

Małgorzata Rzewuska

---

## Zaburzenia psychiczne w ciąży i poporodowe oraz ich leczenie

Psychiatric disorders during pregnancy and postpartum period,  
and their treatment

Correspondence to: Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel.: 022 458 27 54

---

### Streszczenie

Leczenie kobiet ciężarnych z zaburzeniami psychicznymi wymaga uwzględnienia ryzyka związanego z chorobą i jej nieleczeniem oraz wynikającego z działania leków na rozwój i zdrowie dziecka. Decyzja o leczeniu musi uwzględniać aktualne dane z literatury. W zaburzeniach nawracających i z ryzykiem ciężkiego nawrotu często utrzymanie leczenia jest bezpieczniejsze niż odstawienie leku. Lekarz i pacjentka powinni omówić znane dane o ryzyku działania teratogennego leku, jak również inne dane o efekcie zaniechania i prowadzenia leczenia. Zawsze należy stosować najniższe skuteczne dawki, dzielone na kilka porcji w ciągu doby, unikać politerapii, dostosowywać dawki do okresu ciąży, podawać preparaty zapobiegające toksycznemu działaniu leków (witamina K, kwas foliowy). W okresie przed porodem należy maksymalnie zredukować dawkę podawanego leku. W pracy przedstawiono aktualne dane o zaburzeniach psychicznych w ciąży i połogu oraz o działaniu teratogennym i wpływie na kondycję dziecka i jego rozwój różnych leków psychotropowych (TLPD, SSRI i innych leków przeciwdepresyjnych, klasycznych neuroleptyków i nowych leków przeciwpsychotycznych, stabilizatorów nastroju, benzodiazepin) i elektrowstrząsów.

**Słowa kluczowe:** ciąża, połów, zaburzenia psychiczne, postępowanie, leczenie

### Streszczenie

Treating women with psychiatric disorders during pregnancy is a challenge for numerous reasons. Balancing the risk and benefits of the treatment is particularly important during pregnancy because both medication and maternal illness may have adverse effects on the fetus. Psychiatrists can prepare management decisions by reviewing the current literature. In the recurring disturbances, and with a risk of a serious relapse, it is often safer to continue the treatment, rather than to withdraw it. The physician and patient should discuss the known teratogenicity data, as well as acknowledge the unknown or non-quantifiable risks. The lowest effective doses should always be used (divided into several portions throughout the day); polytherapy should be avoided; doses should be adjusted to the period of pregnancy; preparations counteracting the toxic effect of the medication should be used (vitamin K, folic acid). In the prepartum period, the dose of the drug should be maximally reduced. The paper reviews the literature on the characteristic features of psychiatric illness during pregnancy and postpartum period and presents updated knowledge on teratogenicity, neonatal and neurobehavioural effects for different psychotropic drugs (SSRI, TCA, other antidepressants, mood stabilizers, neuroleptics, novel antipsychotics, benzodiazepines), and ECT.

**Key words:** pregnancy, postpartum, psychiatric disorders, management, therapy

---

Początek, jak również znaczny okres przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, ale także schizofrenii i nawracających depresji przypadają na okres zdolności do prokreacji.

Zaburzenia psychiczne u przyszłej matki stanowią poważny problem nie tylko psychologiczny, ale także natury medycznej. Do obaw o własne zdrowie dochodzi troska o potomka oraz wątpliwości, czy stosowanie w czasie ciąży leków psychotropowych jest właściwe i jakie wiąże się z nim ryzyko nieprawidłowego rozwoju dziecka. Dlatego też przyszła matka, jej partner i lekarz powinni wspólnie zaplanować postępowanie, jeśli pacjentka chce zająć w ciążę. Dotyczy to decyzji o kontynuacji lub przerwaniu farmakoterapii w określonym okresie, o ewentualnej zmianie leku, jeżeli pacjentka przyjmowała dotychczas lek ryzykowny dla rozwoju dziecka, określenia momentu przywrócenia leczenia i sposobu monitorowania ciąży. Znaczny odsetek (połowa) ciąż jest nieplanowany<sup>(1)</sup>. Często więc zdarza się, że w pierwszym trymestrze – związanym z największym ryzykiem powstawania wad rozwojowych płodu – nie jest możliwe zaprzestanie leczenia lub zmiana zaleceń. Duże ryzyko dotyczy zwłaszcza pacjentek chorych na schizofrenię, u których występowały zaburzenia miesiączkowania, bezpłodność i pasywność seksualna związane z leczeniem neuroleptykami. Zmiana klasycznego neuroleptyku na atypowy niewywołujący hiperprolaktynemii niweluje te zaburzenia i pacjentka może nie zorientować się, że jest w ciąży. Pojawia się pytanie, czy w podobnej sytuacji celowa i korzystna jest zmiana w farmakoterapii.

Kolejny problem dotyczy ostatnich tygodni ciąży, w których stosowane leki mogą powodować objawy zatrucia i abstynencyjne u noworodka.

Od 1960 roku, kiedy jako lek nasenny wprowadzono talidomid, który spowodował u wielu dzieci wystąpienie wad rozwojowych, zaczęto zwracać baczniejszą uwagę na działanie teratogenne leków, a od 1975 roku wprowadzono obowiązek zamieszczania w ulotkach przylepkowych informacji o ryzyku stosowania leku w ciąży. Niemniej jednak w użyciu nadal znajdują się leki, których – mimo że działają teratogenicznie – nie wycofano całkowicie ze względu na wyjątkową skuteczność w niektórych chorobach (takie jak np. talidomid przeznaczony do leczenia szpiczaka mnogiego i owrzodzeń w AIDS).

Przed zatwierdzeniem leku przez agencje rządowe każdy lek musi być zbadany pod kątem wpływu na rozwój płodu i na tej podstawie przy wprowadzaniu do lecznictwa określa się jego bezpieczeństwo (kategorie A-X).

Toksyczne działanie leków na płód, poza powstawaniem wad rozwojowych, może powodować obumarcie płodu, przedwczesny poród, pogorszenie stanu zdrowia noworodka (niska masa), objawy zatrucia i abstynencyjne oraz zaburzenia tzw. behawioralne w późniejszym rozwoju dziecka. Z drugiej strony w zagrażających nawrotem poważnych zaburzeniach psychicznych rezygnacja z farmakoterapii może doprowadzić do konieczności stosowania dużo większych dawek leków, hospitalizacji i zagrożeń dla płodu związanych z zaburzonymi zachowaniami matki. Z tego powodu zawsze podjęcie decyzji

The onset and considerable period of the course of the bipolar disorder (BD), but also schizophrenia and recurrent depressions, fall to the period of procreativity. Mental disorders in a future mother constitute a serious, not only psychological but also medical, problem. Concerns about herself are concomitant with the concern about the offspring along with doubts whether or not the use of psychotropics during pregnancy is appropriate and what the related risk of the child's abnormal development is. Therefore, the future mother, her partner and physician should jointly plan the management if the patient wants to become pregnant. This refers to the decision about continuation or discontinuation of pharmacotherapy in a given period, possible change of medication if the patient has so far been administered a medicine, which is risky for the infant's development, determining the moment for restoring the treatment and the way of pregnancy monitoring.

A considerable percentage (a half) of pregnancies are not planned pregnancies<sup>(1)</sup>. Therefore it often happens that in the first trimester – connected with the greatest risk of foetal malformations – it is impossible to discontinue the treatment or change dispositions. A large risk refers particularly to patients with schizophrenia who experienced menstruation disorders, infertility and sexual passivity associated with treatment with neuroleptics. A change of typical neuroleptic into atypical which does not induce hyperprolactinaemia eliminates these disorders and the patient may not know that she is pregnant. A question arises whether or not in a similar situation a change in pharmacotherapy would be advantageous.

Another problem refers to the last weeks of pregnancy, in which administered medicinal drugs may cause symptoms of poisoning and abstinence in a newborn.

Since 1960, after introducing the soporific drug thalidomide, which caused developmental malformations in many children, more attention has been paid to teratogenic effects of drugs, and since 1975 information about the risk of using that drug in pregnancy has been obligatorily placed at the leaflets attached to drugs. However, still used are medicinal drugs, which have not been withdrawn completely despite their teratogenic effects, because of their exceptional efficacy in certain diseases (such as e.g. thalidomide designed for treatment of multiple myeloma and ulceration in AIDS).

Before being approved by governmental agencies, every drug has to be examined in view of its effects on the fetus's development and such testing gives grounds for determination of its safety (categories A-X).

Toxic effects of drugs on the fetus apart from developmental malformations may cause foetus's death, premature childbirth, the newborn's deteriorated health status (low weight), symptoms of poisoning and abstinence, and the so called behavioural disorders in the child's later development. On the other hand, in severe mental disorders which tend to recur, resignation from pharmacotherapy may make it necessary to use much higher doses of drugs, hospitalisation and risks for the fetus associated with the mother's disturbed

o stosowaniu farmakoterapii u kobiety w ciąży wymaga dokładnej oceny przewidywanych skutków nieleczenia, jak również ryzyka związanego z działaniem leków.

### DEPRESJA W CIĄŻY

Ponad 25% kobiet w wieku rozrodczym cierpi na depresję, która najczęściej występuje w wieku 25-44 lat. Odsetek kobiet ciężarnych z objawami depresyjnymi sięga 20%, a połowa z nich spełnia kryteria rozpoznania epizodu depresji. Rozpoznanie depresji w ciąży może być trudne, gdyż wiele „normalnych” objawów ciąży może być mylnie uznawanych za depresyjne.

Czynnikami ryzyka wystąpienia depresji są już przebyte epizody zaburzeń afektywnych, młody wiek, brak dostatecznego wsparcia społecznego, samotność, wielodzietność, ambiwalentny stosunek do ciąży, zły status socjoekonomiczny, negatywne przeżycia, konflikty małżeńskie, gorszy stan ogólnego zdrowia<sup>(2)</sup>.

Depresje występują rzadziej u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży (u 7%) niż w późniejszym okresie (u ok. 12%)<sup>(3)</sup>.

### PLANOWANIE LECZENIA PRZECIWDEPRESYJNEGO

W ostrej fazie depresji pacjentki powinny unikać zajęcia w ciąży. Pacjentki z przebyłym epizodem afektywnym i ich partnerzy powinni uzyskać informację, jakie postępowanie jest u chorej optymalne. Jeżeli przebyte przez pacjentkę epizody były ciężkie, to zaleca się nieprzerywanie leczenia farmakologicznego, przy czym należy je prowadzić przy użyciu najbezpieczniejszego leku, stosowanego w monoterapii, w najmniejszej skutecznej i dzielonej w ciągu doby dawce. Wybór leku zależy od znanej u pacjentki poprzedniej skuteczności i dobrej tolerancji oraz uwzględnienia danych o bezpieczeństwie wybranego leku.

Wskazania do kontynuacji farmakoterapii w czasie ciąży istnieją także u tych pacjentek, które cierpią na chorobę z częstymi nawrotami, lub jeżeli w epizodach występowały objawy psychotyczne, tendencje samobójcze lub nasilone zaburzenia odżywiania<sup>(4)</sup>.

### SKUTKI NIELECZENIA DEPRESJI U CIĘŻARNYCH

U potomstwa matek z depresją w ciąży częściej niż przeciętnie występują depresje (trzykrotnie częściej), fobie (trzykrotnie częściej), uzależnienie od alkoholu (pięciokrotnie częściej), zaburzenia lękowe<sup>(5)</sup>. Pojawienie się zaburzeń psychicznych u potomków chorych jest wcześniejsze (depresje w 15.-20. r.ż., zaburzenia lękowe w 5.-10. r.ż.)<sup>(5)</sup>.

Wykazano, że u kobiet z nieleczoną depresją w ciąży częściej wykonuje się cesarskie cięcie oraz że noworodki tych matek częściej wymagają leczenia na oddziałach intensywnej opieki<sup>(6,7)</sup>. W nieleczonych depresjach ciężarne częściej nie stosują się do zaleceń, nieracjonalnie się odżywiają, stosują używki,

behaviours. For this reason, taking a decision about the use of pharmacotherapy in pregnancy always requires a precise evaluation of expected effects of non-treatment, as well as the risk associated with the effects of drugs.

### DEPRESSION IN PREGNANCY

Over 25% of women in reproductive age suffer from depression, which usually occurs at the age of 25-44 years. The percentage of pregnant women with depression symptoms reaches 20%, half of them meeting the criteria of diagnosing a depression episode. Diagnosis of depression in pregnancy may be difficult, because many “normal” symptoms of pregnancy may be confused with depression.

The risk factors of depression comprise: the past episode of affective disorders, young age, lack of sufficient social support, loneliness, having many children, ambivalent attitude to pregnancy, bad socio-economic standing, negative experiences, marital conflicts, worse status of general health<sup>(2)</sup>.

Depressions are less prevalent in women in the first trimester of pregnancy (in 7%), as compared to the later period (in approx. 12%)<sup>(3)</sup>.

### PLANNING OF ANTIDEPRESSIVE TREATMENT

In acute phase of depression the patients should avoid becoming pregnant. Patients with the past affective episode and their partners should obtain information which management is optimal for the patient. If the past episodes were severe, discontinuation of pharmacotherapy is not recommended, and it should be conducted using the safest drug used in monotherapy, in the least effective dose, divided into portions during the day. The choice of the drug depends on the known previous efficacy and good tolerance, considering the data on the safety of the selected drug.

Indications to continue the pharmacotherapy during pregnancy exist also in those patients, who suffer from the illness with frequent relapses, or if in episodes some psychotic symptoms occurred, or suicidal tendencies, or increased eating disorders<sup>(4)</sup>.

### EFFECTS OF NON-TREATMENT OF DEPRESSION IN PREGNANT WOMEN

The offspring of mothers affected by depression during pregnancy suffer more frequently than on average from depression (three times more frequently), phobias (three times more frequently), alcohol addiction (five times more frequently), and anxiety disorders<sup>(5)</sup>. Mental disorders in the patients' offspring occur earlier (depressions at the age of 15-20 years, anxiety disorders at the age of 5-10 years)<sup>(5)</sup>.

It has been indicated that in women with untreated depression during pregnancy caesarean section is carried out more often and that those mothers' newborns more often require treatment in intensive care units<sup>(6,7)</sup>.

a po porodzie nie nawiązują dobrego kontaktu z dzieckiem<sup>(6)</sup>. Nieleczenie depresji w ciąży wiąże się z częstszymi powikłaniami okołoporodowymi i depresjami poporodowymi.

Dzieci matek z depresją w ciąży cechują młodszy wiek urodzenia i mniejsza masa ciała. Częściej występują u nich zaburzenia snu, drażliwość, lęk, agresywność, w późniejszym życiu mają gorsze wyniki nauczania, cechuje je wolniejszy rozwój funkcji poznawczych<sup>(9)</sup>. Badanie dzieci od matek w nieleczonych depresjach wykazało gorszy rozwój intelektualny i częstsze zaburzenia zachowania niż u dzieci matek leczonych tymoleptykami<sup>(10)</sup>.

## DEPRESJE POPORODOWE

Zaburzenia depresyjne poporodowe obejmują *postpartum blues* – rozstrój występujący w ciągu pierwszych 2 tygodni po porodzie, ustępujący samoistnie, jak również depresje poporodowe.

Rozstrój (*postpartum blues*) jest częstym stanem (30-75% matek), przemijającym samoistnie, obejmującym chwiejność nastroju i obawy, którym towarzyszą drażliwość, lęk, bóle głowy, zaburzenia snu, koncentracji, roztargnienie<sup>(11)</sup>. Nie jest uwzględniany przez obowiązujące klasyfikacje. Dane o związku rozstroju z czynnikami biologicznymi (w tym zmianą hormonalną) i demograficznymi (wiek, stan cywilny, dzietność) są niejednoznaczne. Najbardziej prawdopodobnym czynnikiem ryzyka są złe relacje w rodzinie i małżeństwie oraz przebyte w czasie ciąży lub przed nią zaburzenia nastroju (lęk, depresje). Rozstrój nie wymaga leczenia, ale wszystkie ciężarne powinny uzyskać informacje o możliwości wystąpienia i przebiegu tych objawów.

Depresje w ciągu pierwszych pięciu tygodni po porodzie występują u ok. 13% pacjentek, trzy razy częściej niż w analogicznym wieku u innych chorych<sup>(12,13)</sup>.

Zaburzenia psychiczne poporodowe według 10. wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób rozpoznaje się, jeżeli wystąpią w ciągu 6 tygodni od porodu. DSM-IV-R przyjmuje dla zaburzeń poporodowych (krótkotrwałych psychoz reaktywnych i zaburzeń afektywnych) początek w ciągu 4 tygodni. W praktyce rozpoznaje się je nawet wtedy, gdy pojawiają się później, w ciągu 3 miesięcy od porodu. Do czynników ryzyka depresji poporodowej należą: przebyte epizody depresji poporodowej lub innych zaburzeń psychicznych, objawy depresji w czasie ciąży, depresje u krewnych, niedostateczne podtrzymanie społeczne, przewlekłe stresy, niski status socjoekonomiczny, depresje i wysoki poziom ekspresji emocji u partnera<sup>(12)</sup>.

## LECZENIE DEPRESJI POPORODOWYCH

Depresje poporodowe nie różnią się obrazem od innych stanów depresyjnych, niemniej wykazano, że cechują je większy poziom lęku, rzadsze tendencje samobójcze, częstsze agresywne myśli natrętne oraz że powodują gorsze przystosowanie społeczne po porodzie. Badanie zmian hormonalnych u pacjentek z depresją poporodową wskazuje, że jest to grupa niejednorodna, o różnej wrażliwości na działanie zmian

In untreated depression the pregnant women seldom comply with the guidelines, eat irregularly, use psychoactive agents, and after the childbirth they have no good contact with the child<sup>(6)</sup>. Untreated depression in pregnancy is associated with more frequent perinatal complications and postpartum depression.

Children of mothers with depression during pregnancy are characterised by a younger age of birth and lower body weight. More prevalent in them are sleep disorders, irritability, anxiety, aggressiveness, later in life they achieve worse grades at schools, and exhibit slower development of cognitive functions<sup>(9)</sup>. The study of the children of mothers with untreated depression indicated a worse intellectual development and more frequent behavioural disorders, as compared to children of mothers treated with thymoleptics<sup>(10)</sup>.

## POSTPARTUM DEPRESSIONS

Postpartum depressive disorders comprise postpartum blues – distress occurring within the first 2 weeks after the childbirth and regressing spontaneously, as well as postpartum depressions.

Distress (postpartum blues) is a frequent status (30-75% of mothers), passing spontaneously, including mood lability and apprehension accompanied by irritability, anxiety, headache, disorders of sleep and concentration and absent-mindedness<sup>(11)</sup>. It is not included in mandatory classifications. The data on the correlation between the distress and biological factors (including the hormonal change) and demographic factors (age, marital status, number of children) are ambiguous. The most probable risk factors are bad relationships in family and marriage, as well mood disorders during or before pregnancy (anxiety, depressions). Distress does not have to be treated, but all pregnant women should be informed about the possibility of the occurrence and course of such symptoms.

Depressions within the first five weeks after the childbirth occur three times more frequently than at the same age in other patients, i.e. in approx. 13% of patients<sup>(12,13)</sup>.

Postpartum mental disorders according to the 10th version of International Classification of Diseases are diagnosed when they occur within 6 weeks after the childbirth. DSM-IV-R assumes the onset within 4 weeks for postpartum disorders (short reactive psychoses and affective disorders). In practice they are diagnosed even when they occur later, within 3 months after the childbirth. The risk factors of postpartum depression comprise: past episodes of postpartum depression or other mental disorders, symptoms of depression during pregnancy, depressions in relatives, insufficient social support, chronic stress, low socio-economic status, depression and high level of emotional expression in the partner<sup>(12)</sup>.

## TREATMENT OF POSTPARTUM DEPRESSIONS

Postpartum depressions do not differ in their psychopathological picture from other depressive statuses, however it is

hormonalnych. U części pacjentek stwierdzono zaburzenia funkcji tarczycy. Nie wykazano korelacji pomiędzy wystąpieniem depresji poporodowej a stężeniem prolaktyny, kortyzolu, progesteronu i estrogenu<sup>(11)</sup>.

Wystąpienie depresji poporodowej jako pierwszej w życiu fazy jest czynnikiem ryzyka ponownego pojawienia się depresji poporodowych. U pacjentek, u których depresje występowały już przed porodem, częstość nawrotu po kolejnych porodach nie była większa<sup>(11)</sup>.

Dobre wyniki leczenia w depresjach poporodowych przynosi psychoterapia. Terapia poznawczo-behawioralna (6 sesji) powodowała poprawę porównywalną do leków przeciwdepresyjnych. Wykazano też dobre efekty terapii interpersonalnej. Podkreśla się znaczenie prowadzenia psychoedukacji partnera pacjentki. Leczenie farmakologiczne nie różni się od postępowania w innych depresjach. Opublikowano wyniki kilku badań, które wykazały dobrą skuteczność i tolerancję sertraliny, wenlafaksyny i fluoksetyny<sup>(14)</sup>. Hendrick i wsp. donieśli o potrzebie stosowania w depresjach poporodowych większych dawek leków przeciwdepresyjnych (1,6 dawki zwykle stosowanej) oraz że efekt leczenia był bardziej uchwytany później niż w grupie kontrolnej<sup>(15)</sup>. W kilku badaniach wykazano, że stosowanie od porodu estrogenów i progesteronu zapobiegało nawrotowi depresji<sup>(16-18)</sup>.

## LEKI PRZECIWDEPRESYJNE W CIĄŻY

Większość leków przeciwdepresyjnych jest zaliczana do środków, których teratogenności nie można wykluczyć (kategoria C wg Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków, FDA) lub związanych z ryzykiem takiego działania (kategoria D) (tabela 1).

Pomimo częstego stosowania leków przeciwdepresyjnych u kobiet w ciąży (wg badań Yonkers i wsp. przyjmuje je ponad 10% ciężarnych) ich wpływ na rozwój dziecka nie jest dobrze poznany<sup>(19)</sup>.

## LEKI TRÓJPIERŚCIENIOWE (TLPD)

### WPLYW NA PRZEBIEG CIĄŻY

Odsetek spontanicznych poronień związanych z TLPD (12%) jest większy niż u nieleczonych (7,8%)<sup>(20)</sup>.

U zwierząt narażonych w okresie płodowym na TLPD wykazano zmniejszenie wrażliwości i gęstości receptorów noradrenergicznych i serotonergiczych.

Wcześniejšie doniesienia sugerowały, że stosowanie TLPD wiąże się z ryzykiem malformacji kończyn. Tych obserwacji nie potwierdzono w badaniach. Przeprowadzono trzy badania prospektywne i kilkanaście retrospektywnych. W metaanalizie badań prospektywnych oceniono 300 000 dzieci, których matki w ciąży brały TLPD, w tym 414 z nich w pierwszym trymestrze. U badanych nie stwierdzano częstszego występowania dużych wad<sup>(20)</sup>. W badaniu prospektywnym nie zaobserwowano związku stosowania TLPD z występowaniem powikłań okołoporodowych<sup>(20)</sup>.

indicated that they are characterised by a higher level of anxiety, less frequent suicidal tendencies, more frequent aggressive obsessive thoughts and that they cause worse social adaptation after the childbirth. Tests of hormonal changes in patients with postpartum depression indicate that this is a heterogeneous group, exhibiting different sensitivity to hormonal changes. In some patients the thyroid dysfunction was diagnosed. No correlation was found between the occurrence of postpartum depression and concentration of prolactin, cortisol, progesterone and oestrogen<sup>(11)</sup>.

The occurrence of postpartum depression as the first phase in life is a factor of risk of recurrent postpartum depressions. In patients who had depressions before the childbirth, the incidence of relapses after consecutive parturitions was not higher<sup>(11)</sup>.

Psychotherapy yields good results of treatment of postpartum depressions. Cognitive-behavioural therapy (6 sessions) caused an improvement comparable to antidepressants. Furthermore, interpersonal therapy was indicated to yield good effects. Emphasized is the importance of the patient's partner's psychoeducation. Pharmacotherapy does not differ from the management of other depressions. Results of several studies were published, which indicated a good efficacy and tolerance of sertraline, venlafaxine and fluoxetine<sup>(14)</sup>. Hendrick et al. (2000) reported that in postpartum depression higher doses of antidepressants should be used (1.6 of the usually administered dose) and that the treatment effect was more noticeable later than in the control group<sup>(15)</sup>. Several studies indicated that the use of estrogens and progesterone after the childbirth prevented the relapse of depression<sup>(16-18)</sup>.

## ANTIDEPRESSANTS IN PREGNANCY

Most antidepressants are counted among the agents whose teratogenicity cannot be excluded (category C according to the American Food and Drug Administration, FDA) or those connected with the risk of such effects (category D) (table 1). Despite a frequent use of antidepressants by pregnant women (over 10% of pregnant women, according to studies carried out by Yonkers et al.) their impact on the child's development is not known well<sup>(19)</sup>.

## TRICYCLIC DRUGS (TCA)

### EFFECTS ON THE COURSE OF PREGNANCY

The percentage of spontaneous abortions associated with TCA (12%) is higher than in untreated pregnant women (7.8%)<sup>(20)</sup>.

In animals exposed to TCA in fetal period a decreased sensitivity and density of noradrenergic and serotonergic receptors were indicated.

Earlier reports suggest that the use of TCA is associated with the risk of limbs malformation. These observations have not been confirmed in the studies. Three prospective and

Kategoria Category	Stopień ryzyka Degree of risk	Neuroleptyki Neuroleptics	Tymoleptyki Thymoleptics	Stabilizatory nastroju Mood stabilizers	Anksjolityczne Anxiolytics
A	Bezpieczne Safe	-	-	-	-
B i C B and C	Leki mało znane, nie ma danych na teratogenność u ludzi <i>Little known drugs, there's no data on teratogenicity in humans</i>  Nie można wykluczyć ryzyka powstania wady (potencjalne ryzyko działania teratogennego) <i>The risk of malformation cannot be excluded (potential risk of teratogenic effects)</i>	Chlorpromazyna <i>Chlorpromazine</i> Chlorprotiksen <i>Chlorprotixene</i> Flupentiksol <i>Flupentixol</i> Haloperidol <i>Haloperidol</i> Klozapina <i>Clozapine</i> Klopentiksol <i>Clopentixol</i> LPP II <i>Antipsychotics II</i> Perazyna <i>Perazine</i> Perfenazyna <i>Perphenazine</i> Sulpiryd <i>Sulpiride</i> Tioksanteny <i>Thioxantenes</i> Trifluoperazyna <i>Trifluoperazine</i>	Bupropion <i>Bupropion</i> Citalopram <i>Citalopram</i> Dezipramina <i>Desipramine</i> Doksepina <i>Doxepine</i> Fluoksetyna <i>Fluoxetine</i> Maprotylina <i>Maprotyline</i> Nortryptylina <i>Nortriptyline</i> Paroksetyna <i>Paroxetine</i> Sertralina <i>Sertraline</i>	Karbamazepina <i>Carbamazepine</i> Lamotrygina <i>Lamotrigine</i> Lit <i>Lithium</i> Okskarbazepina <i>Oxcarbazepine</i>	Buspiron <i>Buspione</i> Klonazepam <i>Clonazepam</i> Propranolol <i>Propranolol</i> Zaleplon <i>Zaleplon</i> Zopiklon <i>Zopiclone</i>
D	Zwiększone ryzyko powstania wad <i>Increased risk of malformations</i>	-	Amitryptylina <i>Amitriptyline</i> Dibenzepina <i>Dibenzepine</i> Mianseryna <i>Mianserine</i> Mirtazapina <i>Mirtazapine</i> Trazodon <i>Trazodon</i>	Fenytoina <i>Phenytoin</i> Kwas walproinowy <i>Valproic acid</i> Topiramamat <i>Topiramamat</i>	Alprazolam <i>Alprazolam</i> Barbiturany <i>Barbiturates</i> Chlordiazepoksyd <i>Chlordiazepoxide</i> Lorazepam <i>Lorazepam</i> Oksazepam <i>Oxazepam</i> Zolpidem <i>Zolpidem</i>
X	Szkodliwe działanie na płód <i>Hazardous effects on fetus</i>	-	Hiperycyna <i>Hypericine</i> Paroksetyna <i>Paroxetine</i> Reboksetyna <i>Reboxetine</i>	-	Estazolam <i>Estazolam</i> Temazepam <i>Temazepam</i> Triazolam <i>Triazolam</i>

Tabela 1. Ryzyko wystąpienia wad<sup>(10,99)</sup>  
Table 1. Risk of malformations<sup>(10,99)</sup>

U noworodków, których matki brały imipraminę lub klomipraminę, obserwowano z kolei nasilone objawy polekowe i abstynencyjne w ciągu pierwszego miesiąca życia: zaburzenia oddychania, sinicę, spadki ciśnienia krwi, drżenia, drgawki, zatrzymanie moczu, zaparcia<sup>(21)</sup>. Obserwacja dzieci w wieku od 18 do 86 miesięcy (do wieku ponad 6 lat) wskazuje, że temperament i rozwój (inteligencja, język, zachowania) dzieci, których matki brały leki przeciwdepresyjne (TLPD, fluoksetynę), były lepsze niż dzieci chorych depresyjnym nieleczonych<sup>(9)</sup>.

Dezipramina (grupa ryzyka C) i nortryptylina u kobiet w ciąży są preferowane ze względu na ich słabe działanie

a dozen or so retrospective studies have been carried out. The meta-analysis of prospective studies evaluated 300,000 children whose mothers used TCA in pregnancy, 414 of them in the first trimester. No higher incidence of significant malformations was found in the subjects<sup>(20)</sup>. The prospective study did not reveal any correlation between the uses of TCA with the occurrence of perinatal complications<sup>(20)</sup>.

In newborns whose mothers used imipramine or clomipramine, severe post-drug and abstinence symptoms were observed within the first month of life: breathing disorders, cyanosis, decreased blood pressure, tremor, convulsions, retention of urine and constipation<sup>(21)</sup>. Observation of children aged from 18 to 86 months (up to the age of over 6 years) indicates that

cholinolityczne i nieznaczny wpływ na ciśnienie tętnicze krwi<sup>(22)</sup>.

## SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU SEROTONINY (SSRI)

### WPLYW NA PRZEBIEG CIĄŻY

Analizy danych o wpływie SSRI zażywanych przez kobiety w ciąży wskazują na większy niż u nieleczonych odsetek samoistnych poronień (14,8 vs 7,8%)<sup>(20)</sup>, częstsze występowanie powikłań okołoporodowych<sup>(23, 24)</sup>, niższą wagę noworodka i występowanie zaburzeń oddychania, objawów serotoninergicznych i zespołu odstawienia<sup>(25)</sup>. Stosowanie SSRI (jak wynika z metaanalizy bazy danych z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych do sierpnia 2005 roku) nie powoduje częstszego niż u nieleczonych wystąpienia wad rozwojowych płodu<sup>(26)</sup>.

Systematyczny przegląd bazy danych Cochrane do października 2006 roku (15 badań, w tym 7 prospektywnych)<sup>(27)</sup> przemawia za tym, że stosowanie we wczesnym okresie ciąży fluoksetyny, sertraliny, citalopramu i wenlafaksyny nie zwiększa ryzyka powstania malformacji. Należy natomiast zaniechać leczenia paroksetyną ze względu na stwierdzone częstsze związane z lekiem występowanie dużych malformacji i wad serca oraz naczyń<sup>(9,28-30)</sup>, zwłaszcza ubytków w przegrodzie serca. W telefonicznych wywiadach dotyczących 5357 dzieci matek leczonych w ciąży, w porównaniu z 3366 z grupy kontrolnej<sup>(31)</sup>, uzyskano informację o częstszym występowaniu *omphalocoele* (OR=3,0) i kraniosynostozy (OR=1,8), jeżeli w pierwszym trymestrze matki brały SSRI, zwłaszcza paroksetynę. W kilku doniesieniach opisano krwawienia śródczaszkowe u niemowląt eksponowanych na działanie fluoksetyny i paroksetyny<sup>(11)</sup>.

## ZESPOŁY ODSTAWIENIA LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH

Pierwsze ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia objawów odstawienia związanych z zażywaniem leków przeciwdepresyjnych pojawiły się w latach 90. Odstawienie leków trójpierścieniowych powoduje objawy grypopodobne i zaburzenia snu, które wiązano z działaniem przede wszystkim antycholinergicznym i jego wpływem na przekąźnictwo noradrenergiczne i dopaminergiczne. Analiza związku zespołów odstawienia u noworodków z lekami przeciwdepresyjnymi wykazała występowanie drgawek związane ze stosowaniem klomipraminy, podczas gdy nie stwierdzono zespołu odstawienia u noworodków, u których matek stosowano m.in. amitryptylinę, maprotylinę, nortryptylinę i milnacipran<sup>(25)</sup>.

Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SSRI) działają słabiej na inne niż serotoninergiczny układy neuroprzekąźnictwa i ich receptory. Zaobserwowano jednak po ich odstawieniu zespoły abstynencyjne<sup>(32)</sup>. W pracach kazuistycznych odnotowano występowanie gorszej adaptacji oraz zespołu odstawienia, który obejmuje drgawki, drażliwość, krzyk, drze-

temperament and development (intelligence, language, behaviours) of the children whose mothers used antidepressants (TCA, fluoxetine) were better than in the children of untreated depressive mothers<sup>(9)</sup>.

Desipramine (risk group C) and nortryptiline in pregnant women are preferred due to their weak cholinolytic effects and insignificant impact on arterial blood pressure<sup>(22)</sup>.

## SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRI)

### EFFECTS ON THE COURSE OF PREGNANCY

Analyses of data on the effects of SSRI used by pregnant women point to a higher – as compared to untreated women – percentage of spontaneous abortions (14.8% vs. 7.8%)<sup>(20)</sup>, higher incidence of perinatal complications<sup>(23,24)</sup>, lower weight of the newborn and occurrence of breathing disorders, serotonergic symptoms and drug-withdrawal syndrome<sup>(25)</sup>. The use of SSRI (as results from the meta-analysis of the database from controlled clinical trials carried out up to August 2005) does not cause more prevalent developmental malformations in fetuses, as compared to untreated mothers<sup>(26)</sup>.

Systematical survey of the Cochrane database up to October 2006 (15 studies, of this 7 prospective)<sup>(27)</sup> implies that the use, in early stage of pregnancy, of fluoxetine, sertraline, citalopram and venlafaxine does not increase the risk of malformations. Instead, the treatment with paroxetine should be given up, due to proven enhanced incidence of major malformations and cardiovascular defects, associated with that drug<sup>(9,28-30)</sup>, especially ventricular defects.

Telephone interviews with mothers of 5357 infants, treated during pregnancy, as compared to 3366 from the control group<sup>(31)</sup>, indicated a higher incidence of omphalocoele (OR=3.0) and craniosynostosis (OR=1.8) if mothers took SSRI, especially paroxetine, in the first trimester.

Several reports described intracranial bleeding in newborns exposed to the effects of fluoxetine and paroxetine<sup>(11)</sup>.

## ANTIDEPRESSANTS WITHDRAWAL SYNDROMES

The first warnings about the occurrence of antidepressant-withdrawal symptoms appeared in the 90s. Withdrawal of tricyclic drugs causes flu-like symptoms and sleep disorders which have been mostly associated with anticholinergic effects and their impact on noradrenergic and dopaminergic transmission. Analysis of the correlation between drug-withdrawal syndromes in newborns with antidepressants indicated the occurrence of convulsions associated with the use of clomipramine but no drug-withdrawal was found in those newborns whose mothers used, among others, amitriptyline, maprotyline, nortryptiline and milnacipran<sup>(25)</sup>.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) exhibit a weaker impact on other than serotonergic neurotransmission systems and their receptors. However, abstinence syndromes were observed once they were withdrawn<sup>(32)</sup>. Case reports

nia, u noworodków matek leczonych w trzecim trymestrze SSRI.

W 2001 roku opisano wystąpienie drgawek u noworodka, którego matka była leczona paroksetyną. Do końca 2003 roku do WHO 2003 zgłoszono 93 przypadki objawów zespołu odstawienia u noworodków, przy czym 64 były powiązane ze stosowaniem u matek paroksetyny, 14 fluoksetyny, 9 sertraliny i 7 citalopramu. Z badania 60 noworodków, których matki były leczone SSRI, wynika, że zespoły abstynencyjne wystąpiły u 30% dzieci (u 8 ciężkie, u 10 łagodnie nasilone) i utrzymywały się do 4. dnia życia<sup>(33)</sup>. Podobne do występujących po SSRI (zwłaszcza paroksetynie) zespoły abstynencyjne opisano po wenlafaksynie. Dane te stały się podstawą aktualnie obowiązującej zasady, że paroksetyny nie należy stosować w ciąży, zaś stosowanie citalopramu i wenlafaksyny wymaga bardzo starannego monitorowania<sup>(10,27)</sup>.

### INNE LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (niestosowane w Polsce) wywierają działanie teratogenne<sup>(34)</sup>, a hiperycyna działa mutagenie. Wpływ innych leków przeciwdepresyjnych jest gorzej poznany, dlatego też nie należy stosować ich w ciąży<sup>(35)</sup>.

### DWUBIEGUNOWA CHOROBA AFEKTYWNA

Choroba dwubiegunowa u kobiet częściej przebiega z ciężkimi nawrotami, w postaci *rapid cycling*, w jej przebiegu więcej jest stanów mieszanych i manii indukowanych lekami oraz towarzyszących innych zaburzeń psychicznych i somatycznych (zaburzenia lękowe, otyłość, migreny, zaburzenia funkcji tarczycy)<sup>(36)</sup>. U 40-70% kobiet z nieleczoną dotychczas chorobą dwubiegunową występują zaburzenia afektywne poporodowe, co najmniej połowa z nich zaczyna się w czasie ciąży<sup>(37)</sup>. Dane te przemawiają za celowością stosowania u kobiet z chorobą dwubiegunową leczenia zapobiegającego nawrotom. Podejmując decyzję o utrzymaniu leczenia farmakologicznego, należy zawsze uwzględnić ryzyko niekorzystnego wpływu leków normotymicznych na rozwój dziecka<sup>(38)</sup>.

Ryzyko działania teratogenego leków (powstania dużych wad) istnieje w okresie organogenezy – od 17. do 60. dnia (2.-9. tydzień) ciąży. Do uszkodzenia cewy nerwowej dochodzi w 17.-30. dniu, do powstania wad serca w 21.-56. dniu. Później (8.-11. tydzień) powstają rozszczepy podniebienia i wady twarzoczaszki (8.-20. tydzień). Dlatego w pierwszym trymestrze ciąży stosowanie leków normotymicznych, które działają teratogenie, jest ryzykowne.

U pacjentek z chorobą dwubiegunową odstawienie leku normotymicznego zagraża nawrotom zaburzeń, szczególnie u pacjentek, które przeszły 4 lub więcej epizodów<sup>(3,39)</sup>. Do czynników usposabiających do nawrotu należą: rozpoznanie II typu zaburzeń dwubiegunowych, wczesne zachorowanie, częste nawroty, odstawienie leków tymoleptycznych lub normotymicznych (zwłaszcza przeciwpadaczkowych)<sup>(40)</sup>.

Viguera i wsp.<sup>(41)</sup> przeprowadzili badanie prospektywne u 89 ciężarnych w celu oceny ryzyka nawrotu i czasu jego wystą-

described in newborns of mothers treated with SSRI in the third semester a worse adaptation and drug-withdrawal syndrome which comprised convulsions, irritability, scream, and tremor.

In 2001 the occurrence of convulsions was described in a newborn whose mother was treated with paroxetine. Up to the end of 2003, reported to WHO were 93 cases of drug-withdrawal symptoms in newborns, 64 being associated with mothers' use of paroxetine, 14 fluoxetine, 9 sertraline and 7 citalopram. Examination of 60 newborns whose mothers were treated with SSRI indicates that abstinence syndromes occurred in 30% of children (in 8 severe and in 10 mild) and persisted till the 4<sup>th</sup> day of life<sup>(33)</sup>. Abstinence syndromes similar to those occurring after SSRI (especially paroxetine) were described after venlafaxine. The data have become a basis for the currently mandatory rule that paroxetine should not be used in pregnancy, whereas the use of citalopram and venlafaxine requires a very careful monitoring<sup>(10,27)</sup>.

### OTHER ANTIDEPRESSANTS

Nonselective inhibitors of monoaminooxidase (not applied in Poland) induce teratogenic effects<sup>(34)</sup>, whereas hypericine (St. John's wort) exhibits mutagenic effects. The effects of other antidepressants are not known so well, therefore they should not be used in pregnancy<sup>(35)</sup>.

### BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

Bipolar disorder (BD) in women is usually characterised by severe relapses in form of rapid cycling, its course involves more mixed conditions and drug-induced manias as well as concomitant other mental and somatic disorders (anxiety disorders, obesity, migraine, thyroid dysfunction)<sup>(36)</sup>. In 40-70% of women with so far untreated bipolar disorder the postpartum affective disorders occur. At least 50% of postpartum disorders begin during pregnancy<sup>(37)</sup>. Such data indicate advisability to use in women with bipolar disorders the treatment, which would prevent relapses. Taking a decision about the maintenance of pharmacological treatment, one should always consider the risk of adverse effects of mood-stabilizers on the child's development<sup>(38)</sup>.

The risk of teratogenic effects of drugs – occurrence of major malformations – exists during organogenesis – from the 17<sup>th</sup> to the 60<sup>th</sup> day (2<sup>nd</sup>-9<sup>th</sup> week) of pregnancy. The neural tube is damaged on the 17<sup>th</sup>-30<sup>th</sup> day, cardiac defects occur on the 21<sup>st</sup>-56<sup>th</sup> day. Later (8<sup>th</sup>-11<sup>th</sup> week) cleft palates and facial skeleton defects (8<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> week) occur. Therefore, in the first trimester of pregnancy the use of mood-stabilizers, exhibiting teratogenic effects, is risky.

In patients with bipolar disorder the mood-stabilizer withdrawal creates the risk of relapse of disorders, especially in patients who underwent 4 or more episodes<sup>(3,39)</sup>. The factors predisposing to relapse are: diagnosis of II type of bipolar disorders, early onset of the disease, frequent relapses, withdrawal of thymoleptics or mood-stabilizers (especially antiepileptic drugs)<sup>(40)</sup>.



pienia po odstawieniu leku normotymicznego. Wszystkie kobiety były w eutyimii. Ryzyko nawrotu wyniosło 71% i było dwukrotnie wyższe w porównaniu z leczonymi, a okres do nawrotu był ponad cztery razy krótszy, również czas trwania depresji w czasie ciąży był pięć razy dłuższy. Średnia latencja nawrotu była jedenaście razy krótsza po nagłym przerwaniu stosowania leku w porównaniu ze stopniowym odstawieniem leku. Większość nawrotów (74%) stanowiły depresje i stany mieszane (dysforie), niemal połowa z nich wystąpiła w pierwszym trymestrze.

Biorąc to pod uwagę, mimo że u większości pacjentek (u 80%) ryzyko nawrotu zaburzeń dwubiegunowych jest mniejsze od przeciętnego<sup>(39)</sup>, za optymalne postępowanie należy uznać zaplanowanie ciąży, powolne odstawienie leku normotymicznego przed poczęciem, systematyczne monitorowanie stanu psychicznego w ciąży, ponowne podjęcie leczenia w drugiej połowie ciąży.

### LEKI PRZECIWDRGAWKOWE

Ryzyko nieprawidłowości ciąży podczas stosowania leków przeciwdrgawkowych jest trzykrotnie wyższe niż przeciętnie<sup>(42,43)</sup>. Obserwacja dzieci (129 matek, 293 dzieci) wskazuje na ponad dwukrotnie więcej opóźnień w rozwoju (24 vs 11% u rodzeństwa). U 31% (vs 13%) wystąpiły kłopoty zdrowotne w dzieciństwie, a u 20% (vs 5% w grupie kontrolnej) zaburzenia zachowania<sup>(44)</sup>.

Leki przeciwdrgawkowe normotymiczne działają teratogenicznie. Stosowanie leków przeciwdrgawkowych w ciąży wiąże się z ryzykiem wystąpienia dużych wad wrodzonych u 4-9% dzieci, w tym 30% dotyczy twarzy, a 1-2% rozszczepów kręgosłupa<sup>(45)</sup>.

#### KARBAMAZEPINA (KATEGORIA C W KLASYFIKACJI FDA)

Śród normotymicznych leków przeciwdrgawkowych karbamazepina pod względem ryzyka teratogenicznego jest najbezpieczniejsza. Podczas leczenia karbamazepiną ciężarnych chorych na padaczkę dwukrotnie częściej stwierdzono wady wrodzone u noworodków (w monoterapii u 4,8-5,7%) niż u dzieci kobiet chorych na padaczkę, ale nie leczonych tym lekiem (2,8%)<sup>(46)</sup>; chociaż wg ostatnich publikacji opartych na danych z rejestru brytyjskiego<sup>(45)</sup> odsetek ciężkich zaburzeń rozwojowych związanych z karbamazepiną był mniejszy (2,2%). We wcześniejszych publikacjach donoszono o następującej częstości wad u noworodków:

- u 1% rozszczepy kręgosłupa<sup>(47)</sup>;
- u 11% drobne wady twarzoczaszki<sup>(48)</sup>;
- u 26% hipoplazja paliczek<sup>(48)</sup>.

W badaniach noworodków (n=1255) potwierdzono:

- zwiększony odsetek anomalii wrodzonych, głównie dotyczących cewy nerwowej, naczyń i serca, dróg moczowych oraz rozszczepów podniebienia;
- drobne nieprawidłowości;
- tendencje do przedwczesnych porodów;

Viguera et al.<sup>(41)</sup> carried out a prospective study in 89 pregnant women in order to evaluate the risk of relapse and its occurrence time after withdrawal of mood-stabilizer. All women were in euthymia. The risk of relapse reached 71% and was twice higher, as compared to the treated women, while the period to the relapse was over four times shorter, and the duration of depression during pregnancy was five times longer. The average latency of relapse was eleven times shorter after a sudden discontinuation of the drug, as compared to its gradual withdrawal. Most relapses (74%) constituted depressions and mixed statuses (dysphories), almost half of them occurred in the first trimester.

Although in most patients (in 80%) the risk of relapses of bipolar disorders is lower than average<sup>(39)</sup>, considered as optimum management should be: planning of pregnancy, slow withdrawal of mood-stabilizer before conception, systematic monitoring of mental status during pregnancy, renewal of treatment in the latter half of pregnancy.

### ANTICONSULSANTS

The risk of pregnancy disturbances during the use of anti-convulsants is three times higher than average<sup>(42,43)</sup>. Observation of children (129 mothers, 293 children) indicates twice more developmental retardations (24% vs. 11% in siblings), 31% (vs. 13%) had health troubles in childhood, and 20% (vs. 5% in the control group) – behavioural disorders<sup>(44)</sup>.

Mood-stabilizing anticonvulsants exhibit teratogenic effects. The use of anticonvulsants in pregnancy is associated with a risk of major congenital malformations in 4-9% (including 30% of the face), of this 1-2% rachischises<sup>(45)</sup>.

#### CARBAMAZEPINE (CATEGORY C IN FDA CLASSIFICATION)

Among mood-stabilizers, carbamazepine is the safest in respect of teratogenic risk. During the treatment of epileptic pregnant women with carbamazepine, congenital malformations were found in newborns twice more frequently (in monotherapy in 4.8-5.7%), as compared to untreated mothers (2.8%)<sup>(46)</sup>; although in recent publications based on data from the British register<sup>(45)</sup> the percentage of severe developmental malformations associated with carbamazepine was lower (2.2%). Earlier publications indicated the following incidence of defects in newborns:

- in 1% – rachischisis<sup>(47)</sup>;
- in 11% – small facial skeleton defects<sup>(48)</sup>;
- in 26% – hypoplasia of phalanges<sup>(48)</sup>.

Examinations of newborns (n=1255) confirmed:

- increased percentage of congenital anomalies, mainly the neural tube, vessels and heart, urinary tract and cleft palates;
- minor disorders;
- tendencies to premature childbirths;
- higher risk in combination with other antiepileptics (up to 7.2%).

- większe ryzyko przy łączeniu z innymi przeciwpadaczkowymi (do 7,2%).

Terminem „zespół karbamazepinowy” określono równoczesne wystąpienie u noworodka zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym i moczowym oraz rozszczepu podniebienia<sup>(49)</sup>. Badanie stężenia  $\alpha$ -fetoproteiny w 16.-18. tygodniu ciąży pozwala wykryć 90-95% wad cewy nerwowej. W późniejszym okresie ciąży zaleca się rutynowo stosowanie witaminy K (ryzyko koagulopatii i krwotoków u 7% dzieci)<sup>(50)</sup>.

Szybki metabolizm karbamazepiny u noworodków chroni je przed wystąpieniem objawów ubocznych.

Porównanie rozwoju 36 dzieci z grupą kontrolną nie wykazało różnic IQ i rozwoju języka<sup>(51)</sup>, także porównanie dzieci w wieku 10 lat (n=86) nie wykazało różnic rozwoju intelektualnego<sup>(52)</sup>.

### OKSKARBAZEPINA (KATEGORIA C W KLASYFIKACJI FDA)

Prawdopodobnie wpływ na płód ma ona podobny do karbamazepiny (choć nie posiada epoksydowych metabolitów). Autorzy badania 114 dzieci uważają, że działa słabiej teratogennie od starszych leków<sup>(53)</sup>. Opisano kilka przypadków samoistnych poronień, pojedyncze przypadki anomalii urogenitalnych, rozszczep podniebienia, defekt przegrody serca, zaś Sabers i wsp.<sup>(54)</sup> stwierdzili duże wady u 5,4% dzieci.

### KWAS WALPROINOWY (KATEGORIA D W KLASYFIKACJI FDA)

Kwas walproinowy łatwo przechodzi przez łożysko, częściej (OR=2,9) niż karbamazepina powoduje wady wrodzone<sup>(45)</sup>. Działanie teratogenne przypisuje się wpływowi leku na deacetylazę histonu. Pochodne kwasu walproinowego stosowane w pierwszym trymestrze pięciokrotnie zwiększają ryzyko powstania dużych wad<sup>(55)</sup> – stwierdzono je u 11% dzieci<sup>(50)</sup>. Rozszczep kręgosłupa stwierdzono u 1-2% dzieci (pięćdziesiąt razy częściej niż przeciętnie w populacji); u większości dzieci (ponad 71%) obserwowano opóźnienie rozwoju<sup>(56)</sup>. Opisano także wystąpienie wad kośćca, serca i naczyń, koagulopatię, hipoglikemię i uszkodzenie wątroby<sup>(56)</sup>. W najnowszym raporcie opartym na rejestrze brytyjskim stwierdzono duże wady u 6,2%, a małe u 15,2% noworodków<sup>(45)</sup>.

Zespół walproinowy płodu obejmuje wrodzone wady serca i zespół abstynencyjny (płaczliwość, drżenia, hipotonia, zaburzenia ssania)<sup>(57)</sup>. Wykazano istnienie związku pomiędzy ryzykiem powstania dużych wad a wielkością dawki<sup>(58)</sup>, zależy to bowiem od zwiększonego stężenia glikuronianu kwasu walproinowego powstającego podczas stosowania leku w dawce dobowej przekraczającej 1000-1400 mg. Stosowanie dawki powyżej 1500 mg powoduje malformacje dziesięć razy częściej. Ryzyko drobnych wad (twarzoczaszki, kończyn i wnętrza) jest wówczas 2-4 razy wyższe. Morrow i wsp.<sup>(45)</sup> wykazali większy odsetek wad dużych i drobnych, jeżeli stosowano kombinacje pochodnych kwasu walproinowego z innym lekiem przeciwpadaczkowym (u 9 i 17%).

The term “carbamazepine syndrome” defines concomitant occurrence in a newborn of disorders in the cardiovascular system and urinary system as well as the cleft palate<sup>(49)</sup>.

The test of the concentration of  $\alpha$ -fetoprotein in the 16<sup>th</sup>-18<sup>th</sup> week of pregnancy allows to detect 90-95% of defects in the neural tube. In a later period of pregnancy the routine use of vitamin K is recommended (risk of coagulopathy and haemorrhages in 7% of children)<sup>(50)</sup>.

A fast metabolism of carbamazepine in newborns protects them against side effects.

A comparison of the development of 36 children with the control group did not indicate any differences in IQ and language development<sup>(51)</sup>. Comparison of children aged 10 years (n=86) did not reveal any differences in intellectual development<sup>(52)</sup>.

### OXCARBAZEPINE (CATEGORY C IN FDA CLASSIFICATION)

It probably affects the fetus similarly to carbamazepine (although it does not have epoxide metabolites). According to the authors who examined 114 children, it exhibits weaker teratogenic effects than older drugs<sup>(53)</sup>. Several cases of spontaneous abortions were described, as well as single cases of urogenital anomalies, cleft palate and cardiac septum defect. Sabers et al. found major malformations in 5.4%<sup>(54)</sup>.

### VALPROIC ACID (CATEGORY D IN FDA CLASSIFICATION)

It easily passes through the placenta and causes congenital malformations more frequently (OR=2.9) than carbamazepine<sup>(45)</sup>. Teratogenic effects are ascribed to the drug's effects on histone deacetylase. Derivatives of valproic acid used in the first trimester increase by five times the risk of major malformations<sup>(55)</sup> which were found in 11% of children<sup>(50)</sup>. Rachischisis was found in 1-2% of children (fifty times more frequently than on average in population); in most children (over 71%) the developmental retardation was observed<sup>(56)</sup>. Furthermore, defects in skeleton, heart and limbs, coagulopathy, hypoglycaemia and liver impairment were found<sup>(56)</sup>. In the latest report based on the British register, major malformations were found in 6.2%, whereas minor in 15.2% of newborns<sup>(45)</sup>.

The fetus's valproic syndrome comprises congenital cardiac defects and abstinence syndrome (weepiness, tremors, hypotonia, sucking disorders)<sup>(57)</sup>. A correlation was found between the risk of major malformations and amount of the dose<sup>(58)</sup>, as that depends on the increased concentration of valproic acid glycoronate produced during the use of the drug at a daily dose exceeding 1000-1400 mg. Using a dose above 1500 mg causes ten times more malformations. The risk of insignificant defects (in facial skeleton, limbs and cryptorchism) is then 2-4 times higher. Morrow et al.<sup>(45)</sup> indicated a higher percentage of major and minor malformations if combinations of valproic acid

Zwiększenie objętości plazmy <i>Increased volume of plasma</i> →	Upośledzenie objętości dystrybucji <i>Impaired volume of distribution</i> →	Skrócenie okresu półtrwania leków <i>Abbreviated half-life of drugs</i>
Zwiększenie pojemności wypustowej serca i przepływu krwi przez nerki <i>Increased cardiac ejection volume and blood flow through kidneys</i> →	Zwiększenie eliminacji przez nerki <i>Increased elimination through kidneys</i>	
Zwiększenie metabolizmu wątrobowego <i>Increased hepatic metabolism</i> →	Karbamazepina CYP3A4, lamotrygina, glukoronizacja, VPA = glukoronizacja (50%), β-oksydacja (40%); CYP2A6, 2C9 (10%) <i>Carbamazepine CYP3A4, lamotrigine, glucoronization, VPA = glucoronization (50%), β-oxidation (40%); CYP2A6, 2C9 (10%)</i>	
Spadek stężenia białek krwi w trzecim trymestrze (35 g/l → 25-30 g/l) i glikoprotein α1 <i>Decrease in blood proteins in the third trimester (35 g/l → 25-30 g/l) and glycoproteins α1</i> →	Oslabienie wiązania z białkami, zwiększenie wolnej frakcji leków <i>Weakened binding with proteins, increased free fraction of drugs</i>	

Tabela 2. Wpływ ciąży na farmakokinetykę leków przeciwdrgawkowych<sup>(53)</sup>  
Table 2. The impact of pregnancy on pharmacokinetics of anticonvulsants<sup>(53)</sup>

Isojärvi i wsp.<sup>(59)</sup> opisali częstsze występowanie mnogich cyst jajników u 51 kobiet chorych na padaczkę leczonych VPA (u 43%) niż u leczonych karbamazepiną (u 22%) oraz u nieleczonych (18%). Dotyczyło to szczególnie kobiet w wieku do 20 lat. Zespół mnogich cyst (PCOS) rozpoznaje się, gdy obecnych jest co najmniej 10 cyst o wielkości 2-8 mm (potwierdzona w USG). W populacji cysty jajnika występują u 17-22% kobiet, zaś zespół mnogich cyst u 4%<sup>(60)</sup>. Skutkiem PCOS może być cukrzyca, bezpłodność, przerost *endometrium*, nadciśnienie, choroby naczyniowe, hiperlipidemia. W badaniu prospektywnym Bauer i wsp.<sup>(44)</sup> stwierdzili również częste występowanie mnogich cyst jajnika przy stosowaniu kwasu walproinowego (11%), karbamazepiny (10%) i u kobiet nieleczonych (10,5%). Podobne wyniki uzyskano w kilku innych badaniach<sup>(60)</sup>.

Liczne zastrzeżenia metodologiczne co do prac Isojärvi i wsp. oraz wyniki badań innych autorów nasuwają wątpliwości co do związku PCOS ze stosowaniem leków przeciwdrgawkowych. Jednak przed podjęciem leczenia tymi lekami należy uprzedzić kobiety w wieku rozrodczym, aby zwróciły uwagę na objawy, które mogą wskazywać na zaburzenia endokrynne. W czasie leczenia należy:

- pytać o regularność cykli miesięczkowych, badać w kierunku androgenizmu (np. hirsutyzm, *alopecia*);
- systematycznie ważyć pacjentkę;
- kontrolować lipidy (co rok).

derivatives with another antiepileptic drug were used (in 9 and 17%).

Isojärvi et al.<sup>(59)</sup> described a higher incidence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in 51 epileptic women treated with VPA (in 43%), as compared to those treated with carbamazepine (in 22%) and untreated (18%). This particularly referred to women aged up to 20. The polycystic ovary syndrome (PCOS) is diagnosed when there is at least 10 cysts sized 2-8 mm (confirmed by USG). In population the ovary cysts occur in 17-22% of women, whereas the polycystic ovary syndrome in 4%<sup>(60)</sup>. The effect of PCOS may be diabetes, infertility, hypertrophy of endometrium, hypertension, vascular diseases, hyperlipidaemia. In his prospective study Bauer et al.<sup>(44)</sup> found out an equal incidence of the polycystic ovary syndrome when using valproic acid (11%), carbamazepine (10%) and in untreated women (10.5%). Similar results were obtained in several other studies<sup>(60)</sup>.

Numerous methodological objections as to the works carried out by Isojärvi et al. and results of studies carried out by other authors arouse some doubts as to the correlation between PCOS and the use of anticonvulsants. However, women at reproductive age should be warned before the treatment with these drugs to pay attention to symptoms, which could indicate endocrinic disorders.

	Zwiększony klirens <i>Increased clearance</i>	Spadek stężenia (trzeci trymestr) <i>Decrease in concentration (third trimester)</i>	Spadek czynnej substancji <i>Decrease of active substance</i>	↑ stężenia po porodzie ↑ <i>postpartum concentration</i>
Karbamazepina <i>Carbamazepine</i>	0-20%	0-42%	0-28%	
VPA <i>VPA</i>	35-183%	50%	29%	29%
Lamotrygina <i>Lamotrigine</i>	350%	?	?	170%

Tabela 3. Zmiany stężenia leków przeciwpadaczkowych w ciąży<sup>(100)</sup>  
Table 3. Changes in concentration of antiepileptics in pregnancy<sup>(100)</sup>

Lek stosowany u ciężarnej <i>Drug used by the pregnant woman</i>	Dawka dobowo [mg] <i>24-hrs' dose [mg]</i>	Liczba obserwowanych <i>Number observed</i>	Odsetek dzieci z wadą <i>Percentage of children with malformation</i>	OR
Karbamazepina <i>Carbamazepine</i>	<400	401	1,7	1,0
	400-1000	385	2,6	
	>1000	92	3,3	
Kwas walproinowy <i>Valproic acid</i>	<600	266	4,1	2,78 (1,62-4,76)
	600-1000	247	6,1	
	>1000	286	9,1	
Lamotrygina <i>Lamotrigine</i>	<100	151	1,3	1,44 (0,77-2,67)
	100-200	207	1,9	
	>200	279	5,4	
Politerapia <i>Polytherapy</i>		718	6,0	1,71 (0,79-3,69)
Nieleczone <i>Untreated</i>		227	3,5 (1,8-6,8)	1,0

Tabela 4. Porównanie odsetka dzieci spośród potomstwa leczonych ciężarnych z dużymi wadami wrodzonymi<sup>(45)</sup>  
Table 4. Comparison of the percentage of children among the offspring of treated mothers with major congenital malformations<sup>(45)</sup>

Zaleca się niestosowanie VPA u kobiet w wieku rozrodczym bez uprzedzenia ich o ryzykownym wpływie na płód.

W przypadku kontynuacji leczenia VPA u ciężarnej należy stosować monoterapię w najniższej skutecznej dawce, w dawkach podzielonych (dawka dobowo do 1000 mg, stężenie w surowicy do 70 µg/ml), profilaktycznie przez 4 tygodnie przed poczęciem stosować kwas foliowy, a noworodkowi podać 1 mg witaminy K domięśniowo.

### LAMOTRYGINA

Stwierdzona malformacja u 1 spośród 51 badanych dzieci sugeruje małe ryzyko pojawienia się wad (1,8%)<sup>(54)</sup>. Także na mały odsetek wad (1,8-3,2%) po monoterapii lamotryginą wskazywały inne badania<sup>(45,61,62)</sup>. Ryzyko wystąpienia wad jest jednak większe, jeżeli dobowo dawka lamotryginy przekracza 200 mg<sup>(63)</sup>; a jeszcze większe przy łączeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi (np. w pierwszym trymestrze u 2,4-4,3%)<sup>(56)</sup>, a zwłaszcza z VPA (10-18,5%)<sup>(64)</sup>.

Leczenie lamotryginą zwiększa również ryzyko zaburzeń adaptacji noworodka i wystąpienia trombocytopenii<sup>(53)</sup>.

W trzech badaniach donoszono o spadku stężenia lamotryginy (o 60-65%) w drugim i trzecim trymestrze i o objawach toksycznych po porodzie, kiedy stężenie rośnie<sup>(65)</sup>.

### OGÓLNE ZASADY STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWDRGAWKOWYCH

W ciąży zwiększa się, a po porodzie znacznie spada klirens leków, zwłaszcza lamotryginy, toteż należy pamiętać o konieczności dostosowania dawki. Zmiany farmakokinetyki leków przeciwdrgawkowych zostały przedstawione w tabeli 2, natomiast w tabeli 3 przedstawiono zmianę stężenia leków normotymicznych w ciąży.

W tabeli 4 zestawiono częstość obserwowanych dużych wad u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki lekami przeciwdrgawkowymi. Przedstawiono dane wskazujące także na zależność pomiędzy ryzykiem wad a stosowanymi daw-

During the treatment the patient:

- should be asked about the regularity of menstrual cycles and examined towards androgenism (e.g. hirsutism, alopecia);
- should be systematically weighed;
- should have the lipids controlled (every year).

It is recommended not to use VPA in women of reproductive age without warning about its risky impact on the fetus.

In case of continued VPA treatment, the pregnant woman should undergo a monotherapy at the lowest effective dose, in divided portions (the daily dose up to 1000 mg, serum concentration up to 70 µg/ml), prophylactically the folic acid should be used for 4 weeks before conception, and the newborn should be given intramuscularly 1 mg of vitamin K.

### LAMOTRIGINE

Malformation found in 1 of 51 examined children implies a little risk (1.8%)<sup>(54)</sup>. Also other studies indicated a low (1.8-3.2%) percentage of malformations after lamotrigine monotherapy<sup>(45,61,62)</sup>. However, the risk of malformations is higher if the daily dose of lamotrigine exceeds 200 mg<sup>(63)</sup>; it is even higher in combination with other anticonvulsants (e.g. in the first trimester in 2.4-4.3%)<sup>(56)</sup>, especially with VPA (10-18.5%)<sup>(64)</sup>.

Treatment with lamotrigine increases the risk of the newborn's adaptation disorders and thrombocytopenia<sup>(53)</sup>.

Three studies reported a decrease in lamotrigine concentration (by 60-65%) in the second and third trimester and toxic symptoms after the childbirth, when the concentration is increased<sup>(65)</sup>.

### GENERAL RULES OF THE USE OF ANTICONVULSANTS

In pregnancy the clearance of drugs, especially lamotrigine, is increased, to drop considerably after the childbirth, therefore we have to remember to adjust the dose. Changes in anticonvulsants pharmacokinetics are presented in table 2.

kami leków oraz iloraz szans (OR) dla poszczególnych leków.

Podsumowując zebraną wiedzę o ryzyku stosowania leków przeciwdrgawkowych w ciąży, trzeba podkreślić, że niezależnie od rodzaju wybranego leku najważniejsze jest odpowiednie monitorowanie leczenia (dostosowanie dawki, ocena stężenia leku), wykonywanie badań i stosowanie środków zapobiegających toksycznemu działaniu leków<sup>(66)</sup>. Należy:

- sprawdzać stężenie leku we krwi co najmniej raz w trymestrze;
- w 10. tygodniu wykonać USG i echo-EKG, w przypadku nieprawidłowej budowy płodu wykonać amniocentezę (przed 20. tygodniem) w celu zbadania stężenia  $\alpha$ -fetoproteiny (podwyższone stężenie w zaburzeniach cewy nerwowej);
- w 16.-18. tygodniu ciąży ponownie wykonać USG (pozwała na wykrycie wad rozszerzeniowych jamy ustnej i serca);
- podawać kwas foliowy (4-5 mg/dz.) przez 4 tygodnie przed poczęciem, do 12 tygodni (przedtem zaleca się zmierzenie poziomu witaminy B<sub>12</sub>, aby nie przeoczyć maskowanej przez kwas foliowy anemii złośliwej);
- witaminę K stosować doustnie (20 mg/dz.) w ostatnim miesiącu ciąży oraz podać noworodkowi 1 mg domięśniowo.

#### SOLE LITU (KATEGORIA D W KRYTERIACH FDA)

Odsetek nawrotów zaburzeń w ciąży 40 tygodni po odstawieniu litu jest podobny u kobiet w ciąży (52%) i u niebędących w ciąży (58%), ale już znacznie wyższy po roku od odstawienia litu (21%), toteż szacuje się, że po odstawieniu litu ryzyko nawrotu zwiększa się 2-3-krotnie<sup>(67)</sup>.

U kobiet po 40 tygodniach remisji – w okresie 41.-62. tygodnia – ryzyko nawrotu jest 2,9 razy wyższe niż u nieciążarnych (70 vs 24%). Szczególnie zagraża nawrotem nagłe odstawienie litu<sup>(41)</sup>. Ponadto odstawienie litu może w dalszym przebiegu choroby spowodować zmniejszenie się liczby remisji i przyczynić do przewlekłego utrzymywania się zaburzeń<sup>(19,68,69)</sup>. Niektórzy autorzy zalecają powolne odstawienie litu przed ciążą i ponowne podjęcie leczenia w trzecim trymestrze (nie wykonano jednak badań dowodzących bezpieczeństwa takiego postępowania). Obecnie przeważa opinia, że u kobiet z dobrą odpowiedzią na lit nie należy go odstawiać w ciąży<sup>(70)</sup>.

Lit łatwo przechodzi przez łożysko. Opisano związane ze stosowaniem litu poronienia, wystąpienie arytmii, hipotonii, niedoczynności tarczycy, nerkopochodnej moczołki prostej, hiperbilirubinemii<sup>(11,68,71)</sup>.

Malformacje występują u odsetka (2,8%) podobnego jak w nieleczzonej grupie kontrolnej (2,4%)<sup>(72)</sup>. Ryzyko malformacji po leczeniu w pierwszym trymestrze jest większe niż przeciętne, występują one u 4-12% dzieci (w przeciętnej populacji 2-4%)<sup>(40)</sup>. Anomalia Ebsteina (przemieszczenie zastawki trójdzielnej do prawej komory), gdy lit zażywany jest w okresie 2.-6. tygodnia, występuje u 1/1000 (w populacji dwudziestokrotnie rzadziej).

Ocena 60 zdrowych dzieci w wieku 5-10 lat, których matki brały lit w pierwszym trymestrze, nie wykazała gorszego sta-

Table 3 presents a change in mood stabilizers' concentration in pregnancy.

Table 4 presents the incidence of observed major malformations in children of mothers with epilepsy treated with anti-convulsants. Some data have been presented to indicate the correlation between the risk of malformations and used doses of drugs as well as the odds ratio (OR) for individual drugs.

Summing up the acquired knowledge about the risk of the use of anticonvulsants in pregnancy, we should emphasize that irrespective of the type of the selected drug the most important is an appropriate monitoring of treatment (adjustment of the dose, evaluation of the drug's concentration), carrying out the studies and use of agents preventing toxic effects of drugs<sup>(66)</sup>. The dispositions to be applied:

- to check the drug's concentration in blood at least once per trimester;
- in the 10<sup>th</sup> week of pregnancy, to carry out USG and echo-EKG, in case of the fetus's abnormal structure to perform amniocentesis (before the 20<sup>th</sup> week) to examine the concentration of  $\alpha$ -fetoprotein (increased concentration in the neural tube disorders);
- to repeat USG in the 16<sup>th</sup>-18<sup>th</sup> week of pregnancy (allowing to detect cleft changes in the oral cavity and heart);
- administer folic acid (4-5 mg/daily) for 4 weeks before conception up to 12 weeks (earlier, measurement of the level of vitamin B<sub>12</sub> is recommended in order not to overlook pernicious anaemia masked by folic acid);
- to take vitamin K orally (20 mg/daily) in the last month and give the newborn 1 mg intramuscularly.

#### LITHIUM SALTS (CATEGORY D IN FDA CRITERIA)

The percentage of relapses of disorders within 40 weeks after lithium withdrawal in pregnant women (52%) is similar to the one in non-pregnant women (58%), but much higher after a year from lithium withdrawal (21%), it is therefore estimated that after lithium withdrawal the risk of relapse is increased 2-3 times<sup>(67)</sup>.

In women after 40 weeks of remission, during the 41<sup>st</sup>-62<sup>nd</sup> week the risk of relapse is 2.9 times higher than in those who are not pregnant (70% vs. 24%). Lithium withdrawal creates a particularly high risk of relapse<sup>(41)</sup>. Furthermore, lithium withdrawal may in the further course of the disease cause a decrease of remissions and chronic persistence of disorders<sup>(19,68,69)</sup>. Some authors recommend a gradual withdrawal of lithium before pregnancy and taking the treatment up again in the third trimester (however, no studies checking the safety of such management have been carried out). According to the currently prevailing opinion, in women with a good response to lithium it should not be withdrawn during pregnancy<sup>(70)</sup>.

Lithium easily passes through the placenta. Lithium-related miscarriages, arrhythmia, hypotonia, hypothyroidism, nephro-

nu zdrowia ani zaburzeń rozwoju w porównaniu z rodzeństwem<sup>(71)</sup>.

Prowadzenie leczenia litem wymaga częstszego określania stężenia. Przy dużych stężeniach litu istnieje ryzyko przedwczesnego porodu i przejściowego deficytu neurorozwojowego u dziecka<sup>(73)</sup>. Klirens nerkowy w ciąży jest większy, toteż lit należy stosować w większej dawce dobowej, podzielonej na kilka porcji. Klirens nerkowy spada pod koniec ciąży, co wymaga redukcji dawki litu o 1/3-1/2 w ciągu ostatnich tygodni (np. z 2900 do 600 mg) i częstszego oznaczania stężenia. U kobiet, u których odstawiono lit, należy w ciągu 48 godzin po porodzie ponownie go włączyć (udokumentowano, że szybkie podjęcie leczenia wiąże się z redukcją ryzyka nawrotów)<sup>(74)</sup>.

### PSYCHOZY W CIĄŻY

Ciąża nie zwiększa ryzyka zaostrzenia psychozy. Niemniej jednak u kobiet z zaburzeniami afektywnymi lub schizofrenią może wystąpić psychoza. 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 poprawy. W grupie kobiet z przewlekłymi psychozami częściej niż u zdrowych występują komplikacje (poronienia, obumarcie płodu, zła kondycja noworodka)<sup>(75)</sup>. Jeżeli 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 powinno się stosować najmniejszą skuteczną dawkę neuroleptyku, nie należy stosować leku w formie depot, a za najbezpieczniejsze uchodzą piperazynowe pochodne fenotiazyny (słabiej działające antycholinergicznie, antyhistaminowo i hipotensyjnie)<sup>(76)</sup>.

Nie ma ustalonych zasad stosowania w okresie przed porodem, należy dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia objawów toksycznych u noworodka oraz ryzyko nawrotu lub zaostrzenia psychozy, które mogą również stanowić zagrożenie zarówno dla matki, jak i dla dziecka. U kobiet po porodzie łatwiej jest zatrzymać mlekotok, stosując klozapinę niż klasyczne neuroleptyki zwiększające wydzielanie prolaktyny. Jednak należy mieć na względzie większe u położnic ryzyko wystąpienia infekcji, co może utrudnić stosowanie klozapiny.

### PSYCHOZY POPORODOWE

Ryzyko wystąpienia psychoz w ciągu miesiąca po porodzie (w porównaniu z psychozami u kobiet nieciążarnych) jest duże. Kendell i wsp.<sup>(77)</sup> względne ryzyko szacują aż na 21,7. W większości badań ustalono, że psychoza po porodzie występuje u 1/1000 rodzących<sup>(78)</sup>. W psychozach poporodowych charakterystycznym objawem obok urojeń i omamów są za-

genic diabetes insipidus and hyperbilirubinaemia have been described<sup>(11,68,71)</sup>.

Malformations occur in a percentage (2.8%) similar to that in untreated control group (2.4%)<sup>(72)</sup>. The risk of malformations after the treatment in the first trimester is higher than average, they occur in 4-12% of children (in average population – 2-4%)<sup>(40)</sup>. Ebstein anomaly (displacement of tricuspid valve to the right ventricle), when lithium is used during the 2<sup>nd</sup>-6<sup>th</sup> week, occurs in 1/1000 (twenty times less frequently in the population).

Evaluation of 60 healthy children aged 5-10 years, whose mothers took lithium in the first trimester, did not reveal any worse health status or developmental disorders, as compared to their siblings<sup>(71)</sup>.

Lithium treatment requires frequent determining of concentrations. At high concentrations of lithium there is a risk of premature childbirth and transient neurodevelopmental deficit in the child<sup>(73)</sup>. Renal clearance in pregnancy is higher, therefore lithium should be used in a higher daily dose divided into several portions. Renal clearance drops at the end of pregnancy, which requires reduction of lithium dose by 1/3-1/2 during the last weeks (e.g. from 2900 to 600 mg) and more frequent determination of concentration. In those women who had lithium withdrawn, within 48 hours after the childbirth it should be used again (it has been documented that a fast use of treatment is associated with reduction of the risk of relapses<sup>(74)</sup>).

### PSYCHOSES IN PREGNANCY

Pregnancy does not increase the risk of aggravation of psychosis. However, psychosis may occur in women with affective disorders or schizophrenia. Some women with schizophrenia experience an improvement in the mental status during pregnancy, but it could not be established which demographic or clinical factors facilitate prediction of improvement.

The group of women with chronic psychoses is more frequently than healthy women afflicted with complications (miscarriages, fetus's death, the newborn's bad condition)<sup>(75)</sup>. If during pregnancy the symptoms of psychosis occur for the first time and are not enhanced, drugs in the first trimester should be avoided. If, however, a woman had exacerbated psychosis before conception, the use of maintenance doses before conception and during pregnancy is safer than the drug withdrawal, because the relapse of the disease usually requires high doses of neuroleptics. Yet, always the least effective dose of the neuroleptic should be used, no drug in form of depot should be used, considered as the safest being piperazine derivatives of phenothiazine (weaker anticholinergic, antihistamine, and hypotensive effects)<sup>(76)</sup>.

No rules have been established for management before the childbirth; carefully considered should be the risk of toxic effects in the newborn, as well as the risk of relapse or aggravation of psychosis, which may also constitute a risk for the mother and child alike. In women after the childbirth, galactorrhoea can be stopped more easily using clozapine rather

burzenia afektywne, najczęściej maniakalne: podwyższenie i chwiejność nastroju, zwiększenie aktywności; może wystąpić też obniżenie nastroju z poczuciem winy i ubóstwem wypowiedzi. Wisner i wsp.<sup>(79)</sup> uważają, że w tych psychozach zwykle obecne są znaczne zaburzenia sprawności poznawczej i myśli homicydalne, a zachowanie chorych często cechuje niedostosowanie.

Wystąpienie psychozy poporodowej jest czynnikiem ryzyka kolejnych nawrotów zarówno po kolejnych porodach, jak i bez nich<sup>(80)</sup>. W jednym z badań nawroty wystąpiły u ponad połowy pacjentek, a u 38% po następnym porodzie<sup>(81)</sup>.

Treści psychozy poporodowej koncentrują się wokół tematu skrzywdzenia dziecka. Zabicie dziecka przez matkę zdarza się w przypadku 0,6-2,5/100 000 noworodków<sup>(82)</sup>. Wśród dzieciobójczyń Resnick<sup>(83)</sup> 24% przypadków zaliczył do wynikających z psychozy, a 56% określił jako spowodowane pobudkami altruistycznymi. W badaniu 89 kobiet podejrzanych o dzieciobójstwo d'Orbán<sup>(84)</sup> stwierdził u 27% zaburzenia psychiczne, w tym u połowy psychozy.

## DZIAŁANIE NEUROLEPTYKÓW NA PŁÓD I NOWORODKA

### DZIAŁANIE MUTAGENNE

Opisano anomalie chromosomalne w kulturach komórkowych powstałe pod wpływem działania fenotiazyn. Brak jest dalszych badań, które pozwoliłyby na pełniejszą ocenę działania mutagennego tej grupy leków.

### DZIAŁANIA TERATOGENNE

Duże dawki neuroleptyków u szczurów i myszy powodują powstanie wad wrodzonych (po stosowaniu chlorpromazyny obserwowano retinopatię, zrośnięcie palców, zaburzenia ukształtowania dystalnych części kończyn, przepukliny, a po haloperidolu obumarcie płodów, rozszczepienie podniebienia, bezmózgowie, brak gałek ocznych).

Stosowanie neuroleptyków fenotiazynowych w okresie 4.-10. tygodnia ciąży zwiększa dwukrotnie liczbę malformacji płodu (tj. mikrocefalii, dysmelii, wad serca i aplazji mięśni brzucha). Dotyczy to zwłaszcza stosowania alifatycznych fenotiazyn, m.in. chlorpromazyny i lewomepromazyny, które powodowały wady przy stosowaniu nawet bardzo małych dawek i przez krótki okres z powodu bezsenności, wymiotów czy lęku<sup>(85)</sup>. Niektóre badania nie potwierdziły częstego występowania wad płodu ani poronień u kobiet stosujących fenotiazyny, inne wskazywały na częstsze występowanie śmierci płodu, przedwczesnego porodu i wad u dzieci, których matki przyjmowały flufenazynę<sup>(85)</sup>. Nie opisano wad w przypadku stosowania w ciąży tioksantenów (Fluanxol, Chlorprotixen, Zyklopentixol), pochodnych difenylbutylpiperidyny (Pimozyd, Fluspirylen) i perfenazyny (Trilafon). Ze stosowaniem klozapiny wiąże się ryzyko wystąpienia retinopatii. Chociaż w badaniach retrospektywnych nie potwierdzono teratogennego działania haloperidolu, opisano u dzieci matek leczonych ha-

than typical neuroleptics, which increase the secretion of prolactin. However, the risk of infection, higher in a woman in puerperium, should be taken into account, which may hamper the use of clozapine.

## POSTPARTUM PSYCHOSES

The risk of the occurrence of psychoses within a month after the childbirth (as compared to psychoses in non-pregnant women) is high. Kendell et al.<sup>(77)</sup> estimate the relative risk as 21.7. It has been established in most studies that postpartum psychosis occurs in 1/1000 of childbearing women<sup>(78)</sup>. In postpartum psychoses a characteristic symptom, apart from delusions and hallucinations, are affective disorders, mostly maniacal: raising and lability of mood, increased activity; besides, low mood with a sense of guilt and poverty of vocabulary may occur. According to Wisner et al.<sup>(79)</sup>, these psychoses usually contain considerable disorders of cognitive efficiency and homicidal thoughts, whereas the patients' behaviour is often characterized by maladjustment.

The occurrence of postpartum psychosis is a factor of risk of consecutive relapses both in consecutive childbirths and without them<sup>(80)</sup>. In one of the studies the relapses occurred in over half of the patients, whereas in 38% after the consecutive childbirth<sup>(81)</sup>.

The contents of postpartum psychosis focus around the subject of harming the child. Killing a child by its mother happens in 0.6-2.5 per 100 000 newborns<sup>(82)</sup>. Of the infanticides, Resnick<sup>(83)</sup> counted 24% of cases as resulting from psychosis and 56% – as the cases resulting from altruistic causes. Examining 89 women suspected of infanticide d'Orbán<sup>(84)</sup> found in 27% mental disorders, half of which were psychoses.

## EFFECTS OF NEUROLEPTICS ON THE FETUS AND NEWBORN

### MUTAGENIC EFFECTS

Chromosomal anomalies in cellular cultures, which arose under the impact of phenothiazines, were described. Missing are further studies which would allow for a more extensive evaluation of mutagenic effects of that group of drugs.

### TERATOGENIC EFFECTS

High doses of neuroleptics in rats and mice cause congenital malformations (the use of chlorpromazine resulted in retinopathy, ankylodactyly, disturbed development of distal parts of limbs, hernia, whereas haloperidol – fetuses' death, cleft palates, anencephaly, lack of eyeballs).

The use of phenothiazine neuroleptics during the 4<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> week of pregnancy increases by twofold the number of the fetus' malformations (microcephaly, dysmelia, heart defects and aplasia of abdomen muscles). This particularly refers to the use of aliphatic phenothiazines, including chlorpromazines and levomepromazine, which caused malforma-

loperidolem malfomacje kończyn, dysmelie, ektromelie i ektrofokomelie.

Podsumowanie wyników badań opublikowanych w latach 1972-1995 wskazuje, że stosowanie neuroleptyków wpływa szkodliwie na łożysko i zwiększa ryzyko obumarcia płodu<sup>(86)</sup>. Z metaanalizy opublikowanych badań wynika, 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 antycholinergicznym i uspokajających). Należy także podkreślić, że zebrane dane nie pozwalają na określenie różnic w działaniu teratogennym poszczególnych grup neuroleptyków.

### WPLYW NEUROLEPTYKÓW NA NOWORODKI

Noworodki narażone w okresie życia płodowego na neuroleptyki są mniejsze i mają niższą wagę. U noworodków, których matki przed porodem przyjmowały duże dawki neuroleptyków, występują przemijające, chociaż niekiedy utrzymujące się aż do 10. miesiąca życia, objawy niepożądane, takie jak zaburzenia ssania, objawy pozapiramidowe, apatia, a także żółtaczka zastoinowa, trombocytopenia i powstanie złogów melaniny, wygórowanie odruchów, niepokój, płaczliwość.

Spostrzeżenia te skłaniają do wniosku, że w ostatnich tygodniach ciąży należy stosować jak najmniejsze dawki neuroleptyków lub jeśli tylko to możliwe – odstawić leki na 2 tygodnie przed przewidywanym porodem.

Zasady dotyczące stosowania neuroleptyków w ciąży są następujące:

1. Unikać, jeśli jest to możliwe, stosowania leków pomiędzy 4. i 10. tygodniem ciąży.
2. Odstawić leki na 2 tygodnie przed przewidywanym porodem.
3. Silne neuroleptyki niepowodujące ortostatycznych spadków ciśnienia, tachykardii, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, sedacji są bezpieczniejsze od słabych neuroleptyków, które intensywniej wpływają na krążenie łożyskowe.
4. Należy unikać stosowania leków przeciwparkinsonowskich, które zwiększają ryzyko powstania wad płodu.
5. U przewlekłe psychotycznych pacjentek należy podać leki w ciągu 48 godzin po porodzie, aby uniknąć poporodowego zaostrzenia psychozy.

### ATYPOWE LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE

Bezpieczeństwo nowych leków przeciwpsychotycznych w ciąży nie jest znane. Nieliczne dane dotyczące powikłań ciąży i wad, które stwierdzano podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji przedstawia tabela 5. Risperidon stosowano u ok. 300 kobiet w ciąży, ale nie opublikowano danych o stanie dzieci. Opublikowano natomiast

tions even after very low doses and for a short time due to insomnia, vomiting or anxiety<sup>(85)</sup>. Some studies have not confirmed a high incidence of fetus's malformations or miscarriages in women using phenothiazines, other indicated a higher incidence of the fetus's death, premature labour and malformations in children whose mothers took fluphenazine<sup>(85)</sup>. No malformations were described in case of the use – in pregnancy – of thioxanthenes (Fluanxol, Chlorprolixen, Zuklopentixol), derivatives of diphenylbutylpiperidine (Pimozyd, Fluspirylen) and perfenazine (Trilafon). The use of clozapine is connected with the risk of retinopathy. Although in retrospective studies no teratogenic effects of haloperidol have been confirmed, children of mothers treated with haloperidol exhibited malformations of limbs, dysmelias, ectromelias, and ectrophocomelias.

Summing up of the results of studies published during 1972-1995 indicates that the use of neuroleptics adversely affects the placenta and increases the risk of the fetus's death<sup>(86)</sup>.

The meta-analysis of published studies indicates that a significantly higher risk of the fetus's pathology is associated on the one hand with the presence of psychosis and on the other hand – with the use of weak neuroleptics, aliphatic derivatives of phenothiazine ( $p=0.04$ ). The type of malformations which may occur more often due to the use of neuroleptics in analysed studies has not been identified, neither was additional treatment included, which could increase the risk of malformations (e.g. anticholinergic and sedative drugs). We should also emphasize that the collected data do not allow to determine the differences in teratogenic effects of individual groups of neuroleptics.

### EFFECTS OF NEUROLEPTICS ON NEWBORNS

Newborns exposed during their fetal life to neuroleptics are smaller and have lower body weight. Newborns whose mothers before the childbirth took high doses of neuroleptics exhibited transient, though sometimes persisting till the 10th month of life, adverse symptoms, such as: sucking disorders, extrapyramidal symptoms, apathy, as well as cholestatic jaundice, thrombocytopenia, and melanin stases, hyperreflexia, anxiety, weepiness. Such observations imply that in the last weeks of pregnancy the least possible doses of neuroleptics should be used or, if possible, the drugs should be withdrawn for 2 weeks before the expected labour.

The following rules apply to the use of neuroleptics in pregnancy:

1. To avoid, if possible, the use of drugs between the 4<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> week of pregnancy.
2. To withdraw the drugs 2 weeks before the expected labour.
3. Strong neuroleptics, which do not induce orthostatic drops of blood pressure, tachycardia, gastrointestinal disorders, sedation, are safer than weak neuroleptics, which affect more the placental circulation.
4. Antiparkinsonian drugs, which increase the risk of the fetus's malformation, should be avoided.



Lek Drug	Dane z piśmiennictwa Literature data
Olanzapina Olanzapine	12,5% spontanicznych poronień 2,1% przedwczesnych porodów 3,1% obumarć płodu 1% dużych wad 7,3% komplikacji okołoporodowych 12.5% of spontaneous abortions 2.1% of premature childbirths 3.1% of fetus'es death 1% of major malformations 7.3% of perinatal complications
Risperidon Risperidone	U szczurów obumarcia płodu, 1 przypadek agenezji ciała modzelowatego In rats - fetuses' deaths, 1 case of agenesis of the corpus callosum
Kwetiapina Quetiapine	U ludzi brak danych. U zwierząt opóźnienie kostnienia, niedowaga, obumarcia płodu Data missing in humans. In animals - delayed ossification, underweight, fetus'es death
Zyprazydon Ziprasidone	U ludzi brak danych. U zwierząt opóźnienie rozwoju, obumarcia płodu Data missing in humans. In animals - development retardation, fetus'es death
Klozapina Clozapine	Dwa przypadki cukrzycy i dystymii, ryzyko drgawek. Opisano wśród 61 dzieci wady u 5 i u 5 zaburzenia okołoporodowe. Brak danych o teratogennym działaniu leku. U 4 spośród 29 dzieci nieprawidłowości (drgawki, deformacja twarzy, złamanie, zwichnięcie, zespół Turnera, ślepota) Two cases of diabetes and dysthymia, risk of convulsions. Of 61 children, malformations were described in 5 and perinatal disorders in 5. No data about the drug's teratogenic effects. Anomalies in 4 of 29 children (convulsions, face deformation, fractures, dislocation, Turner syndrome, blindness)

Tabela 5. Wady wrodzone i powikłania ciąży związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych<sup>(101)</sup>  
Table 5. Congenital malformations and pregnancy complications associated with the use of antipsychotics<sup>(101)</sup>

raporty o 8 przypadkach malformacji<sup>(86)</sup> oraz opisy kilku prawidłowych ciąży u leczonych risperidone.

Olanzapina – opisano kilka prawidłowych ciąży. W bazie danych o bezpieczeństwie Zyprexy oceniono prospektywnie 144, a retrospektywnie 98 ciąży u kobiet leczonych olanzapiną. Odsetki spontanicznych poronień (8,3%), martwych płodów (2,1%), powikłań ciąży (9%), przedwczesnych porodów (4,2%) nie różniły się od przeciętnych<sup>(36)</sup>. Wyniki badań dotyczące kolejnych 60 ciężarnych<sup>(86)</sup> sugerują, że stosowanie olanzapiny nie zwiększa odsetka zaburzeń rozwojowych, natomiast zwiększa ryzyko niskiej masy urodzeniowej i zaburzeń okołoporodowych. U 5 z 13 opisanych noworodków wystąpiły objawy niepożądane, w tym zaburzenia rytmu serca, żółtaczka, senność, zaburzenia ssania, snu, wysypka, objawy pozapiramidowe żołądkowo-jelitowe, przejściowe opóźnienie rozwoju<sup>(36)</sup>.

Istotnym problemem podczas leczenia olanzapiną jest ryzyko zaburzeń metabolicznych. Cukrzyca w czasie ciąży zagraża znaczną śmiertelnością okołoporodową, przedwczesnym porodem, a u dziecka anomaliami wrodzonymi, jak również rozwojem cukrzycy w przyszłości<sup>(87)</sup>. Nietolerancja glukozy u ciężarnej jest związana z późnym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza sutka<sup>(88)</sup>. U otyłych kobiet ciężarnych istnieje większe prawdopodobieństwo niedoboru kwasu foliowego powodującego wady cewy nerwowej i niedobór masy ciała noworodka<sup>(89)</sup>.

### ELEKTROWSTRZĄSY

Elektrowstrząsy (EW) stosuje się u kobiet w ciąży od 60 lat. Są stosowane w sytuacji znacznego ryzyka (manie, depresje

5. Chronically ill patients should be given the drugs within 48 hours after the childbirth to avoid the postpartum aggravation of psychosis.

### ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

The safety of novel antipsychotics in pregnancy is unknown as yet. Scarce data on complications of pregnancy and malformations found during the use of atypical antipsychotics are presented in table 5.

Risperidone was used in approx. 300 women in pregnancy but no data have been published about the children's status. Reports have been published about 8 cases of malformations<sup>(86)</sup> and descriptions of normal pregnancies in mothers treated with risperidone.

Olanzapine – several normal pregnancies have been described. In the database about the safety of Zyprexy, 144 pregnancies have been evaluated prospectively and 98 retrospectively in olanzapine treated women. The percentages of spontaneous abortions (8.3%), dead fetuses (2.1%), pregnancy complications (9%), premature labours (4.2%) did not differ from average<sup>(36)</sup>. The results on further 60 pregnant women<sup>(86)</sup> suggest that olanzapine does not increase the percentage of developmental disorders, but increases the risk of the low weight at birth and perinatal disorders. In 5 of 13 described newborns some adverse symptoms occurred, including disturbed cardiac rhythm, jaundice, somnolence, sucking disorders, sleep disorders, skin eruptions, gastrointestinal extrapyramidal symptoms, transient development retardation<sup>(36)</sup>.

A significant problem during treatment with olanzapine is the risk of metabolic disorders. Diabetes during pregnancy

psychotyczne). Przegląd stosowania EW wskazuje na względne bezpieczeństwo tych zabiegów. Stosując EW, należy unikać atropiny, która może wywoływać u płodu arytmie, a także innych leków antycholinergicznymi (stosowanych niekiedy przed EW dla zmniejszenia wydzielania i bradykardii), które mogą zwiększać ryzyko refluku z powodu opóźnienia opróżniania żołądka u ciężarnych (ryzyko zachyłkowego zapalenia płuc).

Elektrowstrząsy mogą spowodować u dziecka arytmie, niedotlenienie, skurcz naczyń, a u matki przedwczesny poród, bóle brzucha, krwawienie z dróg rodnych<sup>(90)</sup>. Przegląd 300 przypadków stosowania EW wykazał powikłania zabiegów u 28 leczonych (9,3%), w tym poronienia (n=5), obumarcie płodu (n=3), wady wrodzone (n=5)<sup>(91)</sup>. Chociaż ilość wad nie przemawia za ich związkiem z leczeniem, należy unikać stosowania EW u ciężarnych w pierwszym trymestrze ciąży<sup>(92)</sup>.

### ZABURZENIA LĘKOWE

Ciąża nie ma istotnego wpływu na przebieg zaburzeń lękowych. Napad lęku może wywołać poronienie<sup>(93)</sup>. Niektóre doniesienia sugerują, że ciąża może precipitować lub nasilać zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.

Leczenie z wyboru stanowi terapia poznawczo-behawioralna. Lekami z wyboru są SSRI. Należy unikać stosowania benzodiazepin. Metaanaliza badań wskazuje, że stosowanie benzodiazepin w pierwszym trymestrze dwukrotnie zwiększa ryzyko powstania rozszczepu podniebienia<sup>(94)</sup>. U noworodków, których matki w ostatnim trymestrze brały benzodiazepiny, występuje zespół wiotkiego dziecka obejmujący zaburzenia regulacji temperatury ciała, bezdech, obniżenie napięcia mięśniowego, zaburzenia ssania, niższą ocenę w skali Apgar<sup>(22)</sup>, mogą występować także objawy abstynencyjne. Nieliczne badania sugerują, że benzodiazepiny zażywane przez matkę powodują opóźnienie rozwoju i motoryki dziecka.

Wykazano u szczurów, że stres u ciężarnych matek powoduje u potomka opóźnienie rozwoju wzrostu i reakcji, czego nie obserwowano, jeżeli samicom równocześnie ze stresem podano benzodiazepiny.

Jeżeli stosowanie benzodiazepin jest w czasie ciąży niezbędne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku, o krótkim okresie półtrwania (np. oksazepam) i odstawić lek przed porodem.

### STOSOWANIE LEKÓW PSYCHOTROPOWYCH W OKRESIE KARMIENTA PIERSIĄ

Ryzyko związane ze stosowaniem leków u kobiet karmiących piersią<sup>(56)</sup> przedstawiono w tabeli 6.

Podsumowanie danych z doniesień opublikowanych do 2005 roku wykazało, że w okresie karmienia dopuszczone jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych TLPD (z wyjątkiem doksepiny) i SSRI (z wyjątkiem fluoksetyny i citalopramu)<sup>(95)</sup>. O innych lekach jest za mało danych. Nie należy karmić piersią podczas leczenia litem<sup>(96)</sup>. Leki normotymiczne przeciwdrgawkowe (karbamazepina, pochodne kwasu walproinowe-

poses a threat of a considerable perinatal death, premature childbirth, whereas in the child – congenital anomalies and future diabetes<sup>(87)</sup>. Intolerance of glucose in pregnant women is associated with the late risk of cancer, especially of mammary gland<sup>(88)</sup>. Obese pregnant women are exposed to a higher probability of folic acid deficit causing the neural tube defects and the newborn's too low body weight<sup>(89)</sup>.

### ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT)

ECT has been used in pregnant women for 60 years. It is used under considerable risk situations (manias, psychotic depressions). A survey of the use of ECT indicates a relative safety of such procedures. Using ECT, atropine should be avoided, as it could induce the fetus's arrhythmia, besides other anticholinergic drugs (used sometimes before ECT to decrease the secretion of saliva and bradycardia), which may increase the risk of reflux due to delayed stomach emptying in pregnant women (risk of aspiration pneumonia).

ECT may cause in the child arrhythmia, hypoxia, vasospasm, whereas in the mother – premature childbirth, abdominal pain, bleeding from reproductive organs<sup>(90)</sup>. A survey of 300 cases of ECT revealed complications of procedures in 28 treated women (9.3%), including miscarriages (n=5), fetus's death (n=3), congenital malformations (n=5)<sup>(91)</sup>. Although the number of malformations does not imply their association with treatment, ECT should be avoided in pregnant women in the first trimester of pregnancy<sup>(92)</sup>.

### ANXIETY DISORDERS

Pregnancy does not significantly affect the course of anxiety disorders. A panic attack may induce miscarriage<sup>(93)</sup>. Some reports suggest that pregnancy may precipitate or enhance obsessive-compulsive disorders.

A treatment by choice is the cognitive-behavioural therapy. Drugs of choice are SSRI. Benzodiazepines should be avoided. Meta-analysis of studies indicates that the use of benzodiazepines in the first trimester increases twofold the risk of cleft palate<sup>(94)</sup>. The newborns whose mothers used benzodiazepines during the last trimester are affected by the infant's floppy syndrome comprising disturbed regulation of the body temperature, apnoea, decreased muscular tone, sucking disorders, lower evaluation in Apgar scale<sup>(22)</sup>, besides abstinence symptoms may occur. Scarce studies indicate that benzodiazepines used by the mother cause the child's retarded development and motor activity.

It has been indicated in rats that stress in pregnant mothers caused their offspring's retarded development, growth and reaction, which was not observed when the females together with stress were administered benzodiazepines. If benzodiazepines are indispensable in pregnancy, the least effective dose should be used, of a short half-life (e.g. oxazepam) and the drug should be withdrawn before the childbirth.

	Objawy <i>Symptoms</i>	Stężenie leku <i>Concentration of drug</i>	
		Surowica dziecka <i>Child's serum</i>	Mleko <i>Milk</i>
Lit <i>Lithium</i>	Letarg, hipotermia, hipotonia, zmiany załamka T w EKG <i>Lethargy, hypothermia, hypotonia, changes in T wave in ECG</i>	5-200%	5-200%
Karbamazepina <i>Carbamazepine</i>	Przypadek zaburzeń ssania <i>A case of sucking disorders</i>	6-65%	7-95%
Kwas walproinowy <i>Valproic acid</i>	Trombocytopenia, anemia <i>Thrombocytopenia, anaemia</i>	1-10%	1-10%
Lamotrygina <i>Lamotrigine</i>	Nie opisano <i>No description</i>	23-33%	0,6
Risperidon <i>Risperidone</i>	Nie opisano <i>No description</i>	b.d.	0,1
Olanzapina <i>Olanzapine</i>	Cukrzyca <i>Diabetes</i>	b.d.	b.d.
Kwetiapina <i>Quetiapine</i>	Nie opisano <i>No description</i>	b.d.	0,1-0,84

Tabela 6. Leki psychotropowe a karmienie piersią  
Table 6. Psychotropic drugs vs. breastfeeding

go) są względnie bezpieczne<sup>(97,98)</sup>. Danych o bezpieczeństwie lamotryginy jest za mało.

Mało mamy też danych o bezpieczeństwie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, chociaż stwierdzono niskie stężenie risperidonu i kwetiapiny w mleku.

### PODSUMOWANIE

Podjęcie decyzji o prowadzeniu lub zaniechaniu farmakoterapii u kobiety ciężarnej zawsze musi być poprzedzone rzetelną oceną jej ryzyka, uwzględniającą rodzaj i dotychczasowy przebieg zaburzeń psychicznych, potencjalną korzyść i zagrożenia związane z leczeniem, analizę opcji terapii i konsekwencji nieleczenia. Wybór leku musi uwzględnić dotychczasową skuteczność, indywidualną tolerancję, dane o działaniu leku na rozwój płodu, ryzyku działania toksycznego i wystąpienia objawów abstynencyjnych u noworodka.

Dotychczasowa wiedza wskazuje, że spośród dostępnych leków do najbezpieczniejszych pod względem działania teratogennego należą:

- wśród leków przeciwdepresyjnych:
    - TLPD – dezipramina i nortryptylina,
    - SSRI – sertralina, fluoksetyna;
  - wśród normotymicznych – lit;
  - wśród neuroleptyków – piperazynowe pochodne fenotiazyny.
- W zaburzeniach nawracających, wymagających farmakoterapii optymalne jest zaplanowanie ciąży, odstawienie leków przed poczęciem, podjęcie farmakoterapii w drugiej połowie ciąży. Należy, jeśli jest to możliwe, unikać farmakoterapii w pierwszym tryestrze ciąży i maksymalnie zredukować dawkę leku w ostatnich dwóch tygodniach przed porodem. Stosowanie leków psychotropowych u kobiet ciężarnych wymaga szczególnego nadzoru i monitorowania. Zawsze należy

### THE USE OF PSYCHOTROPIC DRUGS DURING BREASTFEEDING

The risk associated with the use of drugs in breastfeeding women<sup>(96)</sup> is presented in table 6.

Summing up the data from reports published before 2005 indicated that during breastfeeding the use of antidepressants TCA (except for doxepine) and SSRI (except for fluoxetine and citalopram) is admitted<sup>(95)</sup>. The data on other drugs are scarce only. No breastfeeding is allowed during the treatment with lithium<sup>(96)</sup>. Mood stabilizing anticonvulsants (carbamazepine, derivatives of valproic acid) are relatively safe<sup>(97,98)</sup>. There are too little data about the safety of lamotrigine. Similarly, the data on the safety of atypical antipsychotics are too scarce, although low concentration of risperidone and quetiapine in milk was found.

### CONCLUSIONS

Taking a decision about the use or giving up pharmacotherapy in pregnant women must be always preceded by a reliable evaluation of its risk, including the type and hitherto course of mental disorders, potential advantages and hazards connected with treatment, analysis of options of therapy and consequences of non-treatment. The choice of drug must consider the hitherto efficacy, individual tolerance, data on the drug's effects on the fetus's development, risk of toxic effects and occurrence of the newborn's abstinence symptoms. The existing knowledge indicates that among available drugs the safest in respect of teratogenic effects are:

- within antidepressants:
  - TCA – desipramine and nortryptyline,
  - SSRI – sertraline, fluoxetine;

stosować najniższe skuteczne, dzielone na kilka porcji w ciągu doby, dawki leków. Należy unikać politerapii.

W przypadku nieplanowanej ciąży nie należy popadać w panikę. Jeżeli wiadomo o ciąży przed 17. dniem, należy zrobić przerwę w leczeniu. Po 60. dniu ciąży nie ma konieczności nagłego przerywania leczenia. Należy zalecić kwas foliowy, zredukować dawkę, jeśli jest to możliwe, przynajmniej w okresach znacznego ryzyka. Należy odstawić wszystkie dodatkowe leki. Litu, stabilizatorów nastroju i SSRI nie należy odstawiać nagle, tylko poprzez stopniowe obniżanie dawki. Należy rozważyć konsekwencje kontynuacji, jak również zaprzestania leczenia.

#### PIŚMIENICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

- Mathews T.J., Menacker F., MacDorman M.F.: Infant mortality statistics from the 2001 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat. Rep.* 2003; 52: 1-28.
- Altshuler L.L., Cohen L., Szuba M.P. i wsp.: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 592-606.
- Pearson K.H., Nonacs R., Cohen L.S.: Practical guidelines for the treatment of psychiatric disorders during pregnancy. W: Pearson K.H., Sonawalla S.B., Rosenbaum J.F. (red.): *Women's Health and Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: 115-126.
- Bonari L., Koren G., Einarson T.R. i wsp.: Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making. *Arch. Womens Ment. Health* 2005; 8: 214-220.
- Weissman M.M., Wickramaratne P., Nomura Y. i wsp.: Offspring of depressed parents: 20 years later. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 1001-1008.
- Chung T.K., Lau T.K., Yip A.S. i wsp.: Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom. Med.* 2001; 63: 830-834.
- Kurki T., Hiilesmaa V., Raitasalo R. i wsp.: Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 487-490.
- Bosquet M., Egeland B.: Associations among maternal depressive symptomatology, state of mind and parent and child behaviors: implications for attachment-based interventions. *Attach. Hum. Dev.* 2001; 3: 173-199.
- GSK. On line database [cytowany 29 października 2006 r.]. Adres: <http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/studylist.asp>.
- Bellantuono C., Migliarese G., Imperadore G.: Pharmacologic therapy of depression during pregnancy. *Recenti Prog. Med.* 2006; 97: 94-107.
- Seyfried L.S., Marcus S.M.: Postpartum mood disorders. *Int. Rev. Psychiatry* 2003; 15: 231-242.
- Cox J.L., Connor Y., Kendell R.E.: Prospective study of the psychiatric disorders of childbirth. *Br. J. Psychiatry* 1982; 140: 111-117.
- O'Hara M.W., Swain A.M.: Rates and risk of postpartum depression – a meta-analysis. *Int. Rev. Psychiatry* 1996; 8: 37-54.
- Bauer J., Jarre A., Klingmüller D., Elger C.E.: Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 163-167.
- Hendrick V., Altshuler L., Strouse T., Grosser S.: Postpartum and nonpostpartum depression: differences in presentation and response to pharmacologic treatment. *Depress. Anxiety* 2000; 11: 66-72.
- Dalton K.: Progesterone prophylaxis used successfully in postnatal depression. *Practitioner* 1985; 229: 507-508.
- Sichel D.A., Cohen L.S., Robertson L.M. i wsp.: Prophylactic estrogen in recurrent postpartum affective disorder. *Biol. Psychiatry* 1995; 38: 814-818.
- Wisner K.L., Wheeler S.B.: Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp. Community Psychiatry* 1994; 45: 1191-1196.
- Yonkers K.A., Wisner K.L., Stowe Z. i wsp.: Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 608-620.
- Simon G.E., Cunningham M.L., Davis R.L.: Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 2055-2061.
- Cowe L., Lloyd D.J., Dawling S.: Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1982; 284: 1837-1838.
- Cohen L.S., Rosenbaum J.F.: Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59 (supl. 2): 18-28.
- Moses-Kolko E.L., Bogen D., Perel J. i wsp.: Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA* 2005; 293: 2372-2383. Komentarz w: *JAMA* 2005; 294: 2299-2300; odpowiedź autorów: 2300-2301; *JAMA* 2005; 294: 2300; odpowiedź autorów: 2300-2301.
- Nordeng H., Spigset O.: Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. *Drug Saf.* 2005; 28: 565-581.
- Sanz E.J., De-las-Cuevas C., Kiuru A. i wsp.: Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482-487.

26. Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M.: Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod. Toxicol.* 2006; 22: 571-575.
27. Bellantuono C., Migliarese G., Gentile S.: Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review. *Hum. Psychopharmacol.* 2007; 22: 121-128.
28. Diav-Citrin O., Shechtman S., Weinbaum D. i wsp.: Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study (abstract). *Reprod. Toxicol.* 2005; 20: 459.
29. Källén B.A., Otterblad Olausson P.: Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod. Toxicol.* 2003; 17: 255-261.
30. Wogelius P., Nørgaard M., Gislum M. i wsp.: Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2006; 17: 701-704.
31. Alwan S., Reefhuis J., Rasmussen S. i wsp.: Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and risk for birth defects (abstract). *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2005; 73: 291.
32. Anbu A.T., Theodore A.: Fluoxetine withdrawal syndrome in the newborn. *Indian Pediatr.* 2006; 43: 66-69.
33. Levinson-Castiel R., Merlob P., Linder N. i wsp.: Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006; 160: 173-176. Komentarz w: *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006; 160: 855-856; odpowiedź autorów: 856.
34. Heinonen O.P., Slone D., Shapiro S.: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy.* Publishing Sciences Group, Littleton, MA 1977.
35. Grover S., Avasthi A., Sharma Y.: Psychotropics in pregnancy: weighing the risks. *Indian J. Med. Res.* 2006; 123: 497-512.
36. Gentile S.: Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 207-220.
37. Freeman M.P., Smith K.W., Freeman S.A. i wsp.: The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 284-287.
38. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am. J. Psychiatry* 2002; 159 (4 supl.): 1-50.
39. Altshuler L., Kiriakos L., Calcagno J. i wsp.: The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 612-616.
40. Viguera A.C., Nonacs R., Cohen L.S. i wsp.: Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 179-184.
41. Viguera A.C., Whitfield T., Baldessarini R.J. i wsp.: Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164: 1817-1824.
42. Nulman I., Rovet J., Stewart D.E. i wsp.: Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 258-262.
43. Waters C.H., Belai Y., Gott P.S. i wsp.: Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch. Neurol.* 1994; 51: 250-253.
44. Dean J.C.S., Hailey H., Moore S.J. i wsp.: Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J. Med. Genet.* 2002; 39: 251-259.
45. Morrow J., Russell A., Guthrie E. i wsp.: Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 193-198.
46. Artama M., Auvinen A., Raudaskoski T. i wsp.: Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64: 1874-1878.
47. Rosa F.W.: Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 674-677.
48. Jones K.L., Lacro R.V., Johnson K.A., Adams J.: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1661-1666.
49. Ornoy A., Cohen E.: Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch. Dis. Child.* 1996; 75: 517-520.
50. Kaneko S., Battino D., Andermann E. i wsp.: Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999; 33: 145-158.
51. Scolnik D., Nulman I., Rovet J. i wsp.: Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994; 271: 767-770.
52. Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hiilesmaa V. i wsp.: Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62: 28-32.
53. Morrow J.L., Craig J.J.: Anti-epileptic drugs in pregnancy: current safety and other issues. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003; 4: 445-456.
54. Sabers A., Dam M., A-Rogvi-Hansen B. i wsp.: Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 109: 9-13.
55. Wyszynski D.F., Nambisan M., Surve T. i wsp.: Antiepileptic Drug Pregnancy Registry: Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 961-965.
56. Kennedy D., Koren G.: Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. *J. Psychiatry Neurosci.* 1998; 23: 223-228.
57. Kuller J.A., Katz V.L., McMahon M.J. i wsp.: Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 789-794.
58. Vajda F.J.E., Eadie M.J.: Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 137-143.
59. Isojärvi J.I., Laatikainen T.J., Pakarinen A.J. i wsp.: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1383-1388.
60. Polson D.W.: Polycystic ovary syndrome and epilepsy – a gynaecological perspective. *Seizure* 2003; 12: 397-402.
61. Cunnington M., Tennis P.; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee: Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955-960.
62. Vajda F.J., O'Brien T.J., Hitchcock A. i wsp.: Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J. Clin. Neurosci.* 2004; 11: 854-858.
63. Tomson T., Perucca E., Battino D.: Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45: 1171-1175.
64. Tennis P., Eldridge R.R.; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee: Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43: 1161-1167.

65. de Haan G.J., Edelbroek P., Segers J. i wsp.: Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63: 571-573.
66. Samrén E.B., van Duijn C.M., Christiaens G.C.M.L. i wsp.: Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 739-746.
67. Markar H.R., Mander A.J.: Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *Br. J. Psychiatry* 1989; 155: 496-500.
68. Cohen L.S.: Treatment of bipolar illness during pregnancy. APA, 2004.
69. Viguera A.C., Cohen L.S.: The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharmacol. Bull.* 1998; 34: 339-346.
70. Pinelli J.M., Symington A.J., Cunningham K.A., Paes B.A.: Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187: 245-249.
71. Schou M.: What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr. Scand.* 1976; 54: 193-197.
72. Kozma C.: Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: another clinical report and a review of the literature. *Am. J. Med. Genet. A* 2005; 132: 441-444.
73. Newport D.J., Viguera A.C., Beach A.J. i wsp.: Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 2162-2170.
74. Stewart D.E., Klompenhouwer J.L., Kendell R.E., van Hulst A.M.: Prophylactic lithium in puerperal psychosis. The experience of three centres. *Br. J. Psychiatry* 1991; 158: 393-397.
75. Nilsson E., Lichtenstein P., Cnattingius S. i wsp.: Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr. Res.* 2002; 58: 221-229.
76. Wisner K.L., Perel J.M.: Psychopharmacologic agents and electroconvulsive therapy during pregnancy and the puerperium. W: Cohen R.L. (red.): *Psychiatric Consultation in Childbirth Settings: Parent and Child Oriented Approaches*. Plenum, New York 1988: 165-206.
77. Kendell R.E., Chalmers J.C., Platz C.: Epidemiology of puerperal psychoses. *Br. J. Psychiatry* 1987; 150: 662-673.
78. Kumar R.: Postnatal mental illness: a transcultural perspective. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 1994; 29: 250-264.
79. Wisner K.L., Peindl K., Hanusa B.H.: Symptomatology of affective and psychotic illnesses related to childbearing. *J. Affect. Disord.* 1994; 30: 77-87.
80. Rhode A., Marneros A.: Postpartum psychoses: onset and long-term course. *Psychopathology* 1993; 26: 203-209.
81. Davidson J., Robertson E.: A follow-up study of postpartum illness, 1946-1978. *Acta Psychiatr. Scand.* 1985; 71: 451-457.
82. Stanton J., Simpson A.: Filicide: a review. *Int. J. Law Psychiatry* 2002; 25: 1-14.
83. Resnick P.J.: Child murder by parents: a psychiatric review of filicide. *Am. J. Psychiatry* 1969; 126: 325-334.
84. d'Orbán P.T.: Women who kill their children. *Br. J. Psychiatry* 1979; 134: 560-571.
85. Brougher J.C.: Use of an anti-emetic agent in nausea and vomiting associated with pregnancy. *Western Medicine* 1960; 1: 9.
86. McKenna K., Koren G., Tetelbaum M. i wsp.: Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 444-449.
87. Patton S.W., Misri S., Corral M.R. i wsp.: Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can. J. Psychiatry* 2002; 47: 959-965.
88. Dawson S.I.: Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer* 2004; 100: 149-155.
89. Koren G., Cohn T., Chitayat D. i wsp.: Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 136-137.
90. Sherer D.M., D'Amico M.L., Warshal D.P. i wsp.: Recurrent mild abruptio placentae occurring immediately after repeated electroconvulsive therapy in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165: 652-653.
91. Miller L.J.: Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp. Community Psychiatry* 1994; 45: 444-450.
92. Echevarría Moreno M., Martín Muñoz J., Sánchez Valderabanos J., Vázquez Gutiérrez T.: Electroconvulsive therapy in the first trimester of pregnancy. *J. ECT* 1998; 14: 251-254.
93. Cohen L.S., Rosenbaum J.F., Heller V.L.: Panic attack-associated placental abruption: a case report. *J. Clin. Psychiatry* 1989; 50: 266-267.
94. Dolovich L.R., Addis A., Vaillancourt J.M. i wsp.: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317: 839-843.
95. Eberhard-Gran M., Eskild A., Opjordsmoen S.: Treating mood disorders during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.* 2005; 28: 695-706.
96. Llewellyn A., Stowe Z.N., Strader J.R. Jr: The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59 (supl. 6): 57-64.
97. Chaudron L.H., Jefferson J.W.: Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 79-90.
98. Froescher W., Eichelbaum M., Niesen M. i wsp.: Carbamazepine levels in breast milk. *Ther. Drug Monit.* 1984; 6: 266-271.
99. Bazire S.: *Psychotropic Drug Directory 2005: The Professionals' Pocket Handbook and Aide Memoire*. Fivepin, Salisbury 2005.
100. Pennell P.B.: Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61 (supl. 2): S35-S42.
101. Ernst C.L., Goldberg J.F.: The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63 (supl. 4): 42-55.