

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.04.031

妊娠期及产后抑郁症药物治疗进展*

沈俊,王甲,梅洪梁,王羽[△]

(南京大学医学院附属鼓楼医院,江苏南京 210008)

摘要:目的 为临床选择妊娠期及产后抑郁症的药物治疗方案提供参考。方法 搜索妊娠期及产后抑郁症的药物治疗相关文献,归纳相关治疗方案及建议。结果 西酞普兰和舍曲林可用于治疗妊娠期抑郁症;帕罗西汀或氟西汀可能会增加心血管畸形的风险,应避免使用;帕罗西汀和舍曲林可用于母乳喂养,氟西汀和西酞普兰等应避免使用;对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗无效或不耐受的患者可考虑使用三环类抗抑郁药,如去甲替林、阿米替林和氯丙咪嗪。结论 妊娠期和产后药物的选用需进行个体化分析,建议使用最低有效剂量,此外应权衡治疗药物的利弊与治疗不充分的抑郁症带来的风险。

关键词:抑郁症;妊娠期;哺乳期;选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;三环类抗抑郁药

中图分类号:R969;R971[·]43

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)04-0128-04

Research Progress on Drug Treatment of Pregnancy and Postpartum Depression

SHEN Jun, WANG Jia, MEI Hongliang, WANG Yu

(Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, China 210008)

Abstract: Objective To provide a reference for the selection of drug treatment for pregnancy and postpartum depression in the clinic. **Methods** The relevant literature on the drug treatment of pregnancy and postpartum depression was searched, and the relevant treatment schemes and suggestions were summarized. **Results** Citalopram and sertraline can be used to treat depression during pregnancy. Paroxetine or fluoxetine may increase the risk of cardiovascular malformation and should be avoided. Paroxetine and sertraline can be used for patients who are breast-feeding, while fluoxetine and citalopram should be avoided. Tricyclic antidepressants (TCA) such as nortriptyline, amitriptyline and clomipramine should be considered for patients who are ineffective or intolerant to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). **Conclusion** The selection of drugs for patients with pregnancy and postpartum depression needs individualized analysis. It is suggested to use the lowest effective dose. In addition, the advantages and disadvantages of therapeutic drugs should be weighed against the risks of undertreated depression for women and unborn children.

Key words: depression; pregnancy; lactation; drugs; selective serotonin reuptake inhibitor; tricyclic antidepressants

抑郁症为妊娠期及产后常见并发症。高达70%的孕妇在妊娠期间有抑郁症状^[1],约40%的产妇产后会出现抑郁症状^[2]。国内对产妇抑郁的发生率报道不一,一项对浙江省1 075例产妇的调查发现,妊娠晚期抑郁发生率约为27.30%;一项对深圳市产后抑郁情况的调查发现,产后抑郁发生率为19.73%^[3]。妊娠期与哺乳期妇女患有未经治疗的抑郁症与母儿的健康状况相关,但可能由于医师在提供药物时有所顾虑,多数未得到充分治疗或未得到治疗^[4]。为此,探讨了妊娠期及产后抑郁症对母儿的影响,分析了目前有关妊娠期与哺乳期使用抗抑郁药安全性的数据,归纳抗抑郁药用于妊娠期与哺乳期的治疗方案,为临床治疗提供参考。

1 妊娠期及产后抑郁症对母儿的影响

妊娠期抑郁症与早产、胎儿低出生体质量及生长受限、产后并发症有关^[5]。围产期抑郁症增加了孕妇自杀的风险,患有抑郁症的母亲存在更多伤害婴儿的想法^[4]。围产期抑郁症也与孕妇高血压、子痫前期和妊娠期糖尿病

有关^[6],患者除了表现出更明显的消极行为,也影响了孩子的认知和情绪发展,孩子会表现出更多的行为问题、较低的认知水平及潜在的精神障碍风险。

患产后抑郁症的母亲会较少与婴儿互动,对儿童发展产生影响,也预示着母乳喂养时间的缩短^[7-8]。同时,患产后抑郁症的母亲对婴儿情绪和认知的发展有长期影响,婴儿会在社交参与和情绪调节方面得分较低^[9]。产后抑郁除了会增加儿童认知障碍的风险外,还与其精神运动发育迟缓和早期的行为问题有关^[10]。

2 妊娠期及产后抑郁症治疗策略

当怀疑患抑郁症时,尤其是达到中重度或具有自杀特征时,应进行精神评估和治疗。心理治疗应是轻中度抑郁症的初始治疗手段,当患严重抑郁症或已开始的药物治疗被中断,存在抑郁症复发的高风险时,有必要进行药物治疗,治疗时应从最低有效剂量开始^[11]。治疗药物潜在的好处和有害的影响必须与治疗不充分的抑郁症给妇女和未出生的孩子带来的风险相平衡,尤

*基金项目:中国药学会科技开发中心科普项目[CMEI2020KPJYJ(ZAMM)00106]。

第一作者:沈俊,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)025-68182222(电子信箱)361128463@qq.com。

[△]通信作者:王羽,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药事管理学,(电话)025-68182222(电子信箱)glyy.wang@aliyun.com。

其是在任何情况下均需告知患者,即使不使用药物也有胎儿先天性异常的风险,无论何种选择都有先天缺陷发生的可能^[12]。未经治疗的抑郁症可能会伤害胎儿,但无抗抑郁药物被明确推荐用于治疗妊娠期抑郁症,故仅在对孕妇(及其胎儿)的益处大于潜在的副作用时,才能使用抗抑郁药物^[12]。

3 抗抑郁药物的安全性

3.1 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)

除艾司西酞普兰和氟伏沙明外,目前有大量关于妊娠早期暴露于SSRIs的数据。在现有研究和荟萃分析中尚未发现SSRIs与先天性超额畸形风险相关^[13]。与SSRIs相关的特异性缺陷问题仍存在争议,尤其是与帕罗西汀暴露相关的心血管畸形问题^[14]。WURST等^[15]发现,使用帕罗西汀优势比(OR)为1.5,95%CI(1.2,1.8),心血管畸形的风险增加。GENTILE等^[16]和EINARSON等^[17]未发现心血管畸形风险增加。关于心血管畸形与氟西汀的关系存在争议,许多大型药物的流行病学和队列研究均无法证实氟西汀与心血管疾病的关联性^[18]。有小规模数据集表明,虽然与西酞普兰和舍曲林相关的心室中隔缺损的风险增加,但这2种药物使用的总体数据较安全^[19]。

妊娠期暴露于SSRIs的婴儿在分娩后不久会出现颤抖、易怒和哭闹的情况,即产前抗抑郁药物暴露综合征^[20]。其病因尚未完全清楚,可能是一种戒断反应,或由大脑5-羟色胺受体的变化引起的毒性反应,或因肝脏系统发育不全而导致药物蓄积所致^[21]。这些表现的严重程度不同,但常为自限性,无须进一步治疗,可在数周内消失^[18]。此外,SSRI治疗与婴儿低出生体质量、小于胎龄和早产的风险增加相关^[22]。

母乳喂养时可使用大部分的SSRI,因为相对婴儿剂量(RID)较低,且不良反应较少。但母乳喂养期间应避免使用氟西汀治疗,氟西汀的RID为6%~8%,并因氟西汀及其主要活性代谢物消除半衰期较长,故可能在婴儿体内蓄积^[18]。目前的研究并不支持暴露于SSRIs的婴儿神经发育不良^[23]。但由于数据较局限,SSRIs只应在明确指征的情况下在妊娠期使用。

3.2 三环类抗抑郁药(TCA)

TCA的临床数据研究量远低于SSRIs。有数据表明,包括暴露于TCA的心血管畸形内的畸形风险,早产和低出生体质量的风险增加,但现有证据表明去甲替林、阿米替林和氯丙咪嗪在妊娠期被认为是相对安全的^[24]。与SSRIs相比,TCA的治疗窗较窄,故需经常监测药物浓度^[25],孕妇尤其应注意监测,因她们的血浆容量和清除率在妊娠期和分娩后会发生变化。妊娠期接触TCA的婴儿可能会出现类似SSRI治疗的症状,但持续时间很短,其表现为哭、进食障碍、抗胆碱样反应(便

秘、尿潴留、抽搐)^[26]。

考虑到低RID(1%~3%),且少有明确的婴儿不良反应描述,故去甲替林、阿米替林和氯丙咪嗪可用于母乳喂养。而有关其他TCA的数据很少或无定论,故不应在妊娠期或哺乳期使用^[18]。

3.3 其他药物

5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂文拉法辛在妊娠期未观察到畸形风险的增加,相对安全^[27]。文拉法辛及其活性代谢物的RID约为8%,可能导致哺乳期婴儿的血浆药物浓度(文拉法辛及其主要活性代谢物地文拉法辛的总和)接近治疗浓度,尽管很少有不良反应报道,若给药剂量很高,建议进行药物浓度监测^[28]。

关于米特拉平的数据虽不全面,但并不表明妊娠期服用与先天畸形风险的显著增加相关。如果患者使用米氮平有效,可在妊娠期使用^[29-30]。米氮平的RID约为2%,母乳喂养的不良反应尚未见报道^[18]。

目前可用的数据过少,故无法对妊娠期使用单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、阿戈美拉汀、米安色林、度洛西汀或瑞波西汀进行有意义的风险评估。抗抑郁药物的妊娠期与哺乳期使用分级见表1^[31-32]。

表1 抗抑郁药物妊娠期与哺乳期使用分级
Tab.1 Classification of anti-depressant use during pregnancy and lactation

种类	药物	妊娠等级	哺乳等级	种类	药物	妊娠等级	哺乳等级
SSRI	氟西汀	C	L2	MAOI	曲米帕明	C	
	氟伏沙明	C	L2		去甲替林	C	L2
	帕罗西汀	D	L2		苯乙肼	C	
	艾司西酞普兰	C	L2		其他 文拉法辛	C	L3
	舍曲林	C	L2		安非他酮	C	L3
	西酞普兰	C	L2		曲唑酮	C	L2
TCA	阿米替林	C	L2		奈法唑酮	C	L4
	丙米嗪	C	L2		马普替林	B	L3
	地昔帕明	C	L2		米氮平	C	L3
	多塞平	C	L5		阿莫沙平	C	L2
	氯米帕明	C	L2				

4 妊娠期治疗药物的选择、给药时机与剂量

4.1 无药物治疗史的备孕和已怀孕的妇女

考虑到西酞普兰和舍曲林的临床数据较安全,对于无抗抑郁药治疗史的妇女,这2种药物是SSRI中的一线治疗药物,艾司西酞普兰在妊娠期也可使用^[12]。考虑到新生儿死亡的报告及药物在新生儿体内释放缓慢,氟西汀不作为一线治疗药物。帕罗西汀可能与胎儿畸形和新生儿并发症的发病率升高有关,且可能会导致母亲戒断症状发病率较高^[33-34],故不推荐使用。不建议优先使用氟伏沙明、文拉法辛、度洛西汀、米氮平、米安色林、TCA(阿米替林、氯丙咪嗪、丙咪嗪和去甲替林)。帕罗西汀和氟西汀被认为是安全性相对最低的,

故应避免使用新的药物。SSRIs是治疗妊娠期抑郁症的一线药物,但5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、安非他酮、米氮平也常用于对SSRIs不敏感情况^[35]。

4.2 抗抑郁治疗期间刚发现怀孕

有证据表明,持续使用抗抑郁药可预防妊娠期抑郁症的复发,且对患有严重或复发性抑郁症的妇女有最好的预防效果^[36-37]。SIMONE等^[35]不建议在妊娠期或哺乳期更换抗抑郁药(即使是帕罗西汀),因为换药物可能会增加复发风险。

LARSEN等^[12]认为,如果在使用艾司西酞普兰治疗期间怀孕,可继续治疗。如果在使用氟西汀或氟伏沙明治疗期间怀孕,建议更换。帕罗西汀只能在非常严格的适应证下才能继续使用,否则建议选用其他药物。如果文拉法辛的疗效满意,可继续使用。若正在进行度洛西汀治疗,则应更换药物,在妊娠期如使用TCA,应每3个月进行1次药物浓度监测^[12]。

4.3 哺乳期使用抗抑郁药物治疗

若需母乳喂养,建议优先使用舍曲林和帕罗西汀,因这2种药物的副作用报告数量最少,经乳汁分泌的量最少;出现症状的报告大多为使用氟西汀和西酞普兰,故不推荐使用;不建议使用艾司西酞普兰和氟伏沙明^[12]。一般情况下,文拉法辛由于RID较高,不推荐用于哺乳期。由于资料不足,米氮平不建议在哺乳期使用;度洛西汀、阿米替林、去甲替林、氯丙咪嗪和丙咪嗪的RID为1%~3%,且现有资料表明治疗期间未发现严重副作用,可考虑作为替代方案使用。

哺乳期使用抗抑郁药物须关注婴儿的健康情况,以及婴儿是否达到了预期的体质量。在怀疑药物存在不良反应时,可检测婴儿血药浓度。在某些情况下,可选择配方奶粉喂养。

4.4 药物与剂量调整及合并用药

LARSEN等^[12]认为,对于抗抑郁治疗且准备怀孕的妇女,在适当时可尝试逐步停药。停药前应对复发风险,抑郁症最严重时的程度及妇女是否有自杀倾向进行评估,若该妇女曾试图逐步停药而导致复发,则不建议此治疗方式;若选择逐步停止治疗,应给予妇女定期随访,以便复发时能迅速提供帮助^[12]。若接受帕罗西汀治疗,且不能逐步停药,可将帕罗西汀换为另1种安全性较高的药物,如舍曲林和西酞普兰。

对于所有抗抑郁药的剂量,应确保是最低且最有效的剂量,不建议在出生前2周逐步停用SSRI,以避免新生儿并发症^[22,38]。无证据表明在分娩前减少抗抑郁药剂量可降低新生儿适应不良综合征的风险^[39]。SIMONE等^[35]认为,妊娠妇女的药物代谢动力学变化可能改变药物代谢,其影响是可变和不可预测的,仅在剂量太低导致的疾病复发或在副作用、毒性太强的情况下才应改变

剂量。

有些妇女同时服用几种不同的抗精神病药物,但由于无法预测几种不同药物对胎儿的影响,准备怀孕和已怀孕妇女的治疗应尽可能简化为只包括单一的SSRI药物。

5 小结

未经治疗或治疗不足的妊娠期及产后抑郁症,易导致母亲和婴儿的不良结局。多数抗抑郁药物不具有严重的致畸性,且部分药物可在妊娠期及产后使用。有关妊娠期和产后药物使用的问题需个体化分析,应权衡药物潜在的利弊与治疗不充分的抑郁症给妇女和未出生的孩子带来的风险,建议使用最低有效剂量,尽量避免药物合用。

参考文献

- [1] YONKERS KA, WISNER KL, STEWART DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2009, 31(5): 403-413.
- [2] WISNER KL, SIT DK, MCSHEA MC, et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings [J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(5): 490-498.
- [3] 王玲, 梁雄, 蒋婕. 妊娠早期孕妇抑郁状况调查及相关因素分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 418-419.
- [4] JENNINGS KD, ROSS S, POPPER S, et al. Thoughts of harming infants in depressed and nondepressed mothers [J]. J Affect Disord, 1999, 54(12): 21-28.
- [5] BECKER M, WEINBERGER T, CHANDY A, et al. Depression During Pregnancy and Postpartum [J]. Curr Psychiatry Rep, 2016, 18(3): 32.
- [6] GROTE NK, BRIDGE JA, GAVIN AR, et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction [J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(10): 1012-1024.
- [7] LEARN KT, MINKOVITZ CS, STROBINO DM, et al. Maternal depressive symptoms at 2 to 4 months post partum and early parenting practices [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2006, 160(3): 279-284.
- [8] AULSON JF, DAUBER S, LEIFERMAN JA. Individual and combined effects of postpartum depression in mothers and fathers on parenting behavior [J]. Pediatrics, 2006, 118(2): 659-668.
- [9] ELDMAN R, GRANAT A, PARIENTE C, et al. Maternal depression and anxiety across the postpartum year and infant social engagement, fear regulation, and stress reactivity [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009, 48(9): 919-927.
- [10] FIHRER I, MCMAHON CA, TAYLOR AJ. The impact of postnatal and concurrent maternal depression on child behavior during the early school years [J]. J Affect Disord, 2009,

- 119(1-3):116-123.
- [11] SOKOL LE, EPPERSON CN, BARBER JP. Preventing postpartum depression: a meta-analytic review[J]. Clin Psychol Rev, 2013, 33(8):1205-1217.
- [12] LARSEN ER, DAMKIER P, PEDERSEN LH, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding[J]. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2015, 132(445):1-28.
- [13] TUCCORI M, MONTAGNANI S, TESTI A, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of major and cardiovascular malformations: An update[J]. Postgrad Med, 2010, 122(4):49-65.
- [14] GENTILE S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects[J]. Acta Psychiatr Scand, 2011, 123(4):266-275.
- [15] WURST KE, POOLE C, EPHROSS SA, et al. First trimester-paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically-cardiac, defects: A meta-analysis of epidemiological studies[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010, 88(3):159-170.
- [16] GENTILE S, BELLANTUONO C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of fetal major malformations: Focus on paroxetine[J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(3):414-422.
- [17] EINARSON A, KOREN G. First trimester exposure to paroxetine and prevalence of cardiac defects: Meta-analysis of the literature: Unfortunately incomplete[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010, 88(7):588.
- [18] RENÉ ERNST NIELSEN, PERDAMKIER. Pharmacological treatment of unipolar depression during pregnancy and breast-feeding — a clinical overview[J]. Nord J Psychiatry, 2012, 66(3):159-166.
- [19] PEDERSEN LH, HENRIKSEN TB, VESTERGAARD M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: Population based cohort study[J]. BMJ, 2009, 339:b3569.
- [20] GENTILE S. On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: The prenatal antidepressant exposure syndrome[J]. CNS Spectr, 2010, 15(3):167-185.
- [21] TER HORST PG, JANSMAN FG, VAN LINGENRA, et al. Pharmacological aspects of neonatal antidepressant withdrawal[J]. Obstet Gynecol Surv, 2008, 63(4):267-279.
- [22] UDECHUKU A, NGUYEN T, HILL R, et al. Antidepressants in pregnancy: A systematic review[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2010, 44(11):978-996.
- [23] GENTILE S, GALBALLY M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neuro developmental outcomes: A systematic review[J]. J Affect Disord, 2011, 128(1/2):1-9.
- [24] PARIANTE CM, SENEVIRATNE G, HOWARD L. Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? [J]. Psychol Med, 2011, 41(1):15-17.
- [25] ANGELENEVAN DER, WESTHUIZEN A. Antidepressants in Pregnancy[J]. South African Pharmaceutical Journal, 2010, 77(4):10-18.
- [26] KALLEN B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004, 158(4):312-316.
- [27] EINARSON A, CHOI J, EINARSON TR, et al. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: Results of a large prospective cohort study[J]. Can J Psychiatry, 2009, 54(4):242-246.
- [28] NEWPORT DJ, RITCHIE JC, KNIGHT BT, et al. Venlafaxine in human breast milk and nursing infant plasma: Determination of exposure[J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(9):1304-1310.
- [29] LENNESTAL R, KALLEN B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants[J]. J Clin Psychopharmacol, 2007, 27(6):607-613.
- [30] DJULUS J, KOREN G, EINARSON TR, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: A prospective, comparative study of birth outcomes[J]. J Clin Psychiatry, 2006, 67(8):1280-1284.
- [31] BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. Drugs in pregnancy and lactation (tenth edition)[M]. Amsterdam: Wolters Kluwer, 2014:1-1648.
- [32] 辛华雯, 杨勇. 药物与母乳喂养(第十七版)[M]. 西安: 世界图书出版公司, 2019:1-1077.
- [33] FAVA GA, GATTI A, BELAISE C, et al. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review[J]. Psychother Psychosom, 2015, 84(2):72-81.
- [34] EWING G, TATARCHUK Y, APPLEBY D, et al. Placental transfer of antidepressant medications: implications for postnatal adaptation syndrome[J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(4):359-370.
- [35] SIMONE NV, CLAIRE AW, LOUISE MH. Depression in pregnancy[J]. BMJ, 2016, 352:i1547.
- [36] YONKERS KA, GOTMAN N, SMITH MV, et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? [J]. Epidemiology, 2011, 22(6):848-854.
- [37] COHEN LS, ALTSHULER LL, HARLOW BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment [J]. JAMA, 2006, 295(5):499-507.
- [38] MAINA G, ALBERT U, BOGETTO F, et al. Recent life events and obsessive-compulsive disorder (OCD): the role of pregnancy/delivery[J]. Psychiatry Res, 1999, 89(1):49-58.
- [39] Warburton W, Hertzman C, Oberlander TF. A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health[J]. Acta Psychiatr Scand, 2010, 121(6):471-479.

(收稿日期:2021-01-18;修回日期:2021-08-10)