

zatímco expozice SSRI a SNRI před 20. týdnem těhotenství spojena s rizikem nebyla (58).

## Vrozené vývojové vady

Užívání antidepresiv během těhotenství bývá spojováno s rizikem závažných vrozených vývojových vad, avšak odhady tohoto rizika mohou být ovlivněny přítomností mateřské deprese nebo metodologickými omezeními studií. Celkově se nezdá, že by antidepresiva jako skupina významně zvyšovala riziko malformací. Některé studie však uvádějí mírně zvýšené riziko srdečních vad, především při expozici paroxetinu v prvním trimestru (40, 42, 59).

Kohortová studie s 18 487 těhotnými ženami potvrdila zvýšené riziko orgánově specifických malformací při užívání antidepresiv ovlivňujících zpětné vychytávání serotoninu. Statisticky významné výsledky zahrnují:

- Paroxetin: zvýšené riziko srdečních vad (OR 1,46; 95% CI 1,17–1,82) (aOR 1,45; 95% CI 1,12–1,88), celkově jakékoli srdeční vady (OR 1,24; 95% CI 1,08–1,43), defekty septa (aOR 1,39; 95% CI 1,00–1,93),
- Citalopram: zvýšené riziko muskuloskeletálních defektů (OR 1,92; 95% CI 1,40–2,62), kraniosynostózy (OR 3,95; 95% CI 2,08–7,52),
- TCA: vyšší výskyt defektů v oblasti očí, uší, obličejů a krku (OR 2,45; 95% CI 1,05–5,72), zažívací soustavy (OR 2,55; 95% CI 1,40–4,66),
- Venlafaxin: vyšší riziko respiračních vad (OR 2,17; 95% CI 1,07–4,38).

U antidepresiv bupropionu, mirtazapinu, trazodonu a duloxetinu nebylo zaznamenáno zvýšené riziko vrozených malformací (41).

Prospektivní kohortová studie zkoumající účinky prenatální expozice benzodiazepinům v monoterapii i v kombinaci s antidepresivy nezjistila zvýšené riziko vrozených vad při expozici benzodiazepinům samotným (OR 1,13; 95% CI 0,99–1,30), včetně expozice v 1. trimestru. Významné zvýšení rizika (OR 1,40; 95% CI 1,09–1,80) bylo zaznamenáno pouze při kombinaci benzodiazepinů s antidepresivy (60).

Rozsáhlá populační studie neprokázala zvýšení celkového rizika závažných malformací (wOR 0,88; 95% CI 0,44–1,76), ale byla nalezena souvislost mezi expozicí antidepre-

sivům a srdečními (wOR 1,82; 95% CI 1,07–3,12) a respiračními (wOR 4,11; 95% CI 1,61–10,45) anomáliemi, zejména při užívání SSRI, nebo kombinaci antidepresiv (61).

Studie zkoumající akutní změny variability srdečního rytmu (HRV) ukázala, že účinky SSRI na plod mohou být pohlavně specifické – pouze mužské plody matek s přetrvávajícími symptomy měly sníženou HRV (62).

Multicentrická observační případová kontrolní studie (říjen 1997–prosinec 2011) zahrnovala 30 630 matek dětí s vrozenými vadami a 11 478 kontrolních matek. Studie zkoumala rizikové asociace mezi užíváním specifických antidepresiv během těhotenství a výskytem vrozených vad. Cílem bylo odlišit vliv léků od možného zkreslení způsobeného základním duševním onemocněním matky. Tato studie zjistila souvislosti mezi SSRI a vrozenými vadami (např. fluoxetin a anomální plicní žilní návrat aOR, 1,89; 95% CI, 0,56–6,42, citalopram a brániční kýla: aOR, 5,11; 95% CI, 1,29–20,24). Venlafaxin byl spojen s nejvyšším počtem vad, (např. anencefalie a kraniorachischisis: aOR, 9,14; 95% CI, 1,91–43,83) (63).

Další kohortová studie zaznamenala u sertralinu zvýšené riziko defektů septa (poměr rizika (RR) 1,34; 95% CI 1,02–1,76) a kraniosynostózy (RR 2,03; 95% CI 1,09–3,75). Expozice jiným SSRI než sertralínu byla rovněž spojena s vyšším výskytem kraniosynostózy (RR 2,43; 95% CI 1,44–4,11) a muskuloskeletálních defektů (RR 1,28; 95% CI 1,03–1,58) (64).

Metaanalýzy (leden 2010–duben 2020) konzistentně naznačují významnou pozitivní souvislost mezi užíváním SSRI obecně a paroxetinu a fluoxetinu zvláště a rizikem závažných vrozených anomálií. Údaje také ukázaly konzistenci zvýšeného výskytu kardiovaskulárních defektů u kojenců v důsledku užívání paroxetinu matkou. Riziko kardiovaskulárních defektů u kojenců žen užívajících SSRI obecně a fluoxetin a sertralin zvláště bylo kontroverzní (65).

Jiná metaanalýza nezjistila významnou souvislost mezi užíváním antidepresiv a celkovými malformacemi (RR 0,93; 95% CI 0,85–1,02), ani závažnými malformacemi (RR 1,07; 95% CI 0,99–1,17), ale potvrdila zvýšené riziko kardiovaskulárních vad (RR 1,36; 95% CI 1,08–1,71), zejména defektů septa (RR 1,40; 95% CI 1,10–1,77), především u paroxetinu (RR 1,43; 95% CI 1,08–1,88) (40).

Některé studie s paroxetinem, například kohortová studie zahrnující 1 174 exponovaných dětí, nezjistily zvýšené riziko srdečních vad (66). Silné metaanalýzy případových a kohortových studií, zahrnující celkem přes 30 000 těhotenství, rovněž nepřinesly jednoznačné důkazy o zvýšeném riziku (67). Žádný rozdíl v kongenitálních srdečních vadách u dětí narozených ženám s různým stavem expozice SSRI v prvním trimestru vs. ženám bez medikace nepřinesla kohortová studie (1990–2011) (68).

Naopak, některé rozsáhlé kohortové studie potvrdily mírně zvýšené riziko i po kontrole na známé teratogenní faktory (41).

Anglická populační studie s 350 000 těhotenstvími (1990–2009) neprokázala zvýšené riziko malformací po expozici TCA (2 400 těhotenství), SSRI (7 600) ani neléčené depresi (13 000) ve srovnání s kontrolami (69).

Velká metaanalýza z roku 2013 nepotvrdila klinicky významný teratogenní účinek SSRI jako skupiny. Ačkoli může být statisticky mírně zvýšené riziko srdečních vad, zejména při expozici paroxetinu, antidepresiva jako celek nejsou spojena s klinicky významným teratogenním efektem (40).

## Neurobehaviorální poruchy

Výsledky výzkumů o vlivu prenatální expozice antidepresivům na vývoj dětí jsou smíšené a metodologicky různorodé. Některé studie naznačují, že prenatální expozice SSRI může být spojena se zvýšeným výskytem internalizačního a úzkostného chování u dětí. Prospektivní studie sledující souvislosti mezi mateřskými depresivními symptomy, prenatální léčbou SSRI a chováním dětí od druhého trimestru až do 12 let však tento vztah nepotvrdila (70).

Jiná studie hodnotila výsledky sedmi kohortových studií, které zkoumaly neurovývojové výsledky u dětí, jejichž matky užívaly antidepresiva během těhotenství, a srovnávala je s dětmi matek s neléčenou duševní poruchou. Studie neprokázala jednoznačný škodlivý vliv antidepresiv na neurovývojový nebo neurobehaviorální vývoj (47).

Studie zkoumající dlouhodobé účinky prenatální expozice antidepresivům na fyzické, neurovývojové a psychiatrické výsledky u dětí od 4 let věku a výše nezjistila konzistentní souvislosti mezi expozicí a vznikem psychia-