

Настанови щодо лікування перинатальної депресії антидепресантами: міжнародний огляд

Депресія є поширеним психічним захворюванням та однією з провідних причин непрацездатності в усьому світі (WHO, 2017). У країнах з високим рівнем доходу до 15% населення протягом життя переносять щонайменше один значний епізод депресії (Kessler, Bromet, 2013; Kruijsaar et al., 2005). У Західній Європі і Північній Америці в жінок депресія виникає удвічі частіше, ніж у чоловіків (Piccinelli, Wilkinson, 2000). До 15% жінок страждають на перинатальну депресію, тобто депресію, що розвивається в період від зачаття до кінця 1-го року після народження дитини. Невдалий метааналіз виявив усереднену поширеність депресій на рівні 11,9% усіх вагітностей без істотних відмінностей за частотою розвитку в пре- та постнатальному періодах (Woody et al., 2017).

У лікуванні депресивних розладів наявні кілька можливостей (Malhi et al., 2015). Більшість таких пацієнтів (65-80%) отримують терапію в лікарів загальної практики (Alonso et al., 2004; Bijl, Ravelli, 2000; Bushnell et al., 2006; Kovess-Masfety et al., 2007; Verhaak et al., 2009, 2012; Wang et al., 2000), які використовують покрововий підхід до лікування (Van Weel-Baumgarten et al., 2012). За умов депресії помірної чи середньої тяжкості цей підхід передбачає застосування психотерапії як першої лінії лікування, тобто до початку терапії антидепресантами. Однак у поточній клінічній практиці приблизно в 70% випадків відразу розпочинається лікування антидепресантами (Bushnell et al., 2006; Olfson et al., 2016; Sleath et al., 2001; Verhaak et al., 2012). Велика кількість пацієнтів продовжує приймати ліки протягом тривалого періоду; наприклад, понад 60% американців застосовують відповідні препарати впродовж ≥ 2 років, 14% — ≥ 10 років (Pratt et al., 2011). Жінки репродуктивного віку втричі частіше лікуються антидепресантами в порівнянні з чоловіками (Pratt et al., 2011). У разі вагітності прийняття рішення стосовно прийому антидепресантів може бути досить складним.

Хоча антидепресанти загалом вважаються безпечними для використання під час вагітності, це питання залишається суперечливим (Simoncelli et al., 2010). Застосування цієї групи препаратів асоціюється з підвищеним ризиком формування серцево-судинних вад (Grigoriadis et al., 2013a), стійкою легеневою гіпертензією (Kieler et al., 2012) та поганою адаптацією новонародженого (Grigoriadis et al., 2013b), передчасними пологам, низькою масою тіла при народженні (Ross et al., 2013), психіатричними розладами в дітей (Liu et al., 2017).

Нелікована перинатальна депресія також супроводжується певним ризиком. Діти жінок, які страждали на депресію протягом вагітності, мають підвищений ризик передчасного народження, низьку масу тіла при народженні, більшу частоту супутньої гестаційної гіпертензії (Grigoriadis et al., 2013c; Grote et al., 2010) та вищу перинатальну смертність (Howard et al., 2007). Крім того, перинатальна депресія здатна призвести до поведінкових, емоційних, когнітивних і рухових розладів у ранньому дитинстві (Field, 2011; Talge et al., 2007).

Своєю чергою, постнатальна депресія може впливати на стосунки між матір'ю та дитиною і зрештою зумовити поганий розвиток малюка (Goodman et al., 2011; Tronick, Reck, 2009). У зв'язку з вищезазначеним питання профілактики та лікування перинатальної депресії, в тому числі застосування антидепресантів, є досить складними.

Для полегшення прийняття рішень у клінічній практиці деякі країни

створили відповідні настанови, спрямовані на допомогу у виборі найбільш ефективного та найменш шкідливого втручання. Подібні документи ґрунтуються на систематичних оглядах доказової бази (Graham et al., 2011). Метою цієї статті є огляд міжнародних настанов щодо лікування перинатальної депресії та перинатального застосування антидепресантів.

Методи

Авторами було проведено пошук за ключовими словами «вагітність», «розлади настрою», «депресія» і/або «антидепресанти» в базах даних US AHRQ (США), National Institute for Health and Care Excellence (Велика Британія), Canadian Medical Association Infobase (Канада), NHMRC (Австралія), а також у системах пошуку MEDLINE та PsycINFO. Крім того, автори надали запит стосовно відповідних настанов представникам професійних товариств акушерів та гінекологів і психіатрів країн, рекомендації яких не були знайдені в базах, та Міжнародному товариству перинатального здоров'я (MARCE). До систематичного огляду було включено лише настанови, оформлені у вигляді рекомендацій-тверджень, заснованих на доказовій базі й оцінці переваг і ризиків альтернативного підходу відповідно до критеріїв якості AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). За наявності кількох версій документа використовувався найновіший варіант.

Окремо аналізувалися рекомендації стосовно періодів до, під час та після вагітності; стосовно вперше виниклих симптомів депресії та за умов попереднього застосування антидепресантів.

Результати

Після остаточного відбору до огляду було включено 16 рекомендаційних документів з 12 країн (Американська колегія акушерів та гінекологів, 2008; Американська психіатрична асоціація, 2010; Департамент справ ветеранів / Департамент оборони (США), 2016; Програма психічного здоров'я осіб репродуктивного віку (Британська Колумбія), 2014; Канадська мережа лікування розладів настрою та тривожності, 2016; Центр удосконалення перинатальної медичної допомоги (Австралія), 2017; Королівська Австралійська та Новозеландська колегія психіатрів, 2015; Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (Велика Британія), 2014; Північна федерація товариств з акушерства та гінекології (Норвегія), 2015; Датське психіатричне товариство, Датське товариство акушерства та гінекології, Датське педіатричне товариство, Датська компанія клінічної фармакології, 2014; Німецьке товариство психіатрії, психотерапії та психосоматики, 2017; Пекінський медичний

університет, 2015; Міністерство охорони здоров'я Сінгапуру, 2012; Міністерство охорони здоров'я, споживання та соціального забезпечення Іспанії, 2014; Нідерландське товариство акушерства та гінекології, 2012; Шотландська мережа міжколегіальних рекомендацій, 2012). Було отримано інформацію про відсутність національних рекомендацій із цього питання в Австрії, Бельгії, Франції, Люксембургу, Мексиці, Португалії, Південній Африці, Швеції, Швейцарії, Туреччині. В Індії та Ізраїлі настанови перебувають на стадії розроблення.

Вісім рекомендацій стосувалися винятково перинатального лікування, натомість решта були загальними настановами з лікування депресій і лише включали окремий розділ стосовно перинатального періоду.

До вагітності

Три рекомендаційні документи не радять припиняти терапію антидепресантами при плануванні вагітності. Нідерландське товариство акушерства та гінекології вважає за доцільне продовжувати прийом антидепресантів, якщо пацієнтка психіатрично стабільна.

Щодо стартової терапії вперше виявленої депресивної симптоматики детальні рекомендації надають лише Американська психіатрична асоціація, Центр удосконалення перинатальної медичної допомоги і Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги. Настанови цих товариств радять застосовувати психотерапію як первинне лікування. У більш тяжких випадках депресії положення рекомендацій Центру вдосконалення перинатальної медичної допомоги і Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги вказують на необхідність розпочинати терапію одразу з антидепресантів.

Під час вагітності

У період гестації чотири з проаналізованих документів радять продовжувати прийом антидепресантів; п'ять настанов обстоюють імовірність продовження терапії, однак безпосередньо не рекомендують та не заперечують такої тактики; три документи не радять міняти антидепресант під час вагітності. Датські рекомендації відзначають потребу в заміні препарату в разі застосування антидепресантів з несприятливим профілем (пароксетин, флуоксетин).

Автори більшості рекомендацій погоджуються, що психотерапія є найкращим початковим лікуванням при депресії помірної та середньої тяжкості, антидепресанти ж необхідні при тяжких розладах. Лише рекомендації Американської колегії акушерів та гінекологів позиціонують антидепресанти як стартову терапію вибору незалежно від тяжкості симптомів.

Також має місце загальна згода щодо того, що лікарю слід обговорити з пацієнткою потенційні переваги та ризики прийому антидепресантів під час вагітності. Таким чином, вагітні можуть здійснити інформований вибір власного лікування.

Ведення пацієнток у період пологів

Більшість рекомендацій висловлюються на користь пологів у медичному закладі, що є стандартом у більшості країн. У Нідерландах та Канаді, де звичними є домашні пологи, настанови окремо наголошують на необхідності пологів у медичному закладі та з додатковим спостереженням.

Загалом показане післяпологове спостереження за новонародженим, утім, тривалість такого спостереження в різних країнах варіює від 12 год до 3 діб. Канадські рекомендації передбачають більш інтенсивний моніторинг стану новонародженого, що має включати пульсоксиметрію з метою раннього виявлення стійкої легеневої гіпертензії та встановлення сироваткового рівня застосовуваних матер'ю антидепресантів у крові новонародженого.

Після пологів

Канадські та нідерландські рекомендації окремо наголошують на продовженні терапії антидепресантами для запобігання рецидивам депресивних симптомів. У разі появи нових епізодів депресії більшість настанов погоджуються, що психотерапія є найкращим початковим лікуванням при помірній чи середній тяжкості стану. При тяжких депресивних розладах слід розглянути можливість застосування антидепресантів. Більшість рекомендацій заохочують жінок до грудного вигодовування незалежно від виду антидепресанта, що застосовується. Північна федерація товариств з акушерства та гінекології (Норвегія) у разі грудного вигодовування радить змінити препарат з несприятливим профілем. Сприятливим засобом вважається сертралін, оскільки він проникає в грудне молоко та сироватку крові новонароджених у низькій кількості.

Рекомендовані препарати

Переваги певних препаратів часто не залежать від стадії вагітності. Загалом рекомендації однастайні стосовно уникнення прийому пароксетину під час вагітності, оскільки терапія цим засобом асоціюється з підвищеним ризиком розвитку вроджених вад серцево-судинної системи в новонародженого (Grigoriadis et al., 2013a). На додачу настанови Американської колегії акушерів та гінекологів рекомендують проведення ехокардіографії плода в разі прийому матер'ю пароксетину на ранніх стадіях вагітності.

Також п'ять з проаналізованих документів характеризують флуоксетин як несприятливий для цього контингенту препарат у зв'язку з тривалим періодом піврозпаду та надходженням у грудне молоко. Однак іспанські рекомендації зазначають флуоксетин як препарат вибору.

У рекомендаціях, які наводять перелік препаратів вибору, досягнуто загальний консенсус, що оптимальним засобом для лікування депресії в післяпологовому

періоді є сертралін, передусім з огляду на його сприятливий профіль безпеки під час лактації (Pinheiro et al., 2015). У канадських і датських настановах як препарат вибору також згадується циталопрам у зв'язку з незначним ризиком при лактації та наявними даними про його ефективність у післяпологовому періоді (Molyneaux et al., 2014).

Обговорення

Стосовно нових епізодів депресії положення чинних рекомендацій демонструють загальну узгодженість: незалежно від стадії вагітності слід обговорити всі потенційні методи лікування та їхні переваги і ризики до та під час гестації. У більшості документів стверджується, що психотерапія, особливо когнітивна поведінкова терапія, має бути розглянута як стартове лікування депресії помірної/середньої тяжкості як під час вагітності, так і в післяпологовому періоді. Психотерапія (когнітивна поведінкова терапія чи міжособистісна терапія) має потужний лікувальний ефект стосовно депресивних розладів під час вагітності (Van Ravesteyn et al., 2017). Щодо інших видів лікування (наприклад, терапія яскравим світлом) дослідження досі тривають (Bais et al., 2016). У більш тяжких випадках методом вибору є терапія антидепресантами, хоча наразі відсутні контрольовані дослідження стосовно дії психотропних медикаментів при допологових психічних захворюваннях (Van Ravesteyn et al., 2017) з огляду на етичні обмеження проведення клінічних випробувань за участю вагітних.

Пароксетин не є препаратом першого вибору у зв'язку з імовірним зростанням ризику розвитку вроджених вад серця, тому в перинатальному періоді перевагу слід надавати сертраліну й циталопраму. Слід заохочувати пацієнтку до грудного вигодовування, за умов якого препаратом вибору вважається сертралін.

Більш складним є питання лікарської тактики в разі застосування антидепресантів до вагітності. На жаль, доказова база стосовно ризиків і переваг відміни чи зменшення доз антидепресантів під час гестації є обмеженою. Одне натуралістичне дослідження за участю жінок (n=201) з тривалою депресією (середня тривалість — 15,4 року) продемонструвало достовірне збільшення ризику рецидивів у вагітних, які припинили прийом антидепресантів, у порівнянні з відповідним показником в учасниць, які продовжили лікування, — 44 (68%) проти 21 (26%) (Cohen et al., 2006). При цьому інше натуралістичне випробування (n=778) не виявило чіткої різниці в частоті рецидивів депресії між продовженням і припиненням лікування антидепресантами (в середньому 16%; Yonkers et al., 2011). Дотепер триває рандомізоване контрольоване дослідження на цю тему (Molenaar et al., 2016). Чотири рекомендаційні документи радять припинити під час вагітності терапію антидепресантами, що є дивним з огляду на незначну доказову базу. На жаль, жодні настанови не обговорюють можливі варіанти лікування пацієнток з депресивними симптомами на тлі прийому антидепресантів.

Більшість рекомендацій наголошує на важливості персоналізованої медицини. Під час прийняття рішення стосовно лікування слід врахувати психіатричний анамнез та показання до лікування антидепресантами, поточні психіатричні симптоми, попередні спроби обмежити чи припинити фармакотерапію, доступність альтернативних методів лікування, наявність соціальної підтримки. Більше того,

є потреба в створенні клінічних алгоритмів з метою полегшення процесу ухвалення рішень. Наразі триває пілотне дослідження спеціального алгоритму, покликано спростити вибір лікування та покращити його результати у вагітних, які застосовують антидепресанти (Vigod et al., 2016).

Загалом наявні рекомендації характеризуються хорошою якістю (Santos et al., 2012), але більшість настанов не створені спеціально для вагітних і містять обмежену інформацію стосовно впровадження та контролю пропонованих методів лікування. Тільки вісім рекомендацій з-поміж тих, що розглядаються в цьому огляді, були спеціально створені для пацієнток перинатального періоду.

У цей огляд не були включені консенсусні документи, які відображають

погляди робочої групи експертів. Такі консенсуси можуть представляти рекомендації, відмінні від офіційних документів. Наприклад, австрійський консенсус рекомендує припинити прийом антидепресантів за 2 тиж до орієнтовної дати пологів з метою зменшення адаптаційних проблем новонародженого (Kasper et al., 2012). Своєю чергою, жодна з настанов не вказує на таку можливість, імовірно, у зв'язку з тим, що наявна доказова база свідчить про відсутність значущого сприятливого впливу на стан здоров'я новонародженого зниження вживання селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну наприкінці вагітності (Warburton et al., 2010). Слід зазначити, що в клінічній практиці консенсусні документи часто вживаються замість офіційних рекомендацій.

Таким чином, цей огляд може допомогти в створенні нових рекомендаційних документів. Безумовно, є потреба у формуванні сучасних спрямованих на перинатальний період рекомендацій і консенсусів з метою полегшення прийняття рішень пацієнтками та лікарями. Розробити такі рекомендації досить складно, оскільки в них слід збалансувати доказову базу, персоналізовану медицину та юридичні аспекти лікування.

Molenaar N.M., Kamperman A.M., Boyce P., Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. Vol. 52, iss. 4: 320-327.

Переклала з англ. **Лариса Стрільчук**



Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості¹
- Стимулотон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років²
- Зручний режим дозування — один раз на добу²
- Кращий вибір з СИЗЗС при кардіоваскулярній патології³
- Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну⁴
- Володар Премії за Інновацію 2004 року
- Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):746-58.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *The American Journal of Medicine*. 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2-8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).
Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, № 30; табл. в/о 100 мг блістер, № 28. Показання. Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами MAO. Побічні реакції. Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота.
Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.Л. № UA/3195/01/01-02.
Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС» ЮТИКАЛС ПЛС»
в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

