

Jolanta Klemens¹, Katarzyna Girczys-Poedniok², Urszula Fronc³, Robert Pudło²

¹NZOZ PsychoMedical w Bielsku-Białej

²Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Centrum Psychiatrii w Katowicach

Zastosowanie aripiprazolu u kobiety w ciąży

The use of aripiprazole in pregnant women

Abstract

Introduction: The article describes a case study of the administration of aripiprazole, a second-generation antipsychotic in a pregnant woman. Due to the relatively short time of application, the knowledge about the potential side effects for the fetus development is limited, which is the main reason for its avoidance in the treatment of pregnant women.

Case presentation: The case of 34 years old woman with paranoid schizophrenia treated since 2007 has been described. In the psychopathological picture dominated: delusions of reference, persecutory delusions, social withdrawal, obsessions and compulsions. In 2009 the patient became pregnant. The drugs were discontinued, which resulted in an increase in the severity of delusions.

Limited concentration, obsessions and psychotic anxiety prevented from professional activity. After the delivery, administration of aripiprazole resulted in improvement of the mental status. Persistent delusions did not have the impact on behaviour proceeded with partial judgment. In 2014 the patient got pregnant for the second time. Because of the previous severe course of the disease, the treatment was maintained. The patient's mental status was balanced, psychotic disorders did not occur, negative symptoms of schizophrenia were not observed. After the natural childbirth, lactation delay and productive symptoms were observed. The latter symptom caused the need to increase the dose of the aripiprazole.

Conclusions: Aripiprazole turned out to be a good choice for a pregnant woman, she was free of psychotic sensations and accompanying anxiety.

It beneficially affected the mental state during the pregnancy, childbirth and puerperium. Three weeks after the delivery, it was necessary to increase the dosage of the drug, as the psychotic induced anxiety occurred. These disorders subsided after increasing the dosage of the drug.

Psychiatry 2017; 14, 3: 150-153

Key words: psychotic disorders, aripiprazole, pregnancy, atypical antipsychotics

Wstęp

Ze względu na stosunkowo krótki czas stosowania aripiprazolu w Polsce (został dopuszczony do obrotu w 2004 roku, a jest refundowany od 2009) wiedza na temat jego wpływu na rozwój płodu jest ograniczona. Względy etyczne nie pozwalają prowadzić badań wśród kobiet w ciąży — wszystkie zebrane dotychczas

informacje dotyczące wpływu leków na płód pochodzą z obserwacji retrospektywnych. W szczególnych wypadkach wybór leku jest jednak determinowany koniecznością opanowania objawów zaostrzenia choroby psychicznej wobec braku skuteczności innych, lepiej przebadanych środków farmakologicznych. Według zasad stosowania leków u kobiet w ciąży ich podawanie jest uzasadnione, gdy możliwe ryzyko nie przewyższa oczekiwanych korzyści [1-4]. Zaleca się również rezygnację z podawania leku przeciwpsychotycznego w 1. trymestrze ciąży [5-7]. Zasada

Adres do korespondencji:

Robert Pudło
ul. Pyskowska 47, 42-600 Tarnowskie Góry
e-mail: rpudlo@sum.edu.pl

ta dotyczy również okresu około 2–3 tygodni przed planowanym terminem porodu — w ten sposób unika się ryzyka wystąpienia objawów toksycznych u noworodka [7, 8]. Jeżeli stan psychiczny ciężarnej wymaga leczenia farmakologicznego, mniejsze ryzyko dla płodu stwarza sięgnięcie po neuroleptyki klasyczne [4, 8, 9], gdyż są one lepiej poznane, a ich wpływ na rozwój płodu szerzej opisany. Zaleca się podanie najniższej skutecznej dawki (z całkowitym wyłączeniem pochodnych fenotiazyny) [6], jak również szybkie odstawienie leku przeciwpsychotycznego, gdy stan zdrowia kobiety w ciąży na to pozwoli.

Aripiprazol jest pochodną difenyllobutylopiperyzyny, jego okres półtrwania wynosi 60 godzin, wiąże się z białkami w ponad 99% i ulega metabolizacji z udziałem cytochromów CYP3A4 i CYP2D6. Jest częściowym agonistą receptorów D2 i 5HT1a i antagonistą receptorów 5HT2a. Optymalna dawka dobową to 15–30 mg. Lek powoduje niewielkie ryzyko kardiologiczne, w znacznie mniejszym stopniu niż inne neuroleptyki powoduje pojawienie się zespołu metabolicznego [10], ma działanie przeciwpsychotyczne przy jednocześnie słabym działaniu sedującym. Nie ma danych, które potwierdzałyby działanie teratogenne aripiprazolu, negatywny wpływ na rozwój płodu, a także na masę urodzeniową i stan ogólny dziecka bezpośrednio po urodzeniu [3, 4, 11–19]. Istnieją natomiast dwa opisy sugerujące związek między przyjmowaniem aripiprazolu a zaburzeniami laktacji po porodzie [15, 20].

Opis przypadku

Opis dotyczy kobiety w wieku 34 lat z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, leczonej psychiatrycznie od 2007 roku. W obrazie psychopatologicznym dominowały urojenia ksbno-prześladowcze, wycofanie oraz natrętne myśli i czynności. W 2009 roku pacjentka zaszła w pierwszą ciążę. Zmodyfikowano farmakoterapię, czego następstwem było nasilenie się problemów z koncentracją, natrętne myśli i lęki, które uniemożliwiły aktywność zawodową. Pacjentka nie była w stanie kontrolować swoich myśli oraz działań. Nasiliły się urojenia (głównie prześladowcze i ksbne) oraz poczucie zagrożenia. Leczenie farmakologiczne polegało wówczas na podawaniu perazyny oraz — doraźnie — diazepamem.

Po porodzie (9 września 2010 roku pacjentka urodziła syna) z uwagi na bardzo zły stan psychiczny chorej zlecono: perazynę (300 mg/d.), fluoksetynę (60 mg/d.) i klorazepat (10 mg/d.). Konieczna była dwutygodniowa hospitalizacja. Po powrocie do domu

pojawiły się objawy wytwórcze. Urojenia dotyczyły głównie dziecka (przekonanie, że ktoś zamienił syna), czemu towarzyszył silny lęk, obawy o dobro i bezpieczeństwo syna, strach przed opuszczaniem miejsca zamieszkania, przed ludźmi i światem zewnętrznym, potrzeba stałej obecności bliskich — ojca, matki lub męża. Następnie stosowano bez efektu: perazynę, kwetiapinę, haloperidol, risperidon, olanzapinę, sertralinę, fluoksetynę, wenlafaksynę, klorazepat, oxazepam oraz klomipraminę.

Dnia 22 lipca 2011 roku pacjentka odbyła pierwszą wizytę w PSYCHOMedical. Z powodu występowania intensywnych objawów psychotycznych w leczeniu zastosowano aripiprazol, początkowo w dawce 7,5 mg, stopniowo zwiększając do 30 mg/dobę. Ze względu na obniżenie nastroju oraz obecność obsesji i kompulsji do leczenia dołączono sertralinę. W badaniach laboratoryjnych ustalono odchylenie od normy jedynie w zakresie GGTP (gamma-glutamylotranspeptydaza). Pozostałe parametry krwi były prawidłowe. Zlecono dodatkowo timonacicum. Po około pięciu miesiącach od włączenia aripiprazolu zaobserwowano poprawę stanu psychicznego — nastąpiła redukcja niepokoju, pacjentka była w stanie zajmować się dzieckiem, pojawił się częściowy krytycyzm, jednak utrzymywały się urojenia (przekonanie, że zamieniono dziecko), poczucie obcości w stosunku do dziecka, stała obawa o bezpieczeństwo własne oraz dziecka, lęk i kompulsywne mycie naczyń. Objawom towarzyszyło silne napięcie emocjonalne i agresja słowna. Po dwu latach stosowania aripiprazolu doszło do normalizacji funkcjonowania pacjentki — samodzielnie przyjeżdżała na wizyty, zaczęła się angażować w prace domowe. Znacząco poprawiły się relacje pacjentki z mężem, doszło do wznowienia współżycia seksualnego. We wrześniu 2013 roku pojawiła się pierwsza informacja o planowanej drugiej ciąży. Choć urojenia nie ustąpiły, nie miały już wpływu na zachowanie. Aripiprazol był stosowany w dawce 30 mg na dobę, a próba obniżenia dawki powodowała nasilenie niepokoju i urojeń. Dnia 18 grudnia omówiono z pacjentką możliwości terapeutyczne i przeanalizowano dotychczasowy przebieg choroby. Wobec ciężkiego przebiegu choroby przed włączeniem aripiprazolu ustalono, że w trakcie ewentualnej planowanej ciąży nie dojdzie do całkowitego odstawienia leku. Od 7 kwietnia 2015 roku stosowano aripiprazol 2 razy 15 mg oraz sertralinę 1 raz 100 mg. Pacjentka nie miała problemu z zajściem w drugą ciążę.

Dnia 2 czerwca 2015 roku pacjentka poinformowała, że jest w piątym tygodniu ciąży. Zgodnie z wcześniej-

szymi ustaleniami oraz wobec ogólnie stabilnego stanu psychicznego zmniejszono dawkę aripiprazolu do 2 razy 7,5 mg. Na prośbę chorej utrzymano leczenie setraliną, zmniejszając jej dawkę do 50 mg.

Dnia 28 lipca 2015 roku (po przeprowadzeniu badań prenatalnych, w których nie stwierdzono nieprawidłowości oraz określono płęć męską płodu) stan psychiczny był dobry, bez objawów wytwórczych, nastrój — w granicach normy. Dnia 12 listopada 2015 roku (termin porodu ustalony na ok. 20 stycznia 2016 roku) omówiono z pacjentką możliwości karmienia naturalnego po porodzie. Podczas wizyty 21 grudnia 2015 roku pacjentka zgłaszała dobre samopoczucie psychiczne, fizyczne, zaawansowanie przygotowań do porodu. Dnia 25 stycznia 2016 roku urodziła drugie dziecko — syna; poród o czasie, siłami natury. Z karty wypisowej wynika, że masa urodzeniowa noworodka wynosiła 3800 g, jego długość 58 cm, obwód głowy 34 cm, obwód klatki piersiowej 36 cm, Hbd 39 Apgar 10. Bezpośrednio po urodzeniu skóra była różowa, tkanka podskórna dobrze rozwinięta, śluzówki jamy ustnej wilgotne, czaszka symetryczna, adaptacyjna, ciemię przednie 1×1 cm, obojczyki całe, akcja serca miarowa, tony serca czyste, szmer pęcherzykowy nad polami płucnymi prawidłowy, brzuch miękki bez oporów patologicznych, kończyny całe, symetryczne, napięcie mięśniowe prawidłowe, stawy biodrowe do dalszej obserwacji. Wypisany w drugiej dobie po porodzie w stanie dobrym.

Stan psychiczny matki był wciąż wyrównany, jednak bezpośrednio po porodzie stwierdzono u niej brak laktacji (pojawiła się w piątej dobie, syn już wtedy był karmiony mlekiem modyfikowanym). Nie włączono karmienia naturalnego. W trzeciej dobie po porodzie pacjentka opuściła szpital — stabilna emocjonalnie, wolna od zaburzeń psychotycznych.

Wobec nawrotu treści urojeniowych 12 lutego 2016 roku zwiększono dawkę aripiprazolu z 15 mg do 30 mg/dobę (dawkę sertraliny utrzymano na poziomie 50 mg), w wyniku czego objawy psychotyczne ustąpiły. Dnia 21 marca 2016 roku pacjentka poinformowała, że drugi syn pozostaje pod opieką pediatry i rozwija się prawidłowo. Z dokumentacji Oddziału Ginekologiczno-Położniczego Beskidzkiego Centrum

Onkologii w Bielsku-Białej wynika, że pacjentka nie karmiła piersią z powodu braku pokarmu — dziecko było karmione mlekiem modyfikowanym.

Komentarz i wnioski

Zastosowanie aripiprazolu w ciąży było skutecznym wyborem: uchroniło pacjentkę przed doznaniem psychotycznymi i towarzyszącymi im lękami, korzystnie wpłynęło na stan psychiczny w trakcie ciąży, porodu oraz po nim. Zastosowanie aripiprazolu nie wpłynęło przy tym niekorzystnie na rozwój płodu — dziecko urodziło się zdrowe, o czasie, siłami natury.

Chociaż stężenie aripiprazolu nie było u chorej monitorowane, przebieg choroby pośrednio potwierdza doniesienia o tym, że kobiety w czasie ciąży wymagają mniejszych stężeń leku [16, 17], stąd mimo wcześniejszych niepowodzeń, po rozpoczęciu ciąży możliwa była redukcja dawki neuroleptyku o połowę, a około trzy tygodnie po porodzie z uwagi na pojawienie się objawów wytwórczych konieczne było ponowne zwiększenie jego dawki.

W toku całego procesu — od momentu podjęcia przez pacjentkę i jej męża decyzji o kolejnej ciąży — istniała pełna współpraca na linii: pacjentka i rodzina pacjentki–ginekolog–psychiatra. Po urodzeniu dziecka w proces ten zaangażowany był także pediatra. Należy sądzić, że niezależnie od innych czynników, właściwa opieka sprzyjała prawidłowemu przebiegowi ciąży i pogoju.

Należy podkreślić, że stan psychiczny pacjentki w trakcie drugiej ciąży był wyrównany, nie występowały zaburzenia psychotyczne, nie obserwowano również objawów negatywnych schizofrenii, nastrój pacjentki był dobry, zachowanie dostosowane. Uwagę zwraca jedynie opisywane przez innych autorów [15, 20] opóźnienie laktacji, która u tej chorej pojawiła się w piątej dobie po porodzie. Zgodnie z wiedzą autorów aktualny rozwój dziecka jest prawidłowy.

Choć skupiony na danych jednostkowych, przedstawiony opis przypadku może się przyczynić do zmniejszenia obaw związanych ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych u kobiet w ciąży i do zalecania ich w rutynowym leczeniu zaburzeń psychotycznych u pacjentek ciężarnych.

Streszczenie

Wstęp: Artykuł zawiera opis przypadku zastosowania aripiprazolu — leku przeciwpsychotycznego drugiej generacji u kobiety w ciąży. Ze względu na stosunkowo krótki czas stosowania (środek został dopuszczony do obrotu w Polsce w 2004 roku, a w 2009 znalazł się na liście leków refundowanych) wiedza na temat ewentualnych skutków przyjmowania leku dla rozwoju płodu jest ograniczona, co stanowi główny powód jego unikania w leczeniu kobiet ciężarnych.

Opis przypadku: Opisano przypadek 34-letniej pacjentki z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, leczonej psychiatrycznie od 2007 roku. W obrazie psychopatologicznym dominowały: urojenia ksobne i prześladowcze, wycofanie oraz natrętne myśli i czynności. W 2009 roku pacjentka zaszła w pierwszą ciążę. Odstawiono leki, czego następstwem było zwiększenie nasilenia urojeń. Problemy z koncentracją, natręctwa myślowe i lęki o podłożu psychotycznym uniemożliwiły aktywność zawodową. Włączenie aripiprazolu po urodzeniu pierwszego dziecka spowodowało poprawę stanu psychicznego. Przetrwale przez kilka miesięcy urojenia nie wpływały na zachowanie i przebiegały z częściowym krytycyzmem. W 2014 roku pacjentka zaszła po raz drugi w ciążę. Wobec wcześniejszego ciężkiego przebiegu choroby utrzymano leczenie. Stan psychiczny chorej w ciąży był wyrównany, nie występowały zaburzenia psychotyczne ani nie obserwowano objawów negatywnych schizofrenii. Po porodzie, który odbył się siłami natury, zaobserwowano opóźnienie laktacji oraz pojawienie się doznań wytwórczych. Drugi z wymienionych objawów spowodował konieczność zwiększenia dawki aripiprazolu.

Wnioski: Aripiprazol okazał się dobrym wyborem u pacjentki w ciąży: uwolnił ją od doznań psychotycznych i towarzyszących im lęków, korzystnie wpłynął na stan psychiczny w trakcie ciąży, porodu oraz połogu. Zastosowanie aripiprazolu nie zaburzyło rozwoju płodu, skutkiem zastosowania leku mogło być jednak opóźnienie laktacji. Trzy tygodnie po porodzie konieczne było zwiększenie dawki leku z powodu pojawienia się lęków indukowanych przeżyciami psychotycznymi (związanymi z obawami o możliwość zamiany dziecka); zaburzenia te ustąpiły po zwiększeniu dawki leku.

Psychiatria 2017; 14, 3: 150–153

Słowa kluczowe: zaburzenia psychotyczne, ciąża, aripiprazol, neuroleptyki atypowe

Piśmiennictwo:

- McCauley-Elson K, Gurvich C, Elsom SJ, et al. Antipsychotics in pregnancy. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2010; 17(2): 97–104, doi: [10.1080/00048670701732723](https://doi.org/10.1080/00048670701732723), indexed in Pubmed: 18058442.
- Gentile S. Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disord*. 2006; 8(3): 207–220, doi: [10.1111/j.1399-5618.2006.00295.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00295.x), indexed in Pubmed: 16696822.
- Iqbal MM, Aneja A, Rahman A, et al. The potential risks of commonly prescribed antipsychotics: during pregnancy and lactation. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005; 2(8): 36–44, indexed in Pubmed: 21152171.
- Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(7-8): 1265–1271, doi: [10.1345/aph.1D485](https://doi.org/10.1345/aph.1D485), indexed in Pubmed: 15150376.
- Jarema M. (red.) Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. VIA Medica, Gdańsk 2015.
- Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii. Via Medica, Gdańsk 2009.
- Wciórka J, Puzyński S, Rybakowski J. (red.). *Psychiatria*. t. 3. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012.
- Bilikiewicz S, Puzyński S, Rybakowski J, Wciórka J. (red.). *Psychiatria*. t. 2. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2002.
- Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2009; 15(3): 183–192, doi: [10.1097/01.pra.0000351878.45260.94](https://doi.org/10.1097/01.pra.0000351878.45260.94), indexed in Pubmed: 19461391.
- Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2009; 15(3): 183–192, doi: [10.1097/01.pra.0000351878.45260.94](https://doi.org/10.1097/01.pra.0000351878.45260.94), indexed in Pubmed: 19461391.
- Semple D, Smyth R, Burns J, Darjee R, McIntosh A. Grzywa J. (red. pol. tłum.) Oksfordzki podręcznik psychiatrii. Czelej, Lublin 2007: Lublin.
- Bellet F, Beyens MN, Bernard N, et al. Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; 24(4): 368–380, doi: [10.1002/pds.3749](https://doi.org/10.1002/pds.3749), indexed in Pubmed: 25683615.
- Bellantuono C, Di Massimo G, Mauro A, et al. Aripiprazole in pregnancy: a review of literature. *Riv Psychiatr*. 2015; 50(1): 8–11, doi: [10.1708/1794.19526](https://doi.org/10.1708/1794.19526), indexed in Pubmed: 25805349.
- Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015; 116(4): 315–320, doi: [10.1111/bcpt.12372](https://doi.org/10.1111/bcpt.12372), indexed in Pubmed: 25536446.
- Pirec V, Mehta A, Shoush S. Aripiprazole combined with other psychotropic drugs in pregnancy: two case reports. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2014; 51(2): 135–136, indexed in Pubmed: 25372563.
- Gentile S. A safety evaluation of aripiprazole for treating schizophrenia during pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(12): 1733–1742, doi: [10.1517/14740338.2014.951325](https://doi.org/10.1517/14740338.2014.951325), indexed in Pubmed: 25139223.
- Windhager E, Kim SW, Saria A, et al. Perinatal use of aripiprazole: plasma levels, placental transfer, and child outcome in 3 new cases. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34(5): 637–641, doi: [10.1097/JCP.000000000000171](https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000171), indexed in Pubmed: 24949701.
- Manakova E, Hubickova L. Antidepressant drug exposure during pregnancy. CZTIS small prospective study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011; 32 Suppl 1: 53–56, indexed in Pubmed: 22167208.
- Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, et al. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf*. 2006; 29(7): 587–598, indexed in Pubmed: 16808551.
- Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C. Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disord*. 2006; 8(3): 299–300, doi: [10.1111/j.1399-5618.2006.00316.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00316.x), indexed in Pubmed: 16696834.