

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u kobiet w ciąży: aktualizacja

Donald S. Robinson

Streszczenie

Okres rozrodzony u kobiet nakłada się na czas podatności na zachorowanie na depresję. Większe rozpowszechnienie zaburzeń nastroju u kobiet i możliwość zastosowania leczenia przeciwdepresyjnego w okresie poczęcia i w ciąży wywołuje obawy związane z potencjalnymi działaniami niepożądanymi leków na płód i przebieg ciąży. W poprzednich artykułach¹ na ten temat podkreślano, że wybór optymalnego leczenia zaburzeń depresyjnych u ciężarnych jest trudnym wyzwaniem dla lekarzy z uwagi na brak dokładnych badań klinicznych w tym zakresie.

Jeszcze do niedawna dysponowano ograniczoną liczbą danych umożliwiających stworzenie algorytmu leczenia depresji u ciężarnych. Wytoczne na temat leczenia depresji u kobiet w ciąży formułowano na podstawie przesiewowych testów toksykologicznych oceniających teratogenność i mutagenność leków w badaniach na modelach zwierzęcych. Wiedza kliniczna w zakresie stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) u ciężarnych dotyczy przeważnie fluoksetyny, a publikacje na ten temat ograniczają się do wyników 12 badań,² w których zbadano w sumie 2600 kobiet w ciąży i 4000 noworodków urodzonych z ciąż, w trakcie których matki przyjmowały leki z grupy SSRI. Ostatnio opublikowano kilka poprawnych metodologicznie prac, przeprowadzonych z wykorzystaniem obserwacyjnych baz danych, co zwiększyło zasób wiedzy na temat leczenia depresji u ciężarnych.

Oznaczenie ryzyka stosowania leków przeciwdepresyjnych w ciąży

Ze względu na konieczność stworzenia lepszego systemu oznakowania leków stosowanych przez ciężarne dziesięć lat temu FDA (Food and Drug Administration) opublikowała system klasyfikacyjny do oceny ryzyka stosowania leku podczas ciąży. Brak odpowiednich badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych spowodował, że przy tworzeniu klasyfikacji FDA wykorzystano wyniki badań na zwierzętach. W badaniach oceniających szkodliwość stosowania leku oceniano nastę-

pujące parametry: toksyczność leku dla matki i zarodka, występowanie wad rozwojowych u płodu, umieralność noworodków, opóźnienie wzrostu i rozwoju potomstwa oraz upóźnienie jego funkcjonowania. W systemie klasyfikacyjnym FDA dawki toksyczne dla zwierząt przeliczane są na dawki terapeutyczne leku stosowane u ludzi z uwzględnieniem przy tym masy ciała. Na tej podstawie utworzono podział na następujące kategorie: A, B, C, D i X, przy czym stosowanie leku kategorii A oznacza najmniejsze, a leku kategorii X największe ryzyko.

Działanie teratogenne leków z grupy SSRI

Szacuje się, że około 3% ciężarnych stosuje leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI w okresie bezpośrednio poprzedzającym zajście w ciążę lub na jej początku.³ Wyniki badania klinicznego firmy GlaxoSmithKline (GSK) wykazały podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych u noworodka, jeśli jego matka podczas ciąży przyjmowała paroksetynę w okresie organogenezy. Na 527 ciąż, w których w pierwszym trymestrze ciężarne przyjmowały paroksetynę, u 23 noworodków stwierdzono poważne wady rozwojowe. Większość z tych wad dotyczyła układu krążenia, był to głównie ubytek przegrody międzykomorowej. W porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych skorygowany iloraz szans (odds ratio, OR) wystąpienia wady wrodzonej u noworodka po stosowaniu paroksetyny przez matkę w pierwszym trymestrze ciąży wynosi 2,2

(95% przedział ufności [PU] 1,3-3,6). Dlatego FDA i instytucje odpowiedzialne za politykę zdrowotną w Kanadzie wydały stosowne ostrzeżenia, w których cytowano powyższe wnioski i wyniki innego, anonimowego badania. FDA zmieniło kategorię dotyczącą stosowania paroksetyny podczas ciąży z C (badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane dla płodu lub nie wykonano odpowiednich badań kontrolowanych z udziałem ludzi) na D (badania u ciężarnych wykazały ryzyko dla płodu). Zarówno FDA, jak i Canadian Medical Association podkreśliły, że bezwzględna wartość ryzyka wystąpienia wady serca u płodu na skutek stosowania paroksetyny przez ciężarną jest nadal mała (wynosi w przybliżeniu 2% w porównaniu do 1% w przypadku ciąż, w których matki nie stosowały tego leku) i ostrzega przed nagłym przerwaniem leczenia przeciwdepresyjnego bez właściwego zastanowienia.

Po GSK³ przeprowadzono kolejne badania, które oceniały potencjalną teratogenność związaną ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI w pierwszym trymestrze ciąży. W jednym z badań retrospektywnych⁴ przeprowadzonych w Szwecji wzięło udział ponad 6000 kobiet, które na początku ciąży były leczone selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Badanie potwierdziło, że paroksetyna zwiększa ryzyko wystąpienia wad serca (OR 1,6; 95% PU 1,05-2,5) u płodu. Natomiast w przypadku przyjmowania przez matki innych leków z tej grupy nie stwierdzono wzrostu liczby wad rozwojowych u dzieci. Badana grupa różniła się od kobiet niestosujących leków przeciw-

Dr Robinson jest konsultantem Worldwide Drug Development, Burlington, Vermont.

Dr Robinson współpracował jako konsultant z firmami Johnson and Johnson, PgxHealth i Takeda.

depresyjnych, ponieważ kobiety przyjmujące SSRI były starsze, o większej masie ciała, częściej paliły tytoń lub używały substancji psychoaktywnych. W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie powiązano dane na temat stosowania leków z rozpoznaniem u pacjentów wypisywanych ze szpitala. Podobnie wykazano korelację między ekspozycją na paroksetynę w czasie ciąży a występowaniem poważnych wad serca u dzieci, ale tylko jeśli stosowano dawki tego leku większe niż 25 mg dziennie (skorygowany OR 3,1; 95% PU 1,1-9,4).⁵ Natomiast w badaniu rejestrów w Danii⁶ nie wykazano związku między stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny a wadami wrodzonymi. W tym badaniu oceniano SSRI jako grupę, nie badano natomiast wpływu stosowania poszczególnych leków.

Dwa duże epidemiologiczne badania kliniczno-kontrolne przeprowadzone z wykorzystaniem obszernych baz danych oceniały działanie teratogenne selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. W pierwszym badaniu⁷ wykazano zwiększoną częstość występowania u płodów: kraniostenozę, przepukliny pierścienia pępkowego i bezmózgowia. Wady te wiązały się ze stosowaniem u ciężarnych leków z grupy SSRI, przy czym największe ryzyko łączyło się ze stosowaniem paroksetyny. W drugim badaniu⁸ nie wykazano w sumie żadnego związku między leczeniem selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny a częstszym występowaniem wyżej wymienionych wad u płodu. Żadne z badań nie potwierdziło wcześniejszych doniesień na temat związku między stosowaniem SSRI, a występowaniem ubytku przegrody międzykomorowej u płodu. Za to w jednym z badań⁸ wykryto wyraźny związek między przyjmowaniem selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (jako całej grupy leków) przez ciężarne a powstawaniem zmian w drodze odpływu prawej komory serca u płodu. Obydwa badania wykazały umiarkowany, ale istotny związek między leczeniem paroksetyną a występowaniem zmian w drodze odpływu prawej komory serca u płodu, chociaż częstość występowania takich wad wrodzonych była mała. Aktualne dane epidemiologiczne sugerują raczej to, że ani SSRI jako grupa leków przeciwdepresyjnych, ani paroksetyna nie są poważnie teratogenne.³

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny a zaburzenia u noworodków

We wcześniejszych, przeprowadzonych w ostatniej dekadzie badaniach wykazano, że stosowanie SSRI podczas ciąży wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia przedwcze-

snego porodu, mniejszej urodzeniowej masy ciała oraz zaburzeń neurologicznych i zaburzeń zachowania u noworodka. W innych pracach na ten temat donoszono o częstszym występowaniu u noworodków zaburzeń oddychania, hipoglikemii i nadpobudliwości.

W celu dokładnego oszacowania potencjalnego ryzyka stosowania SSRI poddano analizie dane zdrowotne populacji British Columbia obejmujące ponad 200 000 żywych urodzeń w latach 1997-2002.⁹ Badanie wykazało, że u 14% ciężarnych rozpoznano depresję, a najczęściej stosowanymi lekami z grupy SSRI były sertralina, paroksetyna i fluoksetyna. W analizowanym czasie, wskaźnik narażenia w okresie prenatalnym na SSRI wzrósł z 2,3 do 5,0%. Noworodki urodzone przez kobiety, które przyjmowały selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, cechowały się mniejszą urodzeniową masą ciała i krótszym wiekiem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych przez matki chore na depresję nieleczone w czasie ciąży. W obydwu badanych grupach oceniane parametry urodzeniowe noworodków były niższe niż u dzieci urodzonych przez kobiety niechorujące na depresję. U noworodków, które w życiu płodowym były narażone na działanie SSRI, częściej występowały zaburzenia oddychania po urodzeniu i problemy z karmieniem. Natomiast u dzieci urodzonych przez matki chorujące na depresję w czasie ciąży, ale nieleczone zanotowano jedynie częstsze występowanie zaburzeń związanych z karmieniem.

Wiele różnych czynników może wpływać na stan zdrowia noworodka. Począwszy od zapłodnienia aż do niemowlęctwa, na rozwój płodu i noworodka ma wpływ nastrój matki. Odbywa się to na drodze złożonych oddziaływań biologicznych, genetycznych i środowiskowych. Stres matczyny może zaburzać czynności popędowe i rozwój układu nerwowego u dziecka. To z kolei może przyczynić się do niższej masy urodzeniowej noworodka i wyższego odsetka porodów przedwczesnych, prawdopodobnie z powodu zwiększonego stężenia hormonów nadnerczowych u matki. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny łatwo przenikają przez barierę łożyskową. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach i z udziałem ludzi, w których poszukiwano powiązań między serotoniną a przewlekłym stresem fizjologicznym w czasie ciąży, wykazano obecność przetrwałej dysfunkcji układu monoaminergicznego u noworodka i jej wpływ na zachowanie się potomstwa. W badaniach na zwierzętach wykazano, że stosowanie fluoksetyny w okresie prenatalnym powoduje zmniejszony przepływ krwi macicznej, niską masę urodzeniową, przejściowe niedotlenienie płodu i zaburzenia snu. Uważa się, że zmiany stężenia serotoniny w czasie kluczo-

wych okresów rozwoju płodu mogą wpływać na dojrzewanie układu oddechowego płodu i nieprawidłowe przystosowanie się do warunków środowiska zewnątrzmacicznego, co z kolei predysponuje do występowania zaburzeń oddychania u noworodka.

Wpływ stosowania leków z grupy SSRI na przebieg ciąży

W niedawno opublikowanym badaniu¹⁰ poddano analizie dane kobiet, które urodziły zdrowe dziecko i u których ciśnienie tętnicze przed zajściem w ciążę było prawidłowe. Badania przeprowadzone przez Harvard School of Public Health było częścią dużego wielośrodkowego programu obserwacyjnego wad wrodzonych i narażenia na czynniki środowiskowe. Nadciśnienie tętnicze występowało u 9,0% z 5532 kobiet niestosujących leków przeciwdepresyjnych w czasie ciąży i u 19,1% z 199 ciężarnych leczonych SSRI. Po porodzie badacze przeprowadzili z każdą matką wywiad na temat nawyków zdrowotnych, wyniku ciąży, stosowania leków, stanu zdrowia i powikłań. Uzyskane informacje skorelowano z danymi demograficznymi, liczbą ciąż, ciążami mnogimi, leczeniem niepłodności, cukrzycą, masą ciała przed zajściem w ciążę i ekspozycją na niebezpieczne substancje. W tym badaniu wykazano, że przyjmowanie leków z grupy SSRI przez ciężarne wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego u ciężarnej, a w szczególności stanu przedzrzucawkowego. Ryzyko wystąpienia stanu przedzrzucawkowego było większe u kobiet, które były leczone SSRI również po pierwszym trymestrze ciąży (15%), w porównaniu do ciężarnych nieleczonych (2,4%) lub tych, które przerwały leczenie SSRI (3,7%). Uzyskane wyniki mogą więc świadczyć o skutkach stosowania leków z grupy SSRI lub o wpływie samych zaburzeń nastroju. Jest też prawdopodobne, że ograniczenia metodologiczne badania mogły spowodować powstanie fałszywych wniosków lub też połączenie wszystkich wymienionych czynników przyniosło taki właśnie wynik. W celu ustalenia przyczyn nadciśnienia tętniczego u ciężarnych i jego związku z leczeniem SSRI konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

W stanie przedzrzucawkowym dochodzi do nieprawidłowej implantacji łożyska.¹¹ Nie wiadomo jednak, w jaki sposób nadmiar serotoniny może zaburzać wrastanie trofoblastu w ścianę macicy (jest to cecha charakterystyczna zmian patofizjologicznych w stanie przedzrzucawkowym). Uwalnianie serotoniny (5-HT) może promować powstawanie mikrozakrzepów w sieci naczyniowej łączącej łożysko z macicą. Wiązanie serotoniny z receptorami 5-HT₂ może powodować ogólnoustrojowy skurcz naczyń i zwięźlenie światła

naczyń między płodem a łożyskiem, co przyczynia się do powstania nadciśnienia tętniczego u matki lub upośledza krążenie w łożysku. Wiadomo, że leki z grupy SSRI hamują syntezę tlenu azotu, który jest neuroprzekaznikiem rozszerzającym naczynia i odpowiadającym za ich reaktywność i napięcie zarówno w środowisku wewnątrzmacicznym, jak i po urodzeniu.¹⁰ Wiadomo, że inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) mogą zwiększać ciśnienie rozkurczone przede wszystkim z powodu nasilenia przekazywania noradrenergicznego. Działanie to częściowo może być przypisane wpływowi serotoniny. W badaniu przeprowadzonym na Harvardzie¹⁰ uczestniczyło jednak zbyt mało kobiet przyjmujących SNRI, aby można było ocenić wpływ tej grupy leków przeciwdepresyjnych na wynik ciąży.

Badacze¹⁰ podkreślają, że lekarze nie powinni przerywać stosowania SSRI u chorych, które planują zajście w ciążę, dopóki nie uznają wspólnie z pacjentką, że ryzyko pogorszenia stanu psychicznego jest minimalne lub wtedy gdy przerwanie leczenia domaga się pacjentka. Jeśli u ciężarnej leczonej SSRI ujawni się nadciśnienie tętnicze lub stan przedzrzucawkowy, to jest mało prawdopodobne, że zakończenie podawania SSRI przywróci prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego. Stan przedzrzucawkowy jest prawdopodobnie wywołany przez zmiany patologiczne, które powstały już we wczesnej ciąży. A zatem jest mało prawdopodobne, że przerwanie leczenia przeciwdepresyjnego odwróci ten proces. Do ustalenia optymalnej strategii postępowania przy leczeniu ciężarnych potrzebne są dalsze badania w tym zakresie.

Leczenie selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny a zdrowie dziecka

Czy dużą depresję (major depressive disorder, MDD) u ciężarnych należy leczyć farmakologicznie czy nie? Jest to kluczowe pytanie, ponieważ choroba ma wpływ zarówno na zdrowie kobiety, jak i na zdrowie oraz rozwój jej dziecka.¹² Tak samo jak nieleczona depresja, tak i stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny u ciężarnej mają wpływ na stan noworodka. Niedawno przeprowadzono prospektywne wielośrodkowe badanie obserwacyjne,¹³ w którym oceniano wpływ stosowania leków przeciwdepresyjnych na wynik ciąży. Kobiety biorące udział w badaniu podzielono na trzy grupy: ciężarne bez objawów depresji ($n=131$), kobiety przyjmujące stale lub

przez pewien okres ciąży leki z grupy SSRI ($n=71$) i ciężarne z depresją, które nie stosowały leków przeciwdepresyjnych ($n=36$). Badacze wzięli pod uwagę następujące zmienne, które mogły wpłynąć na wyniki badania: palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu i stosowanie innych leków przez ciężarne. Analizowano następujące parametry: przyrost masy ciała ciężarnej, czas trwania ciąży, wagę urodzeniową dziecka, nieprawidłowości budowy ciała noworodka i stan zdrowia dziecka po urodzeniu. Dzieci matek, które przez całą ciążę przyjmowały stale SSRI lub wcale nie leczyły depresji, częściej rozdziły się przedwcześnie (wskaźnik $>20\%$) w porównaniu do noworodków matek, które nie chorowały na depresję lub stosowały SSRI tylko przez pewien okres ciąży (4 i 9%).

Badania zgodnie wykazują, że duża depresja u ciężarnej może zaburzać rozwój poznawczy i emocjonalny jej dziecka. Choroba sprzyja występowaniu zaburzeń snu w okresie niemowlęcym, zaburza czynność układu neuroendokrynnego i zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych w późniejszym okresie życia.¹² Ponadto przebytej depresji podczas ciąży jest czynnikiem ryzyka wystąpienia depresji poporodowej w okresie połogu, co może w konsekwencji wpłynąć ujemnie na zdrowie dziecka. Ryzyko wiążące się z nieleczeniem depresji matki należy porównać z ryzykiem ujawnienia się potencjalnych działań niepożądanych długotrwałej terapii farmakologicznej. W jednym z badań¹⁴ przez 71 miesięcy obserwowano dzieci, których matki podczas całej ciąży przyjmowały trójpiersścieniowe leki przeciwdepresyjne lub fluoksetynę. Okazało się, że nie ma żadnych dowodów na ujemny wpływ leków na iloraz inteligencji, rozwój mowy czy zachowanie dziecka. Po dyskusji większość ekspertów uważa, że ryzyko wynikające z nieleczenia dużej depresji przewyższa potencjalne ryzyko negatywnego wpływu leków z grupy SSRI na wynik ciąży.

Podsumowanie

Za wyjątkiem paroksetyny stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w czasie ciąży wiąże się z minimalnym ryzykiem wpływu teratogennego na płód. Nadciśnienie i stan przedzrzucawkowy są to najczęstsze powikłania stałego leczenia SSRI kobiet w ciąży. Nie jest jednoznaczne, czy jest to skutek leczenia przeciwdepresyjnego, czy zaburzenia te powstają z powodu samej depresji. Do wyjaśnienia tego zagadnienia konieczne są dalsze badania. Niska masa urodzeniowa noworodków i porody przedwczesne wiążą się z podawaniem

SSRI w trakcie ciąży. U noworodków matek, które podczas ciąży były leczone SSRI, najczęściej występują zaburzenia oddychania i problemy z karmieniem. Natomiast u dzieci matek, które w czasie ciąży chorowały na depresję i nie były poddawane terapii lekami przeciwdepresyjnymi, najczęściej obserwowano trudności w karmieniu. Na podstawie obszernych badań wydaje się, że ryzyko wynikające z nieleczenia dużej depresji przewyższa potencjalne ryzyko negatywnego wpływu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny na przebieg ciąży i zdrowie dziecka po urodzeniu.

Piśmiennictwo

- Robinson, DS. Psychotropic drugs and pregnancy: guidance for antidepressants. *Primary Psychiatry*. 2005; 12 (6): 22-23.
- Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 25 (1): 59-73.
- Greene MF. Teratogenicity of SSRIs – serious concern or much ado about little? *N Engl J Med*. 2007; 356 (26): 2732-2733.
- Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79 (4): 301-308.
- Berard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-Andre M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007; 80 (1): 18-27.
- Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, et al. Maternal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology*. 2006; 17 (6): 701-704.
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007; 356 (26): 2684-2692.
- 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.
- Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (8): 898-906.
- Toh S, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Chambers CD, Hernandez-Diaz S. Selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of gestational hypertension. *Am J Psychiatry*. 2009; 166 (3): 320-328.
- Yonkers KA. Parsing risk for the use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(3):268-270.
- Parry BL. Assessing risk and benefit: to treat or not to treat major depression during pregnancy with antidepressant medication. *Am J Psychiatry*. 2009; 166 (5): 512-514.
- Wisner KL, Sit DKY, Hanusa BH, et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry*. 2009; 166 (5): 557-566.
- Numman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life. *Am J Psychiatry*. 2002; 159 (11): 1889-1895.

Komentarz



**Dr hab. n. med.
Łukasz Świącicki**

Często można się spotkać z obiegową opinią, że ciąża jest okresem szczególnej ochrony, podczas którego wystąpienie depresji jest niezwykle mało prawdopodobne. Niestety ani wyniki badań epidemiologicznych, ani codzienne doświadczenia kliniczne nie potwierdzają prawdziwości tego optymistycznego poglądu. W rzeczywistości występowanie depresji podczas ciąży nie należy do rzadkości. Dotyczy to oczywiście w znacznym stopniu kobiet, u których w przeszłości rozpoznawano już chorobę afektywną, choć u wielu choroba afektywna ujawnia się właśnie w ciąży lub bezpośrednio po porodzie. Istotny jest w związku z tym problem poruszany w artykule – jak powinno się leczyć depresję u ciężarnych? Bezpieczeństwo stosowania różnego rodzaju leków ocenia się na ogół w szczegółowo zaplanowanych badaniach kontrolowanych. U kobiet w ciąży przeprowadzenie tego typu badań nie jest jednak możliwe ze względów etycznych. Mamy więc do czynienia z pewnego rodzaju paradoksem – jednej strony mamy populację pacjentek szczególnej troski, o które musimy bardzo dbać, z drugiej strony nie możemy i nigdy nie będziemy mogli zdobyć pewnych informacji o tym, jak mianowicie mamy te pacjentki leczyć. W tej sytuacji wielu lekarzy próbuje po prostu przyjąć pozycję wyczekującą – nie wie-

my, co jest bezpieczne, więc nie możemy podawać niczego. Nie jest to jednak dobre rozwiązanie, choć pozornie logiczne. Problem polega na tym, że również depresja nie jest w żadnym wypadku obojętna dla zdrowia nienarodzonego dziecka. Jak słusznie zwraca uwagę Robison, nie ma zbyt wielu badań, które pozwoliłyby na szczegółową ocenę wpływu depresji (nieleczonej) na stan noworodków co więcej, także przeprowadzenie takich badań jest mało prawdopodobne ze względów etycznych. Mimo to można sobie stosunkowo łatwo wyobrazić, jak może działać depresja na ciążę. Osoby w depresji bardzo często są niedożywione, nie piją wystarczającej ilości płynów, nie prowadzą higienicznego trybu życia, nie chodzą na spacer, nie przyjmują regularnie leków itp. Sam te behawioralne problemy są zupełnie wystarczające, aby można było uznać, że depresja nie może być obojętna dla zdrowia nienarodzonych dzieci. A przecież niewątpliwie wchodzi tu w grę także inne czynniki, jak choćby podwyższone stężenie kortykosteroidów czy też części cytokin prozapalnych. W związku z tym bardzo często leczenie depresji jest koniecznością. Wobec braku planowanych badań prospektywnych można się opierać jedynie na obserwacjach retrospektywnych. Podstawowym minusem takich obserwacji jest występowanie zjawiska polegającego na tym, że im dłużej jest na rynku dany lek, tym więcej mamy danych o jego możliwych działaniach niekorzystnych, czyli (czytając wstecz) – im nowszy lek, tym może się wydawać bezpieczniejszy. Wydaje się, że właśnie taka sytuacja miała miejsce w odniesieniu do omawianej przez Robinsona grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), a zwłaszcza paroksetyny, która nawiasem mówiąc jest w rzeczywistości lekiem bardzo

mało selektywnym. Uważana do niedawna za lek względnie bezpieczny w okresie ciąży, paroksetyna jest obecnie podejrzewana o istotne działanie teratogenne. Autor słusznie podkreśla, że wyniki obserwacji nie są jednoznaczne, jednak w takich przypadkach po pierwsze wyniki obserwacji na ogół nie są jednoznaczne, a po drugie – wystarczy uzasadnione podejrzenie. Wydaje się, że obecnie żaden odpowiedzialny lekarz nie zastosuje już paroksetyny u ciężarnej, co doprowadzi również do tego, że dokładniejszych danych o teratogenym wpływie paroksetyny już nie zdobędziemy. W tej sytuacji wydaje się, że rozwiązaniem najbezpieczniejszym jest stosowanie leków, które są na rynku już od dawna, ponieważ w tym przypadku zwiększa się prawdopodobieństwo, że „gdyby coś złego było”, tobyśmy się o tym dowiedzieli. W praktyce w Polsce często w terapii przeciwdepresyjnej kobiet w ciąży stosuje się amitrypylinę (kiedyś także imipraminę, która obecnie nie jest już dostępna).

Na marginesie warto także wspomnieć, o czym Robison nie wspomina, że za metodę leczenia depresji z wyboru u ciężarnych uważane są elektrowstrząsy (EW). Na Oddziale Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrycznej IPiN kobiety w ciąży najczęściej są leczone EW. Moje własne doświadczenia obejmują kilkanaście takich przypadków. Nigdy nie obserwowaliśmy żadnych powikłań. Wydaje się, że EW są metodą bezpieczniejszą niż leki przeciwdepresyjne, choć oczywiście prowadzenie kuracji EW nie jest łatwe i wymaga szczególnych warunków. Znacznie prostszą metodą leczenia, mającą jednak zastosowanie tylko w stanach depresyjnych o niewielkim nasileniu, jest leczenie światłem (fototerapia), także wymieniane jako metoda leczenia z wyboru u ciężarnych.

II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie