

Małgorzata Rzewuska

Ograniczenia stosowania leków psychotropowych w okresie ciąży i karmienia piersią

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Praca prezentuje obecny stan wiedzy na temat wpływu leków psychotropowych stosowanych u ciężarnych i karmiących piersią kobiet na rozwój płodu i niemowląt. Dotychczas opublikowane dane wskazują na to, że zawsze stosowanie leków psychotropowych zwiększa ryzyko nieprawidłowego rozwoju płodu. Szczególnie duże ryzyko istnieje podczas stosowania leków w pierwszym trymestrze ciąży. Największe ryzyko działania teratogennego związane jest ze stosowaniem leków normotymicznych, zwłaszcza przeciwpadaczkowych.

Jeśli stosowanie leków psychotropowych jest niezbędne należy podawać najmniejsze skuteczne i podzielone dawki leków. W ostatnich tygodniach przed porodem należy dawkę leków maksymalnie zredukować. Należy unikać stosowania leków psychotropowych u kobiet karmiących, szczególnie w okresie do 10 tygodnia życia oseska.

W ostatnich dziesięcioleciach wyraźnie zwiększyło się używanie substancji działających psychotropowo, zarówno przepisywanych przez lekarzy, jak i stosowanych bez zaleceń. Dotyczy to także kobiet w ciąży. Tragiczne następstwa stosowania talidomidu dowiodły, że lek psychotropowy, który nie wykazuje szkodliwego działania u ludzi dorosłych może spowodować poważne zaburzenia rozwoju embrionu.

Stosowanie leków psychotropowych u kobiet ciężarnych z zaburzeniami psychicznymi jest niekiedy nie tylko wskazane, ale i konieczne. Dotyczy to głównie zaburzeń psychotycznych, które występują u ok. 3–5% kobiet w ciąży (Thiels i in., 1983), ale także czasem lęku i zaburzeń afektywnych, w których przerwanie leczenia często powoduje nawrót (Kupfer i in., 1992, Suppes i in. 1991, Pollack i Smoller 1995).

Niestety nasza wiedza na temat działania zarówno poszczególnych leków, jak i ich grup nie jest pełna. Toteż u kobiet w ciąży należy, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, leki te stosować wyłącznie wówczas, gdy to jest rzeczywiście niezbędne. Należy też pamiętać o tym, że leki psychotropowe stosowane w ciąży, także poza okresem organogenezy (pierwszego trymestru), mogą uszkadzać płód. Niektóre następstwa, jak np. zaburzenia zachowania ujawniające się w późniejszym rozwoju („behavioral teratogenes”), są niekiedy równie poważne jak wady rozwojowe spowodowane szkodliwym działaniem leków na rozwój płodu.

Dotychczas przeprowadzono niewiele wieloletnich, prospektywnych badań osób, których matki w czasie ciąży przyjmowały określone leki psychotropowe. Należy zawsze mieć to na uwadze, że nigdy nie ma absolutnej pewności, że aktywny psychotropowo lek, w konkretnym przypadku, nie wywrze szkodliwego działania na zarodek lub płód. Ale też i z drugiej strony, pojawienie się pojedynczego przypadku wady rozwojowej nie musi świadczyć o teratogennym działaniu stosowanego u matki leku psychotropowego, jeśli nie ma danych, które wskazywałyby na istotnie wyższe ryzyko wystąpienia takich zaburzeń w związku z leczeniem. Wykazano, że wiele innych, pozafarmakologicznych czynników może wpływać na rozwój płodu (alkohol, nikotyna, odżywianie i in.).

Trudno jest także na podstawie statystycznie ocenionego ryzyka przewidzieć skutki stosowania leków u konkretnej pacjentki. Nie zawsze brak działania teratogennego u zwierząt gwarantuje, że lek jest bezpieczny u ludzi. Wrażliwość na dany teratogen jest inna nie tylko u różnych gatunków, ale nawet u różnych szczepów w obrębie tego samego gatunku. W niektórych sytuacjach genotyp modyfikuje działanie teratogenne, o powstaniu wielu wad decyduje wzajemne ich uwikłanie (Miłkowsky, 1989). Przykładem były następstwa stosowania talidomidu, który jest silnym teratogenem, czasem jedna tabletką talidomidu wywoływała u ludzi teratogenezę, podczas gdy gryzonie laboratoryjne były na jego działanie bardzo odporne. W wielu innych przypadkach nawet kilkadziesiąt tabletek przyjętych w okresie krytycznym nie spowodowało powstania wad, chociaż ryzyko uszkodzenia zależy także od długości działania czynnika teratogennego.

Zagrożenia prawidłowego rozwoju prenatalnego

Życie człowieka rozpoczyna się w chwili wniknięcia plemnika do komórki jajowej. Do blastocysty przenikają substancje z płynu jajowodowego, także i szkodliwe (m.in. talidomid, nikotyna, kofeina, barbiturany). Blastocysta ma niewielkie możliwości eliminacji wchłoniętych substancji. Proces zagnieżdżenia blastocysty trwa od kilku do kilkunastu dni. Z jednej grupy komórek blastocysty powstaje trofoblast, a z drugiej – zarodek.

Termin „zarodek” stosuje się w odniesieniu do etapu rozwoju obejmującego okres od 3 do 8 tygodni od zapłodnienia. W tym okresie pojawia się ogólny schemat budowy wszystkich ważniejszych narządów i układów, pod koniec 8 tygodnia płód przypomina miniaturę dorosłego człowieka. Po zagnieżdżeniu zarodek może wymieniać produkty przemiany materii, pobierać tlen i inne niezbędne do rozwoju substancje poprzez łożysko. Upośledzenie funkcji łożyska, a także obecność w łożysku leków przenikających do zarodka, stanowi zagrożenie dla prawidłowego rozwoju organizmu. Okres zarodkowy obejmuje wielkie przemiany strukturalne. Działanie czynników szkodliwych, które w tym okresie może bardzo zaburzyć organogenezę, określa się jako terato-

genezę. W jej wyniku może dojść albo do obumarcia zarodka i poronienia lub do powstania wad rozwojowych.

Cały okres teratogenezy trwa zwykle od 3 do 9–10 tygodnia życia płodowego, obejmuje czas, w którym kobieta często jeszcze nie wie, że jest w ciąży. Okres, w którym działanie teratogenów powoduje większość wad rozwojowych obejmuje 21–31 dzień życia płodowego (35–40 dzień od początku ostatniego krwawienia miesięcznego). W tym czasie różnicuje się ośrodkowy układ nerwowy, przewód pokarmowy, skóra, szkielet, układ mięśniowy. Pomiędzy 34 a 39 dniem życia płodowego rozwijają się kończyny, i działanie teratogenne w tym okresie przejawia się malformacjami kończyn. Pomiędzy 43 a 47 dniem teratogeny uszkadzają wykształcenie palców i powodują zaburzenia drożności odbytu.

Teratogeny rzadko wywołują specyficzne anomalie, tak więc ten sam lek może spowodować wystąpienie różnych wad, a różne leki działające teratogenicznie mogą wywoływać takie same zaburzenia.

Po 8–10 tygodniu życia zarodek jest w pełni zróżnicowany, zaczyna się okres płodowy, w którym zwiększają się wymiary i ciężar masy ciała płodu, a narządy ulegają specjalizacji. W tym okresie działanie czynników teratogennych nie powoduje wad strukturalnych, ale może być przyczyną zaburzeń wzrostu i funkcji. Dotyczy to zwłaszcza wpływu na o.u.n., (małogłowie lub upośledzenie umysłowe).

Tabela 1. Potencjalne ryzyko uszkodzeń prenatalnych

Okres ciąży	Ryzyko uszkodzenia / rodzaj działania
blastogeneza (1–2 tydzień) embriogeneza (3–11 tydzień) rozwój płodu (12–40 tydzień)	obumarcie zarodka wady rozwojowe (działanie teratogenne) upośledzenie wzrostu, zaburzenia zachowania („behavioral teratogenes”)*
okres okołoporodowy i karmienia	reakcje toksyczne, zespoły abstynencyjne (zespoły zaburzeń okołoporodowych)

* występują często po upływie wielu lat

Struktury płodu w dalszym jego rozwoju mogą, podobnie jak w późniejszych okresach życia, ulec uszkodzeniu w wyniku procesów chorobowych i zatruc. W tabeli 1 zestawiono okres rozwoju płodu i potencjalne ryzyko uszkodzeń prenatalnych.

Mechanizmy teratogenezy

Wiedza o mechanizmach teratogenezy jest fragmentaryczna. Jako teratogenne określa się czynniki zarówno fizyczne, jak i chemiczne, których działania organizm nie może skorygować. Wśród mechanizmów działania teratogennego wymienia się (Miłkowsky 1989):

- bezpośrednio działanie toksyczne na płód (jak np. w przypadku tali-domidu),
- wpływ pośredni poprzez zaburzenia metabolizmu (jak w przypadku leków działających antagonistycznie w stosunku do kwasu foliowego, np. przeciwpadaczkowych) lub endokrynne (np. estrogenów),
- wpływ na stan równowagi biochemicznej, odżywienie tkanek i wydzielanie wewnętrzne w ustroju matki (np. neuroleptyków),
- wpływ na krążenie płodowe (np. kortyzonu).

Określono cztery prawa teratogenezy (za Miłkowskimi, 1989):

1. Podatność na oddziaływanie czynników teratogennych jest określona etapem rozwoju. Wady poszczególnych organów powstają z zasady wtedy, jeśli czynnik teratogeny zadziałał w okresie najbardziej intensywnego rozwoju tych narządów.

2. Powstanie wad wrodzonych należy od interakcji pomiędzy genotypem a czynnikami teratogennymi środowiska.

3. Czynniki teratogeny działają specyficznie względem czasu, metabolizmu i określonej struktury. Ten sam czynnik teratogeny może wywoływać różne wady, w zależności od tego, na jakie struktury (komórkowe, tkankowe czy narządowe) oddziałuje; w zależności od fazy rozwoju organizmu może wpływać na różne etapy metabolizmu. Efekt działania zależy od okresu rozwoju płodu i długotrwałości oddziaływania.

4. Wynikiem oddziaływania czynnika teratogennego mogą być:

- śmierć organizmu w dowolnym etapie rozwoju,
- wady strukturalne jakościowe, lub/i ilościowe,
- zaburzenia metabolizmu,
- zaburzenia funkcjonalne bez uchwytnych zmian struktury i metabolizmu lub ze zmianami widocznymi, lecz nie tłumaczącymi wystarczająco natury zaburzeń.

Wynikiem działania teratogennego mogą być również „wady milczące”, tj. ujawniające się w różnych okresach życia, lub zauważone przypadkowo podczas badania sekcyjnego.

Charakterystyka anomalii wrodzonych

Wśród anomalii wrodzonych można wyodrębnić anomalie strukturalne i funkcjonalne. Anomalie strukturalne obejmują:

- wady rozwojowe (wynikłe z zaburzeń procesu rozwoju),
- urazy płodowe,
- choroby płodowe.

Urazy i choroby płodowe są to zaburzenia struktury powstające pod wpływem działania czynnika szkodliwego na prawidłowo rozwinięty płód.

Wyróżnia się trzy stopnie ciężkości anomalii wrodzonych:

- I° – drobne wady struktury bądź funkcji (np. małe zmiany naczyniowe, drobne wady ukształtowania np. małżowin usznych),
- II° – wady istotne dla zdrowia lub społecznego funkcjonowania, dające się korygować leczeniem lub zabiegiem kosmetycznym (np. przepukliny pachwinowe, zrośnięcia palców),
- III° – ciężkie wady wrodzone i zaburzenia funkcjonalne, które:
- uniemożliwiają życie poza łonem matki,
 - istotnie wpływają na skrócenie życia,
 - istotnie upośledzają jakość życia, powodując kalectwo fizyczne i (lub) psychiczne,

Kryteria embriologiczne pozwalają na podział anomalii strukturalnych na:

- agenezje: całkowity lub częściowy brak narządu lub części ciała (np. foko-melia występująca po talidomidzie),
- zatrzymanie rozwojowe:
 - a) hipoplazja – niekompletny rozwój narządu lub części ciała, brak połączenia struktur (np. kręgosłupa lub podniebienia),
 - b) brak rozdzielenia (np. zrośnięcie palców),
 - c) niekompletne przemieszczenie (np. niezstąpienie jąder),
 - d) przetrwanie struktur przejściowych lub upośledzenie procesu kanalizacji (np. niedrożność odbytu),
- nadmierny rozwój, zarówno w sensie nadmiernej wielkości, jak i nadliczbowych struktur (np. wielki język, wielopalczałość),
- organy ektopowe, tj. rozwinięte poza miejscem normalnej ich lokalizacji (np. ektopia serca – przemieszczenie poza klatkę piersiową),
- choroby tkanek rozwijających się (np. toksoplazmowe zapalenie mózgu),
- atypowe różnicowanie (np. nowotwory wrodzone).

Ciężkie wady wrodzone w populacji ogólnej występują u 2–3% noworodków (Nelson i in. 1989, Office of Population Consuses and Surveys 1990), wszystkie anomalie wrodzone, obejmujące także drobne wady, stwierdza się u 7% noworodków.

Leki i substancje chemiczne zanieczyszczające środowisko są odpowiedzialne za powstanie 1–5% wad wrodzonych (Davies, 1985).

Anomalie funkcjonalne obejmują defekty enzymatyczne, deficyty neurologiczne, upośledzenie rozwoju. Zalicza się do nich także wrodzone zaburzenia zachowania ujawniające się w dalszym rozwoju osobniczym („anomalie behawioralne”, Verhees, 1979).

Problemy metodologiczne badań

Stosowanie leków psychotropowych może wpływać na rozwój płodu w każdej fazie ciąży. Wpływ leków psychotropowych na niedojrzałe komórki nie jest znany. Nie wiadomo czy prawdopodobne działanie leków na utkanie komórek pozwala na ich dojrzewanie, czy powoduje poronienie, czy też uszkodzenie

plodu. Nieco więcej danych zebrano o koincydencji stosowania leków w okresie organogenezy i występowania anomalii wrodzonych (przede wszystkim strukturalnych) oraz zaburzeń okołoporodowych obejmujących objawy somatyczne i zaburzenia zachowania, które występują u noworodków, jeśli w ostatnim okresie ciąży matka przyjmowała leki psychotropowe.

Wyniki badań autoradiograficznych pozwoliły na ustalenie, że wszystkie znane leki psychotropowe przenikają przez łożysko do zarodka i płodu (Davies 1985). Do czynników istotnych w pasażu leku przez łożysko należą (Thiels i in. 1983):

Ciężar cząsteczkowy leku – substancje o niższym niż 600 ciężarze cząsteczkowym przenikają przez barierę łożyskową bardzo łatwo (ciężar cząsteczkowy większości leków psychotropowych mieści się pomiędzy 250 i 400).

Wiązanie z białkami krwi – tylko ta część leku, która krąży we krwi w wolnej postaci (nie jest związana z białkami) może przenikać przez barierę łożyskową.

Stężenie leku we krwi – im jest wyższe, tym większa ilość leku przechodzi do krwi dziecka.

Łożyskowy przepływ krwi – zachodzi wprost proporcjonalna zależność pomiędzy przepływem łożyskowym krwi a transferem łożyskowym leków rozpuszczalnych w tłuszczach.

Na przenikanie leku może wpływać *działanie zwrotne cząsteczki leku na błony komórkowe*.

Wiek łożyska – wraz z dojrzewaniem łożyska maleje grubość nabłonka trofoblastycznego, oznacza to, że im starszy płód, tym mniej leków może przenikać do krążenia.

Interferencja leku z aktywnością enzymatyczną łożyska, w której może dochodzić do wpływu na przemiany w łożysku – wykazano in vitro, że wiele leków może ulegać metabolizmowi przy udziale enzymów łożyska, nie ustalono jednak, czy reakcje te zachodzą w ustroju.

Rozprowadzenie leku w organizmie płodu zależy od wzajemnie powiązanych czynników:

- od powinowactwa leku do tkanek płodu (zależy ono od stopnia dojrzałości narządów),
- od właściwości fizyczno-chemicznych leku,
- od krążenia płodowego (osłabienie krążenia płodowego może powodować spadek metabolizmu leku w łożysku).

Organizm matki w większym stopniu metabolizuje i wydalą leki niż płód, którego wątroba i nerki są jeszcze niedojrzałe. Ma to szczególne znaczenie w okresie poporodowym, kiedy to lek, który przeniknął od matki na krótko przed porodem, może toksycznie i długo działać w organizmie noworodka.

Do metod stosowanych w badaniach wpływu leków psychoaktywnych na zarodek i płód należą:

– Doświadczenia na zwierzętach wykonywane przez producenta, niezbędne do rejestracji leku. Możliwości badania wpływu leków na zwierzęta są ograniczone, a poza tym ich wyniki tylko w pewnym stopniu informują

o ryzyku działania u ludzi. Brak działania teratogennego u zwierząt jednego gatunku nie wyklucza ryzyka powstania zaburzeń u ludzi.

– Opisy kazuistyczne przypadków, w których występuje czasowy związek pomiędzy stosowaniem leku w czasie ciąży a wystąpieniem uszkodzenia u dziecka. Opisy te nie mogą jednak służyć jako dowód zależności przyczynowej, chociaż w przypadku wystąpienia wad, które w populacji ogólnej zdarzają się bardzo rzadko (np. malformacja kończyn występująca u 1 na 20 000 niemowląt) zawsze zachodzi poważne podejrzenie, że stosowany lek wykazuje działanie teratogenne.

– Rejestry obejmujące wszystkie ciąży, w których stosowano leki. Porównanie stosunku liczbowego prawidłowych i patologicznych ciąż z występowaniem patologii płodu w ogólnej populacji pozwala na określenie ryzyka działania teratogennego leku. Dane te mogą okazać się nieprecyzyjne, gdyż częściej zgłaszane są przypadki, wad niż te, w których nie stwierdzono zaburzeń.

– Badania epidemiologiczne prowadzone jednak tylko wówczas, gdy wady występują u większej liczby dzieci.

– Badania retrospektywne, których wadą jest fakt, że opierają się na danych, które może sobie przypomnieć matka lub na zapisach w historii choroby, które często nie zawierają potrzebnych informacji.

– Badania prospektywne, najbardziej miarodajne, gdyż przy ich prowadzeniu jest możliwość eliminowania wielu źródeł błędu. W badaniach prospektywnych obserwuje się w ciągu określonego czasu grupy ciężarnych przyjmujących oceniany lek i grupę kontrolną (nie leczoną). Po porodzie porównuje się częstość występowania wad u dzieci w obu badanych kohortach.

W interpretacji wyników badań prospektywnych przyjmuje się, że badany lek zwiększa ryzyko powstania wady, jeśli w grupie leczonej stwierdzono istotnie częstsze wystąpienie wad, nawet jeśli w obu porównywanych grupach występowały one nie częściej niż w ogólnej populacji. Jeśli nie stwierdza się różnic w częstości wystąpienia wad w porównywanych grupach, nie jest to dowodem, że stosowanie leku w ciąży jest zupełnie bezpieczne. Leki psychotropowe zazwyczaj powodują zwiększenie ryzyka powstania wad, które nie w każdej badanej grupie musi się ujawnić. Bardzo często badanie nie obejmuje kobiet leczonych od samego początku ciąży, tylko pacjentki, u których rozpoczęto leczenie w związku z objawami związanymi z ciążą (np. wymiotami), w okresie, w którym ryzyko powstania wad jest niewielkie. Należy pamiętać, że badania prospektywne nie dostarczają pewnego dowodu na to, że lek jest przyczyną powstałej wady. Nie można bowiem wykluczyć związku występującymi zaburzeniami u matki oraz innymi czynnikami, a powstaniem anomalii u dziecka. Niekiedy, u jednostek z predyspozycją genetyczną, nawet leki uważane za nie działające teratogenne mogą przyczynić się do powstania wady.

Biorąc pod uwagę powyższe – w każdym przypadku podejmowania farmakoterapii lekami psychotropowymi u kobiet w ciąży – należy rozważyć ryzyko zarówno wpływu choroby na matkę i płód, jak też i ryzyko ewentualnego farmakogennego uszkodzenia płodu.

Działanie leków psychotropowych i substancji psychoaktywnych na płód

Jak już wspomiano, w konkretnym przypadku nie można wykluczyć ryzyka działania teratogennego żadnego środka psychotropowego, który przenika przez łożysko. W sytuacji bezwzględnych wskazań lekarskich, lekarz musi ocenić ryzyko tego zagrożenia. Kobiety ciężarne należy ostrzec przed lekkomyślnym przyjmowaniem leków dla „poprawy samopoczucia” lub nastroju i uprzedzić o istnieniu nieprzewidywalnego ryzyka uszkodzenia płodu.

Duże znaczenie ma planowanie ciąży u pacjentek, u których leczenie środkami psychotropowymi jest niezbędne.

Ogólne zasady przepisywania leków psychotropowych w ciąży obejmują:

- Upewnienie się, że obecna choroba matki jest na tyle zagrażająca jej i dziecku, że przeważa nad ryzykiem możliwego uszkodzenia płodu przez lek.
- Stosowanie, jeśli jest to niezbędne, dobrze znanego, dawno już stosowanego leku w monoterapii, w najmniejszej skutecznej dawce, dzielonej w ciągu dnia, w celu uniknięcia dużego stężenia leku we krwi.
- Nie stosowanie żadnych leków w ciąży trzech pierwszych miesięcy ciąży.
- Nie stosowanie leków w okresie tygodnia przed porodem, aby zapobiec wystąpieniu objawów toksycznych i abstynencyjnych.

Ocena ryzyka działania teratogennego leków stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych jest bardzo trudna. Wiele badań prospektywnych wykazało podobną częstość występowania wad w grupach badanych i kontrolnych. Nie pozwala to jednak na stwierdzenie, że leki psychotropowe nie działają teratogenicznie. Próby klasyfikacji ryzyka działania teratogennego opierają się nie tylko na negatywnych wynikach badań porównawczych, ale także na wynikach doświadczeń przeprowadzonych u zwierząt i doniesieniach o występowaniu zaburzeń rozwoju u ludzi.

Uwzględnienie tych wszystkich elementów pozwoliło na utworzenie kilku kategorii ryzyka stosowania leków w ciąży. Amerykańska „Komisja Leków” (Food and Drug Administration – FDA) odpowiadająca za kontrolę nad bezpieczeństwem leków i żywienia podzieliła leki zarejestrowane w USA na pięć kategorii (tab. 2).

Kategoria A, grupa leków bezpiecznych dla płodu, nie obejmuje ani jednego z leków działających psychotropowo.

W kategorii B znalazły się leki, co do których nie ma danych, by powodowały uszkodzenia płodów ludzkich, chociaż wyniki badań u zwierząt mogły sugerować, że stosowanie tych leków zwiększa ryzyko powstania wad wrodzonych. Zaliczono tu także leki, o których działaniu u ludzi nie ma danych, a wyniki badań przeprowadzonych u zwierząt nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia wad. Zaliczono do tej grupy głównie leki psychotropowe rzadko lub od niedawna stosowane, są wśród nich także i te, których producenci do przeciwwskazań stosowania włączyli okres ciąży.

Do kategorii C (nie można wykluczyć ryzyka powstania wady) zaliczono leki, których stosowanie w ciąży wiąże się z potencjalnym ryzykiem powstania wad, na co wskazują wyniki badań u zwierząt, ale nie ma danych, by

Tabela 2. Podział leków psychotropowych na kategorie ryzyka występowania wad wrodzonych

Grupa leków psychotropowych	Kategoria ryzyka			
	B nie ma danych o działaniu teratogennym	C potencjalne ryzyko powstania wad	D zwiększone ryzyko powstania wad	X istotne większe ryzyko powstania wad
neuroleptyki	klozapina flupentyksol* sulpiryd* tioksanteny*	chloropromazyna chlorprotiksen flufenazyna flupentyksol klopentyksol klozapina penflurydol prometazyna pipotiazyna perazyna perfenazyna risperidon tiorydazyna trifluperazyna	haloperidol** prochlorperazyna*	
anksjolityczne, uspokajające, nasenne	buspiron zopiklon*	klonazepam propranolol	alprazolam chlordiazepoksyd diazepam flurazepam klorazepan klobazam lorazepam oksazepam meprobamat klometiazol prometazyna zolpidem*	estazolam kwazepam temazepam triazolam
leki przeciwpadaczkowe		karbamazepina etosuksymid	barbiturany fenytoina kwas walproinowy	
leki przeciwdepresyjne	fluoksetyna maprotylina paroksetyna sertralina	amoksapina dezypramina doksepina	amitryptylina imipramina mianseryna nortryptylina dibenzepina**	

* F.J. Ayd, 1995; Bazire, 1996

** Kmiecik-Kolada, 1994

wywierały szkodliwe działanie u ludzi. Do tej kategorii zaliczono także leki, które dotychczas nie zostały dostatecznie ocenione i których działanie na zarodki ludzi nie jest znane. Leki te stosuje się w ciąży jedynie wówczas, gdy korzyść wynikająca z ich działania usprawiedliwia ryzyko dla płodu.

Do kategorii D włączono leki, których stosowanie zwiększa ryzyko powstania wad rozwoju płodu.

Do kategorii X zaliczono leki, których nie wolno podawać w ciąży, gdyż zarówno badania przeprowadzone u zwierząt, jak i u ludzi wykazały szkodliwe działanie na płód. Stosowanie tych leków wiąże się z istotnym ryzykiem powstania wad wrodzonych.

Leki psychotropowe a karmienie piersią

Wiedza o efektach działania na noworodka leków zażywanych przez karmiącą matkę jest bardzo skąpa. Transport leków z tkanki piersi i surowicy do mleka matki może odbywać się różnymi drogami. Leki przenikają przez błony komórkowe głównie przez dyfuzję bierną, a osiągnięte stężenie w mleku może zależeć nie tylko od gradientu stężeń, ale i od rozpuszczalności leku w tłuszczach, stopnia jonizacji, wiązania z białkami i innymi składnikami komórkowymi. Stężenie to zależy nie tylko od dawki podanej matce, ale także okresu półtrwania leku i czasu, jaki upłynął od zażycia leku do karmienia i od długości okresu laktacji. Leki są częściowo metabolizowane przez gruczoł sutkowy, co zmniejsza ilość wydzielaną do mleka.

Lek wchłonięty przez niemowlę dostaje się do krążenia noworodka. U noworodka występuje obniżony poziom albumin wiążących lek, a układ enzymatyczny nie jest w pełni dojrzały, co może zmieniać farmakologiczne działanie leków. Szczególnie duże ryzyko wystąpienia kumulacji leku i objawów niepożądanych występuje u wcześniaków i u noworodków z hiperbilirubinemią. Niekiedy noworodki reagują idiosynkretycznie na leki lub ich metabolity. Bezpieczniejsze jest stosowanie leków u matki, gdy dziecko przekroczy 10 tydzień życia.

Leczenie matek karmiących piersią jest możliwe tylko wtedy, gdy matka jest w stanie współpracować z lekarzem i wyrazi na nie zgodę. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić, czy zachowanie dziecka (czujność, aktywność, sen, odżywianie) jest prawidłowe. Należy stosować najmniejsze skuteczne (monitorowanie stężenia leku) dawki, podzielone. Należy poinformować matkę, że nieznane są odległe skutki stosowania małych dawek leków u niemowląt.

Działanie neuroleptyków na płód

Działanie mutagenne

Opisano anomalie chromosomalne w kulturach komórkowych, powstałe pod wpływem działania fenotiazyn (Abdullah i Miller, 1968). Brak jest dalszych badań, które pozwoliłyby na pełniejszą ocenę działania tej grupy leków.

Działania teratogenne

Duże dawki neuroleptyków u szczurów i myszy powodują powstanie wad wrodzonych. Po stosowaniu chloropromazyny obserwowano retinopatię, zrośnięcie palców, zaburzenia ukształtowania dłoni i stóp, przepukliny, a po

haloperidolu – obumarcie płodów, rozszczepienie podniebienia, bezmózgowie, brak gałek ocznych.

Wyniki badań nad występowaniem wad u dzieci, których matki w czasie ciąży przyjmowały neuroleptyki są rozbieżne.

Rieder i in. (1975) badali 93 kobiety chore na schizofrenię i nie stwierdzili zwiększonego ryzyka śmierci płodu u kobiet leczonych pochodnymi fenotiazyny.

Sobel (1960) zebrał dane na temat zdrowia 212 noworodków, których matki w czasie ciąży były hospitalizowane z powodu schizofrenii. Ponad połowa z nich (110) była leczona, matki 39 noworodków miały wykonywane wstrząsy, u 17 przeprowadzono kurację śpiączkami insulinowymi, 52 otrzymywały chloropromazynę, pozostałe – rezerpinę. W obu grupach (leczonych i nie leczonych) odsetek dzieci urodzonych z wadami był duży. Wady stwierdzono u 7% dzieci matek nie leczonych, u 6% leczonych EW, u 8% przyjmujących chloropromazynę i u 35,3% leczonych śpiączkami insulinowymi. Wyniki pracy wskazują na bardzo wyraźny związek pomiędzy leczeniem insuliną a występowaniem wad wrodzonych. Świadczą także o tym, że wśród dzieci, których matki w ciąży były w stanie zaostrzenia schizofrenii, częściej niż w populacji ogólnej, występują wady wrodzone – niezależnie od tego, czy w czasie ciąży nie stosowano leczenia, podawano chloropromazynę czy też aplikowano elektrowstrząsy.

Stosunkowo dużo osób oceniono w pracach dotyczących pacjentek, które przyjmowały neuroleptyki z powodu wymiotów ciężarnych (Moriarty i Nance 1963, Milkovich i van den Berg 1976). Analizy dotyczą jednak kobiet przyjmujących neuroleptyki, niezależnie od okresu ciąży, w którym rozpoczęto leczenie.

Slone i wsp. (1977) objęli badaniem prospektywnym 50 282 ciężarne i ich potomstwo. Liczba wad u dzieci urodzonych przez kobiety z grupy kontrolnej (48 973 osób) i z grupy przyjmujących w okresie pierwszych 4 miesięcy ciąży pochodne fenotiazyny (oceniono 1 309 dzieci) była podobna. Stosunkowo często w obu grupach stwierdzano wady układu sercowo-naczyniowego, ale różnice nie były istotne statystycznie. Podobnie nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej różnice częstości śmiertelności okołoporodowej i średniej masy ciała dzieci. Nie wykazano też różnicy ilorazu inteligencji u 28 358 dzieci w wieku 4 lat.

Milkovich i van den Berg (1976) nie stwierdzili zwiększonego ryzyka działania teratogennego u 499 kobiet leczonych pochodnymi fenotiazyny w ciągu pierwszych 84 dni ciąży. Ponieważ wady wrodzone wystąpiły u dzieci matek, które przyjmowały chloropromazynę lub lewopromazynę, a nie stwierdzono wad, gdy stosowano inne pochodne fenotiazyny, uznano, że ryzyko działania teratogennego występuje głównie wówczas, gdy stosuje się alifatyczne pochodne fenotiazyny (Milkowscy 1989). O słuszności tego wniosku może świadczyć pośrednio wynik badania. Moriarty i Nance (1963) badając u 468 kobiet, które w ciąży przyjmowały trifluoperazynę nie stwierdzili częstszego, niż w populacji ogólnej, występowania wad.

W odróżnieniu od przedstawionych wyżej wyników, badania Rumeau-Rouquette i in. (1977) dotyczące 11 414 ciąż wykazały u dzieci zrodzonych z 315 kobiet – które w ciągu trzech miesięcy od ostatniej miesiączki przyjmowały

alifatyczne pochodne fenotiazyny – dwukrotnie częstsze wystąpienie wad rozwojowych (u 3,5%) niż w grupie kontrolnej (1,6%). Jednak wynik ten jest trudny do interpretacji (Tuchmann-Duplessis 1978), bowiem w ogólnej populacji odsetek wad płodu sięga 3%, przy czym w 2 spośród 11 przypadków wad w grę wchodził wpływ innych czynników (rodzinnie, nieprawidłowa ciąża).

W badaniu katamnesticznym tej grupy dzieci (Edlung i Craig 1984) wykazano, w porównaniu do grupy kontrolnej (choć różnica nie była istotna statystycznie), częstsze występowanie wad, jeśli leczenie chlorpromazyną prowadzono w 4–10 tygodniu ciąży.

Nie zbadano dostatecznie działania teratogennego benzamidów, tioksantenów, indolamin, ani klozapiny.

U 189 dzieci, których matki przyjmowały haloperidol z powodu wymiotów, nie opisano wad, jednak lek stosowano w późniejszym okresie ciąży. W dwóch doniesieniach (Kapelman i in. 1975, Dienlangard i in. 1966) opisano malformacje kończyn u dzieci, których matki przyjmowały haloperidol pomiędzy 25 i 37 dniem ciąży. Malformacje kończyn występują w populacji ogólnej bardzo rzadko, toteż pojawienie się tych wad sprawiło, że haloperidol został uznany za lek działający silniej teratogennie od innych neuroleptyków (kategoria D).

Podsumowanie wyników badań opublikowanych w latach 1972–1995 wskazuje (Mungo i in. 1996), że stosowanie neuroleptyków wpływa szkodliwie na łożysko i zwiększa ryzyko obumarcia płodu.

Altshuler i in. (1996) przeprowadzili metaanalizę opublikowanych wyników badań oceniając działanie różnych pochodnych fenotiazyny w ciąży. Wynika z niej, że istotnie większe ryzyko wystąpienia patologii płodu wiąże się z jednej strony z obecnością psychozy, z drugiej – ze stosowaniem słabych neuroleptyków, alifatycznych pochodnych fenotiazyny ($p=0,04$). Nie zidentyfikowano rodzaju wad, które częściej mogą pojawić się w związku ze stosowaniem neuroleptyków w analizowanych badaniach, nie uwzględniono także leczenia dodatkowego, które może zwiększać ryzyko występowania wad (np. leków antycholinergicznych i uspokajających). Należy także podkreślić, że zebrane dane nie pozwalają na określenie różnic w działaniu teratogennym poszczególnych grup neuroleptyków.

Pojedyncze doniesienia wskazują na większe ryzyko wystąpienia anomalii narządów płodu podczas stosowania u ciężarnych leków antycholinergicznych: benzatropiny i trójheksyfenidylu, difenhydraminy (Saxen, 1974), benadrylu (Powkin, 1974) i amantadyny (Hirsch i Swartz, 1980, Nora i in. 1975).

Inne działania neuroleptyków na płód

Doniesienia kazuistyczne wskazują na występowanie u noworodków, których matki przed porodem przyjmowały duże dawki neuroleptyków, odwracalnych, chociaż niekiedy, utrzymujących się aż do 10 miesiąca życia, objawów niepożądanych, takich jak zaburzenia ssania, niedowaga, objawy pozapiramidowe, apatia, a także żółtaczką zastoinową, trombocytopenia i powstanie złogów melaniny.

U trójga noworodków, których matki otrzymywały w ostatnim okresie ciąży chloropromazynę w dużej dawce (500–600 mg w ciągu doby), wystąpiły poważne zaburzenia oddychania, jedno z dzieci zmarło, u innego stwierdzono niedowagę (Sobel, 1960).

Spostrzeżenia te skłaniają do wniosku, że w ostatnich tygodniach ciąży należy stosować jak najmniejsze dawki neuroleptyków.

Nie ma w piśmiennictwie danych, które pozwoliłyby na ocenę wpływu neuroleptyków stosowanych w ciąży na dalszy, późniejszy rozwój osobniczy, co nakazuje ostrożność przy stosowaniu neuroleptyków także po okresie organogenezy.

Neuroleptyki a karmienie piersią

Wykazano, że neuroleptyki przenikają do mleka. Toteż, jeśli zachodzi konieczność podania leku kobiecie karmiącej, wówczas należy stosować lek w najmniejszej skutecznej dawce oraz przez możliwie krótki okres. Aby zmniejszyć stężenie leku w czasie karmienia matka powinna zażywać lek bezpośrednio przed lub po karmieniu.

U noworodków występuje niższy poziom albumin wiążących leki, a układ enzymatyczny wątroby nie jest w pełni dojrzały, co może zmieniać farmakokinetykę i działanie leków w organizmie niemowlęcia.

Chloropromazyna przechodzi do mleka w znacznym stopniu i osiąga stężenie większe niż 50% w porównaniu ze stężeniem we krwi matki (stąd stężenie we krwi niemowlęcia jest podobne do stężenia we krwi matki), co może wywoływać u dziecka senność. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ chloropromazyny na rozwijający się układ nerwowy.

Kmieciak-Kołodą (1994) nie wymienia neuroleptyków wśród leków bezwzględnie przeciwwskazanych w okresie karmienia, a wśród leków dozwolonych (pod warunkiem monitorowania) – wymienia chloropromazynę.

Bazire (1996) do leków związanych z dużym zagrożeniem dla noworodka zalicza klozapinę i risperidon, zaś do grupy średnio nasilonego ryzyka – fenotiazyny, loksapinę, haolperidol, tioksanteny i sulpiryd.

Działanie na płód leków przeciwdepresyjnych

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Działanie teratogenne

W badaniach u zwierząt doświadczalnych, narażonych w okresie płodowym na działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, stwierdzono w pierwszym miesiącu życia zaburzenia zachowania i kontaktów społecznych, osłabienie odruchów, opóźnienie dojrzewania, niedobór masy ciała i upośledzenie rozwoju. W o.u.n. zwierząt stwierdzono zmniejszone wiązanie receptorów

adrenergicznych i zmniejszenie gęstości receptorów serotonergicznym (Ceballos i in. 1985, Montero i in. 1990).

Oceny rozwoju dzieci, które były w okresie prenatalnym narażone na działanie TLPD są niepełne. Przeprowadzono tylko trzy badania prospektywne analizujące niewielkie grupy chorych, pozostałe doniesienia to rejestry i opisy kazuistyczne. Zestawiono je w tabeli 3. W trzynastu z nich oceniano liczbę anomalii w sytuacji, gdy matki przyjmowały trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w pierwszym trymestrze ciąży. Wśród ponad 300 000 rodzących stwierdzono tylko 41 przypadków leczonych TLPD w pierwszym trymestrze ciąży. Wyniki zestawionych badań sugerują, że stosowanie TLPD w ciąży jest względnie bezpieczne. Jednak liczba matek leczonych jest zbyt mała, aby ten wniosek można było uznać za pewny.

Tabela 3. Badania nad występowaniem anomalii płodu w przypadku dzieci urodzonych przez matki, które w pierwszym trymestrze ciąży przyjmowały TLPD (za Altshuler i in. 1996 zmod.)

badania	liczba noworodków	liczba matek leczonych TLPD	liczba stwierdzonych wad
prospektywne			
Morrow, 1972	700	7	—
Misri i Sivertz, 1991	9	9	—
Pastuszak i in., 1993	127	60	—
retrospektywne			
Scanlon, 1969	24	24	—
Crombie i in., 1972	8 000	47	—
Sim, 1972	211	81	—
Kuensberg i Knox, 1972	15 000	48	4
Rachelefsky i in., 1972	48	0	—
Jacobs, 1972	159	0	—
Banister i in., 1972	168	1	1
Idanpaan-Heikkila i Saxon, 1973	2 784	4	4
Heinonen i in., 1977	50 282	41	2
Rosa, 1994	229 101	92	2

Jeśli za podstawę oceny przyjąć opisy kazuistyczne, wówczas można by sądzić, że stosowanie TLPD wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych.

Badaniem retrospektywnym przeprowadzonym w Irlandii (Morrow, 1972) objęto 22 000 narodzin. W obserwacji trwającej od 1970 r. imipraminę przyjmowało tylko siedem ciężarnych i wszystkie urodziły zdrowe dzieci. Jak wynika z tabeli 3 większość przeprowadzonych badań nie wykazała występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki w czasie ciąży przyjmowały trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Analiza 36 963 kobiet w wieku 15–44 lat, leczonych imipraminą przez lekarzy ogólnych w Australii w 1971 roku, nie wykazała, aby stosowanie tego

leku wiązało się z częstym występowaniem wad wrodzonych u noworodków (Rowe, 1973).

Badanie retrospektywne przebiegu ciąży u kobiet w Australii, u których dzieci wystąpiła dysmelia wykazało, że w okresie 1964–1972 tylko jedna pacjentka przyjmowała w pierwszym trymestrze imipraminę.

W opisanej przez McBride anomalii, i dwóch innych przypadkach wad wrodzonych, pacjentki przyjmowały poza imipraminą także inne leki, a dokumentację uznał australijski Drug Evaluation Committee za niedostateczną (1973).

W Australii u dzieci 30 ciężarnych oraz u 300 ciężarnych w innych krajach, które w pierwszym trymestrze przyjmowały imipraminę nie stwierdzono wad wrodzonych (Thiels i in. 1983).

Wśród matek 48 noworodków, które urodziły się w okresie 1967–1972 w Atlancie i w Los Angeles z deformacjami kończyn, przeprowadzono wywiad z 18 kobietami. Zaprzeczyły one, by w czasie ciąży przyjmowały leki przeciwdepresyjne.

Nie udało się określić zależności pomiędzy rodzajem wad wrodzonych, które opisano u dzieci, których matki przyjmowały leki trójpięścieniowe i poszczególnymi lekami.

U matek dzieci, u których występowały wady strukturalne (Kuensberg i in., Idanpaa-Heikkila i in., Heinonen i in., Rosa, Barson, Banister i in.) stosowano w czasie ciąży imipraminę, amitryptylinę, nortryptylinę i dezypraminę.

Inne uszkodzenia w okresie płodowym

W badaniach u zwierząt doświadczalnych w okresie 30 dni od narodzin osesków, narażonych w okresie prenatalnym na działanie TLPD, stwierdzono zaburzenia zachowania i upośledzenie rozwoju, osłabienie reakcji, zaburzenia kontaktów społecznych, opóźnienie dojrzewania, niedowagę.

U noworodków, których matki przyjmowały do czasu porodu imipraminę, dezipraminę lub klomipraminę mogą wystąpić przejściowe zaburzenia krążenia, oddychania (dyspnoe, tachypnoe, sinica) i zachowania, a gdy u matki stosowano nortryptylinę obserwowano ponadto zaburzenia oddawania moczu. Zaburzenia te wynikają albo z działania antycholinergicznego tych leków, albo są przejawem nagłego odstawienia leku.

Opisano w kilku przypadkach pojawienie się drgawek, zaburzeń oddychania i krążenia; występowały one w ciągu kilku pierwszych dni życia u noworodków, których matki przyjmowały imipraminę, klomipraminę i dezipraminę (Eggermont i in. 1976, Cowe i in. 1982, Webster 1973). U noworodków, których matki przyjmowały imipraminę obserwowano także zaburzenia zachowania (Coyle i Singer, 1975). Opisano utrzymujący się przez 40 godzin bezmocz u noworodka, którego matka przyjmowała nortryptylinę (Shearer i in., 1972).

Misri i Sivertz (1991) obserwowali 9 dzieci, których matki w ciąży przyjmowały TLPD, w okresie 3 lat życia nie stwierdzili u żadnego z nich zaburzeń rozwoju i zachowania.

Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny

U zwierząt, które w okresie płodowym były narażone na działanie fluoksetyny stwierdzono zmianę gęstości receptorów serotonergiczných (Cabrera i Battaglia, 1994).

Pierwsze dane oceniające ryzyko wystąpienia anomalii u dzieci w związku ze stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny w pierwszym trymestrze ciąży wskazują, że leki te są względnie bezpieczne (Pastuszak i in., 1993; Cooper 1988). W grupie 74 pacjentek przyjmujących TLPD i 128 leczonych fluoksetyną w pierwszym trymestrze ciąży nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Nie stwierdzono wad u dzieci 63 pacjentek leczonych w pierwszym trymestrze ciąży paroksetyną (Imman i in., 1993).

Z danych producenta fluoksetyny dotyczących leczenia 783 kobiet w ciąży wynika, że różnice zarówno częstości występowania anomalii (4,5%), poronień lub obumarcia płodu (11,9%), jak i przedwczesnych porodów (3,7%) w tej grupie i w populacji ogólnej nie były statystycznie istotne (Goldstein 1995). W Michigan w latach 1988–1992 przeprowadzono badanie 109 dzieci, których matki w czasie ciąży były leczone fluoksetyną (Rosa, 1991). Częstość wystąpienia poważnych wad w tej grupie dzieci (1,8%) nie była większa niż w populacji generalnej. W innym badaniu 128 kobiet, leczonych fluoksetyną w pierwszym trymestrze (Pastuszak i in., 1993), nie stwierdzono ani częstszego wystąpienia wad u dzieci, ani komplikacji okołoporodowych. Także późniejsze dane (Goldstein i Marvel, 1993) dotyczące leczenia fluoksetyną 544 kobiet w ciąży potwierdziły, że częstość patologii ciąży i wad wrodzonych nie była większa, niż w populacji ogólnej.

Chambers i in. (1996) porównywali 228 kobiet ciężarnych, które przyjmowały fluoksetynę z grupą kontrolną liczącą 254 osób. Autorzy nie stwierdzili istotnej różnicy częstości wad strukturalnych, chociaż w obu ocenianych grupach występowały częściej, niż w populacji ogólnej (w każdej z grup u 9 dzieci). U dzieci, których matki przyjmowały fluoksetynę częściej niż w grupie kontrolnej występowały liczne drobne anomalie.

U 11 dzieci, których matki przyjmowały w okresie ostatnich 3 miesięcy ciąży fluoksetynę wystąpiły nieprawidłowości w okresie okołoporodowym (zła adaptacja, zaburzenia oddychania, sinica, zaburzenia ssania), porody trwały krócej, masa ciała była mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną. Należy podkreślić, że chociaż badania Chambers i in. były prowadzone prospektywnie, to jednak dobór grup nie był randomizowany, badaniem objęto kobiety, które zgłosiły się do centrum informacji o działaniach teratogennych, w grupie kontrolnej nie było kobiet chorujących na depresję i były młodsze, ponadto 1/3 kobiet leczonych fluoksetyną zażywała także inne leki, co mogło wpływać na wyniki badania.

W innych badanych grupach (Goldstein, 1995; Nulman i in., 1995; McElhatton i in. 1996) nie stwierdzono by stosowanie fluoksetyny zwiększało ryzyko powstania anomalii rozwojowych lub komplikacji w okresie okołoporodowym.

Inne leki przeciwdepresyjne

Zwierzęta pochodzące z ciąży, w których stosowano IMAO charakteryzowało opóźnienie wzrostu (Altshuler, 1996).

Badano nieliczną grupę kobiet leczonych tranilcyprominą lub fenelzyną i u ich potomstwa stwierdzano częstsze, niż przeciętnie (u dwóch z 41 badanych noworodków) występowanie wad wrodzonych (Heinonen i in., 1977).

Są też doniesienia o wystąpieniu bezpłodności u leczonych przy użyciu IMAO (Targum, 1979).

Opisano tylko dwa przypadki stosowania bupropionu w okresie ciąży – przebieg ciąży i rozwój płodu były prawidłowe.

Brak jest danych dotyczących stosowania w ciąży innych nowych leków przeciwdepresyjnych.

Elektrowstrząsy

Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa (Miller, 1994; Terrill i in., 1992) i badania Sobela (1960) stosowanie w ciąży elektrowstrząsów jest względnie bezpieczne.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych a karmienie piersią

Duża trudność pojawia się przy próbie rozstrzygnięcia, czy matki przyjmujące leki przeciwdepresyjne mogą karmić dziecko piersią. Nie przeprowadzono dotychczas badań, które oceniłyby wpływ małych dawek leków przeciwdepresyjnych, przyjmowanych z mlekiem matki w okresie niemowlęcym, na późniejszy rozwój dziecka. Opracowano dane pochodzące z 15 badań nad występowaniem objawów niepożądanych u dzieci karmionych piersią przez matki, które przyjmowały leki przeciwdepresyjne (Wisner i in., 1996). Objawów niepożądanych nie stwierdzono podczas stosowania: amitryptyliny, nortryptyliny, dezipraminy, klomipraminy, dotiepiny. Natomiast stwierdzono obecność leków lub metabolitów we krwi dzieci oraz opisano objawy niepożądane (zaburzenia oddychania) u dzieci, których matki przyjmowały doksepinę lub fluoksetynę. Opisano utrzymujący się przez 48 godzin zespół nasilonych objawów odstawiennych (niepokój, pobudzenie, zaburzenia ssania, ciągły płacz, bezsenność, zaburzenia reakcji) u 3-tygodniowego oseska, który pojawił się po upływie jednego dnia od nagłego odstawienia u karmiącej piersią matki sertraliny (Kent i Laidlaw, 1995).

Wyniki badania stężenia leków we krwi sugerują, że u niemowląt powyżej 10 tygodnia występuje niewielkie ryzyko objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem u matek TLPD. W każdym przypadku należy indywidualnie rozważyć, czy korzyść wynikająca dla dziecka i matki z karmienia piersią przeważa nad ryzykiem związanym z wpływem leku na dziecko.

Leki normotymiczne

Lit

Działanie litu na przebieg ciąży i rozwój płodu

Pomimo że w niektórych pracach (Jacobson i in. 1992) nie stwierdzono zależności pomiędzy leczeniem litem a powstawaniem wad wrodzonych u płodu, działanie teratogenne litu należy uznać za udowodnione. Powstały rejestry noworodków, których matki przyjmowały lit w wielu krajach. Potwierdzono, że stosowanie litu w pierwszym trymestrze zwiększa co najmniej sześciokrotnie ryzyko powstania wad, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego (wada zastawki trójdzielnej i prawej komory serca – anomalia Ebsteina).

W badaniu Schou (1976) u 18 dzieci, ze 166 potomków matek leczonych litem, wystąpiły wady strukturalne (w tym u 13 układu krążenia). W badaniu Cohena i in. (1994) zespół Ebsteina występuje w związku ze stosowaniem litu 10–20 razy częściej (u 0,1% dzieci). W rejestrze amerykańskim zespół ten u dzieci matek leczonych litem występował 150 razy częściej, niż u innych dzieci z wadami wrodzonymi.

Kallen i Tandberg (1983) analizowali rejestr chorych afektywnych i narodziń z okresu 1973–1979 w Szwecji. Oceniono 287 dzieci, u których matek w czasie ciąży występowała depresja. Z tej grupy okresu okołoporodowego nie przeżyło 5,6% (16 dzieci), odsetek martwych i wcześniej zmarłych noworodków był wyższy niż w ówczesnej ogólnej populacji.

Wady wrodzone rozpoznano u 16 dzieci (5,6%), w tym u 2,5% stwierdzano wady poważne. Częstość tych wad nie różniła się w porównaniu z ogólną populacją, ale częściej stwierdzano wady rozwojowe serca (u 2,1%). W porównaniu z populacją ogólną, w badanej grupie częściej ciąża trwała krócej niż 36 tygodni, a masa ciała noworodków była mniejsza niż 2500 g. U 190 pacjentek nie stosowano leków; w grupie tej zmarło 5 (2,1%) noworodków, a u 8 (2,7%) stwierdzono wady rozwojowe. W pozostałej grupie (97 dzieci) u 41 pacjentek stosowano lit, u 38 leki przeciwdepresyjne lub leczenie skojarzone u 18 chorych. Wśród 41 dzieci matek leczonych litem zmarło 6 noworodków (2,1% grupy), a u 5 (1,7%) stwierdzono wady rozwojowe (u 3 – wady serca). Badanie to pozwoliło na potwierdzenie wyników Dumonda i Mignot wskazujących na to, że u dzieci matek leczonych litem ryzyko wystąpienia wad serca wynosi ok. 7–8%.

Przemawia to za zachowywaniem ostrożności i unikaniem stosowania litu, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. Prawdopodobieństwo związku pomiędzy powstawaniem wad a stosowaniem litu po upływie drugiego miesiąca ciąży jest mniejsze.

Inny wpływ na matkę i płód

Wpływ toksyczny litu u kobiet ciężarnych jest zbliżony do takiego działania u kobiet nie będących w ciąży. Objawy intoksykacji, takie jak nudności i wymioty, przyrost masy ciała, retencja wody i zaburzenia w oddawaniu

moczu mogą być błędnie uznane za objawy związane z ciążą. Przeciwdziałanie tym objawom (np. zmniejszenie spożycia soli kuchennej lub stosowanie leków moczopędnych) może spowodować ograniczenie klirensu litu i nasilić zatrucie. Inne niebezpieczeństwo wiąże się ze wzrostem klirensu litu w drugiej połowie ciąży (o 30–50%), które po porodzie obniża się do wartości wyjściowej (sprzed okresu ciąży). Dlatego też nie należy w trzecim trymestrze stosować dużych dawek litu, gdyż podczas porodu, w wyniku obniżonego klirensu litu, może bardzo szybko wzrosnąć jego stężenie i spowodować zatrucie u matki i u dziecka. Przy terapeutycznym stężeniu litu we krwi matki mogą występować objawy toksyczne u noworodków, np. senność, podwyższone ciśnienie tętnicze, bradykardia, sinica (Stevens i in., 1974).

Ponieważ lit hamuje wydzielanie hormonów tarczycy może spowodować wystąpienie wola u matki i dziecka (Nars i Girard, 1977).

Porównanie pięcioletniego rozwoju fizycznego i umysłowego 60 dzieci, których matki w ciąży były leczone litem, z ich rodzeństwem (57 dzieci), nie wykazało różnic (Schou 1976).

Lit a karmienie piersią

Stężenie litu w mleku matki odpowiada 30–100% stężenia we krwi i może spowodować pojawienie się u dziecka karmionego piersią zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. Dlatego też kobiety przyjmujące lit nie powinny karmić piersią.

Leki przeciwpadaczkowe

Dotychczas nie udało się ustalić, który z leków przeciwpadaczkowych (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, trymetadion, kwas walproinowy) wykazuje największe działanie teratogenne (Delgado-Esqueta i Janz, 1992).

Za najgroźniejszy lek uchodził trymetadion, a obecnie uważany jest kwas walproinowy, ale coraz więcej doniesień świadczy o podobnym ryzyku związanym ze stosowaniem pozostałych leków (Kaneko i in. 1992, Lindhout 1992). Nie wiadomo, jaka część ryzyka powstania wady wiąże się z padaczką, a jaka wynika ze stosowania leków. Wykazano, że powstanie wad nie wiąże się z ciężkością padaczki (Dravet, 1992) i że ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest większe, jeśli matka przyjmuje leki przeciwpadaczkowe (Fisher i Vorhees 1992, Delgado-Esqueta i Janz 1992). U dzieci kobiet chorych na padaczkę i przyjmujących leki wady występują 1,2–1,25% częściej, niż u dzieci matek chorych na padaczkę nie leczonych w czasie ciąży (odpowiednio u 15,5% i u 13,3%) (Kaneko 1984, Bjerkedal 1982). Ryzyko wystąpienia malformacji (5–11%) i małych wad jest dwu-trzykrotnie większe, niż u dzieci zdrowych i nieleczonych kobiet. Ciężkie wady serca i naczyń występują 3–8 razy częściej, a rozszczepy warg i podniebienia 8–15 razy częściej (u 15,2%, wg Beck-Mamagetta 1982) niż w populacji ogólnej.

Uważa się, że ryzyko wystąpienia wad wiąże się także z pewną predyspozycją genetyczną obojga rodziców. Znaczenie dla powstania wad płodu może mieć także występowanie u matek w ciąży napadów toniczno-klonicznych oraz niedobór kwasu foliowego.

U kobiet chorych na padaczkę, u których w ciągu ostatnich dwóch lat nie występowały napady, zaleca się odstawienie leków przed planowaniem ciąży (Delgado-Esqueta i Janz 1992).

Jeśli leczenie jest niezbędne, należy stosować monoterapię, monitorować leczenie i stosować najmniejsze skuteczne dawki leków. Dawki leku należy dzielić na 3–4 porcje w ciągu dnia. W pierwszym trymestrze ciąży należy stosować (pod kontrolą stężenia we krwi) kwas foliowy.

Dobór leku zależy od rodzaju napadów. Jeśli w wywiadzie rodzinnym zdarzały się wady cewy nerwowej nie należy stosować karbamazepiny ani pochodnych kwasu walproinowego. Należy unikać politerapii, a zwłaszcza łączenia pochodnych kwasu walproinowego, karbamazepiny i fenobarbitalu. Podczas skojarzonego leczenia przy użyciu tych leków wady wrodzone stwierdzano u 13,5–15,5% dzieci (Kaneko i in. 1992, Bjerkedal i in. 1982), podczas gdy odsetek wad w przypadku monoterapii wynosił odpowiednio 6,2% (Kaneko i in. 1992), 9,9% i 7,6% (Lindhout i in. 1992).

U dzieci, których matki w ciąży przyjmowały leki przeciwpadaczkowe, ryzyko wystąpienia wad jest oceniane jako o 60% większe, jeśli matki chorują na padaczkę (Hurd i in. 1983).

Mechanizm powstawania wad podczas stosowania leków przeciwpadaczkowych jest wiązany z zaburzeniem metabolizmu kwasu foliowego i syntezy kolagenu, i względnego niedoboru cynku (Hurd i in. 1983).

Dawniej sądzono, że karbamazepina nie wywierała działania teratogennego, jednak późniejsze badania (Jones i in. 1989, Rosa 1991, Yerby 1992) temu zaprzeczyły. Wykazano, że podczas leczenia matki karbamazepiną występują u 11% dzieci wady budowy czaszki, u 27% hipoplazja palców, u 20% opóźnienie rozwoju (Jones 1989), rozszczepy kręgosłupa stwierdzano u 0,9% dzieci (Rosa 1991). U dzieci, których matki w czasie ciąży przyjmowały karbamazepinę, stwierdzano mniejszy obwód głowy, mniejszą masę i długość ciała (Dravet 1992, Rosa 1991). Z działaniem kwasu walproinowego w okresie organogenezy wiąże się powstawanie u dzieci poważnych wad: cewy nerwowej (Bjerkedal i in. 1982), tarczycy dwudzielnej, wad serca i drobnych wad układu moczopłciowego, szkieletu, ukształtowania twarzoczaszki (Lindhout i in. 1992, Robert i Guibaud 1982). Ryzyko wystąpienia rozszczepu kręgosłupa, w zależności od stosowanej dawki kwasu walproinowego, wynosi od 1 do 5% (Omzig i in. 1992).

Chociaż we wcześniejszych pracach Shapiro i in. (1976) nie stwierdzano związku pomiędzy stosowaniem barbituranów a występowaniem wad wrodzonych, to później opisano podczas monoterapii fenobarbitem występowanie wad serca, kręgosłupa, rozszczepów podniebienia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego (Omzig i in. 1992).

Leki przeciwpadaczkowe a karmienie piersią

W czasie stosowania leków przeciwpadaczkowych kobiety nie powinny karmić piersią.

Podczas stosowania leków przeciwpadaczkowych u matek karmiących mogą wystąpić u dzieci objawy toksyczne (senność, apatia).

Związek obserwowanego u dzieci matek karmiących, przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, opóźnienia rozwoju intelektualnego ze stosowanymi lekami nie jest jasny.

Leki uspokajające i nasenne

Działanie teratogenne

Pomimo że banki danych medycznych dysponują informacjami na temat przepisywanych przez lekarzy benzodiazepin, a także rejestrują ciąży oraz dane o stanie zdrowia dzieci, trudno jest jednoznacznie ocenić wpływ pochodnych benzodiazepiny na rozwój w okresie życia płodowego.

O teratogennym działaniu tych leków świadczyłyby dane z banku informacji w Gotenburgu; potwierdziły one wystąpienie upośledzenia umysłowego i dyzmorfii u 7 dzieci, których matki w czasie ciąży systematycznie przyjmowały diazepam lub oksazepam.

Analiza danych szwedzkich (Bergman i in. 1992), obejmujących 6400 ciężarnych, nie potwierdziła związku pomiędzy przyjmowaniem pochodnych benzodiazepiny przez ciężarne a wadami rozwojowymi. Jednak w tej grupie niewiele kobiet przyjmowało leki (1,3/1000), a dawki benzodiazepin, które przyjmowały były mniejsze, niż w opisanej grupie z Gotenburga.

Bergman i in. (1992) przeanalizowali także informacje z bazy danych w USA. Okazało się, że w ciągu 4 lat 80 ze 104 000 ciężarnym przynajmniej dziesięć razy przepisano pochodne benzodiazepiny. Nie udało się uzyskać informacji o 11 dzieciach. Wśród pozostałych 64 dzieci zmarło w okresie do 3 tygodnia po narodzeniu pięcioro, u 8 z pozostałych (u 13%) stwierdzono zaburzenia neurologiczne i wady wrodzone. Jednak u wszystkich matek, u których dzieci opisano zaburzenia rozwoju i wady, stwierdzono także uzależnienie od opioidów, alkoholu lub równoczesne przyjmowanie meprobamatu. Badanie pozwoliło jedynie na ustalenie, że u 50 z 64 dzieci, których matki w ciąży przyjmowały benzodiazepiny, nie stwierdzono wad wrodzonych ani zaburzeń rozwoju w dzieciństwie.

Doniesienia na temat teratogennego działania leków anksjolitycznych są sprzeczne.

Saxen i Saxen (1975) opisali rozszczepy w obrębie jamy ustnej, a Safra i Oakley (1975) kciuka, które wystąpiły w związku ze stosowaniem w pierwszym trymestrze ciąży benzodiazepin.

Obserwowano częstsze występowanie wad rozwojowych u dzieci, jeśli w pierwszym trymestrze ciąży ich matki przyjmowały chlordiazepoksyd (Milkovich i van den Berg, 1974). Wśród dzieci z wadami rozwojowymi (porównanie 14 badań – Altshuler i in. 1996) kilkakrotnie częściej występowały rozszczepy warg i podniebienia, jeśli w czasie ciąży stosowano pochodne benzodiazepiny (diazepam, oksazepam, alprazolam). FDA do kategorii X działania teratogennego zaliczyła estazolam, kwazepam, temazepam i triazolam. Pozostałe pochodne benzodiazepiny, za wyjątkiem klonazepamu, znalazły się w kategorii D, klonazepam zaś – w C. Różnice te wynikają prawdopodobnie z niedostatecznych informacji o występowaniu wad podczas stosowania tej grupy leków. Toteż należy traktować wszystkie pochodne benzodiazepiny jak leki znacznie zwiększające ryzyko powstania wad płodu.

W badaniu 12 764 ciężarnych (Crombie i in. 1975) wykazano, że ryzyko powstania wad u dzieci, których matki w pierwszym trymestrze przyjmowały meprobamat, jest większe niż w grupie kontrolnej (5,9% w porównaniu do 1,8%). Inne badanie (Milkovich i Van den Berg, 1974) udokumentowało wystąpienie wad serca u 12,1% dzieci, których matki w ciągu pierwszych 42 dni ciąży przyjmowały meprobamat. Badania bostońskie (Hartz i in. 1975) wskazywały na częstsze występowanie wewnątrzmacicy, jeśli matki przyjmowały meprobamat, ale nie ma późniejszych doniesień na ten temat.

Inne działania na płód

Są liczne opisy objawów abstynencyjnych u noworodków, których matki w ostatnich miesiącach ciąży przyjmowały anksjolityki (Bergman i in. 1992).

Leki anksjolityczne a karmienie piersią

Aczkolwiek piśmiennictwo na temat zaburzeń rozwoju dzieci, których matki w ciąży przyjmowały benzodiazepiny, jest nieliczne to niektóre prace wskazują na ryzyko wystąpienia zaburzeń uczenia się i zachowania (Viggedal i in. 1993).

W przypadku barbituranów obraz zespołu abstynencyjnego u noworodków przypomina objawy odstawienia opiatów i występuje po okresie latencji trwającej do 2 tygodni (Desmond i in., 1972; Bleyer i Marshall, 1972), może mu towarzyszyć niedowaga, nadciśnienie i senność. Podobne objawy odstawienne opisano u noworodków po benzodiazepinach i hydroksyzynie (Prenner, 1977; Rementeria i Bhatt, 1977).

Okres biologicznego półtrwania benzodiazepin u noworodków jest znacznie, niekiedy kilkakrotnie, dłuższy niż u ich matek. Zdolność noworodków do eliminacji leku ze względu na niedojrzałość narządów wewnętrznych jest ograniczona, co sprawia, że objawy abstynencyjne mogą wystąpić z opóźnieniem. Kobiety karmiące piersią nie powinny zatem przyjmować leków anksjolitycznych.

Zasady postępowania w zaburzeniach psychicznych u ciężarnych kobiet

Schizofrenia

U części kobiet chorych na schizofrenię występuje poprawa stanu psychicznego w okresie ciąży, nie udało się jednak ustalić, jakie czynniki demograficzne lub kliniczne ułatwiają przewidywanie, kiedy można oczekiwać poprawy (Altshuler i in. 1996).

W grupie kobiet z przewlekłymi psychozami występuje zwiększone ryzyko pojawienia się patologii ciąży (Sobel, 1960).

Jeśli w czasie ciąży objawy psychozy wystąpią po raz pierwszy i nie są nasilone należy starać się nie stosować leków w pierwszym trymestrze. Jeśli jednak u kobiety przed zajściem w ciążę występowały zaostrzenia psychozy, to stosowanie dawek podtrzymujących przed zajściem w ciążę i w czasie ciąży jest bezpieczniejsze niż odstawienie leku, gdyż nawrót choroby zazwyczaj wymaga stosowania dużych dawek neuroleptyków. Zawsze jednak należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę neuroleptyku, nie należy stosować leku w formie depot, a za najbezpieczniejsze uchodzą piperazynowe pochodne fenotiazyny.

Nie ma ustalonych zasad postępowania w okresie przed porodem. Należy dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia objawów toksycznych u noworodka, ale i ryzyko nawrotu lub zaostrzenia psychozy, które także mogą stanowić zagrożenie zarówno dla matki, jak i dla dziecka.

Choroby afektywne

Depresje nawracające (choroba afektywna jednobiegunowa)

Częstość pojawiania się depresji u kobiet w okresie ciąży jest podobna (10%), jak i u innych kobiet w tym samym wieku (O'Hara, 1986), co przeczy wcześniej rozpowszechnionym opiniom, że ciąża chroni przed nawrotem depresji (Kendell i in. 1976). Rozpoznanie depresji w okresie ciąży może być trudne, bowiem niektóre objawy (zmęczenie, utrata energii i popędów, zaburzenia snu) mogą być uważane za fizjologiczne objawy ciąży. Ponieważ niektóre dane sugerują zwiększone ryzyko wystąpienia wad płodu w związku z leczeniem, często kobiety ciężarne nie chcą przyjmować leków. Decyzja lekarza w tej sprawie zależy od nasilenia objawów: jeśli objawy nie są nasilone można leczenie ograniczyć do metod psychoterapeutycznych, światłoterapii (jeśli choroba ma przebieg sezonowy), zastosowania deprywacji snu.

Jeśli objawy są nasilone (np. występują tendencje samobójcze, urojenia lub wyraźne zaburzenia odżywiania) i utrzymują się po upływie pierwszego trymestru ciąży, należy podjąć farmakoterapię. Altshuler i in. (1996) zalecają aminy trzeciorzędowe wtórne (dezypraminę i nortryptylinę) lub inhibitory selektywne wychwyty serotoniny. Ten wybór wiąże z mniejszym ryzykiem występowania ortostatycznych spadków ciśnienia. Nie należy stosować IMAO, natomiast bezpieczeństwo nowych leków nie jest jeszcze ocenione.

Przy ciężkich depresjach z reguły niezbędna jest hospitalizacja, często zachodzi potrzeba leczenia elektrowstrząsami.

U kobiet, które przebyły depresję zachodzi duże ryzyko wystąpienia nawrotu po porodzie (u 25% – O'Hara, 1994), toteż u tych pacjentek w 3 trymestrze ciąży niektórzy autorzy zalecają stosowanie tymoleptyków (Wiesner i Wheeler, 1994).

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów polekowych u noworodka (pobudzenie, niepokój, tachykardia, zaburzenia ssania), należy rozważyć możliwość przerwania leczenia w ostatnim tygodniu przed porodem.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Nie ma pewnych danych na temat zależności pomiędzy przebiegiem zaburzeń dwubiegunowych a ciążą. W jednym z badań stwierdzono w okresie ciąży o 1/4 mniej rehospitalizacji w porównaniu z grupą kontrolną; jednakże w okresie pierwszego miesiąca po porodzie, przyjęcia do szpitala z powodu zaburzeń afektywnych były ośmiokrotnie częstsze, a w ciągu 2–12 miesięcy po porodzie – dwukrotnie częstsze niż w analogicznym okresie w populacji chorych afektywnych. Świadczy to o tym, że ryzyko wystąpienia nawrotu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w okresie połoгу jest duże (Reich i Winokur, 1970; Kendell i in. 1987).

Ponieważ szybkie odstawienie litu także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu, w przypadku planowania ciąży lek ten należy odstawiać stopniowo. Lit można ponownie włączyć po 16–18 tygodniu ciąży, należy jednak stosować dawkę mniejszą o 25–30%, aby ograniczyć objawy działania toksycznego u noworodka (wole, senność, nerkowopochodna moczówka), które występują bardzo rzadko. W związku z dużym ryzykiem wystąpienia nawrotu nie zaleca się odstawiać litu u pacjentek z przebytymi częstymi i nasilonymi fazami (Stewart i in. 1991).

Stosowanie karbamazepiny i pochodnych kwasu walproinowego w pierwszym trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie wad wrodzonych, zwłaszcza rozszczepu kręgosłupa. Jeśli stosowanie kwasu walproinowego lub karbamazepiny jest niezbędne, to uważa się, że ryzyko powstania wady jest mniejsze, jeśli jednocześnie stosuje się u ciężarnej kwas foliowy (Wegner i Nan, 1992) 4 mg dziennie na miesiąc przed poczęciem i w okresie pierwszego trymestru ciąży (Dansky i in. 1992, Delgado-Esqueta i Janz 1992).

Zaburzenia nerwicowe

Lęk napadowy

Chociaż donoszono, że niekiedy ciąża chroni przed napadami lęku, to zdarza się, że w tym okresie występuje nasilenie zaburzeń lękowych. Metodą z wyboru jest psychoterapia, ale niekiedy niezbędne jest także stosowanie leków. Częstsze podczas przyjmowania benzodiazepin występowanie rozszczepów podniebienia (do 1%) nie jest bezwzględny przeciwwskazaniem do krótkotrwałego stosowania tych leków w ciąży. Za bezpieczniejsze (Altshuler i in. 1996) jest uważane stosowanie fluoksetyny.

Natęctwa i kompulsje

Natęctwa dość często występują po raz pierwszy u pacjentek w czasie pierwszej ciąży (Neziroglu i in. 1992). W przypadku znacznego nasilenia objawów po upływie trzeciego miesiąca ciąży, jeśli psychoterapia nie przynosi dostatecznej poprawy, można stosować leki przeciwdepresyjne. Jest wówczas zalecana raczej fluoksetyna niż klomipramina ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń z narządu krążenia u matki i drgawek u noworodka.

Podsumowanie

Z analizy omówionych wyników badań i przeglądu piśmiennictwa innych autorów (Altshuler i in., 1996; Cohen i in., 1995; Kuller i in., 1996; Robert, 1996; Rosa, 1994; Sachs, 1996; Wisner i in. 1996) wynikają następujące wnioski:

1. W okresie ciąży leki psychotropowe wolno stosować tylko wówczas, gdy są one niezbędne. Należy przyjąć, że stosowanie leków psychotropowych zawsze zwiększa ryzyko nieprawidłowego rozwoju płodu.

2. Okresem związanym ze szczególnym ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych jest pierwszy trymestr ciąży. W tym czasie, jeśli tylko jest to możliwe, nie należy stosować żadnych leków.

3. W psychozach nawracających, jeśli istnieje realne zagrożenie wystąpienia nawrotu choroby wymagające stosowania intensywnej farmakoterapii, celowe jest stosowanie leków w celach profilaktycznych. Dotyczy to zwłaszcza psychoz afektywnych, z przebytymi wielokrotnymi nawrotami.

4. Największe ryzyko działania teratogennego występuje podczas stosowania leków normotymicznych, przy czym większe ryzyko dotyczy karbamazepiny i pochodnych kwasu walproinowego, niż litu. U kobiet, u których przebyte fazy afektywne nie były nasilone lub jeśli przeszły one tylko jedną fazę manii i planują ciążę, należy powoli i stopniowo odstawiać leki normotymiczne.

5. W przypadku, gdy leczenie profilaktyczne jest niezbędne, bezpieczniejsze jest stosowanie litu, którego dawkę należy zredukować o 25–30% i stale kontrolować poziom elektrolitów.

6. W depresjach, w których inne formy leczenia (psychoterapia, światłoterapia, deprywacja snu) nie przyniosły efektu, można od drugiego trymestru ciąży stosować tymoleptyki, przy czym należy podawać najmniejsze skuteczne dawki (wyznaczone na podstawie badania stężenia leku we krwi). Za bezpieczniejsze leki uchodzą te tymoleptyki, które słabo wpływają na ciśnienie krwi (dezipramina lub nortryptylina).

Dotychczasowe dane wskazują na to, że z małym ryzykiem uszkodzenia płodu wiąże się stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (fluoksetyny i paroksetyny). Aczkolwiek tej grupie leków przypisywane jest mniejsze ryzyko działania teratogennego, są to leki jeszcze niezbyt długo stosowane i niezbyt dokładnie poznane.

7. Zarówno tymoleptyki, jak i neuroleptyki należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach dobowych, podzielonych. W ostatnich tygodniach

przed porodem dawkę należy maksymalnie zredukować lub, jeśli jest to możliwe, odstawić lek, aby uniknąć wystąpienia objawów toksycznych i odstawionych u noworodka.

8. Jeśli stosowanie neuroleptyków jest niezbędne, bezpieczniejsze od haloperidolu są pochodne fenotiazyny. Podczas stosowania chloropromazyny i lewomepromazyny stwierdzono więcej wad wrodzonych niż w populacji ogólnej.

9. W okresie ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, nie należy stosować leków przeciwparkinsonowskich, przeciwhistaminowych ani anksjolitycznych.

10. Jeśli w okresie ciąży niezbędne jest leczenie lęku napadowego, bezpieczniejsze jest stosowanie leków tymoleptycznych, niż anksjolitycznych.

11. Leki o długim okresie biologicznego półtrwania ulegają kumulacji w organizmie niemowlęcia, co może spowodować zatrucie.

12. U kobiet karmiących piersią należy unikać stosowania leków psychotropowych, szczególnie do 10 tygodnia życia oseska.

13. U matek karmiących nie wolno stosować litu, leków przeciwpadaczkowych (karbamazepiny, kwasu walproinowego), barbituranów i leków anksjolitycznych.

14. Stosowanie neuroleptyków u kobiet karmiących piersią wiąże się z ryzykiem nieprawidłowego rozwoju układu nerwowego niemowlęcia i wystąpienia objawów zatrucia.

15. Neuroleptyki o działaniu cholinolitycznym (np. tiorydazyna) i TLPD, stosowane u kobiet karmiących piersią, mogą niekorzystnie wpływać na pracę serca niemowlęcia, powodować zaburzenia ssania i oddychania.

Piśmiennictwo

1. Abdullah S., Millej O.J.: Effects of drug on nucleic acid synthesis and cell division in vitro. *Dis. Nerv. Syst.*, 1968, 29, 829–833.
2. Altshuler L.L., Cohen L., Szuba M.P., Burt V.K., Gitlin M., Mintz J.: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 592–606.
3. American Medical Association: Drug interactions and adverse drug reactions. Chicago, 1983, 31–44.
4. Auerbach J.G., Hans S.L., Marcus J., Maeir S.: Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol. Teratol*, 1992, 14, 399–406.
5. Australian Drug Evaluation Committee: Tricyclic antidepressants and limb reduction deformities. A further communication from Australian Drug Evaluation Committee. *Med. J. Austr.*, 1973, 1, 768–769.
6. Ayd F.J.: Haloperidol: 15 years of clinical experiences. *Dis. Nerv. Syst.* 1972, 33, 459–469.
7. Banister P., Dafoe C., Smith E.S.O., Miller J.: Possible teratogenicity of tricyclic antidepressants. *Lancet*, 1972, 1, 838–839.
8. Battino D., Binelli S., Caccamo M.L., Canevini M.P., Canger R., Como M.L., Croci D., De Giambattista M., Granta T., Pardi G., Avanzini G.: Malformation in offspring of 305 epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol. Scand.*, 1992, 85, 204–207.
9. Bazire S.: Psychotropic drug dictionary 1996, Quay Book, London, 1995.

10. Beck-Mamagetta G., Drees B., Janz D.: Malformations and minor anomalies in the offspring of epileptic parents. A retrospective study. w: D.Janz (red): *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. Raven Press, 1982, New York, 317–323.
11. Bergman U., Rosa F.W., Baum C., Wiholm B.E., Faich G.A.: Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*, 1992, 340, 694–696.
12. Berti A., Mungo S., Martello S.: Clinical observations and anatomopathological consequences of the use of neuroleptics during pregnancy. X World Congress of Psychiatry, Madryt 1996 (poster), 289.
13. Bjerkedal T., Czeizel A., Goujard J. i in.: Valproic acid and neural-tube defect. *Lancet*, 1982, 2, 1096.
14. Bleyer W.A., Marshall R.E.: Barbiturate withdrawal syndrome in a passively addicted infant. *JAMA*, 1972, 221, 185–186.
15. Caballos de M.L., Benedi A., Urdin C., Del Rio J.: Prenatal exposure of rats to antidepressant drugs down-regulation beta-adrenoceptors and 5-HT₂ receptors in cerebral cortex: lack of correlation between 5-HT₂ receptors and serotonin mediated behaviour. *Neuropharmacology*, 1985, 24, 947–952.
16. Cabrera F.M., Battaglia G.: Delayed decreases in brain 5-HT_{2a} and 2c receptor density and function in male rat progeny following prenatal fluoxetine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 269, 637–645.
17. Chambers C.D., Johnson K.A., Dick L.M., Felix R.J., Jones K.L.: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N. Engl. J. Med.* 1996, 3, 1010–1015.
18. Cohen L.S.: Psychotropic drug use in pregnancy. *Hosp. Comm. Psychiatry*, 1989, 40, 566–567.
19. Cohen L.S., Friedman J.M., Jefferson J.W., Johnson E.M., Weiner M.L.: A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*, 1994, 271, 146–150.
20. Cohen L.S., Sichel D.A., Robertson L.M., Hechscher E., Rosenbaum J.F.: Treatment depression in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 1056–1058.
21. Cooper G.L.: The safety of fluoxetine: an update. *Br. J. Psychiatry*, 1988, 153 (Suppl. 3), 77–86.
22. Cove L., Lloyd D.J., Dawling S.: Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. *Br. Med. J.*, 1982, 284, 1837–1838.
23. Coyle I.R.: Changes in developing behavior following prenatal administration of imipramine. *Pharmacol., Biochem. Behav.*, 1975., 3, 799–807.
24. Coyle I.R., Singer G.: The interaction effects of prenatal imipramine exposure and postnatal rearing conditions on behavior and histology. *Psychopharmacol. (Berlin)* 1975, 44, 253–262.
25. Crombie D.L., Pinsent J.R., Fleming D.M., Rumeau-Riuquette C., Goujard J., Huel G.: Fetal effects of tranquilizers in pregnancy. *New Engl. J. Med.*, 1975, 293, 198–210.
26. Crombie D.L., Pinsent J.R., Fleming D.M.: Imipramine in pregnancy, *Brit. Med. J.* 1972.
27. Dansky L.V., Rosenblaff D.S., Andermann E.: Mechanism of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy, *Neurology*, 1992, 42 (Suppl. 5) 32–42.
28. Davies D.M.: *Textbook of adverse drug reactions*, Oxford University Press, New York – Toronto, 1985.
29. Delgado-Esqueta A.V., Janz D.: Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant women with epilepsy. *Neurology*, 1992, 42 (Suppl. 5), 149–160.
30. Desmond M.M., Schwanecke R.P., Wilson G.S., Yasunaga S., Burgdarff I.: Maternal barbiturate utilisation and neonatal withdrawal symptomatology. *J. Pediat.* 1972, 80, 190–197.
31. Dicke J.M.: *Teratology: principles and practice*. *Med. Clin. North Am.*, 1989, 73, 567– 581.
32. Dienlangard P., Coignet J., Vical J.C.: Surum cas dectro-phocomelia, pent-etre d'origine medicamenteuse. *Bull. Fed. Gynecol. Obstet.*, 1966, 18, 85–87.
33. Dumond M., Mignot G.: Lithium et grossesse-oni on non? *Nouv. Presse Med.* 1980, 9, 3625.
34. Eggermont E., Raveschot J., Deneve V., Casteels-van-Daele M.: The adverse influence of imipramine on the adaptation of the newborn infant to extrauterine life. *Acta Pediatr. Belg.* 1976, 26, 197–204.

35. Ferril M.J., Kehoe W.A., Jacisin J.J.: ECT during pregnancy: physiologic and pharmacologic considerations. *Convulsive Therapy*, 1992, 8, 186–200.
36. Fisher J.E., Vorhees C.V.: Developmental toxicity of antiepileptic drugs: relationship to postnatal dysfunction. *Pharmacol. Res.*, 1992, 26, 207–221.
37. Gaily E., Granstrom M.L.: Minor anomalies in children of mother with epilepsy. *Neurology*, 1992, suppl. 5, 128–131.
38. Goldberg H.L., Dimascio A.: Psychotropic drugs in pregnancy. w: Lipton M.A., Killam K.F. (red.): *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, 1978, New York, Raven Press, 1047–1055.
39. Goldstein D.J.: Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 15, 417–420.
40. Goldstein D.J., Marvel D.C.: Psychotropic drug use during pregnancy. *JAMA*, 1993, 2177.
41. Granström M.L., Gaily E.: Psychomotor development in children of mothers with epilepsy. *Neurology*, 1992, 42 (suppl. 5) 144–148.
42. Hanson J.W., Oakley G.P.: Haloperidol and limb deformity. *JAMA*, 1975, 231, 26.
43. Hartz S.Z., Heinonen O.P., Shapiro S., Siskind V., Slone D.: Antenatal exposure to meprobamate and chlorthalidone in relation to malformations, mental development, and childhood morality. *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 726–728.
44. Hirsch M.S., Swartz M.N.: Antiviral agents. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 903–907.
45. Hurd R.W., Wilder B.J., Van Rinsvelt H.A.: Valproate birth defects and zinc. *Lancet*, 1983, 22, 181.
46. Imman W., Kubotu K., Pearce G.: Prescription event monitoring of paroxetine. *Prescription Event Monitoring Report*, 1993, 1–44.
47. Jacobson S.J., Jones K., Johnson K., Ceolin L., Kaur P., Sahn D., Donnenfeld A.E., Rieder M., Santelli R., Smythe J., Pastuszek A., Einarson T., Koren G.: Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*, 1992, 339, 530–533.
48. Janz D.: Über das Risiko von Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Kindern von Eltern mit Epilepsie. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)*, 1978, 67, 848–853.
49. Jones K.L., Laoro R.V., Johnson K.A., Adams J.: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *Neur. Engl. Med.*, 1989, 25, 1661–1666.
50. Kallen B., Tandberg A.: Lithium and pregnancy: a cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983, 68, 134–139.
51. Kaneko S., Otani K., Kondo I. in: Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology*, 1992, 42, 68–74.
52. Kendell R.E., Chalmers J.C., Platz C.: Epidemiology of puerperal psychoses. *Br. J. Psychiatry*, 1987, 150, 662–673.
53. Kent L.S., Laidlaw J.D.: Suspected congenital sertraline dependence. *Br. J. Psychiatry*, 1995, 167, 412–413.
54. Kida M.: Teratogenic effects of antiepileptic drugs. w: Sato T., Shinagawa S. (red.): *Antiepileptic Drugs and Pregnancy*, Excerpta Med., Amsterdam-Tokio, 1984, 139–142.
55. Kmiecik-Kołodziej K.: *Leki a ciąża i laktacja*. Aneks, Kraków 1994.
56. Kuenssberg E.V., Knox J.D.E.: Imipramine in pregnancy. *Brit. Med. J.* 1972, 292.
57. Kopelman A.E., McCullar F.W.: Limb malformations following maternal use of haloperidol. *JAMA*, 1975, 231, 62–64.
58. Kuller J.A., Katz V.L., Mc Mahon M.J., Wells S.R., Bashford R.A.: Pharmacological treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87, 789–794.
59. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M., Cornes C., Mallinger A.G., Thasee M.E., McEachran A.M., Grochociński V.J.: Five-year outcome of maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1992, 49, 769–773.

60. Lindhout D., Meinardi H., Meifer J.W.A. i in.: Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992, 42 (Suppl. 5), 94–110.
61. Mc Elhatton P.R., Garbis H.M., Elifant E. i in.: The outcome of pregnancy in 689 woman exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the ENTIS. *Reprod. Toxicol.* 1996, 10, 285–294.
62. Milkovich L., Van den Berg B.J.: Effects of prenatal meprabamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. *N. Engl. J. Med.* 1974, 291, 1268–1271.
63. Miller J.L.: Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp. Comm. Psychiatry*, 1994, 45, 444–450.
64. Miłkowski J., Miłkowski J.: O wadach rozwojowych. *Wiedza Powszechna Warszawa* 1989.
65. Misri S., Sivertz K.: Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int. J. Psychiatry Med.*, 1991, 21, 157–171.
66. Montero D., De Ceballos M.L., Del Rio J.: Down-regulation of 3H-imipramine binding sites in rat cerebral cortex after prenatal exposure to antidepressants. *Life Sci.*, 1990, 46, 1619–1626.
67. Moriarty A.J., Nance M.R.: Trifluoperazine and pregnancy. *Can. Med. Ass. J.*: 1963, 88, 375–376.
68. Mungo S., Berti A., Martello S.: The use of neuroleptics during pregnancy. A review. X World Congress of Psychiatry. Madrid. 1996 (poster), 319.
69. Nars P.W., Girard J.: Lithium carbonate intake during pregnancy leading to large goiter in a premature infant. *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 924–925.
70. Nelson K., Holmes L.B.: Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infant. *N.Engl. J. Med.*, 1989, 320, 19–23.
71. Neziroglu F., Anemone R., Yaryura-Tobias J.A.: Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 947–950.
72. Nora J.J., Nora A.H., Wya G.L.: Cardiovascular maldevelopment associated with maternal exposure to amantadine. *Lancet*, 1975, 2, 607.
73. Nulman I., Robert J., Stewart D., Kulin N.A., Koren G.: Neurodevelopment of children exposed to fluoxetine in utero: a prospective longitudinal study. *Clin. Pharmacol Ther.*, 1995, 59, 159.
74. Office of Population Consensus and Surveys, Congenital Malformation Statistics Notification: Congenital malformations in England and Wales. *Lancet*, 1992, 33, 532.
75. O'Hara M.W.: Postpartum depression: Causes and consequences, New York, Springer, 1994.
76. Omzigt J.G.C., Los F.J., Grobbee D.E., Pijpers L., Jahoda M.G., Brandenburg H., Stewart P.A., Gaillard H.L., Sachs E.S., Waldimiroff J.W., Lindhout D.: The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology*, 1992, 42 (Suppl. 5), 119–125.
77. Powkin D.E.: Probable benadryl withdrawal manifestations in a newborn infant. *J. Pediatr.* 1974, 85, 580.
78. Pastuszak A., Schick-Boschetto B., Zuber C., Feldkamp M., Pinelli M., Shin S., Donnemfeld A., McCormack M., Leen-Mitchell M., Woodland C., Gardner A., Hom M., Koren G.: Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine. *JAMA*, 1993, 269, 2246–2248.
79. Pollack M.H., Smoller J.W.: The longitudinal course and outcome of panic disorder. *Psychiatr. Clin. North. Am.*, 1995, 18, 785–801.
80. Prenner B.M.: Neonatal withdrawal syndrome associated with hydroxyzine hydrochloride. *Am. J. Dis. Child*, 1977, 131, 529–530.
81. Rachelefsky G.S., Flynt J.W., Ebbin A.M., Wilson M.G.: Possible seratogenicity of tricyclic antidepressants. *Lancet* 1972, 15, 838–839.
82. Reich T., Winokur G.: Postpartum psychosis in patients with manic-depressive disease., *J. Nerv. Ment. Dis.* 1970, 151–60–68.

83. Rementeria J.L., Bhatt K.: Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J. Pediatr.*, 1977, 90, 123–126.
84. Rieder R.O., Rosenthal D., Wender P., Blumenthal H.: The offspring of schizophrenics: fetal and neonatal deaths. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1975, 32, 200–211.
85. Robert E., Gnibaraud P.: Maternal valproic acid and congenital neural-tube defects. *Lancet* 1982, 2, 937.
86. Robert E.: Treating depression in pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 1056–1058.
87. Rosa I.: Medicaid antidepressant pregnancy exposure outcome. *Reprod. Toxicol.* 1994, 8, 444.
88. Rosa F.: Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 674–677.
89. Rowe I.L.: Prescriptions of psychotropic drugs by general practitioners. *Med. J. Austral.*, 1973, 60, 642–644.
90. Rumeau-Rouquette C., Goujard J., Huel G.: Possible teratogenic effects of phenothiazines in human beings. *Teratology*. 1977, 15, 57–64.
91. Safra M.J., Oakley G.P.: Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet*, 1975, 2, 478–480.
92. Saxen I.: Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet*, 1974, 1, 407–408.
93. Saxen I., Saxen L.: Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet*, 1975, 2, 498.
94. Schou M.: What happened to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr. Scand.* 1976, 54, 193–197.
95. Scolnik D., Nulman I., Rovwet J., Gladstone D., Czuchta D., Gardner H.A., Gladstone R., Ashby P., Weksberg R., Einarson T., Koren G.: Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA*, 1994, 271, 767–770.
96. Shapiro S.: Anticonvulsants and prenatal epilepsy in the development of birth defects. *Lancet*, 1976, 1, 272–275.
97. Shearer W.T., Schreiner R.L., Marshall R.E.: Urinary retention in a neonate secondary to maternal ingestion of nortriptyline. *J. Pediatr.* 1972, 81, 570–572.
98. Shinagawa S.: Antiepileptic drugs and pregnancy: a short review from the standpoint of an obstetrician. w: T. Saito, S. Shinagawa (red.): *Antiepileptic drugs and pregnancy*. Exerpta Medica. Amsterdam-Tokio, 1984, 269–282.
99. Siep M.: Growth retardation, dysmorphic facies, and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone. *Acta Pediat. Scand.* 1976, 65, 617–623.
100. Slone D., Siskind V., Heinonen O.P., Monson R.R., Kaufman D.W., Shapiro S.: Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotients score. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977, 128, 486–488.
101. Sobel D.E.: Fetal damage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine or reserpine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1960, 2, 606–613.
102. Spencer M.J.: Fluoxetine hydrochloride toxicity in the neonate. *Pediatrics*, 1993, 721–722.
103. Stewart D.E., Klompenhouwer J.L., Kendell R.E., van Hulst A.M.: Prophylactic lithium in puerperal psychoses: the experience of three centres. *Br. J. Psychiatry*, 1991, 58, 393–397.
104. Stevens D., Burman D., Midwinter A.: Transplacental lithium poisoning. *Lancet*, 1974, 595–599.
105. Suppes T., Baldessarini R.J., Faedda G.L., Tohen M.: Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991, 48, 1082–1088.
106. Targum S.D.: Dealing with psychosis during pregnancy. *Am. Pharm.* 1979, 19, 18–21.
107. Thiels C., Leeds A., Resch F., Goessens L.: Wirkungen psychotroper Substanzen auf Embryo und Fetus. w: Langer G., Heimann H. (red.): *Psychopharmaka, Grundlagen und Therapie*, Springer, Wien-New York, 1983, 559–573.
108. Tuchmann-Duplessis H.: Embryotoxische Eigenschaften zentralwirksamer Pharmaka. *AMI-Berichte*, 1978, 137–140.

109. Van Vaes A., Van de Welde E.: Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidum. *J. Clin. Pharmacol.* 1969, 9, 224–237.
110. Viggedal G., Hagberg B.S., Leag Reid L., Aronsson M.: Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines as prospective study. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 1993, 34, 295–305.
111. Vorhees C.V., Brunner R.L., Butcher R.E.: Psychotropic drugs as behavioral teratogens. *Sci.* 1979, 205, 1220–1225.
112. Ueda S., Inanaga K., Matsumoto T. i in.: Serum folic acid levels in pregnant epileptic women treated with antiepileptic drugs. w: Sato T., Shinagawa S. (red.): *Antiepileptic Drugs and Pregnancy*. Exc. Medica, Amsterdam–Tokio, 1984, 168–173.
113. Waldman M.D., Safferman A.Z.: Pregnancy and clozapine. *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 168–169.
114. Webster P.A.C.: Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal antidepressant therapy. *Lancet*, 1973, 2, 318–319.
115. Wegner C., Nau H.: Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology*, 1992, 42 (Suppl. 5), 17–24.
116. Weinstein M.R.: Lithium treatment of women during pregnancy and in the postdelivery period. w: Johnson F.N. (red.): *Handbook of lithium therapy*. MTP Press Ltd., 1980.
117. Wisner K.L., Perel J.M., Findling R.L.: Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 1132–1137.
118. Wisner K.L., Wheeler S.B.: Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp. Comm. Psychiatry*, 1994, 45, 1191–1196.
119. Yerby M.S.: Risk of pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*, 1992, 33, (Suppl. 1) S23–S27.
120. Yerby M.S.: Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. *Epilepsia*, 1987, 28 (Suppl. 3) S29–S36.