mavé látky vzhledem k indikacím u postpartum deprese v USA (23).

Kategorizace bezpečnosti rizika léčiv v těhotenství

Americká Food and Drug Administration (FDA) používala od 70. let 20. století písmenovou kategorizaci bezpečnosti léčiv v těhotenství, která pomáhala lékařům při předepisování. Systém zahrnoval pět kategorií: A – kontrolované studie u těhotných nepotvrdily riziko; B – studie na zvířatech bez rizika, u lidí chybí data; C – riziko u zvířat, nedostatek dat u lidí; D – prokázané riziko pro plod, ale lék může být v naléhavých případech použit; X – riziko převažuje nad přínosem, kontraindikace v těhotenství. Většina antidepresiv používaných v těhotenství byla podle této starší klasifikace zařazena do kategorie C (střední riziko), zatímco paroxetin spadal do kategorie D kvůli zvýšenému riziku vrozených srdečních vad. V roce 2015 FDA nahradila písmenové kategorie novým systémem Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR), který poskytuje podrobné textové informace o rizicích a účincích léčiv během těhotenství, porodu a kojení, včetně doporučení pro klinickou praxi. Tento přístup umožňuje lékařům lépe zvážit přínosy a rizika léčby těhotných a kojících žen, i když je méně přehledný pro rychlou orientaci.

Evropská léková agentura (EMA) klade důraz na individuální posouzení rizik s ohledem na teratogenitu, fetotoxicitu, farmakokinetiku a riziko neonatálního abstinenčního syndromu, například u SSRI ve třetím trimestru. Při farmakoterapii v těhotenství je vždy zásadní pečlivě zvážit bezpečnost léčiv a poměr přínosů a rizik pro matku i plod.

Vliv neléčené depresivní poruchy

Perinatální depresivní porucha (období od dokončeného 22. týdne těhotenství až do 7. dne po porodu) je spojena s vysokým rizikem morbidity a mortality dítěte a může mít dlouhodobé negativní dopady na jeho vývoj. Depresivní porucha v těhotenství je zároveň prediktorem vzniku poporodní deprese. Neléčená depresivní porucha během těhotenství zvyšuje riziko PTB, narušení vývoje plodu, nízké porodní hmotnosti (LBW), poporodní deprese (24, 25, 26) a celkově vyšší pravděpodobnosti závažnější depresivní poruchy oproti ženám bez depresivní poruchy. Se zvyšující se závažností depresivní epizody roste i riziko PTB. Zvýšené riziko PTB je rovněž spojováno s trajektorií vývoje depresivních symptomů během těhotenství (27). Některé studie uvádějí významnou souvislost mezi prenatální depresí a PTB (24, 28–31), jiné však poskytují omezené důkazy (32) nebo žádnou souvislost neprokázaly (33).

U žen s neléčenou depresivní poruchou bylo zaznamenáno také vyšší riziko spontánního potratu a porodních komplikací ve srovnání s ženami bez depresivní poruchy (26, 34, 35). Studie dále prokázaly riziko nižšího gestačního věku oproti kalendářnímu věku (průměrný rozdíl = -0,13 týdne; 95% CI, -0,22 až -0,04), zvýšenou pravděpodobnost růstové restrikce plodu (OR = 1,48; 95% CI, 1,26 až 1,74), menší obvod hlavy novorozence (průměrný rozdíl = -0,25 cm; 95% CI, -0,45 až -0,06), nižší porodní hmotnost ($p < 0{,}03$) (36).

Předčasně narozené děti jsou více ohroženy neurovývojovými a kardiometabolickými poruchami a mají vyšší riziko předčasné úmrtnosti. Neléčená peripartální depresivní porucha může ovlivnit vývoj plodu a novorozence i jinými způsoby – například hyperaktivitou, zvýšenou hladinou kortizolu a noradrenalinu, sníženou hladinou dopaminu, nepravidelnou srdeční frekvencí plodu, změněnými EEG vzorci, sníženým vagálním tonem. Dále může vést ke zvýšenému stresu či depresivnímu chování novorozence a zvýšenému riziku úmrtí nebo potřeby intenzivní péče (37).

Stres a zánětlivé procesy spojené s depresivní poruchou mohou rovněž negativně ovlivnit vývoj mozku plodu. Některé studie naznačují, že neléčená depresivní porucha může mít na dítě horší dopad než farmakoterapie (37). Prenatální depresivní porucha (vznikající během těhotenství) byla rovněž spojena s poruchami budoucího emočního a behaviorálního vývoje dítěte a s narušením interakce matka – kojenec (38). Existují také důkazy o asociaci mezi symptomy mateřské prenatální depresivní poruchy a vyšší pravděpodobností kriminálního chování u potomků v dospívání (37, 39).

Je tedy nutné pečlivě zvážit rizika spojená s neléčenou perinatální depresí v porovnání s riziky farmakologické léčby.

Vliv antidepresivní terapie

Farmakoterapie depresivní poruchy během těhotenství vyžaduje individuální přístup a pečlivé zvážení možných rizik a přínosů pro matku, plod i novorozence. Expozice antidepresivům nebo anxiolytikům v těhotenství může být spojena s určitými riziky pro vyvíjející se plod, přičemž nežádoucí účinky mohou být důsledkem jak samotné depresivní poruchy, tak užívané medikace. Pro optimální léčbu perinatální depresivní poruchy je klíčové pravidelné sledování symptomů a případná úprava medikace s cílem udržet remisi (35).

Nejčastěji používanými antidepresivy během těhotenství jsou SSRI, která jsou zároveň nejčastěji zkoumána. Většina studií nezjistila zvýšené riziko závažných malformací při užívání SSRI v prvním trimestru, ačkoli některé studie naznačují mírné zvýšení rizika kardiovaskulárních malformací, především defektů komorového a síňového septa (40, 41). FDA doporučuje zvýšenou opatrnost při užívání některých SSRI, zejména paroxetinu (kategorie D), kvůli jeho potenciálnímu riziku vrozených vad (12, 42).

Užívání antidepresiv v těhotenství bylo spojeno se zvýšeným rizikem spontánního potratu, PTB, LBW, perzistentní plicní hypertenze novorozence (PPHN), poruch časné poporodní adaptace, vyššího výskytu respirační tísně a častější nutností překladu novorozence na jednotku intenzivní péče (JIP) (43–47).

Další studie zjistila, že prenatální expozice SSRI a mateřská depresivní symptomatika byly spojeny se změnami methylace DNA (CYP2E1) u novorozenců, přičemž tato změna byla dále asociována s porodní hmotností. To naznačuje možný epigenetický mechanismus vlivu prenatální expozice na vývoj dítěte (48).

Některé studie zmiňují možnou souvislost mezi prenatální expozicí antidepresivům a dlouhodobými neurobehaviorálními poruchami, jako je opožděný motorický vývoj, sociální obtíže, internalizační poruchy nebo autismus, pravděpodobně v souvislosti s narušením neurotransmiterových systémů. Studie na zvířatech ukazují, že prenatální expozice SSRI může ovlivnit synaptickou plasticitu a sociální chování. Spojitost mezi prenatální expozicí a poruchami autistického spektra je