *Curr Psychiatry Rep.* 2009; 11(3): 253–257.
3. Belik J. Fetal and Neonatal Effects of Maternal Drug Treatment for Depression Seminars in Perinatology, 2008; 5: 350–354.
4. Lubchenko LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37: 403–408.
5. Hendrick V, Smith LM, Suri R, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 188(3): 812–815.
6. Wogelius P, Norgaard M, Muff Munk E, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of adverse pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005; 14: S143.
7. Kulina NA, Pastuszak A, Sage S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors – A prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609–610.
8. Seifertová D, Mohr M, Strunzová V. Léčba psychofarmaky v těhotenství a laktaci. *Psychiatr. prax*; 2007; 3: 118–124.
9. Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356(26): 2675–2683.
10. Gentile S, Bellantuono C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of fetal major malformations: focus on paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(3): 414–422.
11. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S, et al. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and risk for birth defects [abstract]. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 2005; 731: 291.
12. Unfred CL, Chambers CD, Felix R, et al. Outcomes among pregnant women taking paroxetine (Paxil) [abstract], Organization of Teratology Information Services, 14th Annual Meeting Program, 2001.
13. Honein MA, Paulozzi LJ, Cragan JD, et al. Evaluation of selected characteristics of pregnancy drug registry. *Teratology* 1999; 60: 356–364.
14. Kallen B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 221–222.
15. Levkovitz Y, Gil-Ad I, Zeldich E, Dayag M. Differential induction of apoptosis by antidepressants in glioma and neuro-

blastoma cell lines. Evidence for p-c-Jun, cytochrome c, and caspase-3 involvement. *J Mol Neurosci.* 2005; 27(1): 29–42.

16. Xu Y, Sari Y, Zhou FC. Selective serotonin reuptake inhibitor disrupts organization of thalamocortical somatosensory barrels during. *Developmental Brain Research*, 2004, 21; 150(2): 151–161.

17. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010–1015.

18. Klinger G, Merlob P. Selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008; 45(2): 107–113.

19. Lattimore KA, SM, Kaciroti N, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol* 2005; 25: 595–604.

20. Ferreira, E, Carceller, AM, Agogue, C, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007; 119: 52.

21. Eyal, R, Yaeger, D. Poor neonatal adaptation after in utero exposure to duloxetine. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 651.

22. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breastfeeding: serum concentrations and side effects in the infant. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 164–165.

23. Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005; 25(1): 59–73.

24. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336: 258–262.

25. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1889–1895.

26. Misri S, Reebye P, Kendrick K, et al. Internalizing behaviors in 4-year-old children exposed in utero to psychotropic medications. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(6): 1026–1032.

Článek doručen redakci: 3. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2012

MUDr. Alice Mocková

Neonatologické oddělení FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
mockova@fnplzen.cz

