

# Specifičnosti primjene psihofarmaka u trudnica

---

Tarade, Tena

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:215736>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Tena Tarade

**SPECIFIČNOSTI PRIMJENE PSIHOFARMAKA  
U TRUDNICA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Tena Tarade

**SPECIFIČNOSTI PRIMJENE PSIHOFARMAKA  
U TRUDNICA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Miroslav Herceg, prim. dr. med. specijalist psihijatar, subspecijalist  
biologijske i forenzičke psihijatrije

Specijalistički rad obranjen je dana 3. srpnja 2020. na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu  
u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

2. doc. dr. sc. Miroslav Herceg

3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 61 list.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Miroslava Hercega, prim. dr. med. spec. psihijatra, subspec. biologijske i forenzičke psihijatrije.

Zahvala:

*Veliko hvala doc. dr. sc. Miroslavu Hercegu na cijenjenom mentorstvu, susretljivosti, jasnim uputama i velikoj pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji i Nedeljku na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i razumijevanju koje su mi pružili tijekom izrade ovog rada.*

*Zahvaljujem Gradskoj ljekarni Zagreb koja mi je omogućila školovanje na poslijediplomskom specijalističkom studiju Klinička farmacija i pruženoj prilici na daljnjem stručnom usavršavanju.*

*Zahvaljujem mojim dragim kolegama iz Centralne ljekarne, a posebno voditeljici Danijeli Kondži, na velikoj podršci koju su mi pružili tijekom studiranja i pisanja ovog rada.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je pregledno prikazati glavne specifičnosti primjene psihofarmaka u trudnica.

**Ispitanici i metode:** U tu svrhu pretražena je znanstvena i stručna literatura, relevantni psihijatrijski dijagnostički priručnici i trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori.

**Rezultati:** Identificirane su i na jednom mjestu pregledno prikazane glavne specifičnosti primjene četiri glavne skupine psihofarmaka – antipsihotika, anksiolitika/hipnotika i sedativa, antidepresiva i stabilizatora raspoloženja u trudnica.

**Zaključak:** Liječenje psihofarmacima u trudnoći je moguće, a katkad i nužno, međutim potrebno je uvijek uzeti u obzir sigurnost i učinkovitost terapije te potencijalne rizike za majku i dijete. Konačna odluka o primjeni određenog psihofarmaka u trudnoći mora biti donesena na temelju detaljne analize dostupnih podataka te u suradnji s trudnicom i njezinom obitelji, uvijek poštujući pravo trudnice na donošenje odluka o vlastitom liječenju. Valja imati na umu kako je neliječena psihička bolest neovisan čimbenik rizika za nepovoljan ishod trudnoće. Ljekarnici predstavljaju sponu između lijeka, liječnika i pacijenta te mogu pomoći identificirati terapijske probleme, pratiti suradljivost i adherenciju ili prepoznati eventualno pogoršanje bolesti te na vrijeme uputiti pacijenticu liječniku specijalistu psihijatru. Prisutna je potreba za većim sudjelovanjem ljekarnika u skrbi za ovu osjetljivu populaciju čime bi se mogli postići bolji ishodi liječenja.

## SUMMARY

**The goal of this research:** The goal of this thesis is to present the main aspects of the use of psychopharmaceuticals in pregnant women.

**Research methods:** A variety of scientific and professional literature, relevant psychiatric diagnosis manuals, publications by the professional associations and institutions, the Agency for Medicinal Products and Medical Devices database, as well as some other available sources were examined.

**Results:** The main specificities of the use of four main groups of psychopharmaceuticals – antipsychotics, anxiolytics/hypnotics and sedatives, antidepressants and mood stabilizers in pregnant women were identified and presented in one place.

**Conclusion:** Treatment with psychopharmaceuticals during pregnancy is possible, and sometimes necessary, but however, the safety and efficacy of therapy and the potential risks to mother and child should always be considered. The final decision on the use of a particular psychopharmaceutical in pregnancy must be made on the basis of a thorough analysis of the information available and in cooperation with the pregnant woman and her family, always respecting the pregnant woman's right to make decisions about her own treatment. Untreated psychiatric illness is an independent risk factor for an adverse pregnancy outcome. Pharmacists are the link between the drug, doctor, and patient, and can help identify therapeutic problems, monitor compliance and adherence, or identify possible exacerbations of the disease, and refer the patient to a psychiatrist on time. There is a need for greater involvement of pharmacists in the care for this vulnerable population, thereby achieving better treatment outcomes.

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	I
<b>SUMMARY</b> .....	II
<b>SADRŽAJ</b> .....	III
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	1
1.1. PSIHOFARMACI .....	1
1.1.1. PODJELA PSIHOFARMAKA .....	2
1.2. PSIHOLEPTICI.....	3
1.2.1. ANTIPSIHOTICI.....	3
1.2.2. ANKSIOLITICI, SEDATIVI I HIPNOTICI .....	5
1.3. PSIHOANALEPTICI .....	8
1.3.1. ANTIDEPRESIVI.....	8
1.4. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA.....	9
1.5. TRUDNOĆA .....	10
1.5.1. MAJČINA REAKCIJA NA TRUDNOĆU .....	10
1.6. LIJEKOVI U TRUDNOĆI.....	11
1.6.1. FARMAKOKINETIKA U TRUDNOĆI .....	12
1.6.2. UČINAK LIJEKOVA NA FETUS .....	13
1.6.3. TERATOGENOST LIJEKA.....	13
1.6.4. FDA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA U TRUDNOĆI .....	14
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	17
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI</b> .....	18
3.1. UPOTREBA PSIHOFARMAKA PRIJE, ZA VRIJEME I NAKON TRUDNOĆE.....	18
3.2. RIZIK OD NELIJEČENIH MENTALNIH OBOLJENJA U TRUDNOĆI.....	19
3.3. RIZICI VEZANI ZA SHIZOFRENIJU I OSTALE PSIHOTIČNE POREMEĆAJE .....	20
3.4. RIZICI POVEZANI S DEPRESIJOM .....	21
3.5. RIZICI POVEZANI S BIPOLARNIM POREMEĆAJEM.....	22
<b>4. RASPRAVA</b> .....	24
4.1. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE PSIHOFARMAKA U TRUDNICA .....	24
4.2. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA U TRUDNICA .....	26
4.2.1. ANTIPSIHOTICI PRVE GENERACIJE U TRUDNOĆI.....	30
4.2.2. ANTIPSIHOTICI DRUGE GENERACIJE U TRUDNOĆI .....	30



4.3.	SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANKSIOLITIKA, SEDATIVA I HIPNOTIKA U TRUDNICA.....	31
4.4.	SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANTIDEPRESIVA U TRUDNICA .....	33
4.4.1.	SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA (SSRI) U TRUDNOĆI .....	35
4.5.	SPECIFIČNOSTI PRIMJENE STABILIZATORA RASPOLOŽENJA U TRUDNICA.....	36
5.	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	42
6.	<b>LITERATURA</b> .....	44
7.	<b>POPIS KRATICA</b> .....	60
8.	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

# **1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA**

Upotreba lijekova tijekom trudnoće ponekad je neizbježna, pogotovo ukoliko trudnica boluje od neke kronične bolesti, poput psihičkih bolesti. Istraživanja nalaze pojavu psihičkih smetnji u 15 do 20% trudnica, od kojih 86% nije liječeno zbog straha od potencijalnog teratogenog učinka psihofarmaka [1]. Premda je farmakoterapija danas vrlo često prvi izbor u liječenju psihičkih bolesti, zbog nedostatka randomiziranih kontroliranih kliničkih studija koje se iz etičkih razloga ne mogu provoditi u trudnoći, prilikom odabira lijeka u trudnoći treba uzeti u obzir niz čimbenika. Važno je procijeniti učinkovitost i sigurnost lijeka, rizik od uzimanja lijeka kao i rizik od neliječene psihičke bolesti za majku i za fetus, odnosno novorođenče [2]. Trudnoća nema zaštitni učinak prema psihičkim poremećajima [3]. Tijekom trudnoće psihičke se smetnje mogu javiti prvi puta, može doći do ponovne epizode postojeće bolesti ili do pogoršanja otprije poznate psihičke bolesti. Procjenjuje se da 90% žena uzima tri do četiri lijeka u nekom periodu trudnoće [4]. Period trudnoće tijekom kojega dolazi do uzimanja lijeka može odrediti težinu ili vjerojatnost bilo koje fetalne nuspojave. Lijekovi mogu djelovati štetno na plod u bilo kojem razdoblju trudnoće [2].

## **1.1. PSIHOFARMACI**

Definicija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1976. godine kaže da su psihofarmaci lijekovi koji djeluju na psihičke funkcije, ponašanje i doživljavanje bolesnika. Recentna definicija, koja se može pronaći u Medicinskom leksikonu Leksikografskog zavoda Miroslav Krleža, kaže da su psihofarmaci ili psihotropni lijekovi kemijske tvari koje u određenoj dozi, tijekom kraćeg ili dužeg uzimanja, na poseban način djeluju na duševni život, na pojedine ili sveukupne elemente psihičkog ponašanja (psihotropno djelovanje). Naziv psihofarmakon

upotrijebljen je davno (Lorichius, 1548), ali je ušao u medicinsko nazivlje tek 1952. otkrićem prvih tzv. modernih psihofarmaka – klorpromazina i sličnih spojeva [5].

### **1.1.1. PODJELA PSIHOFARMAKA**

Psihofarmaci ili psihotropni lijekovi koriste se u tzv. biološkoj terapiji liječenja psihičkih poremećaja. Može ih se podijeliti na više različitih načina. Najpoznatija podjela je ona izrađena 2004. godine od strane SZO pod nazivom Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova (ATK sustav). Prema ATK sustavu svi lijekovi razvrstani su u 14 skupina prema anatomske cjelini na kojoj se očituje glavni učinak lijeka, a dalje u 4 niže razine i to redom prema glavnoj terapijskoj skupini, prema terapijskoj podskupini, prema kemijsko-terapijskoj podskupini i na posljetku prema INN-u (internacionalni nezaštićeni naziv), odnosno prema generičkom nazivu lijeka.

Psihofarmaci spadaju u skupinu N, odnosno lijekove s učinkom na živčani sustav. Nadalje, lijekove iz skupine N prema glavnoj terapijskoj skupini dijelimo na sedam skupina i to redom na anestetike, analgetike, antiepileptike, antiparkinsonike, psiholeptike, psihoanaleptike te ostale [6]. U ovom radu neće biti govora o anesticima, analgeticima i antiparkinsonicima. Također, neće biti govora o antiepilepticima već o upotrebi istih kao stabilizatora raspoloženja.

Psiholeptike dalje dijelimo na antipsihotike, anksiolitike te hipnotike i sedative. Psihoanaleptici su podijeljeni na antidepresive, psihostimulanse, lijekove za ADHD i nootropike te na lijekove protiv demencije [6].

Koliko god je navedena podjela prema ATK sustavu suvremena i često se koristi u praksi, u svojoj osnovi ona je zapravo netočna ukoliko imamo na umu da se danas veliki broj

psihofarmaka upotrebljava u više terapijskih indikacija dok su indikacije navedene unutar ATK sustava one za koje je taj lijek prvobitno pokazao djelotvornost.

Kako je tema ovog rada specifičnosti primjene psihofarmaka u trudnica, obzirom na učestalost psihičkih poremećaja i potrebu za upotrebom istih, u ovom radu će biti obrađene sljedeće skupine psihofarmaka: antipsihotici, anksiolitici/hipnotici i sedativi (s naglaskom na benzodiazepine), antidepresivi te stabilizatori raspoloženja.

## **1.2. PSIHOLEPTICI**

Psiholeptici su lijekovi koji smanjuju psihički tonus, tj. reduciraju psihičku aktivnost.

### **1.2.1. ANTIPSIHOTICI**

Antipsihotici su skupina lijekova koji djeluju na simptome kao što su agitacija, agresivnost, halucinacije, sumanovitost, psihomotorno uzbuđenje kao i aplanirani afekt, apatija, abulija i socijalno povlačenje različite etiologije. Oni liječe znakove i simptome bolesti, a ne bolest odnosno pojedinu dijagnostičku kategoriju poremećaja [7]. Danas je u kliničkoj upotrebi više od 20 različitih antipsihotika, ali osim određenih iznimaka, razlike među njima su malene [8]. Najpoznatija podjela antipsihotika je ona prema kojoj se dijele na generacije [9]. Prva generacija uključuje antipsihotike poznate kao tipične, tradicionalne, klasične ili konvencionalne. Ovoj generaciji pripadaju svi antipsihotici otkriveni prije klopazina. Glavna karakteristika prve generacije antipsihotika je snažan učinak na pozitivne simptome bolesti (koji uključuju sumanute ideje, smetnje i poremećaje mišljenja, halucinacije te neobično ponašanje) blokiranjem dopaminskih D2 receptora te veći rizik za razvoj ekstrapiramidalnih

nuspojava (akatzija, distonija, parkinsonizam, tardivna diskinezija) i hiperprolaktinemije [7]. Uglavnom je prihvaćeno mišljenje da je antipsihotički učinak antipsihotika prve generacije posljedica njihova blokiranja D2 receptora u limbičkom sustavu, dok redukcija aktivnosti u striatumu izaziva ekstrapiramidalne nuspojave, uključujući i najizraženiju i potencijalno ireverzibilnu, tardivnu diskineziju. Blokada dopaminskih receptora u hipotalamičko-pituitarnoj osi dovodi do hiperprolaktinemije [8]. U drugu generaciju ubrajamo klozapin i sulpirid koje karakterizira snažan učinak na pozitivne simptome bolesti uz nižu incidenciju ekstrapiramidalnih nuspojava, zbog čega su i dobili naziv atipični. Klozapin je snažan i učinkovit antipsihotik koji se primjenjuje samo u refraktornim oblicima bolesti. Zbog mogućnosti pojave agranulocitoze uzrokovane primjenom klozapina obvezno je trajno praćenje krvne slike pacijenta [7]. U treću generaciju ubrajamo antipsihotike otkrivene nakon klozapina. Njima se pripisuje manji rizik od ekstrapiramidalnih nuspojava, ali i izražen antikolinergički učinak, sedacija, hipotenzija, povećanje tjelesne mase, vrtoglavica, posturalna hipotenzija, hiperprolaktinemija te produljenje QT-intervalu. Svi oni, s većim ili manjim potencijalom, blokiraju dopaminske D2 receptore, a većina i serotoninske receptore. Zbog toga su učinkoviti u regulaciji i pozitivnih i negativnih simptoma bolesti (koji uključuju gubitak sposobnosti osjećajnog doživljavanja i izražavanja, gubitak inicijative, volje i energije, gubitak sposobnosti uživanja i zanimanja za dotadašnje aktivnosti, poteškoće s koncentracijom), a neki od njih imaju i povoljan učinak na kognitivno poboljšanje i dodatan antidepresivni učinak [7,9].

Glavne indikacije za primjenu antipsihotika su shizofrenija, shizofreniformni poremećaji, shizoafektivni poremećaj, kratka reaktivna psihoza, paranoidni poremećaj, afektivni poremećaj sa psihotičnim simptomima, organske psihoze i delirantna stanja [7].

Svi antipsihotici, s izuzetkom promazina, dosad su se pokazali jednako učinkovitim u liječenju pozitivnih psihotičkih simptoma. Jedina dosad potvrđena razlika među antipsihoticima je profil nuspojava, koji često može biti značajan čimbenik u odluci o izboru antipsihotika [7].

U prvoj psihotičkoj epizodi kao prva linija izbora može se primijeniti bilo koji tipični ili atipični antipsihotik s izuzetkom klopapina, koji je druga linija liječenja. Odabrani antipsihotik mora se primjenjivati u terapijskoj dozi od 6 do 8 tjedana da bi se ocijenio terapijski odgovor. Iznimka je klopapin s preporučenim duljim razdobljem primjene za adekvatan terapijski odgovor u trajanju od 3 do 6 mjeseci. Atipični antipsihotici imaju prednost u prvoj epizodi bolesti jer izazivaju manje nuspojave pa tako bitno utječu na povećanje suradljivosti u liječenju. Kad u kliničkoj slici dominiraju negativni simptomi također se preporučuju atipični antipsihotici [7].

Premda je navedena podjela antipsihotika na tri generacije ispravnija, u većini studija i radova objavljenih iz ovog područja oni se dijele na tipične ili prvu generaciju antipsihotika (u koje ubrajamo sve antipsihotike otkrivene prije klopapina), odnosno na atipične ili drugu generaciju te će tako biti prikazano i u nastavku ovog rada.

### **1.2.2. ANKSIOLITICI, SEDATIVI I HIPNOTICI**

Anksiolitici (trankvilizatori, ataraktici) su relativno noviji psihofarmaci koji ublažavaju, odnosno uklanjaju, tjeskobu i emocionalnu napetost, a da pri tome ne izazivaju jači umor.

Danas najpopularniji i najčešće propisivani anksiolitici su benzodiazepini [7]. Oni djeluju selektivno na tip A receptora za gama-aminomaslačnu kiselinu ( $GABA_A$ -receptore), koji posreduju u brzom inhibitornoj sinaptičkoj transmisiji u cijelom središnjem živčanom sustavu.

GABA spada u glavne inhibitorne neurotransmitore u SŽS-u, nalazi se u 30 - 40% svih sinapsa, a djelovanje ostvaruje putem triju specifičnih receptora:  $GABA_A$ ,  $GABA_B$  i  $GABA_C$ . Benzodiazepini potenciraju učinak GABA-e tako da povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala koje obavlja GABA. Oni se specifično vežu za regulatorno vezno mjesto na receptoru, koje se razlikuje od veznog mjesta za GABA-u, i djeluju alosterički tako da povećavaju afinitet

GABA-e za receptor. To dovodi do porasta učestalosti otvaranja kanala uz određenu koncentraciju GABA-e, no nema promjene provodljivosti niti promjene prosječnog vremena otvorenosti. Najvažniji farmakološki učinci benzodiazepina su redukcija anksioznosti i agresivnosti, sedacija i indukcija sna, redukcija mišićnog tonusa i koordinacije, antikonvulzivni učinak i anterogradna amnezija. Benzodiazepini se dobro apsorbiraju nakon peroralne primjene i najveću koncentraciju u plazmi postižu za jedan sat. Sporije se apsorbiraju npr. oksazepam i lorazepam. Benzodiazepini se čvrsto vežu za proteine plazme i vrlo su liposolubilni, pa se mnogi od njih postupno akumuliraju u masnom tkivu. Obično se primjenjuju peroralno, a moguća je i intravenska primjena. Nakon intramuskularne primjene apsorpcija je sporija. Svi benzodiazepini u tijelu metaboliziraju se i konačno izlučuju iz organizma urinom kao glukuronski konjugati [10].

Općenito se dobro podnose, imaju relativno malo nuspojava i učinkoviti su u liječenju anksioznih i njima srodnih poremećaja. Nadalje, učinkoviti su hipnotici te se stoga koriste u terapiji poremećaja spavanja. Osim toga koriste se kao intravenski anestetici, antikonvulzivi i miorelaksansi. Usprkos širokoj primjeni primarna indikacija ostaju anksiozni poremećaji (opći anksiozni poremećaj i panični poremećaj), a benefit mogu imati i oboljeli od opsesivno-kompulzivnog poremećaja, socijalne fobije i posttraumatskog stresnog poremećaja [7].

Razlikuju se po trajanju učinka pa se dijele na kratko-, srednje -i dugodjelujuće spojeve. Upravo te farmakokinetičke osobine pojedinih benzodiazepina (brzina apsorpcije, metabolizam, brzina eliminacije) određuju i indikaciju za primjenu. Razlikujemo visokopotentne benzodiazepine koji djeluju u vrlo niskim dozama, i niskopotentne. Niskopotentni benzodiazepini (npr. oksazepam) učinkoviti su u stanjima trajne anksioznosti, a visokopotentni (npr. alprazolam, klonazepam, lorazepam) u stanjima epizodične anksioznosti. U terapiji općeg anksioznog poremećaja s uspjehom se danas koriste brojni različiti benzodiazepini, a studije koje su ih uspoređivale u ovoj indikaciji pokazale su da su jednako učinkoviti [7,10,11].

Benzodiazepini su najpropisivaniji, a vjerojatno i najbolji hipnotici. Izbor hipnotika iz ove skupine ovisi o tipu nesanice, a u odabiru je od presudnog značenja poluživot lijeka, tj. trajanje hipnotičkog učinka. Tako ćemo kod bolesnika koji teško usnivaju koristiti benzodiazepin s brzim početkom djelovanja i kratkim učinkom (trazolam, midazolam), kod teškoća prosnivanja hipnotik srednje dugog djelovanja (oksazepam, temazepam, lorazepam), a kod preuranjenog buđenja hipnotik koji djeluje 7-8 sati (flurazepam). Međutim, generalno benzodiazepine treba propisivati samo kad je indicirano, u što nižoj dozi i kraćem vremenu, po mogućnosti povremeno, a ne trajno. U literaturi se ne preporučuje primjena benzodiazepina dulje od 4 mjeseca, odnosno čak ne dulje od 2 do 4 tjedna. Najvažnije nuspojave benzodiazepina su pospanost, konfuznost, amnezija i poremećaj koordinacije, što znatno utječe na manualne vještine kao što je vožnja automobila. Benzodiazepini pojačavaju učinak drugih depresora SŽS-a jače od običnog zbrajanja učinka, uključujući i alkohol. Uz upotrebu svih benzodiazepina vežemo fenomen tolerancije i ovisnosti. Tolerancija označava pojavu potrebe za postupnim povećanjem doze kako bi se postigao isti učinak, a vjerojatno je posljedica promjena na razini receptora. Osnovni nedostatak benzodiazepina je izazivanje ovisnosti. Prestanak višetjednog ili višemjesečnog uzimanja benzodiazepina izaziva u zdravih ljudi i pacijenata sindrom sustezanja. On je karakteriziran nesanicom, anksioznošću, gubitkom apetita, gubitkom tjelesne mase, tremorom, znojenjem, tinitusom, poremećajem percepcije. Navedeni simptomi mogu se lako zamijeniti sa simptomima osnovne bolesti zbog kojih su benzodiazepini i propisani te može doći do daljnjeg propisivanja istih lijekova [7,10,11].

Zolpidem je parcijalni nebenzodiazepinski agonist benzodiazepinskih receptora te je lijek prvog izbora u liječenju nesanice. To je sedativni hipnotik s brzim početkom djelovanja, skraćuje fazu usnivanja, povećava ukupno spavanje i ne uzrokuje dnevnu sedaciju. Ima kratko vrijeme djelovanja i nije indiciran za dugotrajnu uporabu [7].



### **1.3. PSIHOANALEPTICI**

Psihoanaleptici su psihofarmaci koji podižu osnovno raspoloženje, potiču aktivnost i stimuliraju budnost.

#### **1.3.1. ANTIDEPRESIVI**

Antidepresivi ublažavaju depresivno raspoloženje, ali i osjećaj psihomotorne kočenosti, straha i anksioznosti depresivnih bolesnika. Glavna indikacija za primjenu antidepresiva je veliki depresivni poremećaj, ali i sva druga depresivna stanja različite etiologije (depresivna psihoza, atipična depresija, depresivna faza bipolarnog poremećaja, povratna depresija, sezonska depresija, organski uvjetovana depresija, neurotska depresija ili reaktivna depresija). Koriste se i za liječenje anksioznih poremećaja (panični poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, fobični poremećaj), poremećaja spavanja i budnosti, poremećaja prehrane (anoreksija nervoza i bulimija), alkoholizma i poremećaja kontrole impulsa [7].

Prema mehanizmu djelovanja antidepresivi se razvrstavaju u sljedeće skupine: triciklički antidepresivi (TCA), koji su neselektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA) koji također djeluju i na druge receptorske sustave (antihistaminski i antimuskarinski učinak, blokatori natrijevih kanala, blokatori adrenergičkih  $\alpha_1$  receptora), inhibitori mitohondrijskog enzima monoaminoooksidaze (MAOI), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI), noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi (NASSA), modulatori unosa serotonina, agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT<sub>2C</sub>

receptora te multimodalni antidepresivi (inhibitori ponovne pohrane serotonina i antagonističko/agonistički učinak na neke serotoninske receptore) [5,7,12,13].

Djelovanje antidepresiva nastupa s latencijom od tri do šest tjedana. Izbor antidepresiva trebao bi se temeljiti na individualnom pristupu svakom bolesniku uključujući druge bolesti i poremećaje, aktualnu terapiju, rizik od samoubojstva te prijašnji odgovor na antidepresivnu terapiju. Antidepresivi su lijekovi koji imaju brojne i različite nuspojave te prilikom odabira terapije o tome treba voditi računa. SSRI i antidepresivi s dualnim djelovanjem (serotoninergičko-noradrenergičkim, noradrenergičko-dopaminergičkim) smatraju se antidepresivima prvog izbora u liječenju blagih i umjereno teških nepsihotičnih depresivnih epizoda kao i brojnih anksioznih poremećaja. U bolesnika s atipičnom slikom depresije prednost imaju MAOI [7].

#### **1.4. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA**

Najčešće korišteni stabilizatori raspoloženja u suvremenoj psihijatriji su litij, valproat i karbamazepin. Međutim, počeli su se koristiti i drugi antiepileptici poput lamotrigina, gabapentina i topiramata. Stabilizatori raspoloženja su indicirani, zajedno s antipsihoticima, za terapiju manije. Indicirani su u dugotrajnoj terapiji održavanja i profilaksi depresije i manije u bipolarnih bolesnika. Stabilizatori raspoloženja se također koriste za liječenje impulzivnog ponašanja u osoba koje ne pate od bipolarnog poremećaja. Mehanizam djelovanja stabilizatora raspoloženja u bipolarnom poremećaju nije dovoljno jasan. Nuspojave kod terapije litijem su nažalost brojne te se npr. mogu javiti mučnina, žeđ i poliurija, hipotiroidizam, tremor, egzacerbacija akni, porast tjelesne težine, blaži problemi s memorijom i mentalna konfuzija. Litij je lijek uske terapijske širine te lako može doći do otrovanja, pogotovo kod bolesnika s

oslabljenom bubrežnom funkcijom. Od nuspojava valproata mogu se javiti sedacija, blagi tremor, blaga ataksija, gastrointestinalni problemi te trombocitopenija [7,12,13,14].

## **1.5. TRUDNOĆA**

Trudnoća nastaje usađivanjem oplodene jajne stanice u endometriju maternice. Gestacijski period u ljudi traje 38 tjedana i obično se dijeli u prvi, drugi i treći trimestar, od kojih svaki traje tri kalendarska mjeseca. Stadiji razvoja su preembrionalni, embrionalni i fetalni. Preembrionalni stadij odnosi se na konsolidaciju oplodjenog jajašca i traje 17 dana nakon koncepcije. Veliki organski sustavi nastaju tijekom stadija embrionalnog razvoja, od 18. do 56. dana, a potom se daljnje sazrijevanje, rast i razvoj nastavljaju tijekom stadija fetalnog razvoja (8. do 38. tjedan) [15].

### **1.5.1. MAJČINA REAKCIJA NA TRUDNOĆU**

Kako je trudnoća posebno stanje u životu žene tako u tom periodu dolazi do brojnih promjena fizioloških funkcija koje su specifične za trudnoću. Promjene u fiziologiji žene počinju u ranoj trudnoći, a najizraženije su u trećem trimestru. Povećanje spolnih organa jedna je od najočitijih majčinih reakcija na fetus i na velike količine hormona koje se luče tijekom trudnoće. Maternica se poveća s približno 50 g na 1100 g, a dojke se povećaju otprilike dvostruko. Istodobno se poveća i rodnica, a ulaz u nju se proširi. Različiti hormoni mogu uzrokovati i znatne promjene u izgledu žene te može doći do razvoja edema, akni te muških ili akromegaličnih obilježja. Prosječno se u trudnoći tjelesna masa žene poveća oko 12 kilograma, a najveći dio tog prirasta nastaje u posljednja dva tromjesečja. Od toga na masu fetusa otpada oko 3,5 kg, a na amnijsku tekućinu, posteljicu i fetalne ovojnice približno 2 kg. Masa se maternice poveća otprilike za 1

kg, a dojki također za 1 kg. Preostali dio povećanja tjelesne mase čine višak tekućine u krvi i u izvanstaničnoj tekućini (oko 3 kg) te zalihe masti (oko 1,5 kg). Zbog pojačanog lučenja mnogih hormona (tiroksin, hormoni kore nadbubrežnih žlijezda i spolni hormoni) bazalni se metabolizam trudnice u drugoj polovici trudnoće poveća oko 15%. Također, zbog dodatnog tereta koji nosi, za mišićnu aktivnost troše se veće količine energije nego normalno. U zadnjem mjesecu trudnoće kroz posteljicu svake minute protječe oko 625 ml majčine krvi. Zbog tog protoka, te zbog općeg povećanja majčina metabolizma, majčin srčani minutni volumen poveća se potkraj 27. tjedna trudnoće na vrijednost koja je 30 do 40 % veća od normalne. Zatim, zbog razloga koji nisu posve razjašnjeni, srčani minutni volumen gotovo se normalizira tijekom posljednjih osam tjedana trudnoće. Uoči samog porođaja volumen majčine krvi otprilike je 30% veći od normalnih vrijednosti. Uzrok povećanja volumena barem se djelomično može pripisati aldosteronu i estrogenima, koji se u trudnoći luče u velikim količinama, kao i pojačanom bubrežnom zadržavanju tekućine. Koštana srž također postaje sve aktivnija i stvara sve više eritrocita, što prati povećanje volumena tekućine. Stvaranje mokraće obično je u trudnice blago povećano zbog većeg unosa tekućine i većeg opterećenja ekskrecijskim proizvodima. Resorpcijski kapacitet bubrežnih kanalića za natrij, klorid i vodu povećan je čak 50%, što je posljedica povećanog stvaranja steroidnih hormona u posteljici i u kori nadbubrežnih žlijezda. Također, minutna glomerularna filtracija se u trudnoći poveća 50%, pa je sklonost izlučivanju vode i elektrolita mokraćom povećana. Dolazi do odgođenog gastičkog pražnjenja i smanjenog gastrointestinalnog motiliteta. Jetreni enzimi su pojačano reaktivni [16].

## **1.6. LIJEKOVI U TRUDNOĆI**

Unatoč općeprihvaćenom mišljenju kako je potrebno izbjegavati primjenu lijekova u trudnoći, istraživanja su pokazala da 80 - 99% trudnica uzima lijekove, uz njihov prosječan broj od 4 do

7 [2]. Imajući na umu te brojke izuzetno je važno znanje o sigurnosti primjene lijekova tijekom trudnoće, kako za sve liječnike propisivače tako i za same trudnice i njihove obitelji, odnosno i za ljekarnike čiji savjet često traže. Budući da provođenje kontroliranih randomiziranih kliničkih studija u trudnoći iz etičkih razloga nije moguće postoji puno nepoznanica vezano za primjenu lijekova u trudnoći i nemoguće je dati definitivnu procjenu rizika. Prilikom donošenja odluke nužno je procijeniti potrebu za primjenom lijeka, izabrati najsigurniji lijek, odnosno onaj koji je do sada često propisivan i pokazao se neškodljivim u trudnoći. Period trudnoće tijekom kojega dolazi do uzimanja lijeka može odrediti težinu ili vjerojatnost bilo koje fetalne nuspojave. Lijekovi mogu djelovati štetno na plod u bilo kojem razdoblju trudnoće [2]. Smatra se da se izlaganje lijekovima tijekom preembrionalnog stadija odigrava po principu učinka “sve ili ništa”. Izlaganje će dovesti ili do smrti ili do potpunog oporavka i normalnog razvoja [2,15]. Naime, kada se lijekovi koriste tijekom prva dva tjedna nakon začeća, malo je vjerojatno da će im embrio u razvoju biti izložen jer se uteroplacentarna cirkulacija nije još do kraja formirala. Dismorfogeneza je u tom periodu malo vjerojatna ako vrijeme polueliminacije lijeka nije dovoljno da omogući produžavanje ekspozicije i u embrionalni stadij. Tijekom embrionalne faze razvoja zbiva se glavna organogeneza te izlaganje lijekovima tijekom ovog perioda može dovesti do težih porođajnih defekata. Kada god je moguće, potrebno je izbjegavati uzimanje lijekova u prvom trimestru, budući da je to period u kojem se aktivno formiraju i razvijaju organi u fetusu. Ukoliko je potrebno primijeniti lijek, tijekom bilo kojeg stadija trudnoće, potrebno je davati najnižu efikasnu dozu lijeka [15].

### **1.6.1. FARMAKOKINETIKA U TRUDNOĆI**

Fiziološke promjene u trudnici koje uključuju odgođeno gastričko pražnjenje, smanjenje gastrointestinalnog motiliteta, povećan volumen distribucije (radi povećanja volumena plazme

za 50 % kao i povećanja tjelesne masnoće), smanjen kapacitet vezanja lijeka zbog smanjene razine albumina u plazmi, povećan jetreni metabolizam radi indukcije hepatalnih enzima te povećan bubrežni klirens (raste protok krvi kroz bubrege i glomerularna filtracija) utječu na farmakokinetiku lijeka. Promjena farmakokinetičkog profila određenog lijeka u trudnoći ovisi o promjenama metaboličkog puta putem kojeg se isti metabolizira. Sve navedeno u većini slučajeva dovodi do snižene koncentracije lijeka u plazmi tijekom trudnoće. Zbog toga je potrebna prilagodba doze pri čemu se uvijek treba rukovoditi pravilom da se primjeni najmanja učinkovita doza [15].

### **1.6.2. UČINAK LIJEKOVA NA FETUS**

Slobodna frakcija gotovo svakog lijeka prelazi placentu i ulazi u fetalnu cirkulaciju u mjerljivim količinama [17]. Svi psihotropni lijekovi prolaze placentalnu barijeru [18]. Fetalna cirkulacija ima manje proteina u usporedbi s majčinom te je zbog toga veći udio slobodne frakcije lijeka. Krvno-moždana barijera fetusa nekompletna je i živčani je sustav nezreo te je kao takav osjetljiviji na učinke lijeka. Jetreni enzimi fetusa relativno su neaktivni, što povećava mogućnost toksičnog učinka. Ujedno je i izlučivanje lijeka relativno produljeno [15].

### **1.6.3. TERATOGENOST LIJEKA**

Teratogenost je svojstvo lijeka odgovorno za karakteristične malformacije fetusa. Teratogeni lijek remeti normalan rast i razvoj fetusa te izaziva velike porođajne defekte. Teratogeni učinak istodobno je ovisan o vremenu izlaganja lijeku i dozi. Mehanizam teratogenog učinka nije jasan i vjerojatno je pod brojnim utjecajima. Lijek može imati direktan utjecaj na procese diferencijacije u fetalnom tkivu, a može imati indirektne učinke, odnosno utjecati na prolaz

kisika i hranjivih tvari. Smatra se da je teratogeni učinak ograničen i da traje od 31. do 81. dana nakon posljednje menstruacije. Vrsta malformacije ovisna je o organu koji se najintenzivnije razvija upravo u vrijeme primjene teratogena. Tipične manifestacije teratogeneze su smrt fetusa, zastoj u rastu, nepravilan razvoj organa (malformacije srca, tvrdog nepca, bubrega, uha i središnjeg živčanog sustava) te razvoj karcinoma kasnije u životu. Značajan teratogeni potencijal imaju nikotin, opojne droge i alkohol. Otprilike 2% sve živorođene djece ima kongenitalne anomalije, a procijenjeno je da je otprilike 5% od njih (0,1% sve živorođene djece) uzrokovano lijekovima [15].

#### **1.6.4. FDA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA U TRUDNOĆI**

Najpoznatija klasifikacija lijekova u trudnoći je ona američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) koja je u upotrebi od 1979. godine. Prema njoj su lijekovi podijeljeni u pet kategorija rizika (A,B,C,D,X) s obzirom na mogućnost teratogeneze utemeljenoj na animalnim studijama i kontroliranim studijama u žena (Tablica 1) [2].

**Tablica 1.** Kategorizacija lijekova američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) prema riziku u trudnoći [2].

<b>KATEGORIJA RIZIKA</b>	
<b>A</b>	Kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus.
<b>B</b>	Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena.
<b>C</b>	Studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena, lijek primijeniti samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.
<b>D</b>	Postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u za život opasnim situacijama, teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija).
<b>X</b>	Studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; kontraindicirani u trudnoći ili žena generativne dobi.

U 2015. godini FDA je zamijenila navedenu kategorizaciju novim sustavom kategorizacije tijekom trudnoće i dojenja (Pregnancy and Lactation Labeling Rule, PLLR) koji pruža informacije o lijeku u tri kategorije: trudnoća, dojenje te muški i ženski reproduksijski potencijal. PLLR uvodi novi način sažetog prikaza svih dostupnih podataka o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju, odnosno o njihovom utjecaju na plodnost oba spola, te je obvezujući za sve receptne lijekove i biološke lijekove registrirane od 30.6.2015. nadalje, kako bi podatci bili korisniji i bolesnicima i zdravstvenim djelatnicima. Lijekovi odobreni prije 30.6.2001. ne podliježu novoj PLLR kategorizaciji, kao ni bezreceptni lijekovi, dok su oni odobreni od 30.6.2001. do 30.6.2015. imali rok od tri do pet godina da implementiraju novu kategorizaciju u svoju dokumentaciju. Prethodna klasifikacija koja je primjenjivala oznaku kategorizacije rizika slovom kritizirana je jer je često dovodila do zabune i lošeg informiranja o stvarnom značenju kategorije i pretpostavljenom riziku od lijeka u trudnoći. Novi sustav kategorizacije omogućava kvalitetnije savjetovanje pacijentica, a trudnicama, koje trebaju terapiju lijekovima,



informirano donošenje odluka. Premda novi sustav kategorizacije donosi poboljšanje, još uvijek u većini slučajeva ne daje definitivan odgovor „da“ ili „ne“. Klinička interpretacija je još uvijek potrebna za svaki pojedini slučaj [19].

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog rada je pregledno prikazati glavne specifičnosti primjene psihofarmaka u trudnica, utjecaj psihotropnih lijekova na ishod trudnoće i na fetus, odnosno dijete, kao i utjecaj neliječene psihičke bolesti na ishod trudnoće.

### **3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

Za potrebe izrade ovog rada pretražena je relevantna znanstvena i stručna literatura, baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) te Europske agencije za lijekove (EMA), trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (PubMed, ScienceDirect, Cochrane, Hrčak) uključivale su sljedeće pojmove: antidepressants, antipsychotics, anxiolytics, bipolar disorders, birth defects, child development, conception, depression, drug use, fertility, hypnotics, lithium, mood stabilisers, neonatal problems, postpartum, pregnancy, pregnancy outcome, psychiatric illness, psychotropics, schizophrenia, teratogenicity.

Pregledom dostupne literature identificirane su specifičnosti primjene antipsihotika, antidepressiva, anksiolitika/hipnotika i sedativa (s naglaskom na benzodiazepine) te stabilizatora raspoloženja u trudnica te saznanja i rezultati prikazani u obliku preglednog rada.

#### **3.1. UPOTREBA PSIHOFARMAKA PRIJE, ZA VRIJEME I NAKON TRUDNOĆE**

Procjenjuje se da oko 10% žena reproduktivne dobi boluje od mentalnih bolesti te stoga može biti izloženo psihofarmacima prije perioda same trudnoće [20]. Međutim, nejasno je kakav relativan rizik za majčine zdravstvene ishode, odnosno djetetove, nosi nastavak terapije prema odluci o prekidu terapije [21]. Neliječena mentalna bolest kod trudnica može povećati rizik od relapsa, loše opstretičke njege i komplikacija u trudnoći [22]. No, istraživanja pokazuju da zbog bojazni od percipiranog rizika koji nosi nastavak terapije psihofarmacima može doći do

neadherencije, odnosno do prekida terapije [21,23]. Općenito govoreći o terapiji kroničnih bolesti, u istraživanjima se pokazalo da je čak do 60% žena za vrijeme trudnoće slabo adherentno [21,23]. Rezultati velike kanadske retrospektivne kohortne studije pokazuju trend porasta propisivanja psihofarmaka u periodu od 2001. do 2013. godine, međutim pokazalo se da se upotreba tih lijekova značajno smanji za vrijeme trudnoće. Najčešće su propisivani anksiolitici, sedativi i hipnotici te antidepresivi. Psihofarmaci su najviše propisivani u periodu od 3 do 12 mjeseci prije trudnoće, a najmanje u drugom i trećem trimestru trudnoće. Također se pokazalo da žene koje su bile adherentne prema terapiji prije trudnoće češće nastavljaju s istom u trudnoći [24]. To je u skladu s trenutnim smjernicama da se pacijentica ostavi na postojećoj terapiji ukoliko za to postoji potreba te je ona stabilno na istoj, naravno ukoliko benefit nastavka terapije nadilazi rizik od prekida iste [25,26]. Taj podatak nam ujedno potencijalno govori kako su pacijentice koje boluju od ozbiljnijih mentalnih oboljenja, kao i one koje su bolje kontrolirane, sklonije nastavku njihove terapije u trudnoći.

### **3.2. RIZIK OD NELIJEČENIH MENTALNIH OBOLJENJA U TRUDNOĆI**

Trudnoća nema zaštitni učinak prema psihičkim poremećajima. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije prevalencija psihičkih poremećaja u trudnoći viša je u razvijenim zemljama [27]. Studije rađene u Švedskoj i SAD-u opisuju da je 14 - 28% trudnoća zahvaćeno psihijatrijskim poremećajima [28,29]. Oni se u trudnoći mogu javiti prvi puta, a može doći do ponovne epizode ili pogoršanja od prije poznate bolesti. Ako žena donese odluku o prekidi terapije prije ili vrlo brzo nakon začeća, postoji povećani rizik od relapsa. U nekim studijama su pronađene vrlo visoke stope relapsa depresije (70%) nakon prekida uzimanja antidepresiva [30,31]. U drugim studijama, koje su uključivale žene s blažim oblikom depresije, pokazalo se da nema razlike u riziku za veliku depresivnu epizodu između žena koje su prekinule uzimati

antidepresiv i onih koje su nastavile [32]. Neliječena psihička bolest u trudnoći može imati štetne posljedice za majku zbog zanemarivanja brige za samu sebe, nebrige o vlastitom zdravlju, zlouporabe psihoaktivnih tvari, alkohola, cigareta, samoozljeđivanja i izostanka traženja prenatalne skrbi. Osim toga, može imati štetne posljedice i za dijete - od zanemarivanja do infanticida.

### **3.3. RIZICI VEZANI ZA SHIZOFRENIJU I OSTALE PSIHOTIČNE POREMEĆAJE**

Shizofrenija je ozbiljna psihijatrijska bolest koja pogađa oko 0,6 - 1,0% populacije [33]. Bolest najčešće nastupa već u ranoj odrasloj dobi i zahtjeva intenzivno i dugotrajno liječenje [34]. Trudnoća nema zaštitni učinak prema akutnim i kroničnim psihozama te postoji povećani rizik od relapsa akutne psihoze u postnatalnom periodu [35]. Tijekom prve godine nakon porođaja povišen je rizik za postnatalnu psihotičnu epizodu [35]. U usporedbi s općom populacijom, žene oboljele od shizofrenije imaju veću vjerojatnost za nepovoljne opstretičke i neonatalne ishode. Shizofrenija majke povezana je s većim rizikom od preeklampsije, venske tromboembolije, prijevremenog porođaja, smanjene rodne težine i veličine za gestacijsku dob djece shizofrenih majki. Također, žene sa shizofrenijom zahtijevaju više bolničkih resursa poput instrumentalnog porođaja i zaprimanja na odjel intenzivne njege [36]. Shizofrenija može biti povezana i s najtežim ishodima poput smrti fetusa, novorođenčeta ili djeteta, kao i s intelektualnim poremećajima. Žene s akutnom epizodom shizofrenije tijekom trudnoće imaju najveći rizik. Neliječena shizofrenija smatra se neovisnim rizičnim čimbenikom za kongenitalne malformacije. Razlozi za navedene rizike su mnogobrojni i uključuju samu bolest u podlozi, životni stil (pušenje, konzumacija alkohola i droga, slaba prehrana), komorbiditete (šećernu

bolest, pretilost, hipertenziju), socijalne prilike (siromaštvo, obiteljsko nasilje) te slabu antenatalnu skrb [37].

### **3.4. RIZICI POVEZANI S DEPRESIJOM**

Depresija spada u afektivne psihijatrijske poremećaje i prezentira se kao nisko, loše raspoloženje. Vrlo često dolazi do gubitka interesa ili zadovoljstva u inače normalnim okolnostima. Prevladava pesimistično razmišljanje, a znaju se javiti i suicidalne ideje. U izuzetnim slučajevima može biti prisutna i deluzija. Od bioloških obilježja često je prisutan gubitak težine i apetita te poremećaji spavanja. Od somatskih simptoma često su prisutni gastroenterološki te nespecificirane boli. Studije iz Amerike i Europe pronašle su životnu prevalenciju depresije od 16 do 17%. Žene su dvostruko sklonije razvoju depresije nego muškarci. Iako se depresija može javiti u bilo kojoj dobi, smatra se da je prosječna dob početka depresije u kasnijim 20-im godinama [38].

Trudnoća može povisiti rizik od depresivne epizode. Depresija u trudnoći pogađa do 13% žena [39]. Neliječena depresija kao neovisan čimbenik može imati negativne posljedice za trudnoću i rođenje djeteta [40]. Većina studija koje su uspoređivale djecu neliječenih depresivnih majki s djecom nedepresivnih majki pronašla je vezu između depresije i smanjenog fetalnog rasta te smanjene rodne težine [41,42,43]. Neliječena depresija u trudnoći povezuje se sa slabom brigom za samu sebe, povećanim rizikom za postporodajnu depresiju, rizikom od narušenog odnosa majke i djeteta te kašnjenja u razvoju djeteta. Depresija u trudnoći povezuje se s povećanim rizikom od prijevremenog porođaja i niskom rodnom težinom. Studije pokazuju da je rizik veći što je teža depresija [44]. Pronađena je veza između majčine antenatalne depresije i neurološkog razvoja djeteta te psihopatoloških posljedica vidljivih u djetinjstvu i adolescenciji [45]. Neurorazvojni ishodi za koje je nađen povećan rizik među djecom depresivnih i

anksioznih majki uključuju emocionalne probleme, simptome ADHD-a, poremećaje ponašanja, lošu kognitivnu funkciju te shizofreniju [46]. Postoje izvještaji i o povezanosti autizma kod djece depresivnih majki s majčinom depresijom, međutim dokazi nisu konzistentni [46].

### **3.5. RIZICI POVEZANI S BIPOLARNIM POREMEĆAJEM**

Bipolarni poremećaji, uključujući bipolarni poremećaj tip I, bipolarni poremećaj tip II i bipolarni poremećaj koji nije drugačije specificiran, su ozbiljne, kronične psihijatrijske bolesti koje su karakterizirane naizmjeničnim epizodama manije ili hipomanije i velike depresije, odnosno mješavinom maničnih i depresivnih karakteristika [47]. Oni predstavljaju spektar bolesti karakteriziranih čestim relapsima, recidivima simptoma te trajnom rezidualnom simptomatologijom [48]. Godišnja incidencija bipolarnih poremećaja kreće se u rasponu od tri do deset slučajeva na 100 000 stanovnika [49] , s procijenjenom prevalencijom od 2,8 - 6,5% [50].

Iako bipolarni poremećaj ne može biti izliječen, može se držati pod kontrolom ispravnom farmakoterapijom koja uključuje stabilizatore raspoloženja, određene antipsihotike i kombinacije navedenoga [51]. Obzirom na česte relapse, pogotovo nakon prekida farmakoterapije, obično je potrebna dugotrajna terapija stabilizatorima raspoloženja [52]. Bipolarni poremećaj se najčešće javlja u dobi između 12. i 30. godine života, dakle u reproduktivnoj dobi [53].

Trudnoća ne štiti od relapsa bipolarnog poremećaja. U otprilike 25 - 30% trudnica s bipolarnim poremećajem javlja se epizoda manije ili depresije za vrijeme trudnoće [54,55]. Rezultati prospektivne kohortne studije na trudnicama s dijagnozom bipolarnog poremećaja, koje su prethodno bile stabilno, pokazali su da je grupa trudnica koje su prekinule terapiju imala

dvostruko veći rizik od relapsa, četiri puta kraće vrijeme do relapsa i bile su četiri do pet puta više vremena u trudnoći bolesne od onih koje su ostale na terapiji [56]. U drugom istraživanju trudnice s bipolarnim poremećajem, koje tijekom trudnoće nisu uzimale lijekove, imale su značajno veći rizik od postpartalnog relapsa od onih koje su uzimale lijek kao profilaksu [57]. Bipolarni poremećaj, liječen ili neliječen, povezuje se s višim rizikom od prijevremenog porođaja, porođaja carskim rezom ili poduzimanja nekih instrumentalnih intervencija tijekom porođaja. Neliječeni bipolarni poremećaj smatra se neovisnim rizičnim čimbenikom za kongenitalne malformacije. Populacijska kohortna studija iz Švedske istraživala je učinak neliječnog bipolarnog poremećaja majke na ishode kod djeteta. No, budući da su trudnice s bipolarnim poremećajem češće pušačice, pretile te ovisne o drogama i/ili alkoholu, u usporedbi s trudnicama koje nisu oboljele od bipolarnog poremećaja, rezultati studije ne moraju jednoznačno prikazivati utjecaj samog bipolarnog poremećaja na ishode kod djeteta. Rezultati su pokazali kako su obje skupine, liječene i neliječene trudnice s bipolarnim poremećajem, imale veći rizik za preuranjeni porođaj i porođaj carskim rezom dok su neliječene trudnice imale veći rizik rađanja djece s malim opsegom glave i neonatalnom hipoglikemijom, u usporedbi s kontrolnom skupinom trudnica bez psihijatrijskih oboljenja u anamnezi [58]. Prethodno istraživanje pokazalo je i da djeca majki s bipolarnim poremećajem imaju veću stopu neurokognitivnih oštećenja i psihijatrijskih poremećaja. Australsko istraživanje pokazalo je da trudnice s bipolarnim poremećajem u usporedbi s kontrolnom skupinom trudnica bez psihijatrijskih oboljenja imaju veći rizik od abnormalnosti posteljice, krvarenja u kasnoj trudnoći i toksičnosti povezane s konzumacijom alkohola, duhana i droga [59]. Studija iz Tajvana pokazala je značajnu povezanost male rodne težine, prijevremenog porođaja i smanjene veličine za gestacijsku dob s dijagnozom bipolarnog poremećaja, u usporedbi s kontrolnom skupinom bez psihijatrijskih poremećaja [60].



## **4. RASPRAVA**

### **4.1. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE PSIHOFARMAKA U TRUDNICA**

Premda je farmakoterapija danas vrlo često prvi izbor u liječenju psihičkih bolesti, zbog nedostatka randomiziranih kontroliranih kliničkih studija koje se iz etičkih razloga ne mogu provoditi u trudnoći, prilikom odabira lijeka u trudnoći treba uzeti u obzir niz čimbenika. Važno je procijeniti učinkovitost i sigurnost lijeka, rizik od uzimanja lijeka kao i rizik od neliječene psihičke bolesti za majku i za fetus, odnosno novorođenče [2]. Objavljena literatura o farmakoterapiji u trudnoći većinom su opservacijske studije i prikazi slučajeva. Prilikom interpretacije rezultata studija koje se bave problematikom iz ovog područja valja imati na umu kako postoji veća vjerojatnost da će biti prijavljena malformacija koja se dogodila nakon izlaganja nekom lijeku, nego normalan ishod trudnoće nakon izlaganja lijeku. Također, pojačano traženje malformacija može dovesti do većeg broja pronađenih malformacija jer se prijavljuju i one manje malformacije koje zapravo nemaju kliničku značajnost. U obzir treba uzeti i ozbiljnost same psihičke bolesti u podlozi kao i činjenicu da su trudnice s psihičkim bolestima vrlo često pušačice, konzumentice alkohola i opojnih droga, što također može interferirati s rezultatima studija. Isto tako valja podsjetiti kako za većinu lijekova nema dostatnih podataka o efikasnosti u trudnoći, budući da nedostaju podatci randomiziranih kliničkih studija. Smatra se da je učinkovitost psihofarmaka jednaka kod trudnica kao i kod žena koje nisu trudne, a na kojima se dokazala učinkovitost u randomiziranim kliničkim studijama [3].

Liječenje psihičkih bolesti u trudnoći je područje psihijatrije u kojem zapravo nedostaje konkretnih i jednoznačnih dokaza, a rizike je vrlo teško kvantificirati, pa se generalno primjenjuju opći principi. Primijećen je znatan trend naglog prestanka uzimanja terapije u ranoj trudnoći, a zatim povećano uzimanje terapije u kasnijoj trudnoći i nakon porođaja [61]. Tijekom

trudnoće različite vrste psihofarmaka mogu biti propisane kao nastavak ranije započetog liječenja psihičkog poremećaja, za liječenje prve epizode psihičkog poremećaja koji se javio u trudnoći, kao profilaktička terapija radi prevencije recidiva ranije prisutnog poremećaja ili za liječenje psihičkog poremećaja vezanog za samu trudnoću, odnosno ginekolog može također propisati psihofarmak (najčešće diazepam) radi prevencije trudova.

Smjernice Britanskog udruženja za psihofarmakologiju za upotrebu psihofarmaka prije, za vrijeme i nakon trudnoće predlažu da se svaka trudnoća žena s teškim psihičkim bolestima vodi kao visokorizična, što zahtjeva intenzivnije praćenje i usku suradnju različitih specijalista. Potrebno je što prije nakon otkrića trudnoće žene staviti u omjer sve rizike za fetus, odnosno dijete, koje nosi nastavak terapije psihofarmakom, i koristi od nastavka terapije istim za majku. Odluka o nastavku ili prekidu terapije uvijek mora biti individualizirana prema potrebama same pacijentice te donesena na temelju rezultata omjera koristi i rizika. Prema Altshuleru i suradnicima uzimanje psihofarmaka u trudnoći može uzrokovati sljedeće vrste posljedica: somatsku teratogenost ili malformacije organa, neonatalnu toksičnost, perinatalne sindrome i simptome te znakove sustezanja i dugotrajne neurobiheviornalne i razvojne teratogene učinke [62]. Zbog potencijalnog teratogenog učinka izbjegava se liječenje psihotropnim lijekovima u prvom trimestru trudnoće, kada god je to moguće. Najizraženiji teratogeni potencijal nastupa u periodu od 17. do 60. dana nakon začeća te se tada ne preporuča liječenje lijekovima [15]. Ukoliko je trudnica na postojećoj terapiji psihofarmacima generalno se ne preporuča nagli prekid terapije, budući da može ugroziti majčino zdravlje, a istovremeno nužno ne eliminira rizik od malformacije fetusa. Najvažnija informacija vezana za vjerojatnu učinkovitost psihofarmaka u trudnoći može se dobiti iz medikacijske povijesti pacijentice. Ukoliko postoji snažan dokaz o učinkovitosti određenog psihofarmaka, smjernice sugeriraju da bi se upravo taj trebao propisati, čak i ako postoji lijek s potencijalno manjim rizikom u trudnoći, ali upitne djelotvornosti. Općenito se ne preporuča mijenjanje psihofarmaka u trudnoći, naravno ukoliko

korist od toga ne bi nadmašila rizike. Iako na početku trudnoće može biti potencijalne koristi od promijene lijeka, kasnije u trudnoći se zamjena ne preporuča. Ukoliko žena ima više psihofarmaka u terapiji, potrebno je pažljivo procijeniti nužnost primjene svakoga od njih te, ako je moguće, što više smanjiti broj i dozu lijekova. Međutim, treba izbjegavati subdoziranje, odnosno potrebno je primijeniti najnižu efikasnu dozu lijeka imajući na umu moguću promjenu farmakokinetike lijeka u trudnoći [15]. Svakako treba razmotriti propisivanje visokih doza folne kiseline (5 mg / dan) kod onih trudnica koje su na terapiji lijekovima koji snižavaju razinu folata u organizmu kako bi se smanjio rizik od deficita neuralne cijevi. Pri kraju trudnoće valja razmotriti omjer koristi i rizika od prekida ili smanjenja doze određenih psihofarmaka za koje se pokazalo da mogu povisiti rizik od slabije neonatalne prilagodbe novorođenčeta [3].

Konačna odluka o primjeni psihofarmaka u trudnoći mora biti donesena u suradnji s trudnicom i njenom obitelji, poštujući pravo trudnice na donošenje odluka o liječenju [21].

#### **4.2. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA U TRUDNICA**

Svi antipsihotici prve generacije i neki antipsihotici druge generacije, osobito risperidon i amisulpirid, mogu uzrokovati hiperprolaktinemiju i posljedično smanjenu plodnost [63]. Uvođenjem atipičnih antipsihotika, koji imaju manji utjecaj na prolaktin, mnoge žene na terapiji tim lijekovima zatrudne.

Antipsihotici se sve više propisuju u trudnoći, najčešće za liječenje depresije, zatim za liječenje bipolarnog poremećaja i shizofrenije [61,64]. Svi antipsihotici registrirani u RH spadaju u skupinu umjerenog rizika (skupina B ili C) prema klasifikaciji FDA o potencijalnoj teratogenosti lijekova [2].

Valja imati na umu kako postoji veća vjerojatnost da žene koje koriste antipsihotike, u usporedbi sa ženama iz opće populacije, u trudnoći budu pretile, puše, konzumiraju alkohol i opojne droge, istovremeno koriste i druge lijekove te kao komorbiditete imaju hipertenziju i dijabetes [26,61,65].

Općenito govoreći, u studijama koje su uspoređivale trudnice na terapiji antipsihoticima sa zdravom populacijom trudnica, pronađen je umjereno povišen rizik od nekoliko neželjenih ishoda za majku i dijete poput kongenitalnih malformacija, preranog porođaja, abnormalnosti u fetalnom rastu te slabe neonatalne prilagodbe [66,67,68,69]. No, u studijama koje su kao kontrolu koristile trudnice sa psihičkim poremećajima koje nisu bile na terapiji antipsihoticima nije pronađena takva veza [61,70].

Premda ne postoje detaljni podatci za sve antipsihotike vezano za sigurnost primjene u trudnoći, što se rizika za fetus tiče male su razlike između antipsihotika prve i druge generacije, odnosno između antipsihotika pojedinačno [3]. Međutim, postojeći podatci o specifičnoj sigurnosti i štetnosti antipsihotika u trudnoći nažalost nisu zadovoljavajući za donošenje konačnog suda. Najviše podataka dostupno je za olanzapin i kvetiapin (za svaki postoji više od 800 slučajeva izlaganja u trudnoći), slijede risperidon i haloperidol (oko 400 slučajeva izlaganja za svaki), dok je nešto manje podataka dostupno za klopazapin i aripiprazol [26,65,67,71]. Ipak, valja imati na umu kako se nisu svi slučajevi izlaganja ovim lijekovima dogodili u prvom trimestru, kada je rizik od teratogeneze i spontanog pobačaja najveći.

Postotak placentalnog prijelaza najveći je za olanzapin i iznosi 72,1%, zatim slijedi haloperidol sa 65,5%, pa risperidon sa 49,2% , a najniži je za kvetiapin i iznosi 23,8% [72].

U studijama koje su uspoređivale trudnice na antipsihoticima sa zdravim trudnicama pronađen je dvostruko veći rizik od gestacijskog dijabetesa u skupini trudnica liječenih antipsihoticima [58,68]. Međutim, u studijama koje su kao kontrolu koristile psihički oboljele trudnice, koje

nisu bile na terapiji, nije pronađen značajno povećan rizik niti za gestacijski dijabetes niti za gestacijsku hipertenziju [61,65]. Najviši rizik za gestacijski dijabetes opisan je za olanzapin i klozapin [65,66].

Neke studije nalaze povišen rizik od smanjene rodne težine i smanjenog rasta za gestacijsku dob te preuranjenog porođaja u skupini trudnica liječenih antipsihoticima [58,61,65,70,73,74]. U sustavnom pregledu Coughline i suradnika nađen je podjednak rizik od preuranjenog porođaja za antipsihotike prve i druge generacije [73]. U nekim studijama pronađena je veza između makrosomije, odnosno povećanog rasta za gestacijsku dob i antipsihotika druge generacije [66,75,76]. Nema dokaza da antipsihotici povećavaju rizik od mrtvorodenja ili spontanog pobačaja [26,67,73,74].

Postojeći podatci sugeriraju da antipsihotici prve i druge generacije ne uzrokuju velike kongenitalne malformacije [26,75]. Najviše podataka o izlaganju u prvom trimestru trudnoće postoji za olanzapin (1500 slučajeva) te kvetiapin (440 slučajeva) [65,77]. Studijom Huybrechtse i suradnika proširila su se saznanja i o primjeni risperidona i aripiprazola [78]. U toj studiji pokazalo se da uporaba tipičnih i atipičnih antipsihotika u ranoj trudnoći ne povisuje znatno rizik od kongenitalnih malformacija općenito, kao ni rizik od kardioloških malformacija. Autori nisu pronašli porast rizika nakon izlaganja kvetiapinu, olanzapinu, aripiprazolu i ziprasidonu, dok je manji porast rizika od malformacija zabilježen pri uporabi risperidona što zahtijeva dodatne studije [78]. Ranije studije nisu zabilježile porast rizika od velikih malformacija pri upotrebi butirofenona (poglavito haloperidola) i fenotiazina [79,80]. Opisani su slučajevi ekstrapiramidalnih simptoma te simptoma sustezanja i neonatalnog sindroma, koji se manifestiraju tremorom i poremećajima pokreta, nemirom, iritabilnošću, teškoćama hranjenja, pospanošću ili letargijom i konvulzijama, u novorođenčadi nakon izlaganja antipsihoticima u kasnoj trudnoći pa se stoga preporuča praćenje [67,69,75]. Novije dobro

dizajnirane studije, koje su u obzir uzele ostale moguće uzročnike, nisu pronašle specifičnu vezu između izlaganja antipsihoticima i neonatalnog sindroma [61,65].

Vrlo malo se zna o dugoročnom učinku izlaganja antipsihoticima u trudnoći na neurorazvojne ishode djeteta. Jedna mala studija pronašla je zastoj u neuromotoronom razvoju kod šestomjesečne dojenčadi koja je bila izložena antipsihoticima u trudnoći u usporedbi s dojenčadi koja je bila izložena antidepresivima, odnosno neizloženom dojenčadi [81]. U drugoj studiji pronađen je zastoj u razvoju kod dojenčadi stare dva mjeseca, čije su majke imale shizofreniju i bile liječene atipičnim antipsihoticima, u usporedbi s neizloženom dojenčadi, dok se isto nije pokazalo kod dojenčadi stare dvanaest mjeseci [82].

Opće preporuke za liječenje antipsihoticima u trudnoći svakako uključuju planiranje trudnoće. Kada god je moguće, potrebno je izbjegavati sve lijekove u prvom trimestru trudnoće. Ukoliko trudnica već kontinuirano koristi određeni antipsihotik, koji joj se pokazao djelotvoran, najbolje je nastaviti uzimati isti lijek u najnižoj mogućoj dozi tijekom trudnoće. Preporučuje se kontinuirana terapija folnom kiselinom. Budući da terapija antipsihoticima u trudnoći ipak nosi povišen rizik od kongenitalnih malformacija te perinatalnih i neonatalnih komplikacija potrebno je učestalo praćenje razvoja fetusa i praćenje djeteta nakon rođenja. Također, potrebno je pratiti metaboličke komplikacije trudnice i djeteta, pogotovo ukoliko se provodi terapija antipsihoticima druge generacije. Određeni stručnjaci predlažu ukidanje antipsihotika 5 do 10 dana prije porođaja. Kako ne postoji definitivan sud o sigurnosti upotrebe antipsihotika u trudnoći svakako je potreban oprez i opservacija trudnice te uska suradnja specijalista psihijatra, ginekologa i neonatologa.

#### **4.2.1. ANTIPSIHOTICI PRVE GENERACIJE U TRUDNOĆI**

Što se antipsihotika prve generacije tiče, premda ne postoje kliničke studije te je relativno malo u literaturi opisanih trudnoća na ovim antipsihoticima, postoje važna klinička iskustva jer se ovi antipsihotici rabe već više od 40 godina. Premda trenutne podatke ne možemo smatrati dostatnima za definitivne zaključke, postojeća istraživanja ne pronalaze povišen rizik od velikih malformacija fetusa. No, istraživanja su pokazala da vjerojatno postoji povišen rizik od perinatalnih komplikacija, koje uključuju simptome sustezanja, nestabilnu tjelesnu temperaturu, ekstrapiramidalne simptome, konvulzije, prolazno usporavanje neurorazvoja i respiratorne probleme, nakon izlaganja ovim antipsihoticima u drugom i trećem trimestru trudnoće. Istovremeno su metaboličke komplikacije rijetke [75]. Među antipsihoticima prve generacije najviše podataka o sigurnoj upotrebi u trudnoći postoji za haloperidol [3]. Prospektivne studije trudnoća na haloperidolu ne pokazuju znatan porast učestalosti malformacija, čak i ako se uzima u prvom trimestru, ali se nalazi veća učestalost preuranjenog porođaja, male rodne težine i terapijske terminacije te su opisani slučajevi malformacija ekstremiteta fetusa. Fenotiazini se smatraju antipsihoticima niskog rizika, ali postoji potencijal za hipotenziju, sedaciju i antikolinergičke učinke [75].

#### **4.2.2. ANTIPSIHOTICI DRUGE GENERACIJE U TRUDNOĆI**

Danas postoji više podataka o sigurnosti upotrebe antipsihotika druge generacije u trudnoći nego antipsihotika prve generacije [3]. Pokazalo se da žene generativne dobi imaju povišen rizik od metaboličkog sindroma ukoliko su na terapiji antipsihoticima druge generacije te da novorođenčad izložena njima ima višu incidenciju povećane rodne težine i rasta u odnosu na onu izloženu prvoj generaciji [83]. Klozapin se smatra antipsihotikom relativno niskoga

teratogenog rizika, međutim i tu su opisani slučajevi lošeg ishoda trudnoće i perinatalnih komplikacija. Svakako je potrebno praćenje leukocita tijekom prvih šest mjeseci u novorođenčadi izloženoj klozapinu u trudnoći. Povišen je rizik od konvulzija i agranulocitoze te od gestacijskog dijabetesa. Olanzapin je antipsihotik s najvećim brojem praćenih trudnoća. Nije pokazan povišen rizik od velikih malformacija, a samo u pojedinačnim slučajevima navode se kardiološke malformacije. Postoji rizik od gestacijskog dijabetesa [83].

#### **4.3. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANKSIOLITIKA, SEDATIVA I HIPNOTIKA U TRUDNICA**

Što se tiče specifičnosti primjene anksiolitika, sedativa i hipnotika u trudnica, o ovom radu su obrađeni dostupni podatci za benzodiazepine i zolpidem. Nema mnogo dostupnih podataka o utjecaju anksiolitika te sedativa i hipnotika na ishode trudnoće. Podatci o upotrebi benzodiazepina, od kojih većina nosi kategoriju rizika D, još uvijek su proturiječni [2]. Zolpidem ima FDA- kategoriju rizika B u trudnoći te prelazi placentalnu barijeru [2,84].

Populacijska studija iz Tajvana uspoređivala je 2497 majki koje su uzimale zolpidem u trudnoći s 12485 majki koje nisu uzimale nikakav lijek te je pokazala 40 - 70% veći rizik od prijevremenog porođaja, povišen rizik od smanjene rodne težine te povišen rizik za carski rez u skupini liječenoj zolpidemom [85]. Benzodiazepini prolaze kroz placentu i zbog nezrele jetre fetusa sporije se metaboliziraju. Zbog toga su koncentracije benzodiazepina i po nekoliko puta više u fetusa nego u majke. Kod primjene benzodiazepina u prvom trimestru može doći do anomalija nepca, stenoze pilorusa i ingvinalnih hernija, u drugom trimestru anomalije (srčane greške i poremećaji šake) su rjeđe, a u trećem trimestru može doći do zastoja u rastu, hipotonije novorođenčeta, smanjenja rodne težine i teškoća u hranjenju [86].



U meta analizi Dolovicha i suradnika nađena je veza između rascjepa nepca i izlaganja benzodiazepinima u trudnoći [87]. Međutim, ta veza nije potvrđena u kasnijoj prospektivnoj kohortnoj studiji Wiknera i suradnika iz 2007. godine [88]. Studija iz Velike Britanije sugerira da izlaganje benzodiazepinima i nebenzodiazepinskim hipnoticima tijekom prvog trimestra nije povezano s povišenim rizikom od velikih kongenitalnih malformacija [89]. Premda su podatci ograničeni, studije pokazuju da izlaganje Z-lijekovima u trudnoći nije povezano s višim rizikom od kongenitalnih malformacija [90].

Danska studija pokazala je potencijalnu vezu između izlaganja benzodiazepinima u trudnoći i povišenog rizika od kašnjenja u psihomotornom razvoju, iako je važno naglasiti kako su u toj studiji trudnice bile istovremeno izložene i drugim lijekovima (antidepresivima i antipsihoticima) [91].

Reproduktivna sigurnost diazepama je kontroverzna. Rana istraživanja su pokazala povećan rizik od rascjepa nepca nakon izlaganja diazepamu tijekom prvog trimestra trudnoće. Kasnije studije to nisu potvrdile [92]. Ako se diazepam mora primjeniti tijekom zadnje faze trudnoće ili tijekom poroda, zbog farmakološkog djelovanja diazepama mogu se očekivati određeni učinci na novorođenče kao što su hipotermija, hipotonija, nepravilnosti srčanog ritma, smetnje sisanja i umjerena depresija disanja [93]. Nema izvješća o povezanosti malformacija s lorazepamom i klonazepamom [92]. Smatra se da alprazolam može povećati rizik od kongenitalnih malformacija ukoliko se koristi tijekom prvog trimestra trudnoće [86].

Budući da postoje podatci o rizicima za fetus prilikom upotrebe benzodiazepina u trudnoći svakako je potrebno izbjeći liječenje tim lijekovima, pogotovo u prvom i drugom trimestru, kada god je to moguće. U slučaju disforičnosti, anksioznosti i nesаницe prednost treba dati nefarmakološkim metodama poput psihoterapije i socioterapijskih metoda. Ukoliko te metode ne poluče rezultat, može se posegnuti za farmakoterapijom anksioliticima ili sedativima i

hipnoticima nakon pažljive procjene rizika i koristi za trudnicu i fetus. Uvijek prvo treba primijeniti monoterapiju i minimalnu djelotvornu dozu kroz što kraće vrijeme.

#### **4.4. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANTIDEPRESIVA U TRUDNICA**

Zadnja dva desetljeća bilježi se porast broja trudnica izloženih antidepresivima [3]. Obzirom na teratogeni potencijal, antidepresivi se prema američkoj FDA klasificiraju u skupine umjerenog rizika, B ili C [2]. Iako postoje velike studije koje istražuju sigurnost upotrebe antidepresiva u trudnoći, problem je što većina tih studija ne razdvaja utjecaj lijekova od utjecaja same depresije. Studije pokazuju da korištenje tricikličkih antidepresiva (TCA) i većine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), osim paroksetina, u trudnoći nije povezano s velikim kongenitalnim malformacijama fetusa [65,94]. Kohortna studija Vasilakis-Scaramozze i suradnika pokazala je da izloženost triciklicima i SSRI-ima tijekom prvog tromjesečja nije bila povezana sa statistički značajnim povećanjem rizika od kongenitalnih malformacija kod djece izložene tim lijekovima [95]. Talijanska populacijska kohortna studija nalazi povezanost uporabe antidepresiva u trudnoći s povišenim rizikom za nizak Apgarin zbroj, intrauterinu hipoksiju, asfiksiju, novorođenačke konvuzije i respiratorne smetnje [96]. Švedska studija pokazala je kako izlaganje antidepresivima u prvom trimestru trudnoće, u usporedbi s neizlaganjem, može malo povišiti rizik od preranog porođaja, ali nije povezano s povišenim rizikom od niske gestacijske dobi, poremećajima iz autističnog spektra ili poremećajima pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD) [97]. Meta analize nisu pronašle vezu između uzimanja antidepresiva i stopa spontanog pobačaja, ali su pokazale kako uzimanje tih lijekova u trudnoći može statistički značajno povećati rizik od preuranjenog porođaja i smanjene rodne težine [98,99]. Uporaba antidepresiva tijekom drugog trimestra trudnoće povezuje se s povišenim rizikom za gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju [100].

Podatci dobiveni iz studija govore kako potencijalno postoji opasnost od nastanka simptoma slabe neonatalne prilagodbe novorođenčadi nakon što su bili izloženi antidepresivima u drugom dijelu trudnoće. Ti simptomi uključuju uglavnom blage i prolazne simptome poput nemira, tahikardije, hipotermije, hipoglikemije, povraćanja, iritabilnosti, neprestanog plakanja, povišenog tonusa, teškoće hranjenja i spavanja, pa čak konvulzije i respiratorne teškoće. Slaba neonatalna prilagodba može se javiti u do 30% novorođenčadi izloženoj antidepresivima [101]. Moses-Kolko i suradnici su pronašli da se simptomi slabe neonatalne prilagodbe javljaju čak tri puta češće u novorođenčadi koja je bila izložena SSRI-ma u kasnoj trudnoći nego u općoj populaciji [102]. Plućna hipertenzija djeteta je u nekim studijama bila povezana s izlaganjem antidepresivima *in utero* [101]. Viši rizik od plućne hipertenzije u novorođenčadi moguće je povezan s uzimanjem SSRI-ja u drugom dijelu trudnoće [103]. Danska studija uspoređivala je skupinu žena s depresijom koje su bile liječene antidepresivima u trudnoći, skupinu žena s depresijom koje nisu bile liječene i skupinu zdravih žena, te je pronađeno kašnjenje u razvoju grubih motoričkih funkcija kod djece majki liječenih antidepresivima u kasnoj trudnoći u dobi od 6 mjeseci, dok u dobi od 19 mjeseci razlike među skupinama više nije bilo [104]. Nekoliko studija sugerira kako postoji veza između izlaganja antidepresivima *in utero* i poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD), odnosno poremećaja iz autističnog spektra (ASD) [105,106,107]. Međutim, studije su zabilježile i dugoročnu korist za djecu majki liječenih od depresije u trudnoći, u usporedbi s djecom čije majke nisu liječile svoju bolest. Naime, rezultati danske studije pokazuju kako je neliječena prenatalna depresija povezana s većim rizikom od problematičnog ponašanja djece u dobi od 7 godina dok se istovremeno pokazalo kako korištenje antidepresiva u trudnoći nije povezano s većim rizikom [108]. Generalno, podatci o dugoročnim posljedicama prenatalnog uzimanja antidepresiva za dijete nedostatni su i nemoguće je donijeti konačan sud. Svakako treba uzeti u obzir negativne posljedice same bolesti u podlozi za samu trudnoću, ali i za dijete.

NICE smjernice kao prvu liniju liječenja depresije u trudnoći preporučuju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), čak i u slučaju kada žena prije trudnoće nikada nije liječena niti jednim antidepresivom [44,109].

Pristup trudnici s depresijom svakako mora uključivati pažljivu procjenu kliničke slike te bi u slučaju blažih oblika bolesti prednost uvijek trebalo dati psihoterapiji ili psihosocijalnim metodama liječenja uz redovito praćenje. Ukoliko stanje pacijentice to dopušta, preporuča se izbjegavanje liječenja svim lijekovima u prvom trimestru trudnoće. Srednje tešku i tešku depresiju u trudnoći treba liječiti antidepresivima, a prednost se uvijek daje monoterapiji. Neliječena depresija majke neovisan je čimbenik rizika. Potrebno je individualno procijeniti omjer koristi i rizika kako za fetus tako i za samu trudnicu, imajući na umu da je vrlo često rizik od neliječene bolesti ili relapsa veći od rizika od fetalnog oštećenja. Zbog rizika od slabe neonatalne prilagodbe novorođenčad, koja je bila izložena antidepresivima tijekom drugog dijela trudnoće, treba promatrati nakon rođenja [110]. U novorođenčadi majki koje su tijekom trudnoće uzimale antidepresive treba monitorirati pojavu simptoma sustezanja [3]. Dosadašnja iskustva i provedene studije govore da su antidepresivi relativno sigurni za uzimanje tijekom trudnoće te da žene ne bi trebale naglo prekidati s antidepresivnom terapijom. Najveća su iskustva u trudnoći sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i tricikličkim antidepresivima, dok bi se paroksetin i MAO-inhibitori trebali izbjegavati zbog povišenog rizika od velikih kongenitalnih malformacija i hipertenzivne krize (za MAOI) [3,111].

#### **4.4.1. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA (SSRI) U TRUDNOĆI**

Studije pokazuju kako SSRI, s izuzetkom paroksetina, vjerojatno nisu teratogeni niti uzrokuju velike fetalne malformacije u trudnoći [112,113]. Uporaba SSRI-a u trudnoći povezuje se sa

smanjenom gestacijskom dobi i smanjenom rodnom težinom te s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčadi ukoliko se uzima u kasnoj trudnoći, iako je taj rizik mali [102,114].

Najbrojnije su studije o uzimanju fluoksetina u trudnoći. Paroksetin treba izbjegavati u trudnoći jer je njegova upotreba povezana s povišenim rizikom od srčanih defekata i ventrikularno/atrijskog defekta septuma [115]. Studija Kallena i Otterblada pokazala je da je apsolutni rizik od razvoja srčanih malformacija 1,5 - 2% u djece žena koje su uzimale paroksetin, dok isti rizik u općoj populaciji iznosi 1% [116]. Međutim, kasnije velike studije nisu našle povišeni rizik od srčanih malformacija [117]. Ako žena uzima paroksetin tijekom prvih nekoliko mjeseci trudnoće preporuča se fetalna ehokardiografija radi monitoriranja razvoja srca. Citalopram se povezuje s povišenim rizikom od muskuloskeletnih defekata i kraniostenoze [115].

SSRI se općenito smatraju prvom linijom izbora za liječenje depresije u trudnoći zbog sigurnosti i djelotvornosti. Uvijek je potrebno primijeniti minimalnu učinkovitu dozu lijeka radi minimiziranja teratogenog rizika [26,109].

#### **4.5. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE STABILIZATORA RASPOLOŽENJA U TRUDNICA**

Većina podataka o sigurnosti uporabe stabilizatora raspoloženja u trudnoći dostupna je iz studija na trudnim ženama s epilepsijom.

Litij se prema klasifikaciji američke FDA svrstava u kategoriju D obzirom na teratogeni potencijal [2]. Prve retrospektivne studije o reproduktivnoj sigurnosti litija koristile su podatke skupljene u Internacionalni registar litijskih beba koji je osnovan kasnih 1960-tih godina. One bilježe 400 puta veću stopu kardiovaskularnih malformacija, od kojih je najpoznatija

Ebsteinova anomalija, u beba izloženih litiju *in utero* u usporedbi s općom populacijom [118,119,120]. Završna obrada podataka iz registra otkrila je ukupno 25 slučajeva kongenitalnih malformacija od ukupno 225 porođaja, što iznosi 11,1%, te je među njima zabilježeno ukupno 18 slučajeva kardiovaskularnih malformacija od kojih je bilo 6 slučajeva Ebsteinove anomalije [118]. Kasnija studija Cohena i suradnika pokazala je kako je teratogeni rizik izlaganja litiju u prvom trimestru trudnoće ipak niži nego što su prethodne studije sugerirale. Ta studija bilježi da je apsolutni rizik za Ebsteinovu anomaliju u slučaju *in utero* izlaganja litiju otprilike jedan slučaj na 1000 - 2000 porođaja [121]. Važno je naglasiti kako je to i dalje 10 do 20 puta učestalije nego u općoj populaciji, gdje taj rizik iznosi otprilike 1 slučaj na 20 000 porođaja [122]. Sustavni pregled podataka objavljenih od 1969. do 2005. godine o riziku od velikih kongenitalnih malformacija povezanih s uzimanjem litija u trudnoći donosi zaključak da litij ne treba smatrati velikim humanim teratogenom te da litij treba primjeniti u trudnoći kada za to postoji opravdana indikacija [123]. Međutim, autori sugeriraju oprez i fetalnu ehokardiografiju u slučaju terapije litijem u trudnoći. Izlaganje litiju u kasnoj trudnoći povezano je s povišenim rizikom od razvoja sindroma slabe neonatalne prilagodbe koji karakteriziraju simptomi poput smanjenog tonusa, trzanja mišića, poteškoća disanja i hranjenja, aritmija, cijanoze, slabijeg refleksa sisanja, hvatanja i Morovog refleksa te letargije [123,124,125,126]. Sindrom obično prođe spontano kroz 1 - 2 tjedna bez dodatnih komplikacija [126]. Mala studija Newporta i suradnika na 32 trudnoće pokazala je viši rizik od nižeg Apgarinog zbroja, dužeg boravka u bolnici te neuromuskularnih i komplikacija SŽS-a u novorođenčadi s većom koncentracijom litija ( $>0,64$  mEq/L) pri porođaju [127]. Zbog toga se predlaže ukidanje terapije litijem 24 - 48 sati prije zakazanog carskog reza, odnosno na početku trudova. Terapija se ponovno uvodi nakon porođaja [127]. Studije su pokazale vezu između korištenja litija u drugom i trećem trimestru trudnoće i reverzibilne hipotireoze, netoksične gušavosti, nefrogenog dijabetes insipidusa i hipoglikemije u novorođenčadi

[123,127,128,129,130]. Trenutno ne postoje jasni dokazi o povezanosti izlaganja litiju u trudnoći i kasnijih neželjenih neurorazvojnih i neurobiheviornalnih ishoda kod djeteta [131].

Valproat se smatra humanim teratogenom te se povezuje sa značajno povećanim rizikom od niza velikih kongenitalnih malformacija [132]. I monoterapija valproatom i politerapija koja uključuje valproat povezuju se s patološkim ishodima trudnoće. Dostupni podatci ukazuju na to da se politerapija koja uključuje valproat povezuje s većim rizikom od prirođenih malformacija nego monoterapija valproatom. Podatci dobiveni u meta analizi (uključujući registre i kohortna ispitivanja) pokazuju da 10,73% djece žena s epilepsijom liječenih monoterapijom valproatom tijekom trudnoće ima prirodene malformacije. Ovaj rizik od značajnih malformacija veći je nego u općoj populaciji, u kojoj iznosi približno 2 - 3%. Rizik ovisi o dozi, ali se ne može utvrditi granična doza ispod koje rizik ne postoji. Dostupni podatci ukazuju na povećanu incidenciju manjih i većih malformacija. Najčešće vrste malformacija uključuju poremećaje neuralne cijevi, dismorfiju lica, rascjep usne i nepca, kraniosinostozu, oštećenja srca, bubrega i urogenitalnog trakta, oštećenja ekstremiteta (uključujući obostranu aplaziju palčane kosti) i veći broj anomalija koje zahvaćaju različite tjelesne sustave [133]. Upotreba valproata kasnije u trudnoći povezuje se s mogućnošću nastanka neonatalnog toksičnog sindroma koji karakterizira iritabilnost, problemi hranjenja, abnormalnost mišićnog tonusa, koagulopatije te hipoglikemija [134,135,136,137]. Podatci pokazuju da izloženost valproatu *in utero* može štetno utjecati na mentalni i fizički razvoj izložene djece. Čini se da rizik ovisi o dozi, ali se na temelju dostupnih podataka ne može odrediti granična doza ispod koje rizik ne postoji. Nije poznato točno gestacijsko razdoblje u kojem su ti rizici prisutni pa se ne može isključiti mogućnost postojanja rizika tijekom čitave trudnoće. Ispitivanja provedena u djece predškolske dobi izložene valproatu *in utero* pokazuju da 30 - 40% djece ima zastoje u ranom razvoju, kao što su kasniji početak govora i hodanja, slabije razvijene intelektualne sposobnosti, loše jezične vještine (govor i razumijevanje) te poteškoće s pamćenjem. Kvocijent

inteligencije (IQ) mjeren u djece školske dobi (6-godišnjaci) koja su bila izložena valproatu *in utero* prosječno je bio 7 - 10 bodova niži nego u djece izložene drugim antiepilepticima. Iako se ne može isključiti uloga ometajućih faktora, postoje dokazi koji pokazuju da bi rizik od poremećaja intelektualnih sposobnosti u djece izložene valproatu mogao biti neovisan o majčinu kvocijentu inteligencije. Podatci o dugoročnim ishodima su ograničeni. Dostupni podatci pokazuju da u djece izložene valproatu *in utero* postoji povećan rizik od poremećaja iz autističnog spektra (približno trostruko veći) i autizma u djetinjstvu (približno peterostruko veći) nego u općoj ispitivanoj populaciji. Ograničeni podatci ukazuju na to da bi u djece izložene valproatu *in utero* mogla postojati veća vjerojatnost razvoja simptoma poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD) [133].

Valproat je stoga kontraindiciran za liječenje bipolarnog poremećaja u trudnoći te je ujedno kontraindiciran za liječenje žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće [133].

Karbamazepin se tijekom mnogo godina smatrao humanim teratogenom, međutim novije studije pokazuju da rizik možda ipak nije tako velik. Naime, pregledna studija Tomsona i Battina, rađena na ženama s epilepsijom, procjenjuje da rizik od velikih kongenitalnih malformacija uz monoterapiju karbamazepinom iznosi 3 - 6% [138]. Druga velika pregledna studija koja je uključivala 2680 trudnica, koje su bile izložene monoterapiji karbamazepinom tijekom prvog trimestra, procjenjuje kako ukupna prevalencija bilo koje velike kongenitalne malformacije iznosi 3,3% [139]. Sveukupno gledano, stopa malformacija uz terapiju karbamazepinom dosta je niža nego ona s valproatom [140]. U velikoj prospektivnoj kohortnoj studiji na 3607 trudnica s epilepsijom, skupina koja se liječila monoterapijom karbamazepinom imala je najniži rizik od kongenitalnih malformacija u usporedbi sa skupinama liječenim valproatom, lamotriginom ili skupinom koja nije uzimala nikakvu antikonvulzivnu terapiju [141]. Vjerojatno rizik od kongenitalnih malformacija raste s porastom majčine doze



karbamazepina [142]. Također, rizik je veći u slučaju kombinirane terapije s valproatom [143,144]. Kao i u slučaju valproata, najčešće prijavljivane malformacije su defekti neuralne cijevi, poput spine bifide. Studija Hernandez-Diaz i suradnika pokazala je da perikonceptijski unos folne kiseline može smanjiti rizik od defekata neuralne cijevi kod djece majki liječenih karbamazepinom u trudnoći [145]. Od ostalih kongenitalnih anomalija prijavljeni su rascjep nepca, kardiovaskularne malformacije, abnormalnosti urinarnog trakta te kraniofacijalni defekti [143,146]. Zabilježeni su slučajevi neonatalnog apstinencijskog sindroma sa simptomima povraćanja, proljeva ili oslabljenog hranjenja te nekoliko slučajeva neonatalnih konvulzija i respiracijske depresije koji su bili povezani s majčinim uzimanjem karbamazepina i drugog antiepileptika [146]. U jednoj studiji stope smanjenog rasta za gestacijsku dob pri porođaju bile su znatno više za karbamazepin nego za valproat [147]. Ukupan rizik od neželjenih neurorazvojnih ishoda kod djeteta nakon izlaganja karbamazepinu *in utero* je nepoznat. Neke studije pokazale su različiti stupanj kašnjenja u razvoju djece koja su bila izložena karbamazepinu u trudnoći [148,149]. Istovremeno postoje i studije koje ne pronalaze utjecaj karbamazepina na inteligenciju djeteta [150].

Procjenjuje se da rizik od velikih kongenitalnih malformacija uz monoterapiju lamotriginom iznosi 2 - 3% [138]. Stope malformacija nakon *in utero* izlaganja lamotriginu niže su od onih za valproat te malo niže od onih za karbamazepin [151]. Nejasno je da li je rizik od velikih kongenitalnih malformacija uzrokovanih izlaganjem lamotriginu u trudnoći viši od istog rizika u općoj populaciji [152]. Podatci iz internacionalnog registra trudnoća na lamotriginu pokazuju kako je stopa velikih kongenitalnih malformacija puno viša u slučaju kombinirane terapije s valproatom nego u slučaju monoterapije [153]. Iz trenutno dostupnih podataka nejasno je je li *in utero* izlaganje lamotriginu povezano s neželjenim neonatalnim događajima [154]. Do sada ne postoje dokazi o neželjenom učinku izlaganja lamotriginu u trudnoći na neurorazvojne ishode kod djeteta niti na promjene u ponašanju [155,156,157]. Fiziološke promjene tijekom

trudnoće mogu utjecati na razine lamotrigina i na njegov terapijski učinak. Prijavljene su snižene razine lamotrigina u plazmi tijekom trudnoće. Nakon poroda, razine lamotrigina mogu se rapidno povisiti, s rizikom od nastanka nuspojava povezanih s dozom. Zato se koncentracije lamotrigina u serumu moraju pratiti prije, tijekom i nakon trudnoće, kao i kratko vrijeme nakon poroda [158].

Uzevši sve navedeno u obzir, temelj terapije bipolarnog poremećaja u perinatalnom periodu trebali bi činiti antipsihotici, obzirom da imaju bolji odnos rizika i koristi u usporedbi s valproatom i karbamazepinom, da za njih postoji više dokaza o reproduktivnoj sigurnosti te da potencijalno imaju bolji sigurnosni reproduktivni profil od lamotrigina i litija [3].

## 5. ZAKLJUČAK

Liječenje psihofarmacima u trudnoći je moguće, a katkad i nužno, međutim potrebno je uvijek uzeti u obzir sigurnost i učinkovitost terapije te potencijalne rizike za majku i dijete. Konačna odluka o primjeni određenog psihofarmaka u trudnoći mora biti donesena na temelju detaljne analize dostupnih podataka te u suradnji s trudnicom i njezinom obitelji, uvijek poštujući pravo trudnice na donošenje odluka o vlastitom liječenju. Kada god je moguće, preporuča se unaprijed planirati trudnoću kod žena sa psihičkim bolestima. Prilikom odluke o terapiji svakako treba uzeti u obzir ozbiljnost kliničke slike te istu redovito pratiti. Generalna je preporuka da se blaži oblici bolesti pokušaju liječiti psihoterapijom i psihosocijalnim metodama te da se lijekovi uvode tek ako nema rezultata. Teže oblike bolesti potrebno je liječiti psihofarmacima. Kao i u drugim područjima medicine, i ovdje vrijedi pravilo o potrebi izbjegavanja primjene svih lijekova, kada god je to moguće, tijekom prvog trimestra trudnoće, u periodu organogeneze, kada je i rizik od teratogenog učinka lijekova najveći. U prvom se trimestru trudnoće dakle lijekovi izbjegavaju zbog rizika od kongenitalnih malformacija i spontanog pobačaja, a u kasnijem periodu postoji rizik od prijevremenog porođaja, promjene rodne težine, respiratornih poremećaja, sindroma sustezanja i neonatalne toksičnosti. Trudnoća na psihofarmacima zahtjeva ozbiljnije i učestalije praćenje, u odnosu na opću populaciju, jer postoji rizik od malformacija fetusa te ostalih perinatalnih i neonatalnih komplikacija. Međutim, valja imati na umu kako je neliječena psihička bolest neovisan čimbenik rizika za nepovoljan ishod trudnoće. Upravo zato je nužno prilikom donošenja odluke o terapiji procijeniti rizik od neliječene bolesti i rizik od uzimanja psihofarmaka u trudnoći. Treba biti svjestan činjenice kako će više od polovice žena ukinuti svoju terapiju prije trudnoće ili u ranoj trudnoći što povećava rizik od relapsa, a to često predstavlja viši rizik za trudnoću i dijete od rizika koji nosi terapija psihofarmacima. Generalno govoreći, postojeći podatci o utjecaju prenatalne izloženosti

psihotropnim lijekovima na neurorazvojne i neurobihevioralne ishode su nedostatni za donošenje konačnih sudova. Obzirom na promjenu farmakokinetike lijekova do koje dolazi zbog fizioloških promjena u trudnoći vrlo često je potrebno primijeniti više doze kako bi se postigao učinak. Uvijek je potrebno primijeniti najnižu učinkovitu dozu lijeka te prednost uvijek treba dati monoterapiji.

Donošenje odluke o liječenju psihotropnim lijekovima u trudnoći predstavlja izazov kliničarima, ali i samim bolesnicama i njihovim obiteljima. Preporuča se timski rad između specijalista psihijatra, ginekologa i neonatologa te zajedničko donošenje odluka i praćenje trudnoće. Budući da često ove bolesnice traže savjet i od svog ljekarnika koji je uvijek dostupan u javnoj ljekarni, važnu ulogu u savjetovanju, zbrinjavanju i praćenju ovih trudnica mogu imati i ljekarnici. Ljekarnici predstavljaju sponu između lijeka, liječnika i pacijenta te mogu pomoći identificirati terapijske probleme, pratiti adherenciju i prepoznati eventualno pogoršanje bolesti te na vrijeme uputiti pacijenticu liječniku specijalistu psihijatru. Prisutna je potreba za većim sudjelovanjem ljekarnika u skrbi za ovu osjetljivu populaciju čime bi se mogli postići bolji ishodi liječenja.

## 6. LITERATURA

1. Vitale SG, Lagana AS, Muscatello MR i sur. Psychopharmacotherapy in Pregnancy and Breastfeeding. *Obstet Gynecol Surv.* 2016; 71:721-33.
2. Erdeljić V, Huić M. Lijekovi u trudnoći i dojenju. U: Francetić I, ur. Farmakoterapijski priručnik, 2010; 799-821.
3. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R i sur. British Association for Psychopharmacology Consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum. *J Psychopharmacol* 2017; 31:519-52.
4. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51.e1-51.
5. Leksikografski zavod Miroslav Krleža. Medicinski leksikon-Psihofarmaci. Dostupno na: <http://medicinski.lzmk.hr/psihofarmaci/> Pristupljeno 10. siječnja 2019.
6. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Medicinska naklada; 2019, str. 447-453.
7. Ivančan V, Makar-Aušperger K, Bilušić M, Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M. Lijekovi s učinkom na živčani sustav. U: Francetić I, ur. Farmakoterapijski priručnik, 2010; 523-623.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Antipsihotici. U: Geber J, ur. hrv. izdanja. Farmakologija. Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006; 525-534.
9. Mihaljević-Peš A, Šagud M. Terapijske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. U: Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2014, 450-455.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Anksiolitici i hipnotici. U: Geber J, ur. hrv. izdanja. Farmakologija. Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006; 515-524.
11. Ashton CH. Nesanica i anksioznost. U: Walker R, Edwards C, ur. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga, 2004; 393-408.

12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Lijekovi za afektivne poremećaje. U: Geber J, ur. hrv. izdanja. Farmakologija. Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006; 535-549.
13. Pratt JP. Afektivni poremećaji. U: Walker R, Edwards C, ur. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga, 2004; 409-424.
14. Sažetak opisa svojstava lijeka Litijev karbonat JGL. *Dostupno na: [http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-17-02-310.pdf](http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-02-310.pdf). Pristupljeno 10. lipnja 2019.*
15. Wood DJ, Duffull SB. Lijekovi u trudnoći i dojenju. U: Walker R, Edwards C, ur. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga, 2004; 681-692.
16. Guyton AC, Hall JE. Trudnoća i laktacija. U: Kukolja Taradi S, Andreis I, ur. hrv. izdanja. Medicinska fiziologija, jedanaesto izdanje. Medicinska naklada, 2006;1027-1041.
17. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:652-658.
18. Idgbal MM, Aneja A, Rahman A i sur. The potential risks of commonly prescribed antipsychotics during pregnancy and lactation. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005;2(8):36-44.
19. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P T*. 2016; 41(11): 713-715.
20. Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V i sur. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2012;90(2):139-149.
21. Stevenson F, Hamilton S, Pinfold V i sur. Decisions about the use of psychotropic medication during pregnancy: a qualitative study. *BMJ Open*. 2016;6(1).
22. Bonari L, Bennett H, Einarson A i sur. Risks of untreated depression during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2004;50(Jan):37-39.

23. Lupattelli A, Spigset O, Bjornsdottir i sur. Patterns and factors associated with low adherence to psychotropic medications during pregnancy - a cross-sectional, multinational web-based study. *Depress Anxiety*. 2015;32(6):426-436.
24. Leong C, Raymond C, Chateau D, Falk J, Katz A. Psychotropic drug use before, during, and after pregnancy: A population-based study in a canadian cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry*. 2017;62(8):543-550.
25. Armstrong C. ACOG guidelines on psychiatric medication use during pregnancy and lactation. *Am Fam Physician*. 2008; 78(6):772-778.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance (CG192). Clinical Guideline. Last updated: April 2018. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-Recommendations> *Pristupljeno 18. ožujka 2019.*
27. World Health Organization. Mental health: Gender and women's mental health. Dostupno na: [https://www.who.int/mental\\_health/maternal-child/en/](https://www.who.int/mental_health/maternal-child/en/) *Pristupljeno 18. ožujka 2019.*
28. Anderson L, Sundstrom-Poromaa I, Bixo M i sur. Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: a population-based study. *Am J Gynecol* 2003;189(1):148-154.
29. Vesga Lopez O, Blanco C, Keyes K i sur. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):805-815.
30. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL i sur. Relapse of major depression during pregnancy in woman who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295:499-507.
31. Cohen LS, Nonacs RM, Bailey JW i sur. Relapse of depression during pregnancy following antidepressant discontinuation: A preliminary prospective study. *Arch Womens Ment Health*. 2004;7:217-221.

32. Yonkers KA, Gotman N, Smith MV i sur. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology*. 2011;22:848-854.
33. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2002;47:833-843.
34. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005;50(13 Suppl 1):7S-57S.
35. Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T i sur. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:189-195.
36. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL i sur. Maternal and newborn outcomes among woman with schizophrenia: A retrospective population-based cohort study. *BJOG*. 2014;121:566-574.
37. Jones I, Chandra PS, Dazzan P i sur. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet*. 2014;384:1789-1799.
38. Pratt JP. Afektivni poremećaji. U: Walker R, Edwards C, ur. *Klinička farmacija i terapija*. Školska knjiga; 2004, str. 409-411.
39. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5):1071-1083.
40. Marcus SM. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences - Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16(1):e15-22.
41. Davalos DB, Yadon CA, Tregellas HC. Untreated perinatal maternal depression and the potential risks to offspring: A review. *Arch Womens Ment Health*. 2012;15:1-14.
42. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M i sur. Prenatal depression restricts fetal growth. *Early Hum Dev*. 2009;85:65-70.



43. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: A review. *Infant Behav Dev.* 2006;29:445-455.
44. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR i sur. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:1012-1024.
45. Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: How and why?. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007;48:245-261.
46. Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:25-35.
47. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med.* 2004;351:476-486.
48. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ i sur. The long-term natural history of weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:530-537.
49. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: epidemiology. U: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. ur. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott Williams&Wilkins;2009:1645-1652.
50. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 4:8-13.
51. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:999-1029.
52. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 2012;14 Suppl 2:51-65.
53. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S i sur. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry.* 2005;162:257-262.
54. Yonkers KA, Vigod S, Ross LE. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol.* 2011;117:961-977.

55. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1179-1185.
56. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ i sur. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1817-1824.
57. Wasseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T i sur. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173:117-127.
58. Boden R, Lundgren M, Brandt L i sur. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: Population based cohort study. *Brit Med J*. 2012;345:7085.
59. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Brower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. 2005;162:79-91.
60. Lee HC, Lin HC. Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: a nationwide population-based study. *J Affect Disord*. 2010;121:100-105.
61. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ i sur. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess*. 2016;20:1-176.
62. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP i sur. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153:592-606.
63. Haddad PM i Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64:2291-2314.

64. Toh S, Li Q, Cheetham TC i sur. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U.S., 2001-2007: A population-based study of 585,615 deliveries. *Arch womens Ment Health*. 2013;16:149-157.
65. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS i sur. Antipsychotic drug use in pregnancy: High dimensional, propensity matched, population based cohort study. *Brit Med J*. 2015;350:h2298.
66. Boden R, Lundgren M, Brandt L i sur. Antipsychotics during pregnancy: Relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:715-721.
67. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbruck F i sur. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: A prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:453-462.
68. Reis M i Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:279-288.
69. Sadowski A, Todorow M, Yazdani BP i sur. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: A cohort study. *BMJ*. 2013;Open 3:pil:e003062.
70. Lin HC, Chen IJ, Chen YH i sur. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: Does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res*. 2010;116:55-60.
71. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH i sur. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2015;445:1-28.
72. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL i sur. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: Placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007;164:1214-1220.
73. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C i sur. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1224-1235.

74. Terrana N, Koren G, Pivovarov J i sur. Pregnancy outcomes following in utero exposure to second-generation antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35:559-565.
75. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy: A systematic review. *Schizophr Bull.* 2010;36:518-544.
76. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K i sur. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: Prospective comparison study. *Br J Psychiatry.* 2008;192:333-337.
77. Ennis ZN i Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations: A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:315-320.
78. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Patorno E i sur. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry.* 2016;73:938-946.
79. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S i sur. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: A multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:317-322.
80. Slone D, Siskind V, Heinonen OP i sur. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;128:486-488.
81. Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA i sur. Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:787-794.
82. Peng M, Gao K, Ding Y i sur. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: A case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;228:577-584.

83. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects. *Adv Drug Saf.* 2014;5:100-109.
84. Juric S, Newport DJ, Ritchie JC i sur. Zolpidem (Ambien) in pregnancy: Placental passage and outcome. *Arch Womens Ment Health.* 2009;12:441-446.
85. Wang LH, Lin HC, Lin CC i sur. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:369-374.
86. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonatal and the nursing infant. *Psychiatr Serv.* 2002;53(1):39-49.
87. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM i sur. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: Meta-analysis of cohort and case-control studies. *Brit Med J.* 1998;317:839-843.
88. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U i sur. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: Neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:1203-1210.
89. Ban L, West J, Gibson JE i sur. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: A United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One.* 2014;9:e100996.
90. Wikner BN, Kallen B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:356-359.
91. Mortensen JT, Olsen J, Larsen H i sur. Psychomotor development in children exposed in utero to benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, and anti-epileptics. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:769-771.
92. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z i sur. Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period. *Am J Psychiatry* 2004; 161:608-620.

93. Sažetak opisa svojstava lijeka Diazepam Alkaloid. *Dostupno na:*  
[http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-14-02-407-408-12074.pdf](http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-407-408-12074.pdf)  
*Pristupljeno 10. prosinca 2018.*
94. Payne JL. Psychopharmacology in pregnancy and breastfeeding. *Psychiatr Clin North Am.* 2017;40:217-238.
95. Vasilakis Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral H, Jick SS. Antidepressant use during early pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy.* 2013;33:693-700.
96. Centarutti A, Merlino L, Giaquinto C, Corrao G. Use of antidepressant medication in pregnancy and adverse neonatal outcomes: A population-based investigation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(9):1100-1108.
97. Sujan AC, Rickert ME, Oberg AS i sur. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA.* 2017;317:1553-1562.
98. Huang H, Coleman S, Bridge JA, Yonkers K, Katon W. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *General Hospital Psychiatry* 2014;36:13-18.
99. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L i sur. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(4):436-443.
100. Uguz F. Is there any association between use of antidepressants and preeclampsia or gestational hypertension? A systematic review of current studies. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:72-77.
101. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: A critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127(2):94-114.

102. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J i sur. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: Literature review and implications for clinical applications. *JAMA* 2005;293:2372-2383.
103. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K i sur. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015;313(21):2142-2151.
104. Pedersen LH, Henriksen TB i Olsen J. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics* 2010;125:e600-e608.
105. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L i sur. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 2016;170:117-124.
106. Figueroa R. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31:641-648.
107. Man KK, Tong HH, Wong LY i sur. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;49:82-89.
108. Grzeskowiak LE, Morrison JL, Henriksen TB i sur. Prenatal antidepressant exposure and child behavioural outcomes at 7 years of age: A study within the Danish National Birth Cohort. *BJOG* 2015;123:1919-1928.
109. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression: The treatment and management of depression in adults (update). NICE Clinical Guideline 91. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg91> Pristupljeno 1. lipnja 2019.
110. Kieviet N, de Jong F, Scheele F, Dolman KM, Honig A. Use of antidepressants during pregnancy in the Netherlands: observational study into postpartum interventions. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017;17:23.

111. Ram D, Gandotra S. Antidepressants, anxiolytics, and hypnotics in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatry*. 2015;57 (Suppl 2):354-371.
112. Wichman CL, Fothergill A, Moore KM i sur. Recent trends in selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:714-716.
113. Ban L, Gibson JE, West J i sur. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG* 2014;121:1471-1481.
114. Andrade SE, McPhillips H, Loren D i sur. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:246-252.
115. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open* 2017;12;7:e013372.
116. Kallen BA, Otterblad OP. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79:301-308.
117. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Avorn J. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014;371:1168-1169.
118. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:410-413.
119. Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Letter: Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet*. 1974;2:594-595.
120. Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1975;132:529-531.



121. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994;271:146-150.
122. Lupo PJ, Langlois PH, Mitchell LE. Epidemiology of Ebstein anomaly: prevalence and patterns in Texas, 1999-2005. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:1007-1014.
123. Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2008;45:95-106.
124. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR Jr. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 6:57-64.
125. Simard M, Gumbiner B, Lee A, Lewis H, Norman D. Lithium carbonate intoxication. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1989;149:36-46.
126. 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.
127. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2162-2170.
128. Karlsson K, Lindstedt G, Lundberg PA, Selstam U. Letter: Transplacental lithium poisoning: reversible inhibition of fetal thyroid. *Lancet*. 1975;1:1295.
129. Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr*. 1979;94:493-495.
130. 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.

131. Galbally M, Roberts M, Buist A. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44:967-977.
132. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005;64:961-965.
133. Sažetak opisa svojstava lijeka Depakine Chrono. *Dostupno na: [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-16-02-271-272-13783.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-271-272-13783.pdf)*  
*Pristupljeno 10. lipnja 2019.*
134. Kennedy D, Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. *J Psychiatry Neurosci*. 1998;23:223-228.
135. Mountain KR, Hirsh J, Gallus AS. Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy. *Lancet*. 1970;1:265-268.
136. Ebbesen F, Joergensen A, Hoseth E i sur. Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F124-F129.
137. Thisted E, Ebbesen F. Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Child*. 1993;69:288-291.
138. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11:803-813.
139. Jentik J, Dolk H, Loane MA i sur. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.
140. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin*. 2009;27:993-1002.

141. Morrow J, Russell A, Guthrie E i sur. 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.
142. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E i sur. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10:609-617.
143. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*. 2002;16:9-17.
144. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*. 1999;46:739-746.
145. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *N Engl J Med*. 1989;320:1661-1666.
146. Sažetak opisa svojstava lijeka Tegretol. *Dostupno na: [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-12-02-430.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-12-02-430.pdf) Pristupljeno 10. lipnja 2019.*
147. Pennell PB, Klein AM, Browning N i sur. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcome. *Epilepsy Behav*. 2012;24:449-456.
148. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2001;153:961-968.
149. Holmes LB, Coull BA, Dorfman J, Rosenberger PB. The correlation of deficits in IQ with midface and digit hypoplasia in children exposed in utero to anticonvulsant drugs. *J Pediatr*. 2005;146:118-122.

150. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V i sur. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*. 2004;62:28-32.
151. Vajda FJ, Graham JE, Hitchcock AA, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy Register. *Seizure*. 2010;19:558-561.
152. Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005;64:995-960.
153. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology*. 2011;76:1817-1823.
154. Epstein RA, Moore KM, Bobo WV. Treatment of bipolar disorder during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;7:7-29.
155. Maedor KJ, Baker GA, Browning N i sur. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12:244-252.
156. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M i sur. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:637-643.
157. Maedor KJ, Baker GA, Finnell RH i sur. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*. 2006;67:407-412.
158. Sažetak opisa svojstava lijeka Lamictal. *Dostupno na: [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-14-01-81-83-11795.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-01-81-83-11795.pdf)*  
*Pristupljeno 10. lipnja 2019.*

## 7. POPIS KRATICA

ADHD	poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću, engl. Attention Deficit Hiperactivity Disorder
ASD	poremećaji autističnog spektra, engl. Autistic Spectrum Disorders
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove, engl. The US Food and Drug Administration
GABA	gama – aminomaslačna kiselina
MAOI	inhibitori monoaminooksidaze, engl. Monoamine Oxidase Inhibitors
NASSA	noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi, engl. Noradrenergic And Specific Serotonergic Antidepressants
NDRI	inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina, engl. Norepinephrine – Dopamine Reuptake Inhibitors
NRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina, engl. Norepinephrine Reuptake Inhibitors
SNRI	inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, engl. Serotonin – Norepinephrine Reuptake Inhibitors
SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, engl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
SŽS	središnji živčani sustav
TCA	triciklički antidepresivi, engl. Tricyclic Antidepressants

