

# Bezpieczeństwo stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w ciąży

Safety of the use of atypical antipsychotic drugs in pregnancy

Marek Krzystanek, Anna Warchala, Beata Trędzbor

Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Psychiatria Spersonalizowana 2022; 1(1): 37–41

## Streszczenie

Ze względów etycznych nie jest możliwe badanie bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży. Wysokie standardy badań dotyczących teratogenności leków i ich wpływu na rozwój w okresie płodowym i po urodzeniu powodują, że nie ma listy leków w 100% bezpiecznych w ciąży. Stawia to lekarzy praktyków w trudnym położeniu, ponieważ jeżeli chcą postępować zgodnie z wytycznymi naukowymi, medycyna jako nauka nie ma nic do zaoferowania kobietom, które z powodu takiej choroby psychicznej, jak schizofrenia, są leczone i chcą zająć w ciążę lub zaszyły w ciążę i nadal chcą się leczyć. W przypadku terapii schizofrenii ryzyko choroby dla matki i płodu może przewyższać ryzyko samego leczenia, dlatego w praktyce każdy przypadek musi być rozpatrywany indywidualnie. Autorzy postanowili dokonać przeglądu piśmiennictwa, próbując na podstawie dostępnej wiedzy sformułować wskazówki postępowania dla lekarzy praktyków leczących kobiety ze schizofrenią w ciąży.

Chociaż dane oparte na przypadkach kazuistycznych i seriach przypadków, jak również z badań obserwacyjnych są ciągle fragmentaryczne, mogą wskazywać na względne bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPP2) w ciąży. Nie wykazano teratogenności LPP2 u kobiet zażywających je w I trymestrze ciąży, ich stosowanie w II i III trymestrze zwiększa jednak ryzyko zbyt dużej masy urodzeniowej płodu. LPP2 różnią się przechodzeniem przez łożysko, mniejsze ryzyko mają więc leki o mniejszym pasażu łożyskowym. Ponieważ polipragmazja zwiększa potencjalne ryzyko teratogenności, jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. Ciąża może zmieniać metabolizm LPP2, co powinno być uwzględniane przy ustalaniu dawki leku. Ze względu na ryzyko objawów niepożądanych u noworodka w III trymestrze ciąży powinno się unikać leków powodujących objawy pozapiramidowe. Kobiety stosujące LPP2 mogą zażywać za małe dawki kwasu foliowego, co może zwiększać ryzyko rozwoju cewy nerwowej płodu.

**Słowa kluczowe:** ciąża, atypowe leki przeciwpsychotyczne, bezpieczeństwo.

## Abstract

For ethical reasons, it is impossible to test the safety of drugs during pregnancy. Due to the high standards of research concerning the teratogenicity of drugs and their influence on development in the prenatal and postnatal period, there is not a list of drugs that are 100% safe during pregnancy. This puts practicing physicians in a difficult position, because if they want to adhere to scientific guidelines, medicine as a science has nothing to offer to women who are treated for a mental illness such as schizophrenia and want to become pregnant or become pregnant and still want to be treated. In the treatment of schizophrenia, the risk of the disease for the mother and the fetus may exceed the risk of the treatment itself. Therefore in practice each case must be considered individually. The authors decided to review the literature, based on the available knowledge, trying to formulate guidelines for practitioners treating pregnant women diagnosed with schizophrenia.

While data based on case studies and case series, as well as from observational studies, are still fragmented, they may indicate the relative safety of second-generation antipsychotics (SGAs) in pregnancy. The teratogenicity of SGAs has

## Autor do korespondencji:

prof. Marek Krzystanek, Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Górnośląskie Centrum Medyczne, ul. Ziołowa 45, 40-635 Katowice, tel./faks: +32 205 92 60, e-mail: m.krzystanek@sum.edu.pl

not been demonstrated in women taking them in the first trimester of pregnancy; however, their use in the second and third trimesters of pregnancy increases the risk of excessive birth weight. Since SGAs differ in placental passage, drugs with a lower placental passage have a lower risk. As polypharmacy increases the potential risk of teratogenicity, it is contraindicated in pregnant women. Pregnancy may alter the metabolism of SGAs, which should be considered when determining the dose of a drug. Due to the risk of side effects in the newborn, in the third trimester of pregnancy drugs that cause extrapyramidal symptoms should be avoided. Women taking SGAs may take too little folic acid, which may increase the risk of neural tube development in the fetus.

**Key words:** pregnancy, atypical antipsychotics, safety.

## Wstęp

Stosowanie leków psychotropowych w ciąży jest kontrowersyjnym i trudnym zagadnieniem klinicznym. Większość pytań na temat podawania tych leków pozostaje bez odpowiedzi, ponieważ z powodów etycznych nie jest możliwe prowadzenie badań klinicznych dotyczących wpływu leków psychotropowych na przebieg ciąży i rozwój płodu. Dlatego wiedza medyczna na ten temat pochodzi w większości z opisów przypadków klinicznych, w tym serii przypadków kobiet, które stosowały leki w ciąży mimo zaleceń medycznych ich odstawienia lub które były leczone mimo ciąży z powodu dużego ryzyka powikłania jej przebiegu przez chorobę psychiczną, włącznie z zagrożeniem samobójstwem.

Lekarze często stają więc przed trudnym wyborem: zagrożenie dla płodu spowodowane działaniami niepożądanymi leków psychotropowych albo ryzyko, jakie stwarza np. psychoza dla przebiegu ciąży lub dla życia matki. Należy mieć świadomość, że stan płodu, waga noworodka czy wcześniactwo mogą być skutkiem zarówno działania leków psychotropowych, jak i dystresu spowodowanego u matki przez chorobę psychiczną. U matki nieleczącej się w czasie ciąży może wystąpić pogorszenie stanu psychicznego, które wpłynie na jej relację z dzieckiem, w dodatku nieleczenie psychozy czy depresji może prowadzić do pojawienia się stanu oporności na terapię, co z kolei zmniejszy późniejszą kompetencję matki dotyczące wychowywania dziecka.

Są to dylematy, które muszą rozwiązywać lekarze, dlatego pewnymi wskazówkami w ich rozstrzygnięciu może być przegląd współczesnej wiedzy medycznej na temat stosowania leków psychotropowych, a szczególnie leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPP2) w okresie ciąży. Wiadomo, że leki te mają szersze spektrum wskazań niż tylko leczenie schizofrenii. Ponieważ wiele z nich ma również działanie normotymiczne, mogą być też stosowane w chorobie

afektywnej dwubiegunowej, która występuje w populacji nawet nieco częściej niż schizofrenia.

## Ryzyko powikłań ciążyowych

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na przebieg ciąży jest trudny do odróżnienia od zwykłej częstości występowania ciężkich wad wrodzonych płodu (ok. 2% ciąży) oraz dużej częstości samoistnych poronień (ok. 20% ciąży) występujących w populacji kobiet bez zaburzeń psychicznych i niepobierających leków psychotropowych. W jaki sposób bez celowanych badań klinicznych odróżnić w takim przypadku wpływ leku od populacyjnego ryzyka występowania wad płodu czy powikłań ciążyowych? Takie informacje pomagają bardziej elastycznie podchodzić do stosowania leków psychotropowych w ciąży, dopuszczając możliwość ich stosowania w sytuacjach koniecznych.

W kontekście potencjalnego wpływu leków na przebieg ciąży możliwych jest kilka scenariuszy. W I trymestrze ciąży, w którym zachodzi neurogeneza, ich stosowanie może prowadzić do pojawienia się wad narządowych i deformacji fizycznej budowy płodu. Z kolei w II i III trymestrze ciąży potencjalny wpływ leków psychotropowych zażywanych przez matkę może być przyczyną samoistnego poronienia, wewnątrzmacicznej śmierci płodu, jak również działań niepożądanych leków występujących u płodu, które mogą mieć wpływ na jego zachowanie się w czasie akcji porodowej i przebieg porodu. Kolejnym obszarem problemów związanych z ryzykiem poddawania terapii lekami przeciwpsychotycznymi kobiety w ciąży jest możliwość zakłócenia fizycznego i psychicznego rozwoju dziecka w okresie prenatalnym i po urodzeniu.

Te potencjalne zagrożenia intuicyjnie wskazują na potrzebę odstawienia leków przed planowaną ciążą, niestosowanie ich w I trymestrze, a w II i III trymestrze zażywanie w najmniejszych skutecznych dawkach z redukcją dawki przed porodem. Opisana sytuacja to przykład idealizmu terapeutycznego, który należy dostosowywać do konkretnego przypadku każdej

pacjentki w ciąży lub kobiety z zaburzeniami psychicznymi planującej posiadanie dziecka.

## Psychofarmakoterapia w ciąży

Zanim przyszli rodzice zdecydują się na dziecko, powinni rozważyć wpływ choroby psychicznej matki, jej leczenia lub odstawienia leków na możliwość poczęcia dziecka, a także na ryzyko powstania wad płodu bądź powikłań przebiegu ciąży [1]. Tak jak wspomniano, jeżeli to możliwe, podczas I trymestru nie należy przyjmować leków psychotropowych, a jeżeli jest to konieczne, powinno się je stosować w najmniejszej skutecznej dawce. Jeśli w opinii pacjentki i jej psychiatry ryzyko nawrotu jest duże, a odstawienie leku – przeciwwskazane, wtedy jeszcze przed decyzją o zajściu w ciążę należy spróbować zmniejszyć dawkę przyjmowanego leku. Trzeba robić to stopniowo – kolejne zmniejszenia powinny następować nie częściej niż co 3 miesiące, przy obserwacji pacjentki. W przypadku każdego leku wyznaczono w badaniach zakres dawek terapeutycznych i ostatecznie przed zajściem w ciążę powinno się dojść do minimalnej dawki terapeutycznej danego leku.

Ponieważ połowa ciąż jest nieplanowanych, zażywając lek przeciwpsychotyczny, należy stosować antykoncepcję. Jeżeli kobieta nie stosuje antykoncepcji, w każdej sytuacji opóźnienia krwawienia miesięcznego powinno się wykonać test ciążowy i w razie jego pozytywnego wyniku zdecydować z lekarzem psychiatrą o zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. O tym, czy ma to być odstawienie leku czy zmniejszenie jego dawki, powinno zdecydować ryzyko teratogenności obecnie stosowanego przez kobietę leku. W każdej sytuacji, kiedy wynik testu jest dodatni, a pacjenta przyjmuje lek teratogeny, zaleca się zmianę leku na nieteratogeny.

Ciąża jest szczególnym okresem, kiedy zalecenie unikania polipragmazji, czyli stosowania kilku leków psychotropowych jednocześnie, w terapii psychiatrycznej ma być respektowane w 100%. Polipragmazja podczas ciąży zwiększa ryzyko teratogenności nawet wówczas, gdy w przypadku pojedynczych leków jest ono nieobecne. Ponieważ to ryzyko jest największe między 17. a 60. dniem ciąży, to kiedy pozytywny wynik testu ciążowego wskazuje, że ciąża trwa mniej niż 2 miesiące, należy odstawić lek lub zmniejszyć jego dawkę, ze wskazaniem na odstawienie leku. Jeżeli ciąża trwa dłużej niż 2 miesiące, potencjalne ryzyko teratogenności jest już małe i powinno się odstawić lek lub zmniejszyć dawkę, ze wskazaniem na zmniejszenie jego dawki.

Leki przeciwpsychotyczne II generacji, o ile wiemy, nie powodują teratogenności. Nie oznacza to jednak, że lekarze mają zielone światło do ich szerokiego stosowania u kobiet w ciąży. Ze wspomnianych powodów wiedza na temat ryzyka jest ograniczona, dlatego należy zachować ostrożność, czujność i rozagę terapeutyczną.

## Leki przeciwpsychotyczne w ciąży

U kobiet planujących ciążę i zażywających lek przeciwpsychotyczny powinno się zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie wadom cewy nerwowej przez profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego. Zaobserwowano bowiem, że kobiety przyjmujące LPP2 zażywają mniejsze dawki kwasu foliowego i mają mniejsze stężenie tej witaminy w surowicy krwi [2].

Zasadniczo w dotychczas prowadzonych badaniach obserwacyjnych obejmujących duże populacje kobiet w ciąży nie stwierdzono, żeby leki przeciwpsychotyczne stosowane w I trymestrze ciąży powodowały zwiększenie częstości występowania poważnych wad rozwojowych płodu [3, 4]. Nie zmienia to jednak przywołanego wcześniej ogólnego zalecenia o zachowanie ostrożności w stosowaniu tych leków w I trymestrze ciąży.

Stosowanie LPP2 w II i III trymestrze ciąży może prowadzić do przyrostu masy ciała płodu, a w konsekwencji – zbyt dużej masy urodzeniowej dziecka [5]. Co ważne, nie wszystkie leki równie łatwo przenikają przez łożysko płodu. Pasaż łożyskowy w przypadku haloperidolu czy olanzapiny wynosi ok. 70%, dla risperidonu i aripirazolu – ok. 50%, a najniższą wartość przyjmuje w przypadku kwetiapiny – ok. 25% [6]. Może to tłumaczyć mniejsze ryzyko stosowania kwetiapiny zarówno w okresie ciąży, jak i w okresie okołoporodowym w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi [7].

Zażywanie leków przeciwpsychotycznych w okresie okołoporodowym jest zasadniczo związane z największym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych u noworodka. Jeżeli jednak kobieta w ciąży już stosuje lek przeciwpsychotyczny, nie zaleca się nagłego odstawienia go w III trymestrze ciąży, ponieważ wzrasta wówczas ryzyko powikłań. Optymalnym postępowaniem w takiej sytuacji jest stopniowa redukcja dawki leku do minimalnej skutecznej dawki.

## Szczególne zalecenia w ciąży

Z powodu skąpej liczby badań oraz częstych trudności w interpretacji ich wyników tak naprawdę nadal mało wiadomo na temat bezpieczeństwa

przyjmowania leków przeciwpsychotycznych w ciąży. W przypadku części LPP2 w piśmiennictwie wciąż brakuje danych na temat ich stosowania w ciąży.

Największą liczbą obserwacji dotyczących przyjmowania leku przeciwpsychotycznego w okresie ciąży psychiatria kliniczna dysponuje w odniesieniu do sulpirydu, który był w przeszłości stosowany jako lek na ciążowe nudności. Nie wykazano wówczas teratogennego działania sulpirydu, jak również jego niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży.

Analiza badań obserwacyjnych z przyjmowania olanzapiny w czasie ciąży wskazuje, że nie wpływa ona zasadniczo na przebieg ciąży i rozwój płodu [8].

Stosowanie kwetiapiny w okresie ciąży według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) należy rozważyć, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, jedynie w sytuacjach, kiedy korzyści z jej stosowania przewyższają ryzyko. Dostępne dane medyczne wskazują jednak na duże bezpieczeństwo przyjmowania tego leku w ciąży. Kwetiapina nie powoduje ciężkich wad płodu w I trymestrze ciąży [9], a w badaniach kazuistycznych nie raportowano powikłań w przebiegu całej ciąży [10, 11]. Co ważne, w III trymestrze ciąży stężenie leku może spadać nawet o 76%, dlatego stosując kwetiapinę w tym okresie, należy utrzymywać dawkę w środkowej i górnej granicy okna terapeutycznego [12].

Klozapina jest uważana za lek nieteratogenny i stanowi stosunkowo bezpieczny lek przeciwpsychotyczny w przypadku zaburzeń psychicznych u kobiet w ciąży (grupa B wg amerykańskiej Agencji Żywności i Leków, ale C wg *Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy*). Mimo kazuistycznych doniesień o braku komplikacji ciążowych

w II i III trymestrze ciąży, z powodu silnego działania cholinolitycznego klozapina stosowana w III trymestrze może osłabiać perystaltykę jelit noworodka [13]. Z tego powodu w III trymestrze można rozważyć stopniową redukcję dawki klozapiny w kierunku jej dolnego zakresu dawek okna terapeutycznego.

Aripiprazol, podobnie jak klozapina, rzadziej niż inne leki przeciwpsychotyczne powoduje hiperprolaktynemię, więc rzadziej obserwuje się też trudności z zajściem w ciążę. Jeżeli konieczne jest leczenie aripiprazolem w czasie ciąży, należy wybierać wyższe dawki z zakresu okna terapeutycznego, ponieważ we wszystkich trymestrach stężenie leku w surowicy kobiet w ciąży zmniejsza się nawet o 50% [14].

Z kolei risperidon nie powoduje wad wrodzonych płodu, jednak jego stosowanie w III trymestrze ciąży może zwiększać ryzyko objawów pozapiramidowych u noworodka [15, 16]. Z tego powodu w III trymestrze należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki leku w kierunku dolnej granicy okna terapeutycznego.

## Podsumowanie

Mimo pewnych stereotypów na temat ryzyka przyjmowania leków przeciwpsychotycznych w ciąży dotychczasowe dane wskazują na względne bezpieczeństwo ich stosowania. Z tego, co wiemy, nie mają one działania teratogennego – bezpieczeństwo każdego z nich powinno być jednak rozpatrywane indywidualnie i dostosowywane do wskazania psychiatrycznego oraz trymestru ciąży. Opracowanie to odwołuje się do obecnego stanu wiedzy, który należy aktualizować, śledząc na bieżąco pojawiające się publikacje w bazach medycznych.

## Piśmiennictwo

1. Jones IR, Chandra PS, Dazzan P i wsp. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014; 384: 1789-1799.
2. Koren G, Cohn T, Chitayat D i wsp. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 136-137.
3. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116: 315-230.
4. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 279-288.
5. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K i wsp. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 333-337.
6. Windhager E, Kim SW, Saria A i wsp. Perinatal use of aripiprazole: plasma levels, placental transfer, and child outcome in 3 new cases. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 637-641.
7. Baziere S. Przewodnik leków psychotropowych. Tom I. *Via Medica*, Gdańsk 2018; 288-289.
8. Brunner E, Falk DM, Jones M i wsp. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14: 38.
9. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M i wsp. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 444-449.

10. Taylor TM, O'Toole MS, Ohlsen RI i wsp. Safety of quetiapine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 588-589.
11. Cabuk D, Sayin A, Derinöz O i wsp. Quetiapine use for the treatment of manic episode during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10: 235-236.
12. Westin AA, Brekke M, Molden E i wsp. Treatment with antipsychotics in pregnancy: changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 477-484.
13. Moreno-Bruna MD, de Montgolfier I, Chabaud M i wsp. Case report: neonatal delayed peristalsis after in-utero exposure to clozapine. *Arch Pediatr* 2012; 19: 913-916.
14. Gentile S. A safety evaluation of aripiprazole for treating schizophrenia during pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1733-1742.
15. Coppola, Russo LJ, Kwarta RF i wsp. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007; 30: 247-264.
16. Mendhekar D, Lohia D. Risperidone therapy in two successive pregnancies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014; 20: 485-486.