

טיפול במעכבי ספיגה חוזרת של סרוטונין ונוראפינפרין (SSRIs ו-SNRIs) במהלך היריון והנקה

תקציר

נשים נוטות לפתח דיכאון במהלך הסב־לידתי יותר מאשר בתקופות אחרות בחייהן. מחקרים מהשנים האחרונות מעלים חשש משמעותי לכך שהפרעת דיכאון אצל האם עלולה לגרום לתוצאים מיילדותיים שליליים עבור האם והילוד. מכיוון שתרופות נוגדות דיכאון עוברות דרך השליה ברמות שונות, עולה שאלה לגבי הפוטנציאל הטרטוגני שלהן. במהלך השנים פורסמו דיווחים לא עקביים ולא חד משמעיים לגבי סיכונים קלים לעובר ולילוד מחשיפה לתרופות מסוג מעכבי ספיגה חוזרת של סרוטונין (SSRIs) ומעכבי ספיגה חוזרת של סרוטונין ונוראפינפרין (SNRI) במהלך ההיריון. במאמר זה נסקור בקצרה את הידע הרפואי העדכני בנושא הטיפול התרופותי בנוגדי דיכאון השכיחים מסוג SSRIs ו-SNRIs בנשים בהיריון. מאמר זה, המציג גם את המלצות הגופים הגדולים בתחום זה בנוגע למעקב וטיפול בתרופות אלו במהלך ההיריון, מיועד לכל הצוות הרפואי המטפל בנשים במהלך ההיריון.

ליה רוזנר¹

גבי אייזנברג רומנו^{1,2,3}

חגית קליגר^{3,4}

מיקי בלון^{2,3,5}

¹מערך פסיכיאטרי, מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב

²הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

³העמותה לפסיכוסומטיקה במיילדות וגינקולוגיה

⁴יחידת אס־עובר, המרפאה ליעוץ תרופתי בהיריון (טרטולוגיה), בית החולים "ליס", מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב

⁵המרכז לבריאות הנפש רמת חן, קופת חולים כללית

מילות מפתח: דיכאון; חרדה; מעכבי ספיגה חוזרת של סרוטונין ונוראפינפרין (SNRIs, SSRIs); מהלך סב־לידתי; טרטוגניות.

Keywords: Depression; Anxiety; Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SSRIs and SNRIs); Perinatal period; Teratogenicity.

היא נדירה (4 לכל 10,000 הריונות), אך פסיכופתולוגיה נפשית היא עדיין גורם המוות הסב־לידתי הראשון בעולם המערבי [4].

השפעת הפרעות נפשיות בהיריון על העובר והילוד

מחקרים רבים הוכיחו פעם אחר פעם, כי קיים קשר בין הפרעת דיכאון וחרדה פעילה באישה במהלך ההיריון ותחלואת העובר כפי שיפורט בהמשך [1-5]. בנוסף, מחקרים מוכיחים קשר שלילי בין הפרעת דיכאון בהיריון ויכולות לימוד, התפתחות מוטורית והתנהגותית של התינוקות שנחקרו בשנת החיים הראשונה [5]. מחקרים מראים כי למצבה הנפשי של האם השפעה אפיגנטית במערכת העצבים של העובר, וכתוצאה מכך השפעה לטווח ארוך על התנהגותו והתפתחותו הקוגניטיבית של הילוד במהלך חייו [5]. מחקרים אלו לא הצליחו להפריד בין התורשה האמהית לבין השפעת מצבה הנפשי בהיריון על התפתחות התינוק. עלייה ברמות הקורטיזול של האם, כפי שקיימת במצבי עקה, נמצאה בהתאמה עם שינויים במבנה המח ביילוד ובפרט באמיגדלה - אזור הקשור בוויסות רגשי ולמערכת דחק הגורמת לרגישות לחרדה ודיכאון. ואכן, מחקרים מצאו כי לצאצאים של נשים שחווי דיכאון בהיריון יש שינויים במיקרו־מבנים באמיגדלה הימנית [5].

הקדמה

מחקרים הדגימו, כי 14%-23% מהנשים חוות תסמיני דיכאון במהלך ההיריון [2,1]. נשים נוטות לפתח דיכאון במהלך הסב־לידתי יותר מאשר בתקופות אחרות בחייהן, ככל הנראה עקב שילוב של דחק (סטריס) והשפעת שינויים הורמונליים [1]. נמצא כי דיכאון מופיע יותר בתקופת ההיריון (בעיקר בשליש הראשון והשלישי) בהשוואה לתקופה שלפני ההיריון [2,1]. בשיעור של כ-50% מהנשים שאובחנו כלוקות בדיכאון לאחר לידה, ניתן לאתר תסמיני דיכאון כבר במהלך ההיריון, ומכאן החשיבות לאיתור מוקדם של התסמינים הללו [2,1]. גורם הסיכון החזק ביותר לפתח דיכאון במהלך ההיריון הוא אנמנזה רפואית של הפרעת דיכאון קשה [3]. גורמי סיכון נוספים שנמצאו הם הריונות לא מתוכננים, גיל צעיר, רקע סוציו־אקונומי נמוך, השכלה מועטה, אנמנזה של תסמונת קדם וסתית, עישון סיגריות, מספר ההריונות הקודמים, הפלות קודמות, מיעוט גורמי תמך, מצבי לחץ, חשש מהלידה ורגשות מעורבים בנוגע לטיפול בילוד [2]. קיימת שכיחות גבוהה של הפרעות חרדה במהלך ההיריון עם אחת מכל חמש נשים שעונות לקריטריונים האבחוניים של הפרעה אחת לפחות, בטווח שנע בין 1.1% להפרעת דחק בתר חבלתית ל-4.8% לבעת (פוביה) ספציפית, כאשר השכיחות של הפרעת חרדה אחת או יותר נאמדת בשיעור של 20.7% [2]. אומנם התאבדות במהלך ההיריון

השפעות של דיכאון וחרדה בהיריון על התוצאים המיילדותיים

מחקרים, סקירות ומטא-אנליזות עדכניות הדגימו, כי תחלואה פסיכיאטרית שלא טופלה במהלך ההיריון קשורה בקשר הדוק לתחלואה מיילדותית כגון רעלת היריון, יתר לחץ דם הריוני, סוכרת היריון ולידה מוקדמת [4,3,1]. נשים שלקו בדיכאון בשליש השלישי להריון מצויות בסיכון גבוה יותר ללידה בניתוח חיתוך הדופן [4]. כמו כן, לנשים הסובלות מדיכאון במהלך ההיריון יש סיכוי גבוה פי שניים לתסמינים סומטיים כגון בחילות, הקאות, כאבי ראש, סחרחורות, הפרעות נשימה ועוד, וכן מאבדן ימי עבודה במהלך ההיריון [4]. מחקרים נוספים הדגימו היענות נמוכה יותר למעקב מיילדותי וטיפול, כמו גם שימוש תכוף יותר באלכוהול, סמים וטבק [4].

השפעת תרופות נוגדות דיכאון על העובר והילוד

השכיחות של טיפול תרופתי נוגד דיכאון במהלך ההיריון היא בשיעור של 3%-6% באירופה ושל 4%-10% בארצות הברית [1]. בכל היריון שכיחות המומים נעה סביב 3%, וחשיפה לתרופות הגורמות למומים בעובר (טרטוגניות) בשליש הראשון עלולה להעלות את השכיחות המומים, שכן בתקופה זו מתרחשת התפתחות האיברים בעובר [6]. כל התרופות נוגדות הדיכאון עוברות את השליה לעובר, אם כי ברמות שונות [8,7]. בעובר, הסרטונין משמש גם כגורם גדילה המווסת את ההתפשטות, ההגירה, הבידול והקישוריות של נוירונים, ובכך הוא בעל השפעה על התפתחות רקמת המוח של העובר [7,4]. יתרה מכך, לסרטונין השפעה על האפיון האפיגנטי ולכן הוא תיאורטית בעל השפעה ארוכת טווח על ההתנהגות העתידית ומצבו הנפשי של הילוד [7,4]. לנוכח זאת, כבר שנים מעסיקה שאלת הפוטנציאל הטרטוגני האפשרי של תרופות נוגדות דיכאון חוקרים ברחבי העולם.

אנומליות של הלב קיימות בשכיחות של 0.4%-1% מכלל הלידות [6]. מספר מחקרים וסקירות גדולות ציינו דפוס לא עקבי של יצירת מומים בלב העובר בשכיחות נמוכה במהלך נטילת תרופות נוגדות דיכאון העובדות במנגנון של עיכוב ספיגה חוזרת של סרטונין (SSRIs, SNRIs) בהיריון [9,6]. מספר מחקרים מצאו עלייה בסיכון של 0.2%-0.4% לפגם מחיצתי בחדרים ובפרוזדורים בטיפול בשליש הראשון להיריון (בעיקר עם פרוקסטיין) [7,6,4]. יחד עם זאת, במחקר עוקבה גדול מבוסס אוכלוסייה לא נמצאה עלייה משמעותית בסיכון למומים בלב המיוחסים לטיפול בתרופות נוגדות דיכאון במהלך השליש הראשון [10]. אף במחקרים שבהם נמצאה עלייה בשכיחות המומים, לרוב הם אי תסמיניים או חולפים מעצמם, ללא צורך בהתערבות רפואית [11,8,4,3]. בניתוח נתונים עם התאמה לנתונים משפיעים כמו עישון של האם, ביתר התרופות מקבוצה זו בהן דווח על מומים אלו לא נמצאו בעלות השפעה ביצירת מומים בילוד [7]. קיים מידע סותר במחקרים רבים ומטא-אנליזות בנוגע

להפרעות מיילדותיות בעובר ובילוד שנמצאו בהתאמה לטיפול תרופתי נוגד דיכאון, בעיקר בשליש השלישי להיריון בתרופות מסוג SSRIs ו-SNRIs. הפרעות אלו כוללות שינוי מינימלי במשקל לידה (נמוך) בטווח של 70-200 גרם (19% בחשופות לעומת 8.6% בנשים שאינן נוטלות טיפול נוגד דיכאון (RR 1.38-1.48) [12,8,4]). במחקר שבדק השפעה של טיפול ב-SSRIs בשליש הראשון להיריון על ירידה במשקל הלידה נמצאה שכיחות מעטה (2.54% לעומת 2.19% בנשים שלא טופלו ב-SSRIs) [13]. הפרעות נוספות כוללות האטה בגדילת העובר (12.8% ללא הבדל לעומת נשים בדיכאון שאינן מטופלות

■ **מהמידע הרב שהצטבר עד היום בספרות, אין הוכחה חד משמעית לקיומה של השפעת לוואי, אנטומית או התנהגותית בעלת משמעות קלינית, כתוצאה מנטילת תרופות מסוג SSRIs ו-SNRIs בנשים בהיריון.**

■ **באישה טרום-היריון או במהלך ההיריון, כאשר קיימים תסמיני דיכאון/חרדה בעוצמה בינונית ומעלה, יש לשקול בחיוב התחלת טיפול תרופתי בשילוב עם טיפול פסיכולוגי, ובמקביל לבדוק אפשרות לדחיית ההיריון עד להשגת איזון נפשי. כאשר עוצמת התסמינים גבוהה וקשה, יש להפנות מיד להערכה פסיכיאטרית.**

■ **לאחר הלידה, אם עולה חשש להיווצרות תסמינים לאחר הלידה בילוד הקשורים לחשיפה לתרופות מסוג SSRIs ו-SNRIs, יש לבצע מעקב אחר הילוד כל 4 שעות על ידי אחות באמצעות מדד פינגן (Finnegan) ואם הילוד יציב, יש לשחררו ממעקב לאחר 48 שעות. באישה מיניקה, מעקב אחר הילוד מתבקש במהלך החודש הראשון לחיים כאשר האם מטופלת בתרופות מסוג SSRIs ו-SNRIs. לנוכח רמות נמוכות של התרופה שנמצאו בחלב אם, אין צורך להפסיק את הטיפול התרופתי.**

תרופתית, אך יותר מנשים ללא תחלואה פסיכיאטרית (9.8% (RR-1.45) [14], ציון אפגר נמוך מ-7 לאחר 5 דקות (3.9% לעומת 2.1% בנשים שלא נחשפו) (OR-2.33) [15] ואשפוז הילוד בטיפול נמרץ (15.3% לעומת 9.7% בנשים שלא נחשפו) (OR-1.5) [15]. במחקרים רבים לא נמצא כלל קשר בין טיפול תרופתי בהיריון להשלכות על העובר המצוינות מעלה. כמו כן מספר מחקרים לא הצליחו להפריד את ההשלכות הללו מהשלכות הדיכאון האימהי ללא קשר לטיפול התרופתי [12,8,7].

כמו כן, נמצא לחץ דם ריאתי מוגבר בילוד בסיכון מוחלט של פחות מ-1% [16,4,3]. תסמונת זו תלויה בזמן לקיחת התרופות, שכיחותה גבוהה יותר בטיפול תרופתי הנמשך לאורך ההיריון לרבות שליש שלישי, אך מופיעה גם אם מפסיקים את הטיפול לפני השבוע ה-20

לשחרר את הילוד ממעקב כעבור 48 ממועד הלידה.

ההשפעות של תרופות נוגדות דיכאון הניתנות בהיריון על התוצאים המיילדותיים

מבחינת השפעת התרופות על ההיבט המיילדותי, נמצא כי בטיפול נוגד דיכאון בתרופות מסוג SSRIs יש SNRIs יש דיווחים אקראיים של עלייה על עד פי שלושה במספר הלידות המוקדמות (בעד 5 ימים) תחת טיפול ב-fluoxetine (14.3%) בשליש השלישי להיריון לעומת אלו שהפסיקו את הטיפול קודם לכן (4.1%) או לא טופלו כלל (5.9%) (OR/RR-1.17-2.85) [23,4]. במחקרים שבוצעה בהם השוואה בין נשים עם דיכאון שטופלו תרופתית לנשים בדיכאון שלא טופלו תרופתית, חלק מהמחקרים העלו שאין קשר להשפעת דיכאון של האם על לידות מוקדמות [8]. חלק גילו כי קיים קשר לתחלואת האם וכי תרופות נוגדות דיכאון אף מהוות גורם מגן - לקבוצת הנשים שטופלו ב-SSRIs במהלך ההיריון היה סיכון נמוך ב-16% ללידה מוקדמת, וסיכון נמוך ב-50% ללידה מוקדמת מאוד, זאת לעומת נשים עם אבחנה פסיכיאטרית שלא טופלו תרופתית [23,15]. בנוסף נמצא, כי בנשים שטופלו ב-SSRIs שיעור ניתוחי חיתוך הדופן (קיסריים) היו נמוכים ב-30% לעומת נשים עם דיכאון שלא טופלו תרופתית [15].

קיימים דיווחים סותרים ולא חד משמעיים על עלייה בשכיחות רעלת הריון (עד ל-8%-13%) (OR-1.17) [24], דימום לאחר לידה (3%-7%) (RR-1.32) [24], ולידות שקטות והפלות העצמוניות (12.6%) בחשופות לעומת 11.1% בלא חשופות (OR-1.87) [7]. חסרים מחקרים שהובאו בהם בחשבון הסיכון של מחלת הנפש של בנוגע להשלכות מיילדותיות. יחד עם זאת, מחקרים שבדקו בנשים בהיריון אשר טופלו בתרופות מקבוצה זו שלא להוריה של דיכאון, כגון הפרעות חרדה, לא חלה עלייה בשיעור רעלת הריון, דימום לאחר לידה, הפלות עצמוניות או לידות שקטות. מכאן ניתן לשער כי העלייה הייתה משנית לדיכאון ולא לטיפול התרופתי [24,8,4,3].

משמעות הפסקת טיפול תרופתי נוגד דיכאון וחרדה לפני ההיריון ו/או במהלכו

קיימים מחקרים בודדים בלבד שבדקו את ההשפעה של הפסקת טיפול נוגד דיכאון וחרדה במהלך ההיריון. מחקר אחד שכזה מדגים, כי הסיכון להישנות של דיכאון במהלך ההיריון גבוה בנשים המפסיקות את הטיפול נוגד הדיכאון במהלך ההיריון באופן מובהק בהשוואה לנשים שהמשיכו את הטיפול (68% לעומת 26%) [25]. יחד עם זאת, מטא-אנליזה מהשנה האחרונה מעלה, כי הסיכון להישנות דיכאון לאחר הפסקת טיפול תרופתי במהלך ההיריון אינו חד משמעי [26].

במחקר זה, אף על פי שלא נמצא קשר בין הפסקת טיפול תרופתי לעלייה בסיכון להישנות אפידורית דיכאונית כללית, כן נמצא כי במקרים שבהם האישה חוותה דיכאון קשה במהלך חייה ו/או מספר אפידורות דיכאוניות, היה

[17,16,7]. אף על כך קיימים דיווחים סותרים והקשר אינו חד משמעי, וברוב המקרים שתועדו מדובר היה בתופעות חולפות ללא השפעות ארוכות תווך [18,16,7].

בשנים האחרונות הופיעו דיווחים סותרים בנוגע לאפשרות של עלייה קלה בסיכון (מ-2 לכל 100 לידות ל-2.6 - עד 3.5 לכל 100 לידות) לקיומה של הפרעה על הספקטרום האוטיסטי בקרב ילודים לנשים הנוטלות תרופות מקבוצה זו (בעיקר Citalopram/Escitalopram) [13,7,4]. לא בוצעו מחקרים פרוספקטיביים בנושא זה, ובמחקרים שמדגימים קשר כזה, לא הובאו בחשבון גורמים משפיעים נוספים שהיו עלולים להשפיע על התוצאות (כגון אנמנזה משפחתית וצריכת חומרים רעילים) ובמחקרים אשר כן הובאו גורמים אלה בחשבון - לא היה הבדל בין הקבוצות.

מחקר משנת 2017 שכלל כ-1.5 מיליון ילדים שנחשפו לטיפול תרופתי נוגד דיכאון בשליש הראשון להיריון, לא העלה קשר בין טיפול תרופתי בקבוצת תרופות זו לבעיות התפתחות, כולל הפרעה בסקפטרום האוטיסטי [13]. לנוכח זאת, אין כיום הוכחה מוצקה לקיום קשר זה [18,7,4].

פורסמה ספרות ענפה בסוגייה של מצוקה פיזיולוגית הנצפית מיד לאחר הלידה בילודים לנשים שנטלו טיפול בתרופות הללו במהלך ההיריון, ושכיחותה גבוהה יותר בטיפול תרופתי הנמשך לאורך ההיריון ובעיקר בשליש השלישי להיריון (תסמונת Poor neonatal adaptation) [16,7,4]. התופעות הללו מיוחסות לחשיפה לתרופות מסוג SSRIs ו-SNRIs בילוד ומופיעות בעד 30% מהילודים, וכוללות תופעות כגון דופק מוגבר, בכי חלש, אכילה מועטה, טנוס ירוד, מצוקה נשימתית לאחר הלידה, ירידה ברמות הסוכר בדם וקושי בוויסות טמפרטורה. תסמינים אלו קלים וחולפים עצמונית, ונמשכים לרוב שעות עד ימים, ומקסימום עד שבועיים-ארבעה שבועות מהלידה [7,4]. ייתכן שתופעות אלו הן משניות באופן חלקי ללידה מוקדמת - מצב שכפי שמתואר בהמשך נמצא בהתאמה לטיפול תרופתי בנוגדי דיכאון [16].

עיקרי ההמלצות בספרות בנוגע למעקב וטיפול כשעולה חשש להיווצרות תסמינים לאחר הלידה בילוד, כשאלה קשורים לחשיפה לתרופות מסוג SSRIs ו-SNRIs (Poor neonatal adaptation) הם ליידע את ההורים כי זוהי תסמונת שבה השלכות קליניות חמורות הן נדירות ביותר [22-19]. לנוכח זאת, יש לנסות להימנע מהפסקת הטיפול לקראת הלידה, התנהלות אשר מורידה את שכיחות התסמונת אך לא דווקא מונעת אותה, אך כן מעלה מאוד את הסיכון להופעת / החרפת תסמונת נפשית אצל האם לאחר הלידה [22-19]. על סמך עדויות מבוססות בספרות הרפואית, נהוג בבתי החולים הגדולים במרכז הארץ ניטור אחר מצב זה על ידי ביצוע מדד פינגן (Finnegan) כל 4 שעות מהלידה על ידי אחות לאיתור תסמיני גמילה [4]. אם במדד פינגן נמצא ניקוד גבוה מ-4, נדרשת השגחה במחלקת ילודים כולל חיבור למוניטור, מדידת ערכי סוכר בדם ובדיקת רופא - אשר במקרים נדירים, לפי שיקול דעת קליני, מעביר את הילוד למעקב בטיפול נמרץ ילודים. במידה במדד פינגן נמצא ניקוד נמוך מ-4, כל 4 שעות, יש

לאחר הלידה. אישה אשר קיימים בה בנוסף להסתמנות הדיכאוןית תסמינים פסיכויטיים או אובדנות פעילה, יש להפנות בדחיפות לייעוץ עם פסיכיאטר בנוגע להתחלת טיפול תרופתי ברפואה הקהילתית או באשפוז, או לחלופין טיפול בנזעי חשמל.

כאשר אישה הנוטלת תרופות מגלה כי היא בהיריון זמן קצר לאחר קליטת ההיריון, יש לקבל את ההחלטה לגבי המשך הטיפול התרופתי בהקשר לאנמנזה הרפואית של האישה ותוך הבאה בחשבון את הסיכונים שבהפסקת הטיפול באופן חד. לאחר תקופה זו ואם האישה יציבה מבחינה נפשית, ומכיוון שהתרופות הללו נחשבות בטוחות בהיריון, יש להעדיף להמשיך את הטיפול – זאת במיוחד באישה הסובלת מאירועים חוזרים וקשים של דיכאון רבא, מצבים דיכאוניים פסיכויטיים, או הפרעת חרדה קשה.

השפעת תרופות נוגדות דיכאון על הילוד בזמן הנקה

כל התרופות נוגדות הדיכאון עוברות בריכוזים שונים לחלב האם ולילוד בעת ההנקה. מבחינה כמותית, החשיפה לתרופה בהנקה נמוכה, ולרוב לא ניתן לאתר רמות כלשהן אצל הילוד [4]. כאשר התרופה נמדדת בדם התינוק, היא מצויה לרוב בריכוז של 1%-2% (כפי שנמדד במחקר ב-Sertraline) ולא עוברת בשיעור גבוה מ-10% מהריכוז בדם האם [4]. תרופות עם זמן מחצית חיים ארוך יותר וילודים עם הפרעה בפינוי התרופה (כמו משקל לידה נמוך) עלולות להציג רמות גבוהות יותר בדם הילוד [4]. ההשפעות של SSRIs ו-SNRIs על הילוד בהנקה הן קלות מאוד עד לא קיימות, וכוללות לעיתים ישנוניות, חוסר שקט, אכילה מועטה והפרעות בשינה [4].

המלצות האיגודים הגדולים בתחום בנוגע לטיפול תרופתי בתרופות מסוג זה במהלך הנקה הן כדלקמן: כאשר אישה נוטלת תרופות נוגדות דיכאון, לנוכח רמות נמוכות של התרופות שנמצאו בחלב אם, אין צורך להפסיק טיפול תרופתי. מעקב אחר הילוד מתבקש במהלך החודש הראשון לחיים כאשר האם מטופלת בתרופות מסוג SSRIs ו-SNRIs [19-22].

לסיכום

נשים רבות חוות החמרה בתסמיני דיכאון וחרדה במהלך ההיריון, או סובלות מהופעת תסמינים חדשים. הפסקת טיפול נוגד דיכאון קיים במהלך ההיריון עלולה להחמיר את מצבם של נשים מטופלות.

קיימות עדויות לכך שנשים הסובלות מדיכאון בהיריון חוות יותר תוצאים מיילדותיים שליליים, בין אם הן מטופלות בתרופות נוגדות דיכאון ובין אם לאו. נכון להיום, אין עדות ברורה להשפעה ישירה של SSRIs או SNRIs ביחס לתופעות מיילדותיים שליליות. למרות קיומן של עדויות, חלקן מהימנות, לגבי השפעתן של תרופות נוגדות דיכאון וחרדה מסוג SSRIs או SNRIs על ההתפתחות האנטומית והנוירית-התפתחותית של העובר,

קיים סיכון מובהק הגבוה פי שניים להישנות דיכאון עקב הפסקת הטיפול לעומת נשים שחוו דיכאון קל-בינוני או אפיזודה דיכאוןית אחת בלבד [26]. כמו כן, פורסמו דיווחים על עלייה באובדנות בנשים שהפסיקו את הטיפול נוגד הדיכאון במהלך ההיריון [25,26]. יתרה מכך, דיכאון בסוף ההיריון הוא מנבא לדיכאון מסכן חיים לאחר הלידה [1,7].

האיגודים הגדולים בתחום פרסמו המלצות להערכה וניהול נשים שכבר מטופלות תרופתית כאשר הן מגיעות להערכה לפני ההיריון ובמהלכו [19-22]. בנוגע לאישה טרום הריונית כאשר תסמיני הדיכאון והחרדה הם בדרגת עוצמה קלה, יש להעריך את גורמי הסיכון להחמרת התסמינים בהיריון. ניתן לשקול התחלת טיפול פסיכולוגי תומך ללא טיפול תרופתי תוך כדי מעקב הדוק של הרופא המטפל. כאשר התסמינים הם בדרגת עוצמה בינונית ומעלה (מעל המספר המינימלי של התסמינים לקיום האבחנה) עוצמת התסמינים קשה ולא ניתנת לשליטה/ יש פגיעה בתפקוד) יש לשקול התחלת טיפול תרופתי בשילוב עם טיפול פסיכולוגי. במקביל יש לבדוק אפשרות לדחיית ההיריון עד להשגת איזון נפשי. במקרים שבהם התסמינים הם בדרגת עוצמה קשה יש להפנות את המטופלות מיידית להערכה פסיכיאטרית. כאשר מתחילים טיפול תרופתי, יש לבחור בתרופה נוגדת דיכאון אשר נחשבת כבטוחה ביותר בהתאם לספרות העדכנית. תרופה שכזו היא ורוב אחת התרופות מקבוצת SSRIs או SNRIs אשר לגביהם קיים המידע העדכני ביותר בהקשר זה.

באישה ללא אנמנזה של מחלה פסיכיאטרית קשה, אשר מאוזנת תקופה משמעותית באמצעות נוגדי דיכאון, ניתן לשקול הפסקה הדרגתית ואיטית של התרופה במהלך מספר חודשים, תוך כדי מעקב הרופא המטפל לקראת ההיריון. באישה עם אנמנזה של מחלה פסיכיאטרית בינונית עד קשה של דיכאון רבא (מג'ורי) חוזר, מצבים דיכאוניים פסיכויטיים, או הפרעת חרדה קשה כגון הפרעה טורדנית כפייתית או תסמונת האימה, לא מומלץ להפסיק את הטיפול התרופתי, ומומלץ להיוועץ עם פסיכיאטר. לנוכח עלייה ידועה בשכיחות של דיכאון וחרדה בנשים העוברות טיפולי פוריות [27], כאשר קיימים תסמיני דיכאון או חרדה בדרגת עוצמה גבוהה, יש להפנות לבדיקה פסיכיאטרית ולהימנע מהפסקת טיפול תרופתי קיים. באישה עם אנמנזה ידועה של דיכאון או חרדה, יש סיכון גבוה במיוחד להחמרה במהלך טיפולי הפוריות [27]. לכן יש להפנותה לפסיכיאטר, ועליו לשקול התחלת טיפול פסיכותרפי ו/או תרופתי.

באישה הרה שאיננה נוטלת טיפול תרופתי בתרופות נוגדות דיכאון יש לנסות לטפל במינון היעיל הנמוך ביותר, אך לזכור כי במחצית השנייה של ההיריון יש לעיתים צורך להגדיל את המינון בשל חילוף חומרים מוגבר של התרופה על ידי ציטוכרום P450 ועלייה בנפח הדם [5]. כמו כן, כאשר אישה איננה מטופלת במהלך ההיריון, אך קיימת סבירות גבוהה להחמרה במצבה לאחר הלידה בשל אנמנזה קודמת של מחלת הנפש באופן כללי במהלך סב-לידתי קודם, יש לשקול את חידוש הטיפול מיידית

לעומת הסיכון הנמוך מאוד בטיפול תרופתי. בנוסף לכך, יש לזכור כי גוף הידע הגדול הקיים היום בנושא אינו מצביע על סיכון משמעותי בטיפולים הללו, אך מעיד על סיכונים משמעותיים מיילדותיים ופסיכיאטרים במניעת הטיפול באוכלוסיית נשים עם תסמינים דיכאוניים במהלך ההיריון.

העדויות הללו הן מועטות, לא חד משמעיות, ומתייחסות להיארעות נמוכה מאוד. יחד עם זאת, מהידוע היום, ניתן לקבוע במידה רבה של ביטחון, כי אין כל הוכחה חד משמעית לקיום השפעת לוואי בעלת משמעות קלינית כתוצאה מנטילת התרופות הללו בהיריון.

בהחלטה על מתן או אי מתן טיפול תרופתי ב-SSRIs או ב-SNRIs לנשים הסובלות מדיכאון או חרדה במהלך ההיריון, חשוב להביא בחשבון גם את רצון האם ההרה, אך גם את המאזן בין ההשפעות השליליות המוכחות של דיכאון וחרדה לא מטופלים על בריאות העובר והאם,

מחבר מכותב: מיקי בלוח

המרכז לבריאות הנפש רמת חן, קופת חולים כללית
דוא"ל: Tameirblo@clalit.org.il

ביבליוגרפיה

1. Xing D, Wu R, Chen L, Wang T. Maternal use of antidepressants during pregnancy and risks for adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *J. Psychosom. Res. Elsevier Inc.*; 2020. p. 110231.
2. Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML, White IR, Fawcett JM. The prevalence of anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A multivariate Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychiatry [Internet]. Physicians Postgraduate Press Inc.*; 2019 [cited 2021 Mar 6];80. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/anxiety/women/anxiety-disorders-in-pregnant-and-postpartum-women>
3. Biffi A, Cantarutti A, Rea F, Locatelli A, Zanini R, Corrao G. Use of antidepressants during pregnancy and neonatal outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies [Internet]. *J. Psychiatr. Res. Elsevier Ltd*; 2020 [cited 2021 Jan 30]. p. 99–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32135392/>
4. Fischer Fumeaux CJ, Morisod Harari M, Weisskopf E, Eap CB, Epiney M, Vial Y, et al. Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence—an update [Internet]. *Expert Opin. Drug Saf. Taylor and Francis Ltd*; 2019 [cited 2021 Jan 30]. p. 949–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430189/>
5. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci. Biobehav. Rev. Elsevier Ltd*; 2020. p. 26–64.
6. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, St. Sauver JL, Heise RH, Watson WJ. Congenital Heart Disease Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use During Pregnancy. *Mayo Clin Proc [Internet]. Elsevier*; 2009 [cited 2022 Jan 22];84:23–7. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619611608033/fulltext>
7. Ornoy A, Koren G. Ssr and snris (Sri) in pregnancy: Effects on the course of pregnancy and the offspring: How far are we from having all the answers? [Internet]. *Int. J. Mol. Sci. MDPI AG*; 2019 [cited 2021 Jan 30]. Available from: [/pmc/articles/PMC6567187/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32135392/)
8. Uguz F. Neonatal and Childhood Outcomes in Offspring of Pregnant Women Using Antidepressant Medications: A Critical Review of Current Meta-Analyses. *J Clin Pharmacol [Internet]. Blackwell Publishing Inc.*; 2021 [cited 2021 Jan 30];61:146–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1724>
9. Wang S, Yang L, Wang L, Gao L, Xu B, Xiong Y. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and the Risk of Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc [Internet]. J Am Heart Assoc [Internet]*. 2015 [cited 2022 Jan 22];4. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.114.001681>
10. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Defects. *N Engl J Med [Internet]. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*; 2014 [cited 2022 Jan 22];370:2397–407. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1312828>
11. Rommel AS, Bergink V, Liu X, Munk-Olsen T, Molenaar NM. Long-term effects of intrauterine exposure to antidepressants on physical, neurodevelopmental, and psychiatric outcomes: A systematic review [Internet]. *J. Clin. Psychiatry. Physicians Postgraduate Press Inc.*; 2020 [cited 2021 Mar 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412703/>
12. Huang H, Coleman S, Bridge JA, Yonkers K, Katon W. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry. Elsevier*; 2014;36:13–8.

13. *Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almquist C*, et al. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2017 [cited 2021 Apr 17];317:1553–62. Available from: <https://jamanetwork.com/>
14. *Huang JY, Arnold D, Qiu C, Miller RS, Williams MA, Enquobahrie DA*. Association of Serum Vitamin D with Symptoms of Depression and Anxiety in Early Pregnancy. *J Women's Heal* [Internet]. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA ; 2014 [cited 2019 Aug 13];23:588–95. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2013.4598>
15. *Malm H, Sourander A, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW*, et al. Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric Disorders: Results From Population-Based National Register Data. *Am J Psychiatry* [Internet]. *Am J Psychiatry*; 2015 [cited 2022 Jan 8];172:1224–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238606/>
16. *Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL*, et al. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2006 [cited 2021 Jun 28];354:579–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467545/>
17. *Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I*. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Mosby Inc.; 2019. p. 57.e1-57.e13.
18. *Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW*, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. Elsevier; 2016 [cited 2022 Jan 22];55:359–66. Available from: <http://www.jaacap.org/article/S0890856716300077/fulltext>
19. *Brown JVE, Wilson CA, Ayre K, Robertson L, South E, Molyneaux E*, et al. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. John Wiley and Sons Ltd; 2021 [cited 2022 Jan 8];2021. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013560.pub2/full>
20. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance | Guidance | NICE [Internet]. NICE Guid. . 2014 [cited 2022 Jan 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-Recommendations#treatment-decisions-advice-and-monitoring-for-women-who-are-planning-a-pregnancy-pregnant-or-in-2>
21. Management of Women with Mental Health Issues during Pregnancy and the Postnatal Period. *R Coll Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 8]; Available from: www.mhra.gov.uk
22. *Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N*, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* [Internet]. *Obstet Gynecol*; 2009 [cited 2022 Jan 8];114:703–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701065/>
23. *Wisner KL, Sit D KY, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF*, et al. Major depression and antidepressant treatment: Impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 22];166:557–66. Available from: <http://www.fda.gov/CDER/Drug/advisory/>
24. *Palmsten K, Chambers CD, Wells A, Bandoli G*. Patterns of prenatal antidepressant exposure and risk of preeclampsia and postpartum haemorrhage. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2020 [cited 2022 Jan 15];34:597–606. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ppe.12660>
25. *Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC*, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *J Am Med Assoc* [Internet]. American Medical Association; 2006 [cited 2021 Mar 6];295:499–507. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug>
26. *Bayrampour H, Kapoor A, Bunka M, Ryan D*. The risk of relapse of depression during pregnancy after discontinuation of antidepressants: A systematic review and meta-analysis [Internet]. *J. Clin. Psychiatry. Physicians Postgraduate Press Inc.*; 2020 [cited 2021 Feb 13]. p. 0–0. Available from: <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/ad-discontinuation-and-depression-relapse-in-pregnancy.aspx>
27. *Zaig I, Azem F, Schreiber S, Amit A, Litvin YG, Bloch M*. Psychological Response and Cortisol Reactivity to In Vitro Fertilization Treatment in Women With a Lifetime Anxiety or Unipolar Mood Disorder Diagnosis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. Physicians Postgraduate Press, Inc.; 2013 [cited 2022 Jan 15];74:16117. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/ocd/psychological-response-cortisol-reactivity-vitro-fertilization>