

## **Psychofarmakoterapia zaburzeń lękowych, obsesyjno- -kompulsyjnych oraz snu w okresie ciąży i laktacji**

### **Psychopharmacotherapy of anxiety, obsessive-compulsive and sleep disorders during pregnancy and lactation**

Katarzyna Szajer, Hanna Karakuła, Justyna Pawężka, Anna Grzywa, Grzegorz Przywara, Adam Gut

Klinika Psychiatrii AM w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Masiak

#### **Summary**

The aim of the third part of our work, associated with psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation is to present guidelines of expert – groups concerning the current rules of treating anxiety, obsessive – compulsive and sleep disorders and actual data about spreading of these disorders, pre- and perinatal effects of drugs used and the classification of them according to FDA and the safety of these medications for the breast fed newborn.

*Słowa klucze:* psychofarmakoterapia, ciąża, laktacja

*Key words:* psychopharmacotherapy, pregnancy, lactation

#### **Leczenie zaburzeń lękowych u kobiet ciężarnych**

Zaburzenia lękowe występują (zgodnie z klasyfikacją ICD-10) pod postacią: lęku napadowego, lęku uogólnionego, zaburzeń lękowo-depresyjnych mieszanych, zaburzeń fobijnych, zaburzeń związanych ze stresem (ostra reakcja na stres, PTSD), zaburzeń osobowości (osobowość lękliwa), i każda z tych postaci może pojawić się w okresie ciąży i laktacji, w różnym stopniu wpływając na pogorszenie się stanu zdrowia i funkcjonowania pacjentki.

Ciąża stanowi według Georga i wsp. [1] czynnik protekcyjny w odniesieniu do zaburzeń o charakterze lęku napadowego (43–74% kobiet wykazywało zmniejszenie nasilenia lub ustąpienie objawów [za: 2]). W świetle badań Cohena i wsp. [3] poprawę w przebiegu panicznych zaburzeń lękowych obserwuje się tylko u 20% ciężarnych, podczas gdy u 54% brak zmian w nasileniu objawów, u 20% pogorszenie stanu psychicznego, a u pozostałego odsetka badanych zmienny przebieg zaburzeń [za: 2]. Podobne rezultaty badań opublikowali Wisner i wsp. [4].

Należy zaznaczyć, że występowanie zaburzeń lękowych w okresie ciąży związane jest z podwyższonym ryzykiem komplikacji perinatalnych, takich jak: stan przedrzucawkowy, zaburzenia krążenia płodowego, wcześniejsze pęknięcie błon płodowych, dyskinezja szyjkowa oraz uzyskanie w Skali Apgar poniżej 7 punktów [2].

Ogólne zasady leczenia zaburzeń lękowych zakładają stosowanie w pierwszym etapie różnorodnie zorientowanej psychoterapii, a dopiero w przypadku niepowodzenia oddziaływań psychoterapeutycznych włączenia farmakoterapii, jako drugiego etapu leczenia. W leczeniu farmakologicznym zastosowanie znajdują następujące grupy leków: 1) leki przeciwlękowe z klasy benzodiazepin (BDZ), buspiron, hydroksyzyna, 2) inne leki mające właściwości przeciwlękowe: leki przeciwhistaminowe, betablokery, 3) leki przeciwdepresyjne, 4) leki ziołowe. W niniejszej pracy w pierwszej kolejności przedstawimy bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży najczęściej używanej grupy leków – benzodiazepin. Stanowisko badaczy dotyczące bezpieczeństwa stosowania benzodiazepin u kobiet ciężarnych jest podzielone. Bergman twierdzi, że leczenie BDZ w okresie ciąży obciążone jest podwyższonym ryzykiem teratogenności [za: 5]. Badania Steiner i Yonkers [6] stoją w opozycji do ww. doniesień, nie potwierdzając podwyższenia ryzyka malformacji w postaci zajętej wargi i rozszczepienia podniebienia, związanego ze stosowaniem u ciężarnych BDZ. Sugerują jednak możliwość wystąpienia zespołu „alkoholopodobnego” u noworodków matek przyjmujących w okresie ciąży wysokie dawki BDZ. Jednakże ocena etiologii tego zespołu jest niejednoznaczna ze względu na częstą koincydencję nadużywania alkoholu przez pacjentki stosujące leki tej grupy [6]. Analizując bezpieczeństwo stosowania innych leków przeciwlękowych, stwierdzono związek pomiędzy przyjmowaniem propranololu przez kobiety w okresie ciąży a występowaniem przetok tchawiczo-przelykowych u noworodka i wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu. Ponadto stosowanie betablokerów u ciężarnych może wywołać bradykardię u płodu i noworodka oraz hipoglikemię i bezdech [5].

Do leków przeciwdepresyjnych rekomendowanych w okresie ciąży należą leki z grupy TPD oraz alternatywnie SSRI. Natomiast należy unikać farmakoterapii IMAO (ryzyko przełomu nadciśnieniowego) oraz bupropionem, mirtazapiną, reboksetyną, trazodonem i wenlafaksyną, ze względu na niedostateczne dane dotyczące bezpieczeństwa ich stosowania w ciąży.

Hydroksyzyna po podaniu dużych dawek u zwierząt działa teratogenicznie [7]. Czasami podawana jest w I okresie porodu jako lek przeciwlękowy. Nie obserwuje się wówczas negatywnego wpływu na przebieg porodu i stan noworodka [7].

Leki galenowe pochodzenia roślinnego (*Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Crataegus*, *Humulus lupulus*, *Melisa*) powinny być podawane kobietom ciężarnym z dużą ostrożnością, ponieważ nie są znane kontrolowane badania na temat wpływu substancji czynnych zawartych w tych związkach na przebieg ciąży i stan zdrowia noworodka [7].

Stanowisko badaczy odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży buspironu nie jest jednoznaczne. Według Bazire’a [5] nie ma dowodów na teratogeniczne działanie buspironu u ludzi, natomiast Kai i wsp. [8] potwierdzili jego teratogenność u szczurów (zwiększone ryzyko martwych urodzeń oraz opóźnienia w rozwoju przy

stosowaniu wysokich dawek; 75 mg/dobę), co nakazuje zachować pewną ostrożność w stosowaniu tego leku u ludzi [9].

Na podstawie przeglądu zaleceń ekspertów ustalono następujące wytyczne leczenia dwóch najczęściej występujących w okresie ciąży zaburzeń lękowych:

A – lęku napadowego [10, 11, 12]

w którym należy:

- 1 – stosować psychoterapię kognitywną lub behawioralną jako metodę z wyboru,
- 2 – w przypadkach nasilonych zaburzeń i oporności na oddziaływania psychoterapeutyczne rozważyć farmakoterapię,
- 3 – stosować z wyboru leki z grupy SSRI (fluoksetynę, paroksetynę lub sertralinę), alternatywnie imipraminę,
- 4 – unikać podawania benzodiazepin, zwłaszcza w I trymestrze, w uzasadnionych przypadkach rozważyć ich krótkotrwałe stosowanie (z wyboru alprazolam lub lorazepam jako BDZ krótko działające),
- 5 – odstawić BDZ na 2 tygodnie przed przewidywanym terminem porodu (ryzyko zespołu abstynencyjnego);

B – lęku uogólnionego [10, 11, 12]

w którym powinno się:

- 1 – stosować psychoterapię,
- 2 – w wypadku niepowodzenia psychoterapii stosować z wyboru: małe dawki TLPD,
- 3 – w uzasadnionych przypadkach stosować BDZ krótko działające: alprazolam, lorazepam.

Psychofarmakoterapia zaburzeń o charakterze fobii u pacjentek ciężarnych obejmuje stosowanie SSRI (fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny [10]).

#### **Leczenie zaburzeń snu u kobiet ciężarnych – wytyczne**

Zaburzenia snu są częste w czasie ciąży. Spektrum tego typu zaburzeń obejmuje: insomnię, fragmentaryzację snu, parasomnie (włączając koszmary senne), zespół niespokojnych nóg, chrapanie, bezdech senny i hipersomnolencję [13]. Wymienione zaburzenia mogą stanowić efekt fizjologicznych i hormonalnych zmian związanych z ciążą. Zaburzenia snu pojawiają się z największą częstością w trzecim trymestrze ciąży [6]. Prowadząc terapię zaburzeń snu u kobiet ciężarnych należy kierować się następującymi wytycznymi, ustalonymi przez ekspertów [5, 14, 15], dotyczącymi:

- 1 – przestrzegania podstawowych zasad higieny snu (eliminacja zachowań sprzyjających insomnii: nieregularność rytmu snu/czuwanie, drzemki w ciągu dnia, spożywanie napojów z kofeiną),
- 2 – stosowania technik relaksacyjnych,
- 3 – psychofarmakoterapii (po wykluczeniu tła somatogenne) z zastosowaniem zopiklonu lub prometazyny.

Brak wystarczających informacji o efektach działania na płód zaleplonu i zolpidemu nie pozwala zarekomendować tych leków u ciężarnych pacjentek [5]. Prometazyna

może skutkować u noworodka agregacją płytek krwi, chociaż generalnie uchodzi za lek bezpieczny u kobiet w okresie ciąży [5]. Skutki teratogenne oraz toksyczny wpływ

Tabela 1

Prenatalne i perinatalne efekty działania leków anksjolitycznych i nasennych [8, 12]

Lek (nazwa i forma dawkowa)	Działanie na zarodek i płód	Effekty działania na noworodka
Diazepam (7,7%) Chlondazepolzyd (11,8%)	Rozszerzenie wątrogi i lub podniebienia, przepuklina podwójna, wady serca, nieczynność, zrosty/dodatkowe palce, wady twarzo-czaszki, porażenia miejscowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu, atrezja dwunastnicy, uchyłki śledziona, mikrocefalia, upośledzenie rozwoju umysłowego, głuchota	1. Zespół skłębienicyjny: niepokój ruchowy, wymioty, obniżenie temperatury ciała, bezdech, wstrząs RR, tachykardia, drżenie, dręgoty, dręgoty, wymięwanie nóg, oddech wdechowy, uchyłki, wadła 2. Hipertoniemizm, wadliwych wypróżnień 3. Floppy in Brit syndrome: upośledzenie wzrostu, termoregulacji, hipotonia, niestabilność wagi, depresja oddechowa

leków uspokajających na noworodka przedstawia tabela 1.

Klasyfikację leków o działaniu nasennym i uspokajającym wg FDA, uwzględniającą

Tabela 2

Podział leków uspokajających i nasennych na kategorie uwzględniające ryzyko teratogenezy wg FDA [5]

E Eryki danych o działaniu teratogennym	C Potencjalne ryzyko wad	D Zwiększone ryzyko wad	X Najbardziej zwiększone ryzyko wad
Eszopiron Zopiklon Zolpidem	Estazolam Klonazepam Klonazepam Prometazyna Zaleplon Hydroksyzyna	Alprazolam Chlondazepolzyd Diazepam Flurazepam Klonazepam Klonazepam Lorazepam Nitroprazolam Oxazolam	Estazolam Klonazepam Ternazepam Tilazolam

ryzyko działania teratogenne, zamieszczono w tabeli 2.

### Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych u kobiet ciężarnych

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne u 52% pacjentek manifestują się według M. Rzewuskiej [12] po raz pierwszy w ciąży. Buttolph i wsp. [16] przebadali 39-osobową grupę kobiet z rozpoznaniem OCD, stwierdzając u 59% związek pierwszo-

razowego zachorowania lub zaostrzenia objawów z okresem ciąży lub porodu [za: 2]. Williams i Koran [17] stwierdzili, że 69% kobiet, u których występowały objawy OCD w okresie poprzedzającym ciążę, nie wykazywało nasilenia objawów w ciąży [za: 2]. Ustalono następujące wytyczne leczenia tego typu zaburzeń w okresie ciąży [10, 11, 12]. Powinno się:

- 1 – stosować psychoterapię behawioralną jako metodę z wyboru,
- 2 – w razie niepowodzenia psychoterapii i nasilonych objawów, utrudniających funkcjonowanie pacjentki, stosować fluoksetynę, fluwoksaminę, paroksetynę lub sertralinę,
- 3 – rozważyć alternatywne zastosowanie klomipraminy.

### **Leczenie zaburzeń lękowych, obsesyjno-kompulsyjnych oraz snu w okresie laktacji**

Okres porodu, w świetle dotychczasowych badań, to czas zwiększonego ryzyka zaostrzenia napadów paniki, szczególnie w grupie pacjentek, które wykazały poprawę stanu psychicznego w ciąży. Cohen i wsp. [18] przeanalizowali 40 przypadków zaburzeń o charakterze lęku napadowego podczas porodu i zanotowali u 35% pogorszenie się stanu psychicznego, u 57,5% brak ewidentnych zmian w nasileniu objawów, a u 7,5% poprawę. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że w okresie porodu może dojść do zaostrzenia przebiegu zaburzeń lękowych napadowych [za: 2].

Podobne zjawisko obserwuje się w odniesieniu do zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. Maina i wsp. [19] wykazali nasilenie w czasie porodu zaburzeń o charakterze natręctw myślowych i kompulsji [za: 2].

W leczeniu zaburzeń lękowych stosuje się kilka grup leków, w tym BDZ, które przenikają do pokarmu, stanowiąc potencjalny czynnik ryzyka objawów abstynencyjnych i toksycznych u oseska [15]. W świetle dotychczasowych danych klinicznych za lek rekomendowany w leczeniu zaburzeń lękowych napadowych u kobiet karmiących uznaje się lorazepam [15]. Amerykańskie Towarzystwo Pediatryczne rekomenduje również temazepam i oksazepam z grupy benzodiazepin krótko działających, a alternatywnie TLPD (z wyjątkiem doksepiny – ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania u noworodka), SSRI i moklobemid [20]. W lęku uogólnionym występującym w okresie porodu stosuje się z wyboru niskie dawki TLPD, a z grupy BDZ – lorazepam, oksazepam lub temazepam. Psychofarmakoterapia fobii u kobiet karmiących sprowadza się do stosowania leków z grupy SSRI, podobnie jak psychofarmakoterapia zaburzeń o charakterze natręctw myślowych i przymusowych czynności. W zaburzeniach snu lekiem podawanym z wyboru jest zolpidem, który wydzielany do mleka matki w niewielkich ilościach nie wywołuje niepożądanych efektów u karmionych osesków. Alternatywnie można stosować temazepam. Zaleplon i zopiklon charakteryzują się wysokim ryzykiem niekorzystnego wpływu na oseska [5, 15].

Tabela 3 przedstawia klasyfikację leków anksjolitycznych i nasennych na podstawie szkodliwości ich działania na oseska.

W tabeli 4 zawarto przykłady szkodliwego działania leków anksjolitycznych na

Tabela 3

Podział leków uspokajających i nasennych na kategorie uwzględniające niekorzystny wpływ na noworodka [5]

Niski ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
Terazepam Zopiklem	Diazepam Flunitrazepam Klornalbazol Lorazepam Lormetazepam Nitrazepam Oksazepam Estazolam	Eszopiron Zaleplon Zoplikson

Tabela 4

Wpływ leków anksjolitycznych i nasennych na noworodka [5, 14, 20]

Leki	Effekt działania na noworodka
BDZ długo działające	Opóźniony odruch ssania, spadek masy ciała, zaburzenia snu, sińca, bradykardia, zaburzenia rytmu serca
BDZ krótko działające	Koordynacja, zaburzenia snu
Estazolam w wysoki dawkach	Encefalopatia, hipoglikemia

noworodka.

Obecny stan wiedzy dotyczącej bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych, uspokajających i nasennych w okresie ciąży i laktacji nie pozwala wykluczyć działania teratogennego i toksycznego żadnego z leków psychotropowych. Brak wystarczających danych odnoszących się do skutków psychofarmakoterapii u kobiet ciężarnych i karmiących spowodowany jest przede wszystkim względami etycznymi, stanowiącymi barierę dla badań prospektywnych.

Przed podjęciem farmakoterapii z zastosowaniem leków psychotropowych lekarz zobowiązany jest do oszacowania ryzyka związanego z postępowaniem terapeutycznym, które powinno być prowadzone zgodnie z wytycznymi ustalonymi przez grupy ekspertów.

### Wnioski

1. Postępowaniem z wyboru u ciężarnych z zaburzeniami lękowymi jest psychoterapia.
2. W uzasadnionej klinicznie psychofarmakoterapii rekomenduje się stosowanie:
  - a – w okresie ciąży:
    - w zaburzeniach lękowych napadowych: fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny, alternatywnie imipraminy, w uzasadnionych przypadkach BDZ krótko działających: alprazolamu i lorazepamu,
    - w lęku uogólnionym: małych dawek TLPD, w uzasadnionych przypadkach BDZ krótko działających: alprazolamu i lorazepamu,
    - w fobiach: fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny,



### Piśmiennictwo

1. George DT, Ladenheim JA, Nutt DJ. *Effect of pregnancy on panic attacks*. Am. J. Psychiatry 1987; 144: 1078–1079.
2. Levine R, Oandasan A, Primeau L. *Anxiety disorders during pregnancy and postpartum*. Am. J. Perinatal. 2003; 20 (5): 239–248.
3. Cohen LS, Sichel DA, Faraone SV, Robertson LM, Dimmock JA, Rosenbaum JF. *Course of panic disorder during pregnancy and the puerperium: a preliminary study*. Biol. Psychiatry 1996; 39: 950–954.
4. Wisner KL, Peindl KS, Hanusa BH. *Effects of childbearing on the natural history of panic disorder with comorbid mood disorder*. J. Affect Dis. 1996; 41: 173–180.
5. Bazire S. *Chapter 3 – Psychotropics in problem areas. Breast feeding. Pregnancy*. W: Bazire S, red. *Psychotropic drug directory 2002. The professional's pocket handbook and aide memory*. Salisbury: Quay Books Division; 2002, s. 172–178, 205–217.
6. Steiner M, Yonkers K. *Zaburzenia nastroju związane z porodem*. W: Steiner M, Yonkers K, red. *Depresja u kobiet*. Gdańsk: Via Media; 1999, s. 30–49.
7. Widy-Tyszkiewicz E. *Leki psychotropowe*. W: Kmieciak-Kołada K, Tomala J, red. *Farmakoterapia w okresie ciąży*. Warszawa: PZWL; 1998, s.120–142.
8. Kai SD, Kohmura H, Ishikawa K. *Reproductive and developmental toxicity studies of buspirone hydrochloride (II) – Oral administration to rats during prenatal and lactation periods*. J. Toxicol. Sc. 1990; 15 (supl): 61–84.
9. Harold L, Goldberg E. *Psychotropic drugs in pregnancy and lactation*. Int. Psychiatry Med. 1994; 24: 129–149.
10. American Academy of Pediatrics. *Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn*. Paediatr. 2000; 105 (4): 880–887.
11. Davids A, Grunder G, Wetzel H, Benkert O. *Psychofarmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit*. Fort. Neurol. Psychiatr. 1998; 66: 207–224.
12. Rzewuska M. *Ograniczenia stosowania leków psychotropowych w okresie ciąży i karmienia piersią*. W: Rzewuska M, red. *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Warszawa: PZWL; 2003, s. 11–34.
13. Sahota PK, Jain SS, Dhand R. *Sleep disorders in pregnancy*. Curr. Opin. Pulm. Med. 2003; 9 (6): 477–483.
14. Krystal AD. *Insomnia in women*. Clin. Cornerstone 2003; 5 (3): 41–50.
15. Taylor D, Paton C, Kerwin R. *Chapter 7. Use of psychotropics in special groups. Drug choice in pregnancy. Breast feeding*. W: Taylor D, Paton C, Kerwin R, red. *Prescribing guidelines*. 7 th edition. London–New York: Martin Dunitz; 2003, s. 204–216.
16. Buttolph JL, Holland AD. *Obsessive-compulsive disorders in pregnancy and childbirth*. W: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, red. *Obsessive-compulsive disorders: theory and management*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1990, s. 89–95.
17. Williams KE, Koran LM. *Obsessive-compulsive disorder in pregnancy, the puerperium, and the premenstruum*. J.Clin. Psychiatry 1997; 58: 330–335.
18. Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA, Rosenbaum JF. *Postpartum course in women with preexisting panic disorder*. J. Clin. Psychiatry 1994; 55: 289–292.
19. Maina G, Albert U, Bogetto F, Vaschetto P, Ravizza L. *Recent life events and obsessive-compulsive disorder (OCD): the role of pregnancy/delivery*. Psychiatry Res. 1999; 89: 49–58.
20. Burt VK, Suri R, Altshuler L. *The use of psychotropic medications during breast-feeding*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1001–1009.

Otrzymano: 19.05.2004  
Zrecenzowano: 20.07.2004  
Przyjęto do druku: 7.01.2005

Adres: Katedra i Klinika Psychiatrii AM  
20-439 Lublin, ul. Głuska 1