

List do redakcji

**Bezpieczeństwo stosowania wybiórczych inhibitorów
wychwytu zwrotnego serotoniny w czasie ciąży**

Use of specific SSRIs and birth defects

Sz. Pani
Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek,
Redaktor Naczelna „Psychiatrii Polskiej”

Szanowna Pani Profesor,

W dniu 8 lipca 2015 r. w czasopiśmie „British Medical Journal” opublikowany został artykuł *Specific SSRI and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports*, którego autorami są J. Reefhuis (National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA), O. Devine (National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA), J.M. Friedman (Department of Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada), C. Louik (Slone Epidemiology Center at Boston University, Boston, MA, USA) oraz M.A. Honein (National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA), zawierający nowe, istotne dane dotyczące farmakoterapii depresji w okresie ciąży.

Celem artykułu była ocena bezpieczeństwa stosowania w pierwszym tryestrze ciąży pięciu leków przeciwdepresyjnych z grupy wybiórczych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI), tj. fluoksetyny, sertraliny, paroksetyny, citalopramu oraz escitalopramu [1].

Materiał badania stanowiły dane zgromadzone w ramach US National Birth Defects Prevention Study (NBDPS). Przypadki dzieci urodzonych z wadami wrodzonymi po-

chodzący z następujących stanów: Arkansas, California, Georgia, Iowa, Massachusetts, New Jersey, New York, North Carolina, Texas i Utah. Do badania włączono przypadki ciąży zakończonych urodzeniem dzieci żywych, poronień oraz indukowanych aborcji w latach 2002–2009, u których stwierdzono jedną z 30 wad wrodzonych, z wyłączeniem zaburzeń chromosomalnych lub monogenowych. Informacje dotyczące stosowania leków przeciwdepresyjnych przez badane kobiety uzyskiwano telefonicznie w czasie od sześciu tygodni do dwóch lat po porodzie. Należy podkreślić, iż w trakcie rozmowy nie zadawano pytania o występowanie depresji. Pytano natomiast ogólnie o występowanie jakichkolwiek chorób i ich leczenie. Dowiadywano się, czy w okresie od trzech miesięcy przed zapłodnieniem do czasu porodu pacjentka przyjmowała któryś z następujących leków: Prozac (fluoksetyna), Paxil (paroksetyna), Zoloft (sertralina), Celexa (citalopram). Nie zadano pytania o stosowanie Lexapro (escitalopramu).

Do analizy włączano przypadki, w których kobieta potwierdziła przynajmniej jednokrotne zastosowanie leku z grupy SSRI w okresie od miesiąca przed zapłodnieniem do zakończenia trzeciego miesiąca ciąży. Kobiety, które deklarowały stosowanie kilku leków z grupy SSRI, zakwalifikowano do grupy „multiple SSRI”. Kobiety zostały zakwalifikowane jako niestosujące SSRI (unexposed), jeżeli nie stosowały żadnych leków przeciwdepresyjnych w okresie od trzech miesięcy przed zapłodnieniem do końca ciąży oraz nie zgłosiły występowania depresji, zaburzeń lękowych, zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Z badania wyłączono kobiety, które stosowały SSRI w okresie innym niż wskazany powyżej, stosowały inne leki przeciwdepresyjne niż z grupy SSRI (np. wenlafaksynę) lub nie udzieliły odpowiedzi dotyczących odpowiednich pytań.

Na podstawie danych uzyskanych z NBDPS do analizy włączono 17 293 przypadki kobiet niestosujących SSRI, 659 przypadków kobiet stosujących citalopram, escitalopram, fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę, 9 559 kobiet niestosujących SSRI z grupy kontrolnej oraz 298 przypadków kobiet z grupy kontrolnej, które stosowały jeden z SSRI.

Wykazano związek między stosowaniem fluoksetyny oraz występowaniem ubytków przegrody międzykomorowej, zwężenia drogi odpływu z prawej komory oraz kraniosynostozy.

Wykazano też związek stosowania paroksetyny z występowaniem bezmózgowia, wad przegrody międzyprzedsionkowej, zwężenia drogi odpływu z prawej komory, przepukliny pępowinowej oraz wytrzewienia wrodzonego.

Warto podkreślić, iż o występowaniu wady wrodzonej serca – zwężenia drogi odpływu z prawej komory u dzieci matek stosujących we wczesnej ciąży fluoksetynę lub paroksetynę – donoszono już wcześniej [2]. Opisywano również przypadki bezmózgowia [3] i wad przegrody międzyprzedsionkowej [4] po stosowaniu paroksetyny.

Iloraz szans (odds ratio – OR) wystąpienia bezmózgowia u dzieci matek stosujących paroksetynę wynosił 3,2, natomiast zwężenia drogi odpływu z prawej komory – 2,4. Oznacza to, że absolutne ryzyko wystąpienia bezmózgowia wzrasta przy stosowaniu paroksetyny we wczesnej ciąży z dwóch do siedmiu na 10 000, a ryzyko wystąpienia zwężenia drogi odpływu z prawej komory z 10 do 24 na 10 000.

Należy zaznaczyć, iż w opisywanej pracy nie potwierdzono wcześniejszych doniesień dotyczących związku występowania wad wrodzonych ze stosowaniem

sertraliny [5, 6], pomimo że aż 40% z ankietowanych kobiet stosowało właśnie ją we wczesnej ciąży. W analizie nie potwierdzono też występowania 14 innych wcześniej opisywanych związków wad wrodzonych ze stosowaniem SSRI.

Powyższa praca potwierdziła, iż grupa leków SSRI nie powinna być traktowana jako jednolita. Wiadomo było, że leki z tej grupy różnią się profilem farmakokinetycznym, obecnie wskazano, iż być może różnią się też potencjałem teratogennym.

Ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia występowania potencjalnych chorób u matek oraz innych czynników, które mogły odgrywać rolę w wystąpieniu wyszczególnionych wad wrodzonych u dzieci. Ponadto, dane dotyczące stosowania SSRI były uzyskiwane od matek w rozmowie telefonicznej w okresie od sześciu tygodni do nawet dwóch lat po porodzie i nie były dodatkowo potwierdzane u pracowników służby zdrowia. Nie odnotowano też czasu oraz dawki stosowanych SSRI. Nie podano informacji, czy pytano o stosowanie używek (np. alkoholu, środków psychostymulujących, tytoniu). Warto podkreślić, iż za „stosowanie leku” uznano zażycie go przynajmniej raz.

Drugą istotną publikacją, która ukazała się również w czasopiśmie „British Medical Journal” (17.04.2015 r.) jest praca *Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design*, której autorami są Kari Furu, Helle Kieler, Bengt Haglund, Anders Engeland, Randi Selmer, Olof Stephansson, Unnur Anna Valdimarsdottir, Helga Zoega, Miia Artama, Mika Gissler, Heli Malm, Mette Nřrgaard [7].

Materiałem badania były dane uzyskane z narodowych badań populacyjnych, które objęły dzieci urodzone w latach 1996–2010 w Danii, Finlandii, Irlandii, Norwegii, Szwecji. Stosowanie leków potwierdzano, sprawdzając, czy matka dziecka zrealizowała receptę na lek przeciwdepresyjny w okresie od 30 dni przed pierwszym dniem ostatniej miesiączki do końca pierwszego trymestru ciąży (97 dzień po ostatniej miesiączce). Do badania włączano przypadki dzieci, u których wadę wrodzoną zdiagnozowano w czasie 365 dni od dnia porodu.

Stwierdzono 36 772 (1,6%) przypadki dzieci, których matki przyjmowały SSRI lub wenlafaksynę w czasie ciąży.

Spośród dzieci eksponowanych na SSRI lub wenlafaksynę w pierwszym trymestrze poważne wady wrodzone stwierdzono u 1 357 (3,7%), a w grupie kontrolnej u 71 374 (3,2%) dzieci (grupa liczyła 2 266 875 dzieci). Częstość występowania wad wrodzonych serca u dzieci, których matki stosowały SSRI lub wenlafaksynę, wynosiła 1,5%, a w grupie kontrolnej – 1,2%. Występowanie wad wrodzonych przegród międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej było związane ze stosowaniem wenlafaksyny i każdego z SSRI z wyjątkiem escitalopramu. Występowanie zwężenia drogi odpływu z prawej komory oraz wrodzonej deformacji stopy było związane ze stosowaniem każdego z SSRI.

30-procentowy wzrost ryzyka występowania wad układu sercowo-naczyniowego stwierdzono po ekspozycji na paroksetynę lub fluoksetynę. 45- i 40-procentowy wzrost częstości występowania wad przegród stwierdzono po stosowaniu odpowiednio fluoksetyny i paroksetyny.

Dane uzyskane w powyższych analizach wskazują na możliwość istnienia związku między stosowaniem leków z grupy SSRI, a w szczególności fluoksetyny i paroksetyny, w pierwszym trymestrze ciąży a występowaniem wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego.

Z poważaniem
Ewa Bałkowiec-Iskra
Warszawa, 26.08.2015 r.

Piśmiennictwo

1. Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, Louik C, Honein MA. *Specific SSRI and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports*. BMJ 2015; 350: h3190.
2. Louik C, Lin AE, Werler MM. *First-trimester use of SSRI and the risk of birth defects*. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 2675–2683
3. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA. *Use of SSRI in pregnancy and the risk of birth defects*. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 2684–2692
4. Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, Buys CH. *First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: a population based case-control study*. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2010; 88: 94–100.
5. Kornum BJ, Nielsen RB, Pedersen L. *Use of SSRI during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis*. Clin. Epidemiol. 2010; 2: 29–36
6. Malm H, Artama M, Gissler M. *SSRI and risk for major congenital anomalies*. Obstet. Gynecol. 2011; 118: 111–120.
7. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephanson O. i wsp. *SSRI and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design*. BMJ 2015; 350: h1798.

Adres:

Dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM
Centrum Badań Przedklinicznych CePT,
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 61