

PERINATAAL PERIOODI PSÜÜHIKAHÄIRED JA RAVI

Andres Sild, psühhiaater

Dr. Katrin Eino jt. materjalide alusel

RHK-10 V ptk

- F1x Ainete tarvitamisega seotud häired
- F20 Skisofreenia
- F23 Äge psühhoootiline episood jm. psühhoosid
- F31 Bipolaarne häire
- F32 Depressioon
- F40 ja F41 Ärevushäired ja foobiad
- F43 Stressreaktsioonid ja kohanemishäired
- F53 Sünnitusjärgse perioodiga seotud mujal klassifitseerimata psüühikahäired.

Raseduseaegsete psüühikahäirete epidemioloogia

- 5-10%-l naistest esineb kliiniliselt väljendunud psüühikahäirete sümptomeid
- 70%-l naistest, kes on varasemalt põdenud korduvalt depressiooni, vallandub see raseduse ajal
- 50-80% -l ravimata bipolaarse häirega naistest, vallandub äge episood raseduse ajal, 10-20%-l sünnitusjärgne psühhoos
- 65%-l varasematest psühhoosihaigetest ägeneb ravita psühhoos raseduse ajal

Sünnitusejärgse perioodi psüühikahäirete esinemissagedus

- 2-3 x suureneb risk psüühikahäireteks esimestel nädalatel sünnituse järgselt
- 20x suurem risk hospitaliseerimisvajaduseks kui millisel iganes eluperioodil
- 10 - 20%-l naistest tekib sünnitusjärgne depressioon
- Risk on kõrgem kui varasem haigusanamnees

Babyblues u.80% sünnitusjärgselt

- Nutlikkus
- Kiired meeleolukõikumised
- Ärrituvus ja keskendumisraskused
- Unehäired
- Tunne, et puudub lapsega side.
- Väsimus, frustratsioon
- Ärevus
- Seos kiire hormonaalse muutusega.
- Kaob hiljemalt 2 nädala jooksul.

Rasedusaegne depressioon 10-20%

- Nutlikkus
- Unehäired
- Väsimus
- Söögiisu häired.
- Kaob huvi tegevustes.
- Ärevus

Sünnitusjärgne depressioon 10-20%

- Sage nutmine
- Püsiv kurbus
- Süütunne, ebaadekvaatsuse tunne.
- Unehäired ja söögiisu häired.
- Ärrituvus ja meeleolumuutused.
- Väsimus
- Liigne muretsemine lapse pärast / huvi puudus.
- Keskendumisraskused.
- Peavalud, südamepekslemine, hingeldamine jm.
- Kestab üle 2 nädala.

Sünnitusjärgne psühhoos 1-2/1000

- Kuulmishallutsinatsioonid jm. meelepetted
- Luulumõtted e. paranoia jm. mõttekäigu häired (laialivalgus, katkendlik, paraloogiline mõtlemine).
- Unehäired, hüperaktiivsus, toidust keeldumine,
- Ilmneb mõni päev – kuu (kuni1a) peale sünnitust.
- Järsk algus. 5% suitsiide, 4% oht lapsele!
- Vajab viivitamatut haiglaravi, lapse turvamist!

Bipolaarsed meeleoluhäired

- F31.3 Bipolaarne meeleoluhäire, mõõdukas või kerge depressioon:
- Kindlaks diagnoosiks on vajalik:
- (a) käesolev episood vastab kas kerge (F32.0) või mõõduka (F32.1) depressiooni kriteeriumidele;
- (b) anamneesis on vähemalt üks kindlalt tõestatud hüpomaniakaalne, maniakaalne või segatüüpi afektiivne episood.

F41.1 Generaliseerunud ärevus

- **(a) ootusärevus (mured võimaliku ebaedu pärast tulevikus, nagu nõeltel oleku tunne, keskendumisraskused jne.);**
- **(b) lihaspinge (närviline nihelemine, pingepeavalu, värisemine, võimetus lõõgastuda);**
- **(c) vegetatiivne hüperaktiivsus (peapööritus, higistamine, tahhükardia või tahhüpnoe, epigastraalne düskomfort, nõrkus, suukuivus jne.)**

Ärevuse psüühilised sümptomid

- Ärevus, muretsemine
- Pingetunne, võimetus lõõgastuda
- Surmahirm, haiguste kartus
- Ebareaalsus tunne – derealisatsioon, depersonalisatsioon.
- Hirm kaotada kontrolli või minna hulluks

Ärevuse somaatilised sümptomid

- Südamekloppimine, valu rinnus
- Minestamise tunne, pearinglus
- Hingamisraskused
- Tükitunne kurgus, neelamisraskused
- Lihaspinge ja valud
- Suukuivus, higistamine, värisemine
- Kuumad- külmad hood, surinad
- Iiveldus ja abdominaalne distress

Paanikahoog

- Südamepekslemine
- Peapööritus, minestamise tunne
- Higistamine, treemor
- Õhupuudus – lämbumistunne
- Iivledus-kõhuvalu
- Paresteesiad, külmavärinad, kuumahood
- Ebareaalsus tunne
- Surmahirm

Rasedus, imetamine ja alkohol

- Alkoholist kahjustada saanud munarakud võivad viljastuda samuti kui terved munarakud. Kui naine ei loobu raseduse ja imetamise ajal alkoholist, kahjustab ta veel sündimata last või äsja sündinud imikut.
- Alkohol jõuab ema verega otse lootesse ning lootel tekivad tüüpilised alkoholist tingitud vääringud ja vaimsed häired.
- Alkohol jõuab lapseni ka emapiima vahendusel. Loote alkoholisündroom avaldub alakaalulisuses, vaimses alaarengus, tähelepanu- ja käitumishäiretes. Intellekti ja käitumise häired ilmnevad ka nendel lastel, kelle emad joovad raseduse ajal mõõdukalt, keskmiselt 7–14 drinki nädalas.

Alkoholi liigtarvitaja on:

Tööealine naine, kes joob:

- nädalas üle 16 dringi (475 g viina, 4,5 l õlut, 1,9 l veini)
- korraga üle 5 dringi (1,4 l õlut, 100 ml viina või 600 ml veini)

Ravipõhimõtted

1. Patsiendiõpe (info häire olemusest, ravist, kõrvaltoimetest)
2. Nõustamine ja psühhoteraapia (kognitiivkäitumisteraapia, pereteraapia, jm.)
3. Ravimid: antidepressandid (SSRI, SNRI, TCA jne.), rahustid ja unerohud, neuroleptikumid tümostabilisaatorid.
4. Elekterimpulssravi.

Kaks põhilist eeldust:

1. Kõik ravimid läbivad platsenta ja satuvad rinnapiima.
2. Me ei tea veel kõiki võimalikke riske, mis kaasnevad ravimite kasutamisega.

Riski/kasu vahekord:

1. Raviga seotud riskid vs kasu ravist
2. Raviga seotud riskid vs riskid ravimata jätmisel

Riski/kasu vahekord

- Ravimitega seotud riskid on paljus teada, võib-olla mitte kõik üksikasjad
- Ema psüühilise haigusega seotud riskid varieeruvad suurtes piirides igal konkreetsel juhul
- Milline on riski/kasu vahekord antud patsiendi puhul temal käesolevalt esinevate haigussümptomite puhul?
- Milline on riski/kasu vahekord arvestades temal varasemalt esinenud haiguse episoodide sümptomaatikat?

Ema psüühilise haiguse otsesed toimed lootele?

- Võimalikud kahjulikud toimed lootele põhjustatuna muutustest ema vere biokeemias, hormoonide- , katehhoolamiinide- , immunoloogilise taseme või teistest muutustest.
- Kas ema ravita psüühilise haiguse puhul esinevad stressi, ärevuse, depressiooni või psühhoosi puhused füsioloogilised muutused võivad põhjustada häireid loote aju arengus, hilisemates kognitiivses võimetes, emotsionaalses või sotsiaalses käitumises?

Stressi võimalikud otsesed toimed lootele

- Muutused hüpotalaamilis-pituitaar-adrenaal teljel
- Kortisooli tase on nabaväädis kõrgem kui ema vereseerumis
- Võimalikud häired loote immuunsüsteemis platsenta vahendusel
- Enneaegsus, madalam sünnikaal
- Lapsel emotsionaalsed ja kognitiivsed häired sh hüperaktiivsus ja tähelepanu defitsiit, ärevus, kõne arengu hilistumine (Talge et al)
- Õppimisvõime langus, arengupeetus

Ema ravita haiguse kaudsed riskid sünnituse eelselt

Efekt emale, sünnituse kulule ja lapsele

- Puudulik koostöö sünnitusel/med. abil
- Ema halb tervis/toitumine
- Alkoholi kuritarvitamine, suitsetamine
- Muude ainete kuritarvitamine, ravimite üledoosid
- Suitsidaalsus, enesevigastused, hoolimatus, ettevaatamatus

Sünnituse järgsed kaudsed riskid ravita ema haiguse korral

- Häiritud ema- ja lapse suhe
- Käitumuslikud defitsiidid
- Suurem võimalus rinnaga toitmise ebaõnnestumiseks
- Eraldamine kodustest, võimalik psühhiaatiline hospitaliseerimine
- Ainete, alkoholi jms. kuritarvitamine, hooletus, lapse tähelepanuta jätmise, enesevigastused
- Harva suitsiid, laiendatud suitsiid, lapse vigastamine või tapmine

Enam ravita haiguse edasised kaudsed riskid

Mõju perele ja ümbritsevatele

- Vähenenud hoolitsus teiste laste eest
- Emotsionaalne hoolimatus teiste laste suhtes
- Häiritud abielusuhted
- Kutsealane allakäik
- Sotsiaalse lähivõrgustiku kitsenemine
- Jne.

Raviotsused ja vastutus

Arstide kohustus tagada:

- Minimaalne ravimitest põhjustatud risk lootele
- Ema haiguse minimaalne risk raseduse kulule ja loote arengule
- Patsiendi ja tema lähedaste informeeritus kõigist võimalustest ja riskidest

Lõpliku otsuse võtab vastu informeeritud
patsient

Psühhotroopsed ravimid ja riskid järglastele

- Kõik psühhotroopsed ravimid läbivad platsenta põhjustades lootele teatud riske
- Riske peetakse suuremateks esimesel trimestril (organogeneesi periood)
- Ravi kasutamist 2. ja 3. trimestril seostatakse sünnituseaegsete- ja järgsete komplikatsioonidega

Ravimite kasutamise seotud riskid

- Teratogeensus
- Sünnitusabiga seotud tüsistused
- Perinataalsed sündroomid
- Sünnijärgsed kestva käitumispuuded

Väärarendite hulk tavapopulatsioonis 2,0-2,5% - nn.
baseline (Codero JF, Oakley GP)

- **Teratogeensus-** kui ravimi kasutamine raseduse ajal on seostatav olulise kaasasündinud füüsiliste deformatsioonide arvu tõusuga võrreldes tavapopulatsiooniga
- **Sünnitusabi komplikatsioonid:** enneaegne sünnitus, madal sünnikaal, sünnituse tüsistused nagu madal Apgar või käitumuslikud häired, mis vajavad intensiivravi

- **Perinataalsed tüsistused** - füüsilised ja käitumuslikud sümptomid, mis esinevad lühiaegselt sünni järgselt (närvilisus jms.), tavaliselt seotud ravimi kasutamisega sünnieelselt
- **Sünnijärgsed käitumuslikud puuded**- kestvad neurokäitumuslikud kõrvalekalded lastel psühhotroopsete ainete mõjudest looteeas

Ravi üldpõhimõtted

- Planeeri rasedus
- Käsitلة kui kõrge riskiga rasedust
- Madalaim efektiivne raviannus, lühim periood
- Muud riskifaktorid (nt. terve eluviis)
- Regulaarsed arstikülastused, toitumine

Ravikäsitlus raseduse algul

- Väldi ravimi vahetust (lisarisk).
- Kasuta ravimeid, mille kohta rohkem teavet
- Väldi polüfarmakoteraapiat
- Väldi antikongulsante
- Regulaarsed ultrahelimonitooringud
- Ravimite vältimine I trimestril on ideaalne, kuid mitte alati võimalik

Ravikäsitus raseduse hilisperioodil

- Farmakokineetika võib raseduse ajal muutuda, doose võib osutada vajalikuks muuta
- Kasuta madalaimat doosi, olles valmis seda vajadusel tõstma
- Vajadusel mine üle varasemalt efektiivseks osutunud ravimile
- Võõrutusnähtude oht vastsündinul. Kaalu ravimi annuse järkjärgulist langetamist ja lõpetamist enne sünnitust.

Ravikäsitlus sünnituse järgselt

- Ravi oht imetamisel on palju väiksem kui rasedusaegselt lootele
- Kasuta sama ravimit, millega laps on “harjunud” (looteeas)
- Varasema ravi puudumisel kasuta ravimit, mis varasemalt olnud emale efektiivne, ära eksperimenteeri uute ravimitega.
- Kasuta ravimeid mille kohta palju teavet

Ravikäsitlus sünnituse järgselt

- Väldi polüfarmakoteraapiat, on igas annuses ohutum
- Ära kasuta ravimi max kontsentratsiooni ajal väljalüpstud rinnapiima, imiku riski vähendamiseks viska see ära
- Monitoori last kõrvaltoimete suhtes
 - Vajadusel lõpeta imetamine või ravimi kasutamine

Skisofreenia

- Rohkem planeerimata rasedusi
- Rohkem suitsetajaid, alkoholiga liialdamist, narkootikumide kasutamist
- Madalam sotsiaalmajanduslik tase
- Üldpopulatsiooniga võrrelduna esines rohkem tüsistusi ka eelnimetatud riskifaktorite puudumisel(Sacker A, Done DJ)

Oluliselt kõrgem risk skisofreenia puhul:

- Surnult sünd
- Surm imikueas
- Enneaegsus
- Madalam (looteeale mittevastav) sünnikaal

Kõik nimetatud riskid tõusevad veelgi ägeda psühhoosiepisoodi esinemise ajal (Nilsson,al)

- Kroonilised psühhoosihaiged võivad raseduse ajal vajada periooditi kõrgemaid raviannuseid psühhootiliste sümptomite kupeerimiseks
- AP ravi korral foolhape 4-5mg päevas
- Vahetult enne sünnitust ravi katkestamine ekstrapüramidaalsete sümptomite vältimiseks vastsündinuil ei sobi kõrge relapsiohuga pt-le (Carpenter WT jt.)

Ravimite FDA hinnangukategoriad raseduse puhul

- A kategooria- Kontrolluuringud ei näita riski
- B kategooria- Puuduvad tõendid riskidest inimestel kasutamisel
- C kategooria- Ei saa välistada riski inimestel kasutamisel
- D kategooria- Esineb tõendeid riskide kohta, kuid mõnel puhul võib eeldatav kasu üle kaaluda riskid
- X kategooria- Raseduse puhul vastunäidustatud. Riskid ületavad oletatava kasu.

Loote struktuursete väärarendite kujunemise riskiperioodid

- 2-4 nädalal neuraalitoru sulgumine
- 4-9 nädalal südame formeerumine
- 6-9 nädalal suulaelõhe sulgub
- 12 nädalaks lõpeb organogenees

Võimalikud riskid emale/lapsele AP-de kasutamisel raseduse ajal

- Loote väärarendid (struktuurne teratogeensus)
- Perinataalsed komplikatsioonid (vastsündinu toksilisus)
- Sünnijärgsed käitumuslikud häired (käitumuslik toksilisus)
- Raseduseaegsed tüsistused

EMA AP kasutamine esimesel trimestril ja tulemused sünnitusel

- M. Reis, B. Källen 1995-2005
- 2908 AP kasutanud patsienti (analüüsiti 570 naispt.): väärarengud/pt-d
- Kloorpromasiin 0/8, levomepromasiin 2/51, perfenasiin 2/90, haloperidool 2/78, flupentiksool 5/101, tsüklopentiksool 8/75, olansapiin 3/80, risperidoon 2/51, klosapiin 1/18, kvetiapiin 0/4
- Riski kõrgenemist väärarenguteks ei leitud

C. L. Wichman “Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review” 2009

- 16 ATAP kasutavat patsienti(58,8% kvetiapiin, risperidoon, aripiprasool, ziprasidoon)
- 44% jätkas raseduse ajal suitsetamist
- 5 narcoanamnees, üks jätkas raseduse ajal
- 2 jätkasid alkoholi kasutamist
- 25% vajasid hospitaliseerimist raseduse ajal, neis üks 3 korral

C. L. Wichman “Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review”

- 37% lastest sündis häireteta
- 1 väärareng(vesipea)
- 1 laps suri 5 nädala vanuses(asendiasfüksia)
- 3 enneaegselt sündinut(keskm. 37 näd)
- 25% vastsündinuist vajab intensiivravi
- 3 lapsel kahinad südamel(möödusid 1a vanuseks)
- 3 lapsel toitmisraskused ja alakaal(möödusid 4.k.)
- 2 lapsel käitumishäired üle 3 aasta

Risperidooni postmarketing analüüs 1993-2004

- 713 juhtu(neist 516 prospektiivsed, 197 retrospektiivsed)
- Prospektiivsetest andmed 68 kohta, millest 3,8% väärarenguid, 16,9% spontaansed abordid
- 12 retrospektiivselt teatatud väärarengut(põhiliselt südame, aju, huule ja suulae), 37 perinataalset tüsistust, neist 21 käitumise- või motoorsed häired
- Tulemused võrreldavad üldpopulatsiooniga

AP ravi varase ja hilise raseduse perioodil

Metaanalüüs , Schizophrenia Bulletin september 11, 2008

Eesmärgiks:

-ülevaade antipsühhootiliste ravimite ohutusest raseduse puhul

-leida vähimohtlikud ravivõimalused emale ja lapsele

Andmebaasid: MEDLINE/PubMed, TOXNET, EMBASE, Cochrane Library, ravimfirmade andmebaasid, teaduskirjanduses avaldatud artiklid

Andmete ajavahemik **1950-24.07.2008**

2189 artikli analüüs

Amisulpiriid

- Rasedatel kasutamisest andmeid vähe
- Väärarendite sagenemist pole täheldatud
- Loomkatsetes teratogeensust loodetel, järglastel ei täheldatud 4x max inimestele soovitatud doosi kasutamisel
- Avaldatud informatsioon kasutamisest raseduse puhul puudub

Olansapiin

- FDA riskikategooria C
- Loomkatsetes kahjulikkust lootele ei leitud
- Kõrgem platsenta läbitavus 72,1% SD 42,0%
- 419 juhtu(annused 5-25mg)- 26 väärarengut (neerude, südame, seedetrakti defektid jm.), 27 spontaanset aborti, 8 rasedusaegset diabeeti, 63 perinataalset tüsistust
- Andmed võrreldavad üldpopulatsiooniga

Kvetiapiin

- FDA riskikategooria C
- Loomkatsetes teratogeensust ei leitud
- Ravimuuringutel madalaim platsenta läbitavus 23,8% SD 11,0%
- Annus 200-400mg, 1 juhul 1200mg
- 227 juhtu, 8 väärarengut, perinataalsed tüsistused 4 (c/v ja hingamishäired)
- 36 kasutasid I trimestril, väärarenguid polnud

Risperidoon

- FDA riskikategooria C
- Loomkatsetes pole leitud teratogeensust
- Platsenta läbitavus 49,2% SD 33,9%
- 321 juhtu, 15 väärarengut(sageli kombineeritud ravi korral)
- Perinataalsed tüsistused võõrutus reaktsioonidest krampihoogudeni
- Sontaansete abortide, teratogeensuse riski ei täheldatud

Sertindool

- FDA riskikategooria C
- Loomkatsetes teratogeensust ei leitud
- Inimestel raseduse ajal kasutamise kohta andmed puuduvad

Ziprasidoon

- FDA riskikategooria C
- Loomkatsetes loote arengule toksiline toime
- Võimalik teratogeenne toime (vatsakeste vaheseina defekt, neeru väärarengud)
- Ka inimesele terapeutiliste dooside korral
- Andmed puudulikud inimestel kasutamisel

Klosapiin

- FDA riskikategooria B
- Loomkatsete pole andmeid rasedusaegse kahjustuse kohta 2-4x inimestele terapeutiliste dooside korral
- 15/200 väärarengud, perinataalsed tüsistused (sh hüpotooniline sündroom, retinopaatia, vastsündinute hüpoksiline entsefalopaatia)
- Rasedusaegne üledoos võib põhjustada loote mürgistuse

ATAP-d ja metaboolsed tüsistused

- Risk suurem pikaajalise ravi korral
- Eriti olansapiin ja klosapiin
- Rohkem väärarenguid ülekaalulistel emadel
- Rohkem rasedusdiabeeti
- Emal rinnavähioht
- Lapsel edaspidi oht ülekaalulisusele, diabeedile, c/v haigustele

Haloperidool

- FDA riskikategooria C
- Loomkatsetes üksikud väärarengud
- Platsenta läbitavus 65,5%, SD 40,3%
- Inimestel üksikud väärarengud 14/411 (põhiliselt jäsemete)
- Andmeid palju, väärarengute hulk tavapopulatsiooni tasemel
- Perinataalsete tüsistuste risk(enneaegsus, tooniskloonilised liigutused, hüpotoonia, hingamishäired, südame rütmihäired)

Flupentiksool

- FDA riskikategooriat pole määratud
- Mõned registreeritud sünnidefektid ja raseduseaegsed metaboolsed tüsistused
- 98 I trimestril kasutanud patsiendil 3 väärarengut, 1 rasedusaegse diabeedi juht

Tsüklopentiksool

- FDA riskikategooria C
- Mõned registreeritud sünnidefektid ja raseduseaegsed metaboolsed tüsistused
- 75 I trimestril kasutanud patsiendil 9 väärarengut(3 kusetee anomaalia, 4 vatsakeste vaheseina defekti), 5 rasedusaegse diabeedi juhtu

Kloorprotikseen

- FDA riskikategooria C
- Kirjeldatud 5 juhtu
- Väärarenguid, diabeeti, neonataalseid tüsistusi ei esinenud.

Kloorpromasiin

- FDA riskikoe fitsent C
- Teratogeenne efekt loomkatsetes (kõrged doosid)
- Platsenta läbitavus teadmata
- 4060 juhtu, inimuuringutel üksikud väärarengud, tavapopulatsiooni tasemel (Rawlings et al)
- Perinataalsed tüsistused sagedased, kui kasutada sel perioodil
- Kõrgenenud spontaanse aborti risk kuni 23,4% (Rawlings et al)

Kloorpromasiin

- Kõrgem tüsistuste ja väärarengute hulk kasutamisel I trimestril(kasutati iivelduse vastu ja raseduse säilitamisel)- ohustatum kontingent?
- Kõrgenenud vastsündinute kollatõve oht(Scokel and Jones)
- Pikaajalisel käitumuslike häirete uuringul leiti, et peale 20. rasedusnädalat fenotiasiinide kasutamisel ei esinenud häireid kuni 9-10a

Trifuperasiin ja flufenasiin

Trifluperasiin

- FDA riskikategooria C
- Uuringutel pole leitud kõrgenenud riski loote väärarenguteks
- Leitud üksikud skeleti, siseelundite anomaaliad ja jäsemete defektid

Flufenasiin

- Sarnane teiste fenotiasiinidega

Tioridasiin

- FDA riskikategooria määramata
- Raseduse lõpul suurenenud risk vastsündinu ekstrapüramidaalsetele sümptomitele
- Hiljuti läbiviidud laialdasel uuringul leiti statistiliselt oluline huule- ja suulaelõhe esinemise tõus tioridasiini kasutamisel esimesel trimestril

Perfenasiin ja levomepromasiin

- FDA riskikategooria C
- Leitud üksikud loote väärarengud
- Üksikud rasedusaegsed metaboolsed tüsistused

Kokkuvõte ravist AP-dega

- Võimalikud väärarengud ja toksilisus ravimitest versus psühhoootiline, tervist ja loodet kahjustav käitumine pole võrreldav kuna puuduvad randomiseeritud uuringud
- AP-de kasutamine on seostatav võimaliku sünni defektide suurenemisega
- Nii ATAP kui TAP kasutamine raseduse ajal tõstab perinataalsete tüsistuste riski

Kokkuvõte

- NB! Tüsistused ravimitega seotud metaboolsetest häiretest
- Andmete vähesuse kohta inimestel kasutamisel pole teada teratogeenne risk amisulpiridi, ziprasidooni, aripiprasooli ja sertindoli puhul, mistõttu tuleks nende kasutamist raseduse puhul vältida.

Bipolaarne häire

- Afektiivsete häirete toetusravi katkestamisel suur relapsirisk
- Riski tõenäosus sõltub varasemate episoodide raskusest ja ravita kompenseeritud perioodide kestvusest
- Eriti kõrge ägenemise risk vahetult peale sünnitust

Bipolaarne häire

- Madal östrogeenide tase prolaktiini ja oksütotsiini kõikumistega mõjutab meeleolu
- Imetavatel pt-del sageli unehäired
- Kontratseptiivsed vahendid(progestin) ja östrogeenide taseme kõikumised põhjustavad meeleolumuutusi
- Rinnapiima vähesuse puhul kasutatav ravi (metoclopramide) soodustab meeleolukõikumisi

Bipolaarne häire

- 50-80% -l ravimata bipolaarse häirega naistest, vallandub äge episood raseduse ajal, 10-20%-l sünnitusjärgne psühhoos
- Kõrgenenud relapsioht esimesel kolmel kuni kuuel kuul sünnitusest(67-82%) (Viguera AC, Blehar M, Freeman MP jt.)
- Paljudel sünnitusjärgse psühhoosiga pt-del diagnoositakse hiljem bipolaarset häiret (Davidson J, Cohen LS, Van Gent EM jt.)

Ravistrateegia

Otsused ravi alustamise või jätkamise kohta tehakse arvestades:

- Ravimite toimest põhjustatud riske lootele
- Ravimata haiguse riske patsiendile, lootele, perekonnale
- Ravi katkestamise kõrget relapsiriski, eriti toetusravi järsul katkestamisel

NB! Patsiendi ja tema lähikondsete informeeritus riskidest

Raseduse planeerimisel arvesta:

- Eelnevate haigusepisoodide raskus ja sagedus
- Varasem ja praegune toimetuleku tase
- Varasem ja praegune kliiniline stabiilsus raviga ja ravita
- Relapsile omased prodromaalsümptomid
- Ravi alustamisest relapsi kupeerimiseni kulunud aeg varasemalt

- Varasemalt kasutatud ravimid
- Varasem ravivastus
- Kõrvaltoimed, tüsistused
- Raviefekti kestus ravi katkestamisel
- Patsiendil esinevad muud riskifaktorid

Võimalikud strateegiad

- Ravi lõpetamine enne rasestumist
- Vähendada ja lõpetada ravi rasestumisel 2 nädala jooksul (ajavahemikul emaka-platsenta tsirkulatsiooni moodustumiseni)
- Relapsi oht!
- Alustada ravi sümptomite ilmnemisel?
- Alustada ravi 2. trimestril?
- AP-d ohutumad?

- Uuringute põhjal BP häirega patsiendil, kes on raseduse ajal kompenseeritud on väiksem oht sünnitusejärgseks relapsiks (Pennel PB et al)
- Raske psühhootiliste sümptomite või suitsiikatsetega BP häirega pt-l tuleks eelistada toetusravi väikseima efektiivse doosi ja võimalikult ohutu ravimiga
- Kui efektiivseks osutunud vaid uuem väheste andmetega ravim, ei tohiks riskida relapsiga

- Meeleolustabilisaatorite kasutamisel raseduse ajal teostada kõrge resolutsiooniga ultraheliuuring ja loote ehk hokardiograafiline uuring 16-18. rasedusnädalal kardiaalsete arengudefektide väljaselgitamiseks.
- Ema vereseerumi alfa fetoproteiini taseme määramine ja ultrasonograafia neuraalitoru defektide kindlakstegemiseks
- 4mg foolhappe manustamine päevas raseduse eelselt ja esimesel trimestril ravi ajal

Reaalsuses

- 50% rasedustest BP häirega pt-del planeerimatud(Bergman U et al)
- Raseduse olemasolu teadvustatakse 1. trimestri keskel või lõpul
- Ravi katkestamisest suur relapsioht ja vähene kasu
- Saab otsustada vaid edasise ravi üle

Erinevad rasedusregistrid

Meeleolustabilisaatorite teratogeensus

- Karbamasepiin 2,2-4,5%
- Valproaat 6,2-16%
- Lamotrigiin 2,7-5,6%
- Fenobarbitaal 6,5%

Arenguhäired(madal IQ)

Valproaat-3x suurem risk(sõltub doosist), kombineeritud ravi- kõrgem risk, karbamasepiin = ravita pt-d

Liitium

Liitiumi farmakokineetika muutub raseduse ajal: (Gabbe SG et al)

- Glomerulaarfiltratsiooni tase (GFR) tõuseb kuni 50%
- Neerude perfusioon tõuseb varase raseduse ajal kuni 75%
- Ja langeb 3. trimestri lõpul
- GRF langeb raseduse eelsele tasemele varsti peale sünnitust

Liitium

- Loomkatsetes teratogeensus kõrgetel doosidel
- Oht c/v väärarenditeks, eriti Ebsteini anomaalia(10-20x kõrgem)
- Teistest kaasasündinud häiretest: suurema kaaluga vastsündinud(Jacobson SJ et al), anentsefaalia(Grover S, Gupta N), oromandibulaar piirkonna arengudefektid (Tekin M, Ellison J)

Liitium

- Perinataalsetest tüsistustest lihaste hüpotoonia sünnitusel, millest vastsündinu hingamishäired, tsüanoos, hüpotoonia (Schou M, Llewellyn A, Yonkers KA jt.)
- Üksikud vastsündinu hüpotüreoidismi, nefrogeense diabeedi juhud (Viguera AC)
- Vähesed uuringud ei näita käitumuslikke häireid lastel 3,5-5a vanuseni (Jacobson SJ)

Liitium

- Vähenda annust ja lõpeta Liitium enne rasestumist
- Alusta uuesti raviga 2. või 3. trimestril
- Loote südame ultrasonograafia 18-20 rasedusnädalal

Liitium

- Mõned eksperdid soovivad langetada liitiumi annust sünnituseelselt, et vältida toksilisust verekaotusest sünnitusel (Weinstein MR)
- Vajalik sage sümptomite ja Li konts monitoring toksilisuse vältimiseks sünnituse eel ja järgselt (Viguera AC et al)
- Liitium on ohutuim meelolustabiliseeriv ravim

Karbamasepiin

- Karbamasepiin seotakse albumiini ja alfa-1-atsidoglükoproteiiniga
- Raseduse ajal plasma proteiinitase langeb mõjutades karbamasepiini konts veres
- Ei muutu oluliselt karbamasepiini vaba fraktsiooni kontsentrats.
- Karbamasepiini platsenta läbitavus on seotud CYP3A4 indutseerimisest põhjustatud K vit ja foolhappe langusega lootes
- Pole leitud karbamasepiini ega metaboliitide akumuleerumist lootesse (Yerby MS et al)

Karbamasepiin

- 1. trimestril kasutamine seotud neuraalitoru defektidega(Rosa FW).
- Kõrgenenud risk: kolju ja näo defektid, mikrotsefaalia, kasvu peetus, spina bifida, südame defektid, küünte hüpoplaasia, arengupeetus(Holmes LB jt, Rosa FW)
- Pole leitud olulisi kognitsioonihäireid lastel
- Vastsündinutel leitud maksatoksilisust (kolestaatiline hepatiit)

Karbamasepiin

- Ei soovitata raseduse ajal, kui võimalik
- Põhjustab K vit. defitsiiti, mis vajalik näopiirkonna arenguks ja hüübimisfaktorite toimeks
- Oht vastsündinu verejooksudele
- Soovitatakse K-vit manustamist 20mg/päevas per os viimasel raseduskuul, vastsündinule 1mg i/m
- Foolhape 4-5mg päevas

Valproaat

- 90 % valproaadist on plasmavalkudega seotud, millest 60% albumiinidega
- Raseduse ajal ema plasma albumiinitase langeb, ka vabade rasvhapete tase võib muutuda
- Vabad valproaadi fraktsioonid võivad tõusta 10-20%
- Vaba valproaat võib akumuleeruda lootes, kui ema albumiin on seotud
- Vajalik doosi korrigeerimine ja annustamine mitme annusena

Nau H et al

Valproaat

- Valproehappel ja tema derivaatidel on teratogeenne toime
- Põhjustab neuraalsete defekte 1-5%, mida hinnatakse 2-10x tõusuna võrreldes üldpopul.
- Põhjustatud 1. raseduskuust, kus rasedus sageli teadmata
- Defektid pigem I/s kui anentsefaalia (neuraalsete sulgumise häire)(Kennedy D jt)

Valproaat

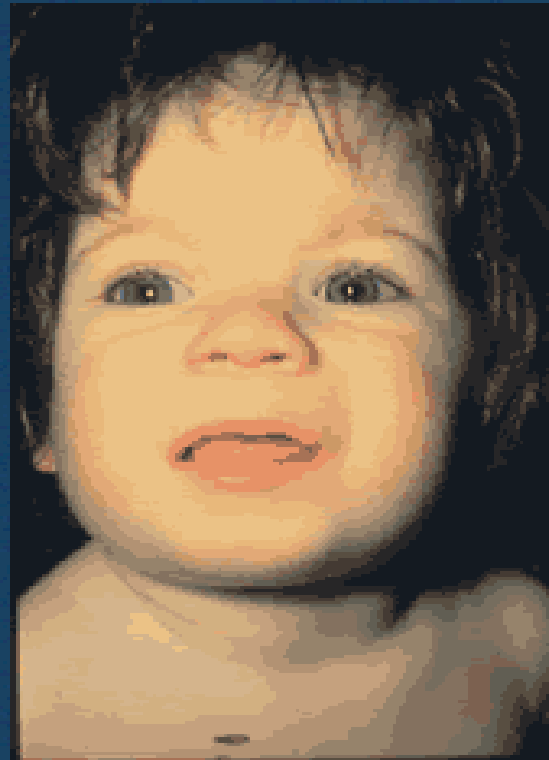
- Valproaadi kasutamist seostatakse veel näokolju jt. KNS struktuursete muutustega : hüdrotseefalus, c/v arenguhäired, jäsemete ja genitaalide defektid ja loote kasvu peetus (Holmes LB jt.)

Valproaadi kasutamisel sünnituse eelselt on täheldatud tüsistusi: vastsündinu rütmihäired, maksa toksilised häired, hüpoglükeemia, madal fibrinogeenitase, võõrutusnähud (ärrituvus, toitmisraskused jm.)(Koch S jt)

“Fetal Valproate Syndrome”

Fetal Valproate Syndrome - Facial Features

- Tall forehead
- Medial eyebrow deficiency
- Flat nasal bridge
- Broad nasal root
- Shallow philtrum
- Long upper lip
- Thin vermilion border



Valproaat

- Foolhape 4-5mg päevas raseduse vältel või 1. trimestril
- K-vitamiin 10-20mg viimasel raseduskuul
- Annus alla 1000mg, jagada 3 või enamaks võrdseks doosiks
- Loote ultraheli ja EKG 16-18. rasedusnädalal
- Seerumi alfa-fetoproteiini taseme määramine neuraaloru defekti kindlaks tegemiseks
- Amniotsentees spina bifida hindamiseks

Valproaat

Hilisel raseduse tuvastamisel:

- Antikonvulsandid teratogeensed
- Suurem oht kõrgema kontsentratsiooni puhul ema veres ja
- Kombineeritud ravi korral
- Ravi katkestamisel relapsioht
- Valproaadi katkestamisel lisada AP?

Lamotrigiin

- Imendub kiiresti seedetraktist
- Max konts 1-4 tundi
- 55% seotud plasmavalkudega
- Pole tõendeid, et plasma valgu muutused mõjutaksid lamotrigiini kontsentratsiooni
- Lootes kontsentratsioon kõrge, püsib kõrge ka imetamisel

Myllynen PK et al; Tomson T et al

Lamotrigiin

- 414 1. trimestril lamotrigini kasutanutest 12 (2,9%) esines väärarenguid (Cunnington et al)
- Suulae või huulelõhe 8,9 vs 0,37 per 1000 (LTG rasedusregister)
- Oluline tõus(12,5%) esines Valproaadiga kooskasut.
- 23 lapse jälgimisel ei leitud käitumishäireid kuni 1.a. vanuseni(Mackay F, O`Brien T jt.)
- Raseduse ajal on mitmetel uuringutel leitud olulist kliirensi tõusu(Tran TA, Pennel PB jt)
- Enne rasedust ja algul foolhape

Depressiivsed häired

- Naistel varasema depressiivse episoodiga anamneesis esineb kõrgenenud relapsirisk raseduse ajal ja sünnitusejärgsel perioodil
- Raseduseaegne depressioon võib põhjustada mitmeid riske nii emale kui lootele (suurtest kaalumutustest kuni suitsidaalsuseni), järeltulijatel on leitud kognitiivseid häireid ja kõne arenguhäireid(Nulman I et al)

Depressioon

- Stressist tingituna võib esineda mitmesuguseid raseduse aegseid või sünnituse järgseid tüsistusi:
- Sünnituseelsed valud
- Preeklampsia oht(Kurki T, Hiilesmaa V jt.)
- Madal sünnikaal, enneaegsus(Steer RA jt.)
- Riskid püsivad vaatamata headele oludele (hea majanduslik seis, normaalne kaaluüve, tervislikud eluviisid)

Ravistrateegiad

- Varasemate episoodide raskus
- Ajavahemik ravi katkestamisest relapsini
- Rasestuda soovijatel ja rasedatel soovitav alustada psühhoteraapiat
- AD lõpetamine enne rasestumist on ohutuim moodus neile, kes on stabiilsed ja varasemalt püsinud mitmeid kuid stabiilsena ka ravita
- Katkestada AD ravi 2 nädala vältel rasest-st
- NB! Võõrutusnähud, relapsioht

- Kergemad depressiivsed sümptomid raseduse ajal võivad mööduda psühhoteraapiaga(indiv.)
- Ravi katkestamisel varasemalt esinenud sagedaste ja raskete relapsidega (psühhoootilised sümptomid, suitsiidkatsed üledoosidega) patsientidel on soovitatav püsiv toetusravi kogu raseduse vältel
- SSRI 3. trimestril, vajalik sünnitusejärgne sage monitooring võõrutusnähtude suhtes

SSRI

- Pole leitud kõrgenenud riski väärarenguteks
- Madal sünnikaal (Hendrick V et al)
- Enneaegsus (Chambers CD et al)
- Vastsündinu võõrutussündroomid, mis kestavad kuni 2 ööpäeva nn. vastsündinu adaptatsioonihäired (madal Apgar, letargia, ei häälitse rahutus, hüpertoonia kuni krampideni, hingamisraskused jms.) - paroxetini enam (madal selektiivsus) (Sanz EJ et al)

SSRI

- Suurenenud hemorraagiliste tüsistuste risk nii emale kui lapsele- SSRI-d inhibeerivad serotoniini tagasihaaret trombotsüütides, mis alandab trombotsüütide funktsiooni-ravijuht paroxetiniga (Hergovich N et al)
- Sünnituseaegseid suurenenud verejookse seostatakse SSRI kasutamisega 3. trimestril

SSRI

- Sünnituseelsel SSRI kasutamisel esineb vastsündinul alanenud valutundlikkus ja puudulikud reaktsioonid valulikele protseduuridele kuni 2 kuu vältel (Oberlander TF et al)
- Vähestel avaldatud uuringutel pole leitud madalamat IQ, kõne arengu peetust, käitumishäireid eelkoolieas(Nulman I et al)

SSRI

- Nabaväädist võetud analüüsides ravimi osakaal 0,29 – 0,89

Sertraline < paroxetine < fluoxetine < citalopram

(Hendrick 2003)

Tritsüklilised AD

- Ei suurenda kaasasündinud väärarengute riski (McElhatton PR 689 pt)
- Kasutades enne sünnitust on leitud toksilisust lootele ja võõrutusnähte (letargia, hüpotoonia ja antikoliinergilised sümptomid-kõhukinnisus, tahhükardia, uriini retensioon) (Altshuler LL jt)
- Soovitatakse nortrüptiliini, desipramiini
- Kaugtulemused 7.a. häireteta (Nulman. I 80pt)

MAO inhibiitorid

- 21 rasedal kasutamisel väärarengute risk 3,4% (Heinonen OP, Slone D jt)
- MAO inhibiitoreid soovitatakse vältida raseduse puhul nende võimaliku kõrgvererõhukriise soodustava toime tõttu

Venlafaxine

- 2 uuringut:
- 150 pt- väärarengute risk võrreldav tavapopulatsiooniga 1-3%(Einarson A jt)
- 10 pt kasutasid raseduse vältel, häireid ei esinenud (Yaris F jt.)

Mirtazapine

- 7 haigusjuhtu, väärarenguid, perinataalseid tüsistusi ei esinenud(Saks BR)
- 8 haigusjuhtu, väärarenguid ei esinenud, 1 raseduse katkemine kombineeritud ravi korral (Yaris F jt.)

Bupropion

- 136 1. trimestril kasutamise juhtu: 105 tervet vastsündinut, 20 raseduse katkemist, 10 med. aborti, 1 surnult sündinud, 1 surm imikueas
- Võrreldav ravita üldpopulatsiooniga ja teiste AD gruppidega
- Oluliselt kõrgem raseduse katkemiste arv
(Chun-Fai-Chan et al)

Uute AD ohutuse metaanalüüs

Einarson TR, Einarson A

- Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, reboxetine, venlafaxine, trazodone, mirtazapine, bupropion
- Suuremaid väärarendeid ei ole uuringutes leitud.
- Väärarengute risk raseduspuhusel kasutamisel ei ületa tavapopulatsiooni 1-3%

Trankvillisaatorid

- Kasutatakse reeglina ärevuse, agitatsiooni ja unehäirete korral
- Kõik läbivad platsenta ja toimivad lootele
- Oht suurim 2.-8. rasedusnädalal
- Kasutamine vahetult enne sünnitust võib põhjustada lootel sõltuvust ja võõrutusnähte (lqual MM et al)

Ravistrateegiad

- Käitumis- ja lõõgastumistehnikad, psühhoteraapia, kofeiinist loobumine
- 1. trimestril tuleks trankvillisaatoreid vältida
- Vajadusel kasutada madalaimat toimivat doosi lühiajaliselt monoterapiana
- Vältida kõrgeid kontsentratsioone jagades päevaannus vähemalt kaheks
- Monitoorida sageli haiguse sümptomite ja ohutuse osas

Diazepam

- Üksikute haigusjuhtude puhul on seostatud väärarengute esinemisega (suulae- ja huulelõhe)
- Ei ole täheldatud arengupeetust
- Perinataalsed tüsistused-”floppy infant syndrome”
- Võõrutusnähud

Shiono PH et al

Clonazepam

Iqual MM et al

- Kaasasündinud südamerikked(vatsakeste vaheseina defekt)
- Puusaliigese dislokatsioon, ureetra obstruktsioon, kahepoolne kubeme song, allalangemata testised, paralüütiline iileus
- Loote tsüanoos, letargia, hüpotoonia, apnoe
- Imetamise ajal apnoe, tsüanoos, hüpotoonia, perioodiline hingamine, KNS depressioon

Lorazepam

- Anaal atreesia
- Võõrutusnähud: madal Apgar, hingamise depressioon, hüpotermia, imemisraskused, kollatõbi
- Tugevate võõrutusnähtude tõttu (lühike poolestusaeg) soovitatakse lorazepami vältida raseduse ajal (Iqual MM et al)

Alprazolam

- Väärarengute kõrgeenenud riski pole täheldatud, kui võimalik vältida 1. trimestril
- Väärarengutest on esinenud huulelõhe, kubemesong, ureetra ava defekt, testiste arvu või allalangemise defektid, trahhea-söögitoru fistel, Botalli juha, mikrotsefaalia, strabism, kaasasündinud puusa dislokatsioon, Downi sündroom, püloruse stenoos, nabasong, lipomeningocele
- Võõrutusnähud

Lorazepam

- Anaal atreesia
- Võõrutusnähud: madal Apgar, hingamise depressioon, hüpotermia, imemisraskused, kollatõbi
- Tugevate võõrutusnähtude tõttu(lühike poolestusaeg) soovitatakse lorazepami vältida raseduse ajal (Iqual MM et al)

Imetamine

- Kõik ravimid jõuavad rinnapiima
- Psühhotroopseid ravimeid kasutava ema vereseerumi ravimikontsentratsioonist jõuab imetamisel lapseni $1/50 - 1/200$
- Lapsele toimet võib vähendada, kui lüpsta välja ja visata ära max konts aja rinnapiim
- Ema stressi puhul on lapse kortisooli tase kõrgem kui emal

Ravimid

- AP-d sobivad rinnaga toitmisel, üksikud kõrvaltoimed
- Liitium- ei soovitata, kui ema soovib, sage monitooring(konts kuni 50% ema konts-st)
- Karbamasepiin, valproaat – lubatakse, üksikud kõrvaltoimed
- Diasepaam, lorasepaam ei soovitata
- AD-d –esineb kõrvaltoimeid, enneaegsetele, som. haigustega ei soovitata

Imetamine ja antidepressandid

- Alla 5% SSRI-dest jõuab rinnapiima – see üldjuhul ei oma kliinilist tähendust, reeglina ei ole kõrvaltoimeid.
- Sertralin, Paroxetin, Tsitalopram, Estsiatlopram, Fluoxetin.
- Uuringud (mida on küll veel vähe) ei näita lapsel arenguhäireid.
- 1 trimestril SSRI-dega on veidi suurem raseduse katkemise oht 9%-lt 12%-le.

Lapse monitooring

- Liitium- Li konts, verepilt, urea, TSH
- Valproaat- konts, trombotsüüdid, maksaensüümid
- Karbamasepiin- konts, verepilt, maksaensüümid
- Lamotrigiin- lööbed, maksaensüümid
- ATAP- kaal, veresuhkur
- TAP- lihasjäikus, CK

Soovitused psüühikahäirete raviks

- Ära unusta, et rasedus on võimalik 8-48 aasta vanustel naispatsientidel
- Dokumenteeri rasedusvastased meetmed
- Soovita kõigile naispatsientidele 800 -1000 mikrogr ja antiepileptilisi ravimeid kasutavatele naistele 2000-4000 mikrogr foolhapet päevas
- Pea meeles, et naised soovivad imetada
- Ravimi määramisel jälgi, et oleks teave ohutuse kohta

Viited

- Psüühikahäiretest ja ravist: (RHK-10, ravijuhised):
www.kliinikum.ee/psyhhaatriakliinik
- www.rasedus.ee

Kasutatud kirjandus

- S. Gentile “Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy. Systematic Review”. Schizophrenia Bulletin Sept 11,2008
- C. L. Wichman “Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review” Arch Women`s Mental Health 12(2009)
- D. Coppola et al “Evaluating the Postmarketing Experience of Risperidone Use During Pregnancy” Drug Safety 2007

Kasutatud kirjandus

- M. Reis, B. Källen “Maternal Use of Antipsychotics in Early Pregnancy and Delivery Outcome” J. of Clin. Psychopharm., June 2008
- D. Yaeger et al “Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia During Pregnancy and the Postpartum” Am J Psychiatry 12 Dec 2006
- “Teratogenesis Associated with Antibipolar Agents” T.T. Nguyen et al , December 2008

Kasutatud kirjandus

- “Psychotropics in pregnancy: weighing the risks” Indian J Med Res april 2006
- “Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pregnancy” C De las Cuevas 2006
- “Teratogenity and Anticonvulsants” AC Viguera et al, J. Clin Psychiatry 2007
- “The Safety of Medications for the Treatment of BD During Pregnancy and Puerperium” S Dodd, M Berk 2006

Kasutatud kirjandus

- “The Use of Mood Stabilizers During Breastfeeding” Z. N. Stowe, J Clin Psychiatry 2007

TÄNAN

