

Sigurnost primjene antipsihotika u trudnoći

Lovrić, Andrea

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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:163:054350>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Andrea Lovrić

**SIGURNOST PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA U
TRUDNOĆI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023

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 stručnom mentorstvu, susretljivosti, jasnim uputama i velikoj pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

Veliko hvala mom mužu, obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je utvrditi sigurnost, učinkovitost, prednosti i nedostatke korištenja antipsihotika u trudnoći s naglaskom na najčešće korištene atipične antipsihotike.

Materijali i metode: Pri izradi specijalističkog rada bit će napravljen sustavni pregled znanstvene i stručne literature. Bit će pretražene trenutno važeće terapijske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, publikacije stručnih udruga i institucija te baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode.

Rezultati: Identificirane su i na jednom mjestu pregledno prikazane glavne specifičnosti primjene svih antipsihotika prve i druge generacije u trudnoći registriranih u Hrvatskoj.

Zaključak: Sa sigurnosnog gledišta, značajna i umirujuća količina podataka o antipsihoticima druge generacije općenito ne sugerira klinički značajan povećani rizik od kongenitalnih malformacija. Iako nisu značajno povećani rizici od kongenitalnih malformacija, podaci o drugim ishodima trudnoće od interesa, tj. spontani pobačaj, mrtvorodenje, prijevremeni porod, mala težina za gestacijsku dob, neonatalna prilagodba i neurorazvoj u djetinjstvu, općenito su nedostadni za pružanje pouzdanih procjena. Tipični antipsihotici prve generacije, kao i atipični ne uzrokuju povećanje stope kongenitalnih malformacija iznad populacijske norme. Prema dostupnim podacima, prva generacija antipsihotika ne predstavlja tijekom trudnoće povećan rizik od pobačaja ili mrtvorodenja. Moguće je povećanje rizika od prijevremenog poroda. Stvarni izbor lijeka za pojedinu trudnicu mora uzeti u obzir i ostale čimbenike, ne samo podatke o sigurnosti. Ključno je pažljivo razmotriti individualnu povijest bolesti, karakteristike i odgovor na liječenje, profil nuspojava i sklonosti bolesnika.

SUMMARY

Objectives: The aim of this paper is to determine the safety, effectiveness, advantages and disadvantages of using antipsychotics in pregnancy with emphasis on the most commonly used atypical antipsychotics.

Materials and methods: A systematic review of scientific and professional literature will be done during the preparation of this paper. Current therapeutic guidelines for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders, publications of professional associations and institutions, and the drug database of the Agency for Medicines and Medical Products will be searched.

Results: The main specificities of the use of all first and second generation antipsychotics registered in Croatia in pregnant women have been identified and presented in one place.

Conclusion: From a safety perspective, the substantial and reassuring data on atypical antipsychotics generally does not suggest significantly increased risk of congenital malformations. Although the risks of congenital malformations are not significantly increased, data on other pregnancy outcomes like miscarriage, stillbirth, preterm birth, small for gestational age, neonatal adjustment, and childhood neurodevelopment, are generally insufficient to provide reliable estimates. Typical antipsychotics, as well as atypical ones, do not cause an increase in the rate of congenital malformations above the population norm. According to the available data, they don't present an increased risk of miscarriage or stillbirth. It is possible they increase the risk of premature birth. The actual choice of drug for pregnant woman must take into account other factors, not only safety data. It is crucial to consider the individual medical history, characteristics and response to treatment, side effect profile and patient preferences achieving better treatment outcomes.

SADRŽAJ

SAŽETAK	I
SUMMARY	II
SADRŽAJ	III
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1 ANTIPSIHOTICI.....	2
1.1.1 UPOTREBA ANTIPSIHOTIKA	3
1.1.2 PODJELA ANTIPSIHOTIKA.....	5
1.2. LIJEKOVI U TRUDNOĆI	6
1.2.1 FARMAKOKINETIKA	6
1.2.2 FARMAKODINAMIKA	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	10
3. MATERIJALI I METODE.....	11
4. REZULTATI.....	12
4.1 PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJ TIJEKOM TRUDNOĆE.....	12
4.2 SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA U TRUDNOĆI.....	13
4.3 SIGURNOST PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA PRVE GENERACIJE	14
4.3.1 KLOZAPIN.....	15
4.3.2 LEVOMEPRAMAZIN	18
4.3.3 FLUFENAZIN	18
4.3.4 HALOPERIDOL.....	19
4.4 SIGURNOST PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA DRUGE GENERACIJE.....	20
4.4.1 KLOZAPIN.....	21
4.4.2 KVETIAPIN	23
4.4.3 OLANZAPIN.....	25

4.4.4	ARIPIPAZOL.....	27
4.4.5	ZIPRASIDON.....	28
4.4.6	AMISULPRID I SULPIRID.....	29
4.4.7	ASENAPIN.....	30
4.4.8	RISPERIDON I PALIPERIDON	31
4.4.9	SERTINDOL I LURASIDON.....	33
4.4.10	DROPERIDOL	34
5.	RASPRAVA.....	35
5.1	KONGENITALNE MALFORMACIJE	36
5.2	TERAPIJSKE PREPORUKE	37
6.	ZAKLJUČAK	40
7.	LITERATURA.....	42
8.	ŽIVOTOPIS	56

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Najveća incidencija mnogih psihijatrijskih bolesti kod žena, posebice shizofrenije, događa se tijekom reproduktivnih godina (1). Trudnoća može dovesti do fizioloških, hormonalnih i psiholoških promjena koje mogu povećati rizik od psihijatrijskih poremećaja. Štoviše, liječenje antipsihoticima tijekom trudnoće može biti potrebno za žene s postojećom teškom mentalnom bolešću kako bi se smanjili simptomi i spriječio recidiv. Prekid liječenja može ne samo povećati razinu anksioznosti majke, već i utjecati na integritet posteljinih tkiva i razvoj fetalnog središnjeg živčanog sustava (2). Antipsihotici mogu proći kroz placentarnu barijeru te posljedično mogu utjecati na neonatalni razvoj. Usprkos većini podataka o učincima primjene prve generacije antipsihotika (tipični), češće se kod trudnica primjenjuju atipični antipsihotici, posebice olanzapin, kvetiapin, i risperidon (3). Rizik od neželjenih utjecaja na fetus ovisi o izlaganju psihotropnim lijekovima koje se razlikuje ovisno o prolasku lijeka kroz posteljicu. Perinatalna primjena antipsihotika bilježi fetalne toksične učinke i simptome apstinencije. To su: agitacija, diskinezija, povišeni ili smanjen tonus mišića, hiperaktivnost, plakanje, hiperrefleksija, iritabilnost, sedacija, nemir, hipotenzija, tremor, tahikardija, teškoće s disanjem i hranjenjem te gastrointestinalna disfunkcija (4). Liječnici bi trebali uzeti u obzir korist i potencijalni rizik primjene antipsihotika u gestacijskom razdoblju, kao i sve potencijalne rizike povezane s prekidom liječenja antipsihoticima. U posljednja 3 desetljeća opažen je rastući trend upotrebe antipsihotika, posebice atipičnih, tijekom trudnoće. Stoga je važno ispitati sigurnost ovih lijekova.

1.1 ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici su uvedeni 1950-ih godina kako bi se smanjili ili ublažili simptomi shizofrenije, kao što su psihotična stanja slušanja glasova, vizualne halucinacije i prisilne misli. Otkriće antipsihotika također je pomoglo uspostaviti skrb u zajednici, jer su ljudi mogli uzimati lijekove u svojim domovima ili redovitim posjećivanjem bolnice. To je također dovelo do novih pitanja kao što su učinkovitost različitih lijekova (uzimanih samostalno ili u kombinaciji) te spremnost bolesnika da uzimaju svoje lijekove bez nadzora (5). Antipsihotici su učinkoviti i u akutnom liječenju i u liječenju održavanja shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. Razlikuju se u svojoj farmakologiji, kinetici, ukupnoj učinkovitosti/djelotvornosti, ali najvažnije, odgovor na liječenje i podnošljivost može varirati od pojedinca do pojedinca. Ovaj individualni odgovor znači da ne postoji konkretan antipsihotik prve linije prikladan za sve (6). S obzirom da ne reagiraju svi bolesnici u potpunosti na jedan antipsihotik, često se u tim situacijama propisuje kombinacija antipsihotika. Dokazi o dobrobiti uzimanja jednog ili više antipsihotika u kombinaciji često su nejasni. Također postoje različiti profili tipičnih (prva generacija) i atipičnih (druga generacija) antipsihotika koji doprinose zbunjujućem nizu terminologije i dilemi o tome koji je lijek najbolji za bolesnike (5). NICE smjernice za pridržavanje lijekova preporučuju da pacijenti trebaju biti što je više moguće uključeni u odluke o izboru lijekova koji su im propisani te da kliničari trebaju biti svjesni da uvjerenja o bolesti i uvjerenja o lijekovima utječu na pridržavanje terapije. U skladu s ovim općim savjetom koji pokriva cjelokupnu zdravstvenu skrb, NICE smjernice za shizofreniju naglašavaju važnost izbora pacijenta umjesto da izričito preporučuju skupinu ili pojedinačne antipsihotike kao prvu liniju liječenja (7).

1.1.1 UPOTREBA ANTIPSIHOTIKA

Antipsihotici se obično koriste kao prva linija liječenja mentalnih bolesti i poremećaja kao što su shizofrenija i bipolarni poremećaj. Ovi se lijekovi također mogu koristiti kao farmakološka dopuna liječenju simptoma unipolarnog depresivnog poremećaja, rezistentnih slučajeva anksioznog poremećaja, te posttraumatskog stresnog poremećaja i nesanice (8). Indikacije za određene antipsihotike, kao i mehanizam djelovanja, farmakokinetiku te toksičnost možemo vidjeti u Tablici 1. (9).

Tablica 1. Prikaz osnovnih farmakoloških karakteristika, indikacija i toksičnosti odabranih antipsihotika

SKUPINA/ LIJEK	MEHANIZAM DJELOVANJA	OSTALO DJELOVANJE	INDIKACIJE	FARMAKOKINETIKA, TOKSIČNOST, INTERAKCIJE
FENOTIAZINI • Klorpromazin • Flufenazin • Tioridazin TIOKSANTEN • Tiotoksin	Blokada D ₂ receptora >> 5-HT _{2A} receptora	• Blokada α receptora (flufenazin najmanje) • blokada muskarinskih (M)-receptora (posebno klorpromazin i tioridazin) • blokada H ₁ - receptora (klorpromazin, tiotoksin)	• Psihijatrijske: shizofrenija (djeluje na pozitivne simptome), bipolarni poremećaj (manična faza) • nepsihijatrijske: antiemeza, preoperativna sedacija (prometazin), pruritus	• Oralni i parenteralni oblici- dugi poluživot s eliminacijom ovisnom o metabolizmu • Toksičnost: također utječu na α (sedacija, koma, hipotenzija, ekstrapiramidalni učinci i srčane aritmije) i M receptore (zamagljen vid, smanjena pokretljivost probavnog sustava, delirij, agitacija, halucinacije, hipertermija, tahikardija i napadaji) • blokada dopaminskih

				receptora može rezultirati akatizijom, distonijom, parkinsonizmom, kasnom diskinezijom i hiperprolaktinemijom • depresija središnjeg živčanog sustava (sedacija) • smanjeni napadajni prag • Produljenje QT- intervala (tioridazin)
BUTIROFENON • Haloperidol	Blokada D ₂ receptora >>> 5-HT _{2A} receptora	• Srednja blokada α receptora • minimalna blokada M- receptora • puno slabiji učinak sedacije od fenotiazina	• Shizofrenija (djeluje na pozitivne simptome), bipolarni poremećaj (manična faza), Huntingtonova korea, Touretteov sindrom	• Oralni i parenteralni oblici- eliminacija ovisi o metabolizmu Toksičnost: Ekstrapiramidalna disfunkcija kao veliki štetni učinak
ANTIPSIHOTICI DRUGE GENERACIJE • Aripiprazol • Brexpiprazol • Kariprazin • Klozapin • Lurasidon • Olanzapin	Blokada 5- HT _{2A} receptora > blokada D ₂ receptora	• Srednja blokada α receptora (klozapin, risperidon, ziprasidon) • srednja blokada M-receptora (klozapin, olanzapin)	• Shizofrenija – djeluju na pozitivne i negativne simptome • bipolarni poremećaj (olanzapin ili risperidon)	Toksičnost: agranulocitoza (klozapin), dijabetes (klozapin, olanzapin), hiperkolesterolemija (klozapin, olanzapin), hiperprolaktinemija

<ul style="list-style-type: none"> • Kvetiapin • Risperidon • Ziprasidon 		<ul style="list-style-type: none"> • varijabilna blokada H₁-receptora (svi) 	Zajedno s litijem) <ul style="list-style-type: none"> • agitacija kod Alzheimerove bolesti i Parkinsonizma (niske doze) • velika depresija (aripiprazol) 	(risperidon), produljenje QT-a (ziprasidon), debljanje (klozapin, olanzapin)
---	--	---	--	--

1.1.2 PODJELA ANTIPSIHOTIKA

Među klasičnim antipsihoticima, koji se nazivaju i tipični antipsihotici ili neuroleptici prve generacije, su fenotiazini (klorpromazin, flufenazin, levomepromazin, perazin, perfenazin, prometazin, protipendil, tioridazin i zuklopentiksol), tioksanteni (klorprotiksen i flupentiksol) i butirofenoni (haloperidol, benperidol, bromperidol, droperidol, melperon, pimozid i pipamperon kao i strukturno srodni fluspirilen). Atipični antipsihotici (antipsihotici druge generacije) uključuju amisulprid, aripiprazol, asenapin, klozapin, iloperidon, lurasidon, olanzapin, paliperidon, kvetiapin, risperidon, sertindol, sulpirid i ziprasidon (10). Antipsihotici prve generacije djeluju tako da inhibiraju dopaminergičku neurotransmisiju; njihova učinkovitost pokazala se najbolja kada blokiraju oko 72% D₂ dopaminskih receptora u mozgu. Također imaju noradrenergičko, kolinergičko i histaminsko blokirajuće djelovanje (11). Oni djeluju samo na pozitivne simptome shizofrenije. Pozitivni simptomi uključuju deluzije (npr. lažno uvjerenje koje je otporno na promjene, imuno na kontradiktorne dokaze i bez korelacije sa sociokulturnom pozadinom) te halucinacije (npr. osjetilno iskustvo u odsutnosti vanjskog podražaja odgovarajućeg osjetilnog organa) (12). Tipični antipsihotici mogu uzrokovati ekstrapiramidalne nuspojave kao što su tardivna diskinezija, tremor, rigidnost, akatizija, bradikinezija i distonija (10). Antipsihotici druge

generacije djeluju tako da blokiraju dopaminske receptore D2 te djeluju i antagonističko na serotoninske receptore. Najčešće je uključen 5-HT_{2A} podtip serotoninskog receptora (11). Atipični antipsihotici djeluju na pozitivne i negativne simptome shizofrenije. Negativne simptome karakteriziraju nedostaci u normalnom ponašanju, koji se sastoje od pet domena: prigušeni afekt, alogija, asocijalnost, anhedonija i avolucija (12). Atipični antipsihotici povezani su s manje ekstrapiramidalnih nuspojava u usporedbi s antipsihoticima prve generacije. Međutim, nuspojave atipičnih antipsihotika uključuju somnolenciju, suha usta, akatiziju i povišene jetrene enzime. Iako je hiperprolaktinemija prvenstveno povezana s tipičnim antipsihoticima, atipični antipsihotik risperidon također može izazvati hiperprolaktinemiju. Standardna klinička praksa ne uključuje praćenje razine antipsihotika u serumu. Također su česte metaboličke nuspojave atipičnih antipsihotika (10). Povećanje tjelesne težine, povišeni lipidi i metabolički sindrom često se javljaju kod terapije atipičnim antipsihoticima, osobito olanzapinom (13).

1.2. LIJEKOVI U TRUDNOĆI

1.2.1 FARMAKOKINETIKA

Većina lijekova koje uzimaju trudnice mogu proći placentarnu barijeru i izložiti fetus i embrij svojim teratogenim i farmakološkim učincima. Kritični faktori koji utječu na prijenos lijeka kroz posteljicu i učinak lijeka na fetus su sljedeći: 1. fizikalno-kemijska svojstva lijeka; 2. brzina kojom lijek prolazi placentu i količina lijeka koja dolazi do fetusa; 3. trajanje izloženosti lijeku; 4. karakteristike raspodjele lijeka u različitim fetalnim tkivima; 5. stupanj razvoja posteljice i fetusa u vrijeme izlaganja lijeku i 6. učinci lijekova koji se koriste u kombinaciji (9).

1.2.1.1 LIPOSOLUBILNOST

Prolaz lijeka preko placente ovisi o liposolubilnosti i stupnju ionizacije lijeka. Lipofilni lijekovi lako difundiraju kroz placentu i ulaze u fetalnu cirkulaciju. Na primjer, tiopental, lijek koji se obično koristi prilikom carskog reza, prolazi brzo kroz placentu i može izazvati sedaciju ili apneju kod novorođenčeta. Visoko ionizirani lijekovi kao što je sukcinilkolin i tubokurarin, koji se također koriste prilikom carskog reza, polako prolaze kroz placentu i postižu vrlo niske koncentracije u fetusu (9).

1.2.1.2 VELIČINA MOLEKULE I pH

Molekularna masa lijeka također utječe na brzinu prijenosa i količinu lijeka prenesenu kroz placentu. Lijekovi s molekularnom masom od 250-500 mogu lako prijeći placentu, ovisno o njihovoj liposolubilnosti i stupnju ionizacije; oni s molekularnom masom od 500-1000 prolaze placentu s više poteškoća; a oni s molekularnom masom >1000 prelaze vrlo slabo (9).

1.2.1.3 PLACENTARNI TRANSPORTERI

Tijekom posljednjeg desetljeća, mnogi transporteri lijekova identificirani su u placenti, utječući na prijenos lijeka u fetus. Na primjer, prijenosnik P-glikoproteina kodiran genom MDR₁ pumpa natrag u cirkulaciju majke razne lijekove, uključujući onkološke lijekove (npr. vinblastin, doksorubicin) te druge (9).

1.2.1.4 VEZANJE NA PROTEINE PLAZME

Stupanj kojim je lijek vezan za proteine plazme (osobito albumin) može utjecati na brzinu kojom se lijek prenosi i prenesenu količinu lijeka kroz placentu. Međutim, ako je spoj jako liposolubiln (npr. neki anestetički plinovi), na njega neće u velikoj mjeri utjecati vezanje na proteine (9).

1.2.1.5 METABOLIZAM LIJEKOVA U PLACENTI I FETUSU

Sama posteljica igra ulogu i kao polupropusna barijera i kao mjesto metabolizma nekih lijekova koji prolaze kroz nju. Dokazano je da se nekoliko različitih tipova reakcija aromatske oksidacije (npr. hidroksilacija, N-dealkilacija, demetilacija) odvijaju u tkivu posteljice (9).

1.2.2 FARMAKODINAMIKA

Učinci lijekova na reproduktivna tkiva (dojke, maternica itd.) trudnice ponekad su promijenjeni endokrinim okruženjem ovisno o stupnju trudnoće. Učinci lijekova na ostala tkiva majke (srce, pluća, bubrege, središnji živčani sustav itd.) nisu značajno promijenjeni trudnoćom, iako se fiziološki odgovor (minutni volumen srca, bubrežni protok krvi itd.) može promijeniti, što zahtijeva upotrebu lijekova koji nisu potrebni istoj ženi kad nije trudna. Na primjer, srčani glikozidi i diuretici mogu biti potrebni za zatajenje srca uzrokovano povećanim srčanim opterećenjem u trudnoći ili može biti potreban inzulin za kontrolu glukoze u krvi kod dijabetesa izazvanog trudnoćom (9).

Fetalna terapija je novo područje u perinatalnoj farmakologiji. To uključuje davanje lijeka, uglavnom trudnici, s fetusom kao metom lijeka. Trenutno se kortikosteroidi koriste za poticanje sazrijevanja fetalnih pluća kad se očekuje prijevremeni porod.

Kronična upotreba opioida od strane majke često stvara ovisnost kod fetusa i novorođenčeta. Ova se ovisnost može manifestirati nakon poroda kao neonatalni sindrom ustezanja. Manje poznata fetalna toksičnost lijekova uzrokovana je primjenom inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima u kasnoj trudnoći. Ovi lijekovi mogu rezultirati značajnim i nepovratnim oštećenjem

bubrega u fetusu i stoga su kontraindicirani u trudnoći. Nepovoljni učinci također mogu biti odgođeni, kao u slučaju ženskih fetusa izloženih dietilstilbestrolu, kod kojih može biti povećan rizik od adenokarcinoma vagine nakon puberteta.

Dovoljna je jedna jedina izloženost trudnice lijeku koji može utjecati na fetalne strukture koje se brzo razvijaju u vrijeme izloženosti. Talidomid je primjer lijeka koji može duboko utjecati na razvoj udova nakon samo kratkog izlaganja. Ovo izlaganje, međutim, mora biti u kritičnom trenutku razvoja udova. Fokomelija izazvana talidomidom javlja se od 4-7. tjedna trudnoće jer se tijekom tog vremena razvijaju ruke i noge (9).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Učestalost primjene antipsihotika tijekom trudnoće približno se udvostručila tijekom posljednjeg desetljeća. Međutim, malo se zna o njihovoj sigurnosti za razvoj fetusa, a izražena je zabrinutost o potencijalnoj povezanosti s kongenitalnim malformacijama. Cilj ovog rada je utvrditi sigurnost, učinkovitost, prednosti i nedostatke korištenja antipsihotika u trudnoći s naglaskom na najčešće korištene atipične antipsihotike.

3. MATERIJALI I METODE

Pri izradi specijalističkog rada napravljen je sustavni pregled znanstvene i stručne literature. Pretražene su baze podataka PubMed/Medline, ResearchGate, UpToDate, Cochrane. Za pretraživanje korištene su ključne riječi “antipsychotics”, “fetal development”, “pregnancy”, “teratogenicity”. Pregledane su sve publikacije iz rezultata pretrage s dostupnim cjelovitim tekstovima ili s dostupnim sažetcima. Odabir znanstvenih radova bio je ograničen na izvorne znanstvene radove na engleskom jeziku. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku specijalističkog rada. Pretražene su trenutno važeće terapijske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, publikacije stručnih udruga i institucija te baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode.

4. REZULTATI

4.1 PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJ TIJEKOM TRUDNOĆE

Kao i drugi ozbiljni medicinski poremećaji, psihijatrijske bolesti nepovoljno utječu na tijek i ishod trudnoće. Obilježeni disregulacijom fiziološkog i cirkadijalnog ritma, psihijatrijski poremećaj majke stvara nepovoljno okruženje za fetus koji raste. Stres ima istaknutu ulogu u patogenezi psihijatrijskih i općih medicinskih poremećaja, posebice ranih štetnih događaja kao što je tjelesno ili seksualno zlostavljanje djeteta. Opsežna istraživanja pokazala su učinke negativnih emocionalnih stanja, poput anksioznosti i depresije, te stresa tijekom trudnoće na ishode poroda i razvoj fetusa/dojenčadi (14). Visoke razine životnog stresa majke značajno su povezane s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija potomaka, mentalnih poremećaja te bolesti oka, uha, dišnog sustava, probavnog sustava, kože, mišićno-koštanog sustava i genitourinarnih bolesti (15). U populacijskoj studiji slučaja s kontrolom nakon prilagodbe više potencijalnih zbunjujućih varijabli, visoke razine majčinskog stresa bile su povezane s povećanim rizikom od rascjepa nepca, rascjepa usne, transpozicije velikih arterija i Fallotove tetralogije (16).

Metaanalitička studija o ženama koje imaju visoku razinu simptoma depresije ili veliki depresivni poremećaj (17) otkrila je da je novorođenčad izložena povećanom riziku od prijevremenog poroda i manje težine za gestacijsku dob. Koncept fetalnog programiranja, zapažanje da karakteristike fetalnog miljea predisponiraju pojedince za bolesti tijekom života, pojačao je važnost optimiziranja zdravlja trudnoće. Antenatalna depresija bila je neovisni faktor rizika za depresiju potomstva u dobi od 18 godina, neovisno o depresiji majke nakon poroda (18). Autori su zaključili intrigantnom tvrdnjom da bi liječenje majčine depresije antenatalno moglo spriječiti depresiju potomaka u ranoj odrasloj dobi.

Izloženost lijekovima tijekom trudnoće predstavlja potencijalni rizik za fetus u razvoju kao i moguću korist za poboljšanje stanja bolesti. Mogućnost da prenatalno psihofarmakološko liječenje može spriječiti štetne ishode tijekom trudnoće manje se razmatra od mogućnosti štete. Umijeće medicine prikazano je u ravnoteži između rizika i dobrobiti davanja lijekova tijekom upravljanja ženine bolesti u trudnoći. Većina žena preferira suradnički odnos s liječnikom. Takav odnos pruža informacije i podršku te žena primjenjuje svoje vrijednosti na komponente procesa donošenja odluka i ima mogućnost izbora (19).

4.2 SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA U TRUDNOĆI

Sigurnost antipsihotika u trudnoći ne može se jasno utvrditi jer su robusna, prospektivna ispitivanja u trudnoći neetična. Specifične odluke o primjeni psihotropnih lijekova kod trudnica stoga se temelje, u najboljem slučaju, na studijama baza podataka koje imaju mnoga ograničenja, uključujući nemogućnost kontrole učinaka bolesti i drugih lijekova. Koriste se prospektivni podaci iz teratoloških informacijskih centara i objavljeni izvještaji o slučajevima za koje se zna da su pristrani prema nepovoljnim ishodima. Također postoji mogućnost da uopće ne postoje podaci o liječenju na ljudima, samo podaci o učinku lijekova na životinje iz ranih pretkliničkih studija. S novim lijekovima rana izvješća o štetnim ishodima mogu se ali i ne moraju ponoviti. Također se mora napraviti najbolja procjena o rizicima i koristima povezanih s prekidom ili nastavkom liječenja lijekovima. Trudnoća ne štiti od mentalnih bolesti te čak može povećati ukupni rizik. Pacijentov pogled na rizike i koristi bit će od najveće važnosti (6).

Trudnoća je povezana s dramatično promijenjenom fiziologijom. Iako nema dostupnih podataka o potrebi prilagodbe doze u trudnoći, potrebno je pratiti klinički status trudnice radi održive

učinkovitosti. Promjene u jetrenom metabolizmu tijekom trudnoće mogu doprinijeti smanjenju serumskih razina risperidona, aripiprazola i iloperidona, koji se metaboliziraju putem CYP2D6, i moguće kvetiapina, koji se metabolizira putem CYP3A4. Suprotno tome, ove promjene mogu dovesti do povećanih serumskih razina olanzapina te klozapina, kojima je glavni metabolički put preko CYP1A2 (20).

Neki autori preporučuju prekid uzimanja antipsihotika 5-10 dana prije očekivanog porođaja kako bi se smanjile mogućnosti neonatalnih učinaka. Međutim, to može izložiti majku i dijete riziku i treba ga pažljivo razmotriti. Simptomi prekida uzimanja antipsihotika mogu se pojaviti u novorođenčeta (npr. plač, uznemirenost, pojačano sisanje). Jedno od rješenja smanjenja apstinencijskog sindroma kod novorođenčadi jest mješovito hranjenje (dojenje/bočica). Kod antipsihotika druge generacije prekid terapije možda neće biti potreban ili poželjan (6).

4.3 SIGURNOST PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA PRVE GENERACIJE

Općenito se smatra da antipsihotici prve generacije imaju minimalan rizik od teratogenosti, iako podaci nisu konačni, kao što bi se moglo očekivati(21). Većina početnih podataka potječe iz studija koje su prvenstveno uključivale žene s hiperemzom gravidarum (stanje povezano s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija) liječenih niskim dozama fenotijazina. Skromno povećanje rizika utvrđeno u nekim od ovih studija kao i nedostatak jasnog grupiranja kongenitalnih abnormalnosti, sugerira da bi stanje koje se liječilo moglo biti odgovorno za abnormalnosti prije nego samo liječenje lijekovima (6).

Prospektivna studija koja je uključila 284 žene koje su tijekom trudnoće uzimale antipsihotike prve generacije (uglavnom haloperidol, prometazin ili flupentiksol) zaključila je da su prijevremeni porod i niska porođajna težina češći kod trudnica koje su uzimale antipsihotike prve generacije nego kod uzimanja antipsihotika druge generacije ili bez izlaganja antipsihoticima. Ukupno, 20% novorođenčadi izloženih antipsihoticima prve generacije u posljednjem tjednu gestacije doživjelo je ranu pospanost i nervozu. Stopa velikih malformacija, od 5%, bila je dvostruko veća od kontrolne skupine (bez izloženosti antipsihoticima), ali nije bilo grupiranja abnormalnosti (22). Međutim, u nedavnoj velikoj američkoj studiji koja je uključivala više od milijun žena, nije primijećeno značajno povećanje rizika od velikih malformacija ili srčanih malformacija kod 733 žene kojima je propisan antipsihotik prve generacije (23).

Moguća je povezanost između haloperidola i oštećenja udova (na temelju malog broja slučajeva), no iako postoji mogućnost, rizik će vjerojatno biti iznimno nizak (6). Neonatalna diskinezija prijavljena je kod trudnica koje su uzimale antipsihotike prve generacije (24). Neonatalna žutica prijavljena je tijekom uzimanja fenotijazina (21).

Ostaje neizvjesno jesu li antipsihotici prve generacije potpuno bez rizika za fetus i kasniji razvoj (21,25). Međutim, ova kontinuirana nesigurnost i široka uporaba ovih lijekova tijekom nekoliko desetljeća sugeriraju da je svaki rizik malen – pretpostavka koju potvrđuje većina studija (26).

4.3.1 KLORPROMAZIN

Klorpromazin je prototip fenotijazina koji se 1970-ih koristio za liječenje mučnine kod trudnica u dozama nižim nego za liječenje psihotičnih poremećaja (10).

Kod životinjskih ispitivanja klorpromazin lako prolazi placentu (27). Štetni učinci kod novorođenčadi glodavaca čije su majke tijekom trudnoće liječene klorpromazinom u većoj dozi nego što je korišteno kod ljudi uključuju kongenitalne malformacije djelujući na koštani sustav, središnji živčani sustav, oči, rascjep nepca, smanjeni dobitak težine fetusa kao i fetalnu smrt (28).

Sobel te Reider i suradnici izvijestili su o povećanoj učestalosti perinatalnih smrti i malformacija dojenčadi kod majki sa shizofrenijom na klorpromazinu u usporedbi s općom populacijom, ali nisu našli značajnu korelaciju između izloženosti klorpromazinu i fetalne smrtnosti (29,30). U dvije odvojene studije nije pronađena povećana učestalost kongenitalnih anomalija kod djece 142 trudnice te djece 284 trudnice liječene klorpromazinom tijekom posljednjeg tromjesečja (31,32). Nasuprot tome, jedna studija je otkrila višu stopu urođenih mana u novorođenčadi kod 189 žena koje su primale klorpromazin tijekom posljednjeg tromjesečja u usporedbi s izloženošću drugim lijekovima uključujući flufenazin ili mezoridazin (33). Slično tome, Altshuler i suradnici, nakon što su proveli meta-analizu ishoda studija s izlaganjem antipsihoticima prve generacije u prvom tromjesečju, pronašli su povećani relativni rizik od približno 0,4 posto, iako nije dosljedno identificiran nikakav specifični obrazac ili skupina malformacija (34).

U jednoj studiji Kris je proučavao 52 djece koja su bila izložena klorpromazinu tijekom fetalnog života (50-150 mg/dan) u dobi od 2-4. godine. Nije primijećen povećan rizik od kongenitalnih anomalija, problema u ponašanju, emocionalnih ili razvojnih problema (35).

Pregledom jedne studije Sobel je utvrdio da su ishodi za 52 žene koje su primile klorpromazin bili slični ishodima kontrolne skupine neliječenih žena koje su rodile u istoj psihijatrijskoj bolnici.

Međutim, novorođenčad triju žena koje su liječene visokim dozama (500-600 mg/dan) doživjela je respiratorni distress i umrla (36).

Neurološka disfunkcija s ekstrapiramidalnim simptomima zabilježena je u nekoliko dojenčadi žena kojima je davan klorpromazin tijekom kasne trudnoće (37–39). Najčešće, novorođenčad žena liječenih klorpromazinom u kasnoj trudnoći pokazuju hipertoniju, drhtanje, diskineziju, akatiziju, slabost, slabo sisanje, slabu motoričku zrelost koja ukazuje na sindrom ustezanja, premda u niskoj učestalosti (40).

Također jedno istraživanje koje je procjenjivalo učinke prenatalne izloženosti klorpromazinu (ukupna dnevna doza 150-900 mg) u dojenčadi nije pronašlo nikakve razlike u ranoj dobi tjelesnog i mentalnog razvoja djeteta u usporedbi s njihovom braćom i sestrama ili vršnjacima istog društvenog i kulturnog podrijetla (41). Drugo istraživanje pokazalo je da su djeca majki koje su uzimale klorpromazin ili neki drugi neuroleptik dulje od dva mjeseca tijekom trudnoće, bez obzira jesu li dojena ili ne, bila značajno viša od neizložene kontrolne djece u dobi od četiri mjeseca, jedne godine i sedam godina (42).

Fenotijazini se smatraju lijekovima niskog rizika, ali ne isključuju se hipotenzivni učinci, sedacija te antikolinergički učinci. Učestalost teških malformacija nije značajna za ove lijekove. S dozama većim od 500 mg ekvivalenta klorpromazina može doći do respiratorne depresije kod novorođenčeta. Preporučuje se da žene, liječene antipsihoticima, planiraju trudnoću. Ukoliko žene već imaju u terapiji antipsihotike, najbolje je da nastave s uzimanjem istog antipsihotika tijekom trudnoće, u najmanjoj preporučenoj dozi. Neki autori predlažu ukidanje lijeka pet do deset dana

prije poroda. Radi prevencije relapsa psihoze, nakon poroda, antipsihotik treba ponovno uvesti i dozu prilagoditi do pune terapijske doze, (43).

4.3.2 LEVOMEPRMAZIN

Levomepromazin je fenotijazin s niskom potencijom te izraženim sedativnim i hipotenzivnim nuspojavama (10).

Postoji oko 50 objavljenih rezultata o trudnoći s levomepromazinom, koji, kao što je slučaj s ostalim fenotijazinima, nije ukazivao na povećani rizik od malformacija. Zabilježeni su slučajevi urođenih mana i gestacijskih metaboličkih komplikacija među relativno malim brojem žena koje su uzimale levomepromazin tijekom rane trudnoće (44).

4.3.3 FLUFENAZIN

FDA nije službeno uvrstila flufenazin u kategoriju trudnoće (21). Učinci flufenazina na ishode trudnoće u ranijim istraživanjima opsežno su proučavani samo kod žena koje su uzimale lijekove za liječenje hiperemeze gravidarum. Podaci o porodu i novorođenčadi otkrili su da su stope spontanijih pobačaja, perinatalne smrtnosti, prijevremenog poroda i fetalnih malformacija bile slične između skupine koja je primala flufenazin i kontrolne skupine žena koje su primale placebo (45). Sporadična izvješća o slučajevima iz retrospektivnih istraživanja također sugeriraju da liječenje majke flufenazinom može biti relativno sigurno za fetus u razvoju te rijetko može izazvati gestacijske metaboličke komplikacije. Usprkos tome može izazvati neonatalne nuspojave (44,46).

4.3.4 HALOPERIDOL

Haloperidol je najvažniji predstavnik skupine butirofenona i najbolje je proučen u trudnoći. Ima visoku antipsihotičku moć s minimalnim sedativnim učinkom. Zbog značajne pojave ekstrapiramidnih simptoma, često se dodatno daje biperiden. Iako su objavljena izvješća o slučajevima anomalija smanjenja udova povezanih s izloženošću haloperidolu, kasnije studije slučaja i prospektivne studije nisu potvrdile porast urođenih mana (10).

Kopelman i suradnici izvijestili su o višestrukim defektima gornjih i donjih udova, defektu aortnog zaliska i smrti jednog djeteta (47). Fokomelija je prijavljena kod drugog dojenčeta s primjenom haloperidola u prvom trimestru, dok u drugom i trećem trimestru nisu prijavljeni nikakvi teratogeni učinci s upotrebom haloperidola (48). Međutim, retrospektivna studija Hansona i Oakleya nije pronašla povezanost između deformiteta udova i izloženosti haloperidolu (49).

Također postoji izvješće o predoziranju haloperidolom kod žene u 24. tjednu trudnoće. Nakon što je uzela 300 mg haloperidola, ustanovljeno je da je afazična i da ne reagira na naredbe. Njezin CT mozga i EEG bili su normalni, a fetus je imao rezultat biofizičkog profila (BPP) 2 (od 10) s minimalnom dugotrajnom i kratkotrajnom varijabilnošću srca, s nedostatkom fetalnog pokreta, disanja ili fleksije-ekstenzije. Unutar 16 sati, majka se potpuno oporavila, no BPP rezultat fetusa ostao je trajno nizak. Nakon 48 sati BPP rezultat je bio samo 6, ali do petog dana nakon ingestije BPP rezultat je dosegao 10 i dijete je potom rođeno u 39. tjednu bez srčanih posljedica. Ovaj slučaj ilustrira odgođeni oporavak fetusa u usporedbi s oporavkom majke nakon namjernog predoziranja haloperidolom. To je vjerojatno zbog povećane osjetljivosti središnjeg živčanog sustava fetusa i oslabljenog metaboličkog kapaciteta fetalne jetre (50).

Sigurnost haloperidola nije dostatno utvrđena. Prospektivna studija na 188 trudnica koje su uzimale haloperidol ne pokazuje značajno povećanje učestalosti malformacija. To je utvrđeno čak i za uzimanje haloperidola u prvom tromjesečju. Međutim primjećuje se veća incidencija manje porođajne težine djeteta, preuranjeni porod i terapijska terminacija, (25).

4.4 SIGURNOST PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA DRUGE GENERACIJE

Malo je vjerojatno da su antipsihotici druge generacije veliki teratogeni (6).

U velikoj američkoj studiji koja je uključivala više od milijun žena nije primijećeno značajno povećanje rizika od velikih malformacija ili srčanih malformacija kod 9258 žena kojima je propisan antipsihotik druge generacije. Malo povećanje apsolutnog rizika primijećeno je s risperidonom. Autori sugeriraju da se ovaj poseban nalaz treba tumačiti s oprezom i promatrati kao početni sigurnosni signal koji zahtijeva daljnje istraživanje (23). U zasebnoj studiji na 214 žena koje su uzimale antipsihotike druge generacije, apsolutni rizik od velikih malformacija procijenjen je na 1,4% u usporedbi s 1,1% u kontrolnoj skupini (51).

Prospektivna studija koja je uključila 561 ženu koja je tijekom trudnoće uzimala antipsihotik druge generacije (uglavnom olanzapin, kvetiapin, klozapin, risperidon ili aripiprazol) zaključila je da je izloženost antipsihoticima druge generacije povezana s povećanom porođajnom težinom i umjereno povećanim rizikom od defekta srčanog septuma (vjerojatno zbog pristranosti u probiru ili istodobnog izlaganja selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina). Također kao i kod uzimanja antipsihotika prve generacije uočen je sindrom ustezanja kod 15% novorođenčadi (6).

Rizik od gestacijskog dijabetesa može biti povećan sa svim antipsihoticima druge generacije (52). Učinak antipsihotika druge generacije na dugotrajni neurorazvoj ostaje nejasan (53). Mala prospektivna studija slučaja izvijestila je kako je novorođenčad koja je bila izložena antipsihoticima druge generacije in utero imala odgođen kognitivni, motorički i socijalno-emocionalni razvoj u 2. i 6. mjesecu nakon rođenja, ali ne i s 12 mjeseci (54). Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

4.4.1 KLOZAPIN

Klozapin je unatoč nedostatku podataka ocijenjen FDA kategorijom trudnoće B. Reproductive studije provedene na štakorima i kunićima u dozama od približno 2-4 puta većim od humane doze nisu pokazale nikakve štete za fetus (21).

Podaci o primjeni klozapina u trudnoći su neznatni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na štetne posljedice za trudnoću, embrionalni, fetalni te postnatalni razvoj. Potreban je oprez pri propisivanju trudnicama. Novorođenčad izložena klozapinu tijekom trećeg trimestra podložna je riziku od nuspojava. Prisutan je ekstrapiramidalni sindrom te simptomi ustezanja koji se mogu razlikovati težinom i trajanjem nakon porođaja. Prisutni su izvještaji o agitaciji, hipotoniji, hipertoniji, respiratornom distresu, somnolenciji, tremoru ili poremećaju hranjenja. Posljedično, novorođenčad treba pažljivo pratiti (55).

U objavljenoj literaturi postoje dva slučaja predoziranja klozapinom kod trudnica. Prvi izvještava o ranoj neonatalnoj smrti nakon namjernog predoziranja majke uzimajući između 10 i 20 g klozapina u 39. tjednu trudnoće. Pacijentica je bila izložena klozapinu u terapijskim dozama

tijekom prvog tromjesečja, a također je uzimala valproat, prometazin, risperidon i fluoksetin. U sklopu liječenja majke, učinjeno je ispumpavanje želuca. Tijekom potpomognutog poroda sljedećeg dana primila je oksitocin i furosemid. Muško dijete umrlo je 20 minuta nakon reanimacije neposredno nakon poroda (56).

Drugi izvještaj dokumentira 16-godišnjakinju koja je uzela otprilike 10 g klopazina u 32. tjednu trudnoće. Javila se sa smanjenom razinom svijesti, a 28 sati kasnije razvila je hipotenziju i imala abnormalni kardiogram. Zbog stanja majke učinjen je hitan carski rez koji je rezultirao živorođenim dojenčecom. Tijekom prvog dana života dojenčeca je razvila abdominalnu distenziju koja je ispitivana, ali se pretpostavilo da je uzrokovana usporenim peristaltikom kao posljedicom antikolinergičke nuspojave klopazina. Simptomi dojenčeta nestali su unutar tjedan dana, no tijekom sljedeća 42 dana majka je razvila komplikacije respiratornog distresa, hipotenziju i zatajenje bubrega te je umrla na intenzivnoj njezi (57).

U ilustraciji slučaja fetalne akumulacije, Barnas i suradnici izvijestili su da je majka bila liječena klopazinom (100 mg/dan) tijekom većeg dijela trudnoće. Doza je smanjena na 50 mg/dan tijekom posljednjih devet tjedana s razinom od 15,4 ng/mL. Na dan poroda, razina klopazina kod majke bila je 14,1 ng/mL, fetalna koncentracija 27 ng/mL, a razina u amnionskoj tekućini 11,6 ng/mL. Dva moguća objašnjenja za ovu akumulaciju u fetusu su: povećani fetalni albumin koji uzrokuje povećano vezanje klopazina na albumin ili hvatanje iona koje stvara pH gradijent u fetusu. Stoga, doze klopazina treba držati na najmanjim mogućim razinama i potrebno je pokušati daljnje smanjenje doze neposredno prije poroda kako bi se izbjegle nuspojave kao što su apstinencijski napadaj i depresija središnjeg živčanog sustava (58).

Dok dostupni podaci sugeriraju da klozapin ne uzrokuje velike fetalne malformacije, Pinkofsky i suradnici su pokrenuli pitanje potencijalne fetalne agranulocitoze izazvane klozapinom. Stoga, broj bijelih krvnih stanica svih novorođenčadi čije su majke primale klozapin tijekom trudnoće ili dojenja treba kontrolirati jednom tjedno tijekom prvih šest mjeseci kako bi se otkrila agranulocitoza koja može dovesti do smrtonosne infekcije. Klozapin se može koristiti tijekom trudnoće ako klinička korist opravdava mogući rizik za fetus. Klozapin se smije koristiti samo tijekom trudnoće za liječenje teško bolesnih shizofrenih pacijentica koje ne reagiraju na druge neuroleptike ili koje ne mogu tolerirati štetne učinke drugih lijekova (59).

Čini se kako uporaba klozapina ne predstavlja povećani rizik od malformacija, no postoji opasnost od pojave gestacijskog dijabetesa i neonatalnih napadaja (44). Nacionalni institut za zdravlje i izvrsnost skrbi (*National Institute for Health and Care Excellence*) je u prošlosti preporučio da se trudnice prebace s klozapina na neki drugi antipsihotik(60), ali je ta preporuka u međuvremenu uklonjena i klozapin je sada uključen u lijekove koji se smiju prepisivati u trudnoći. Zabilježene su niže srednje vrijednosti adaptivnog ponašanja u dojenčadi izložene klozapinu in utero u usporedbi s risperidonom, kvetiapiinom ili olanzapinom. Više stope poremećaja spavanja i labilnosti zabilježene su u dojenčadi izložene klozapinu u istoj studiji (61). Na temelju dostupnih dokaza, klozapin obično treba nastaviti.

4.4.2 KVETIAPIN

Kvetiapiin je ocijenjen FDA kategorijom C za trudnoću. Pretklinički podaci o sigurnosti iz Sažetka opisa svojstava lijeka pokazuju nedostatak teratogenih učinaka kod životinja. U ispitivanjima na

ljudima, kvetiapin je pokazao najniži postotak prolaza kroz placentu (srednja vrijednost = 23,8%, SD = 11,0) u usporedbi s prvom generacijom (haloperidol) i drugom generacijom antipsihotika (risperidon i olanzapin) (62). Štoviše, razina lijeka u majčinom serumu i farmakokinetička svojstva ne pokazuju relevantne promjene tijekom trudnoće (63).

U jednom slučaju 24-godišnja žena bila je liječena litijem (1500 mg/dan) za bipolarni poremećaj (koji je prekinut nakon što je zatrudnjela) i kvetiapinom. Kvetiapin je bio održavan na 25 mg/dan tijekom cijele trudnoće. Rodila je zdravo dijete bez malformacija. U drugom slučaju 38-godišnja žena sa shizofrenijom koja je primila nepoznatu dozu kvetiapina rodila je zdravo dijete u 38. tjednu s APGAR rezultatima od 9 nakon 1 minute i 10 nakon 5 minuta (64).

McKenna i suradnici nedavno su izvijestili o ažuriranim podacima proizvođača preuzimajući izvješća o ishodima trudnoća izloženih kvetiapinu. U mnogim slučajevima (N = 295) ishod je bio nepoznat, no bilo je i drugih lijekova koji su uzimani tijekom trudnoće. Unatoč nekim slučajevima velikih malformacija koje su se pojavile, nije zabilježen ponavljajući obrazac anomalija. Autori su također identificirali prospektivno 36 žena liječenih kvetiapinom tijekom rane trudnoće. Te su pacijentice uspoređene s kontrolnom skupinom žena koje su bile izložene neteratogenim lijekovima. Primarni ishod od interesa bio je prisutnost ili odsutnost velike malformacije fetusa. Sekundarni ishod od interesa uključivao je niz stanja majke i neonatalnih zdravstvenih ishoda. Kvetiapin nije bio povezan s povećanjem teratogenog rizika, a liječenje kvetiapinom nije utjecalo ni na zdravlje majke ni na zdravlje novorođenčeta. Međutim, jedno od ograničenja ove studije bila je mala veličina uzorka. Zbog male veličine uzorka imala je samo 80% snage da otkrije četverostruko povećanje stope fetalnih malformacija. Stoga ovo otkriće zahtijeva velike, prospektivne potvrde (65).

Budući da nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica, kvetiapin se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako korist opravdava mogući rizik za fetus.

4.4.3 OLANZAPIN

Olanzapin je ocijenjen FDA kategorijom trudnoće C. Reproductivne studije ne pokazuju dokaze o štetnosti fetusa kod životinja (66).

Postmarketinška studija provedena na 8858 pacijenata u Engleskoj identificirala je mali broj trudnoća izloženih olanzapinu. Jedan slučaj terapijskog pobačaja bio je zbog fetalne malformacije utvrđene prenatalno (67).

Prospektivne i retrospektivne slučajeve in utero izloženosti olanzapinu do 1. listopada 1998. pružila je The Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Data Base. Ona je izvijestila o 37 prospektivno identificiranih slučajeva tijekom ovog perioda. Četrnaest od 37 trudnoća prekinuto je bez fetalnih abnormalnosti. Od 23 preostale trudnoće rođeno je 16 zdrave dojenčadi bez komplikacija, pri čemu je izloženost bila ograničena na prvo tromjesečje kod osmero dojenčadi, prvo i drugo tromjesečje kod jednog djeteta i sva tri tromjesečja kod sedmero dojenčadi. Jedno je dijete rođeno carskim rezom u 30. tjednu trudnoće čija je majka tijekom cijele trudnoće bila liječena od gestacijskog dijabetesa, hipotireoze, preeklampsije i povišenih jetrenih enzima uz shizofreniju. Drugo dojenče težine 3,66 kg, čija je majka primala olanzapin tijekom cijele trudnoće (10 mg/dan), rođeno je indukcijom poroda 10 dana nakon termina s fetalnim distresom i imalo je normalan postnatalni razvoj. Treće dojenče, čija je majka primila nepoznatu dozu olanzapina

tijekom prvog tromjesečja trudnoće, imalo je aspiraciju mekonija tijekom carskog reza. Tri su trudnice od ove 23 trudnoće imale spontani pobačaj (13%) po stopi koja je u skladu s populacijskom normom (15%), ali ni u jednom od ovih pobačaja nisu zabilježene malformacije (68).

Suprotno tome, daljnje širenje ovog registra zabilježilo je anegdotske slučajeve velikih strukturnih anomalija. Međutim proizvođač navodi da se prevalencija takvih događaja ne razlikuje od one u općoj populaciji. Usprkos tome, sada se bilježe sporadični slučajevi velikih fetalnih malformacija povezanih s olanzapinom. Međutim olanzapin je povezan sa gestacijskim metaboličkim komplikacijama (započinjanje ili pogoršavanje postojećeg gestacijskog dijabetesa), neonatalnim nuspojavama i neurorazvojnim oštećenjima (44).

Newport i suradnici istraživali su prolaz različitih antipsihotika kroz placentu (definiran kao omjer između koncentracija u plazmi pupkovine i majke). Olanzapin je pokazao veću koncentraciju prolaska kroz placentu (prosjeak 72,1%, SD = 42,0%) i, također veći postotak niske porođajne težine te perinatalne komplikacije u usporedbi s drugim antipsihoticima (69).

Metaboličke nuspojave olanzapina su itekako prisutne. Debljanje i povišeni lipidi često se javljaju tijekom terapije olanzapinom. Metabolički poremećaji, pretilost i gestacijski dijabetes također doprinose riziku od malformacija (13).

Babu je izvijestio da je izloženost olanzapinu povezana s većom porođajnom težinom u usporedbi s uporabom drugih psihotropnih lijekova, a razlika nije objašnjena dozom, trajanjem izloženosti, gestacijskom dobi, dobi majke ili spolom djeteta (70).

Sedacija i trajna žutica u dojenčeta bili su povezani s majčinim uzimanjem olanzapina tijekom trudnoće. Također, epileptični napadaji su se javili u neonatalnom razdoblju u troje retrospektivno zabilježene djece čije su majke do poroda bile liječene olanzapinom (71).

Aichorn i suradnici proučavali su koncentraciju olanzapina u plazmi novorođenčeta i zaključili da je razina olanzapina u plazmi dobivena od novorođenčeta bila oko trećine (11 ng/mL) majčine razine (raspon 25-34 ng/mL). Porodaj i razvoj djeteta kroz 6 mjeseci bili su normalni (72).

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdili učinci olanzapina na trudnice. Stoga se olanzapin smije koristiti u trudnoći samo ako procjena rizika i koristi opravdava potencijalni rizik za novorođenčad (64).

4.4.4 ARIPIPRAZOL

Ovaj lijek se razlikuje od ostalih antipsihotika jer je aripiprazol djelomični agonist D₂ i 5-HT_{1A} receptora te antagonist 5HT_{2A} receptora (64).

Aripiprazol je ocijenjen FDA kategorijom C za trudnoću. To znači da postoje pozitivni dokazi o riziku za ljudski fetus, ali primjena u trudnoći može biti prihvatljiva unatoč riziku (npr. ako je lijek potreban u situaciji opasnoj po život ili kod ozbiljne bolesti za koju se sigurniji lijekovi ne mogu koristiti ili su neučinkoviti). U ispitivanjima na životinjama aripiprazol je pokazao teratogenost, razvojnu toksičnost i smanjenu težinu fetusa u dozama 3-10 puta većim od najveće preporučene doze za ljude (73).

U tri izvješća o slučaju istraživana je sigurnost aripiprazola u trudnoći kod ljudi. U slučaju kojeg su predstavili Mendhekar i suradnici aripiprazol je bio davan do osmog tjedna gestacije. Primjena je naknadno prekinuta i ponovno započeta u 20. tjednu trudnoće zbog psihotičnog recidiva. Trudnoća je tekla bez problema, ali neobjašnjiva fetalna tahikardija zahtijevala je porod carskim rezom. Nakon poroda došlo je do neuspostavljanja laktacije (74). Razlog tome je vjerojatno agonistički učinak aripiprazola u tuberoinfundibularnom dopaminergičkom sustavu rezultirajući promjenom otpuštanja prolaktina. U drugom slučaju 10 mg aripiprazola bilo je dnevno primjenjivano od 29. do 31. tjedna trudnoće, zatim 15 mg od 32. tjedna do 2 dana prije poroda (75). U trećem slučaju 20 mg aripiprazola bilo je primjenjivano od 8. tjedna trudnoće do porođaja (76). Ni u jednom slučaju izloženost aripiprazolu in utero nije bila povezana s morfološkom teratogenošću, poremećenim rastom fetusa ili poremećenim razvojem djeteta u razdoblju praćenja. Izvještaji o slučajevima koje su predstavili Lutz i suradnici, koji su ispitivali sigurnost primjene aripiprazola tijekom trudnoće nisu ukazali na značajne nuspojave (77).

Postoje također kohortne studije, no one nisu pokazale nikakve naznake specifične teratogenosti u ovoj ograničenoj literaturi (22).

4.4.5 ZIPRASIDON

Ziprasidon je ocijenjen FDA kategorijom trudnoće C. U studijama na životinjama, ziprasidon je pokazao razvojnu toksičnost, uključujući moguće teratogene učinke (uglavnom predstavljene defektima ventrikularnog septuma i malformacijama bubrega), u dozama sličnim terapijskim dozama za ljude. Kod ljudi fetus koji je tijekom trećeg trimestra bio izložen ziprasidonu u opasnosti je nakon poroda od nuspojava. Nuspojave uključuju ekstrapiramidne i apstinencijske simptome.

Prijavljeni su slučajevi hipertonije, agitacije, hipotonije, somnolencije, respiratornih problema, tremora, ili poremećaja u hranjenju. Stoga takvu novorođenčad treba pomno nadzirati. Ziprasidon se nebi smio koristiti u trudnoći ako to nije neophodno potrebno. Ako se tijekom trudnoće mora prekinuti liječenje, ziprasidon se ukida postepeno. Nikako se ne smije naglo ukinuti (78).

Primjena ziprasidona kao antipsihotika treće generacije i njegovo djelovanje u trudnoći kod pacijentica s različitim psihičkim bolestima vrlo je rijetko opisano u znanstvenoj literaturi. Još je manje informacija o mogućim nuspojavama ziprasidona kod novorođenčadi majki koje su liječene ziprasidonom tijekom cijele trudnoće. Peitl i suradnici su 2010. objavili rad koji se temeljio na prikazu slučaja pacijentice koja boluje od shizofrenije i koja je liječena ziprasidonom tijekom cijele trudnoće. Njenom je novorođenčetu u trenutku rođenja dijagnosticiran rascjep nepca (palatoshiza) (79).

Također postoje izvještaji od oko 50 trudnoća koje nisu pokazale povećani rizik od kongenitalnih malformacija (22).

4.4.6 AMISULPRID I SULPIRID

Amisulprid je atipični antipsihotik. Zbog rizika od hiperprolaktinemije, začecje može biti ugroženo kod žena koje planiraju trudnoću (10).

Lijek nije odobren u Sjedinjenim Američkim Državama kao antipsihotik. Stoga je njegovu kategoriju trudnoće uspostavio Pododbor za kongenitalne abnormalnosti Australskog odbora za procjenu lijekova (ADEC) koji koristi sustav ocjenjivanja drugačiji od onog koji koristi Američka agencija za hranu i lijekove (FDA). Sukladno ADEC sustavu, amisulprid je ocijenjen kao B3

(lijekovi koji su uzimani kod ograničenog broja trudnica i žena generativne dobi, bez povećanja učestalosti malformacija) (21).

Unatoč tome što nije bilo dokaza o teratogenosti u ispitivanjima razvoja embrija i fetusa na miševima i kunićima nakon oralnih doza do 4 puta većih od maksimalne preporučene doze za ljude, nema dovoljno dostupnih objavljenih podataka o trudnoćama kod ljudi (21).

Iz Berlinskog teratološkog informacijskog centra nije bilo izviješteno o malformacijama među 13 izložene živorođene djece (22).

Sulpirid, strukturno sličan amisulpridu, atipičan je antipsihotik niske potentnosti za koji nema dovoljno informacija o primjeni u trudnoći (10).

4.4.7 ASENAPIN

Asenapin je atipični antipsihotik koji se koristi za liječenje shizofrenije i manije (37).

Podaci o primjeni asenapina u trudnoći su neznatni. Asenapin nije pokazao teratogenost u ispitivanjima na životinjama. U studijama na životinjama pronađeni su toksični učinci za majku i embrij. Asenapin nije umanjio plodnost u štakora i nije bio teratogen u štakora i kunića. Embriotoksičnost je utvrđena u studijama reprodukcije toksikologije na štakorima i kunićima. Asenapin je izazvao blagu toksičnost kod majke i lagani zastoj u razvoju fetalnog skeleta. Nakon oralne primjene tijekom razdoblja organogeneze, asenapin je nepovoljno utjecao na tjelesnu težinu pri visokoj dozi od 15 mg/kg dva puta dnevno. Pri ovoj se dozi fetalna tjelesna težina smanjila. Kad je asenapin intravenski primijenjen trudnim kunićima, nisu primijećeni znakovi

embriotoksičnosti. U štakora je opažena embriofetalna toksičnost (povećan postimplantacijski gubitak, smanjena težina fetusa i odgođena osifikacija) nakon oralne ili intravenske primjene tijekom organogeneze ili tijekom gestacije. Uočena je povećana neonatalna smrtnost među potomcima ženki štakora liječenih tijekom gestacije i laktacije. Zaključeno je da su peri- i postnatalni gubici izazvani asenapinom uzrokovani oštećenjem mladunaca, a ne promijenjenim ponašanjem ženki koje doje. Novorođenčad izložena asenapinu tijekom trećeg trimestra izložena je riziku od nuspojava. To su ekstrapiramidne nuspojave i simptomi ustezanja. Zabilježeni su slučajevi hipertonije, agitacije, somnolencije, hipotonije, respiratornog distresa, tremora, ili poremećaja hranjenja u novorođenčadi. Posljedično, novorođenčad treba pažljivo promatrati. Asenapin se nebi smio koristiti u trudnica osim ako stanje trudnice ne zahtijeva liječenje asenapinom i ukoliko korist nadmašuje potencijalni mogući rizik za fetus (80).

4.4.8 RISPERIDON I PALIPERIDON

Risperidon je ocijenjen FDA kategorijom C za trudnoću i lijek nije pokazao izravne teratogene učinke u studijama na životinjama (81).

Ratnayake i Libretto navode dva slučaja upotrebe risperidona tijekom trudnoće. Oba su djeteta rođena bez komplikacija carskim rezom i nisu primijećene postnatalne razvojne abnormalnosti. U prvom slučaju, 36-godišnja majka je uzimala risperidon (4 mg/dan) dvije godine i nastavila ga je uzimati tijekom trudnoće zbog rizika od recidiva. U drugom slučaju, 30-godišnja majka je tijekom cijele trudnoće uzimala risperidon (6 mg/dan) (82).

Kanadska farmakoepidemiološka studija uključila je 112 živorođene djece izložene risperidonu, ali točan broj malformacija nije bio dostupan (83). Berlinski teratološki informacijski centar izvijestio je o tri malformacije među 48 izložene živorođene djece (22), dok je skup podataka *Motherisk* izvijestio nedostatak malformacija među 49 izložene živorođene djece (65). U kombiniranom skupu podataka iz tri različita centra za informacije o teratogenosti nisu zabilježene nikakve malformacije među 16 izložene živorođene djece (84). Australski skup podataka sadržavao je podatak o dvije malformacije među 15 izložene živorođene djece (85), a Peng i suradnici nisu prijavili nikakve malformacije među 16 izložene živorođene djece (54).

Nedavno je sveobuhvatan pregled sakupio sva prospektivna i retrospektivna izvješća o trudnoćama izloženim risperidonu koje je primio *Benefit Risk Management* (odjel *Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC*). Identificiran je 201 neobjavljeni slučaj trudnoća izloženih risperidonu. Prijavljen je niz slučajeva urođenih mana te perinatalnih i postnatalnih komplikacija, no većina izvještaja bila je kompromitirana istodobnom primjenom drugih psihotropnih lijekova (od kojih su neki poznati teratogeni). Autori su zaključili da se povećani rizik od spontanog pobačaja i fetalne teratogenosti nije mogao identificirati u trudnica koje su primale risperidon. Međutim, takvi rezultati nisu proizašli iz stopa incidencije, već iz postotaka dobrovoljno prijavljenih prospektivnih slučajeva ili retrospektivno identificiranih slučajeva gdje je kasniji ishod bio poznat ili prijavljen (86).

Paliperidon je atipični antipsihotik i aktivni metabolit risperidona (10).

Klinička procjena podataka o risperidonu i paliperidonu ne postavlja se olako. Sveukupno, podaci ukazuju na apsolutni rizik od kongenitalnih malformacija od približno 5,3%,(87) što je malo više od uobičajenog raspona prijavljenih malformacija (88).

4.4.9 SERTINDOL I LURASIDON

Sigurnost primjene sertindola tijekom trudnoće nije utvrđena. Sertindol nije bio teratogen u ispitivanjima reprodukcije na životinjama. Peri/postnatalna studija na štakorima pokazala je smanjenje plodnosti potomaka pri dozi unutar terapijskog raspona za ljude. Stoga se sertindol ne smije koristiti tijekom trudnoće. Novorođenčad izložena sertindolu tijekom trećeg trimestra izložena je riziku od nuspojava. Te nuspojave uključuju ekstrapiramidalni sindrom te simptome ustezanja. Bilo je izvješća o hipertoniji, agitaciji, hipotoniji, respiratornom distresu, somnolenciji, tremoru, ili poremećaju hranjenja. Posljedično, novorođenčad treba pomno nadzirati (89).

Nema podataka ili je količina podataka ograničena (manje od 300 ishoda trudnoća) o primjeni lurasidona u trudnoći. Studije na životinjama su nedostatne u pogledu učinaka na trudnoću, razvoju embrija/fetusa, porodu i postnatalnom razvoju. Kongenitalni rizik za ljudsku populaciju je nepoznat. Lurasidon se nebi smio koristiti kod trudnica osim ako je to neophodno potrebno. Novorođenčad izložena lurasidonu tijekom trećeg trimestra ima veliki rizik od nuspojava. Te nuspojave uključuju ekstrapiramidalni sindrom te simptome ustezanja. U izvještajima je spomenuta hipertonija, agitacija, hipotonija, somnolencija, tremor, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Posljedično, novorođenčad treba pažljivo nadzirati (90).

4.4.10 DROPERIDOL

Droperidol je butirofenon koji se koristi za postoperativnu mučninu i povraćanje te kao antipsihotik (10).

Nageotte i suradnici su objavili studiju o trudnicama koje su primale lijek protiv mučnine i povraćanja. Svim pacijenticama koje su bile hospitalizirane s dijagnozom hiperemeze gravidarum između siječnja 1992. i siječnja 1994. ponuđen je protokol droperidol-difenhidramin. Te su pacijentice uspoređene s pacijenticama koje su primljene između siječnja 1990. i siječnja 1992. s dijagnozom hiperemeze gravidarum, ali koje ni u jednom trenutku nisu bile liječene droperidolom ili difenhidraminom kao primarnom terapijom za kontrolu teške mučnine i povraćanja. Uspoređeni su podaci koji se odnose na broj i duljinu hospitalizacija i ponovnih prijema zbog hiperemeze gravidarum, kao i maternalni i perinatalni ishodi. Nije bilo značajnih razlika u maternalnim ili perinatalnim ishodima (91).

5. RASPRAVA

Neki su autori proučavali utjecaj shizofrenije majke na opstetričke komplikacije i ishod dojenčadi (92,93). Međutim, u takvim studijama učinak bolesti i liječenja lijekovima nije se mogao razdvojiti. Velika, retrospektivna, kohortna studija iz Finske otkrila je da gestacijsko izlaganje antipsihoticima druge generacije u prvom tromjesečju trudnoće nije povezano sa značajno povećanim rizikom od velikih kongenitalnih malformacija kad se isto uspoređuje s izloženosti antipsihoticima prve generacije i sa slučajevima kad je terapija izostala. Od pojedinačnih antipsihotika druge generacije, primjena olanzapina bila je povezana s povećanim rizikom od mišićno-koštanih malformacija u usporedbi sa slučajevima kad je terapija izostala. Primjena olanzapina tijekom trudnoće treba biti ograničena na situacije u kojima ne postoje sigurnije alternative (8). Ažurirani podaci iz Nacionalnog registra trudnoće za atipične antipsihotike Opće bolnice u Massachusettsu također nisu otkrili povećanje rizika povezanog s izlaganjem antipsihoticima druge generacije u prvom tromjesečju u skupini žena sa psihijatrijskim poremećajima (94). U manjim studijama koje su koristile podatke iz istog registra, zaključeno je da ni kvetiapin ni aripiprazol nisu bili povezani s povećanim rizikom od velikih kongenitalnih malformacija prilikom uporabe u prvom tromjesečju (95,96). Rezultati velike retrospektivne kohortne studije izrađene u Velikoj Britaniji, koja je uključivala podatke iz nacionalne baze podataka Medicaid Analytic Extract, su pokazali da uporaba antipsihotika u ranim fazama trudnoće značajno ne povećava rizik za kongenitalne ili srčane malformacije, s mogućim izuzetkom risperidona (23). Druga značajna britanska retrospektivna kohortna studija koja se temeljila na elektroničkim zdravstvenim podacima primarne zdravstvene zaštite zaključila je kako rizici od štetnih ishoda za majku i dijete kod žena koje su nastavile uzimati antipsihotike u trudnoći

nisu bili veći od onih koje su prekinule liječenje prije trudnoće (97). Zanimljivi su rezultati jedne američke retrospektivne case-control studije koji su pokazali kako žene koje koriste atipične antipsihotike tijekom trudnoće predstavljaju podskupinu žena s povećanim početnim rizikom za rođenje djeteta s velikom urođenom manom zbog rizika povezanih s temeljnom indikacijom. Kod njih je primijećeno specifično ponašanje (npr. pušenje i korištenje droga) te komorbiditeti (npr. pretilost, dijabetes) koji povećavaju rizik od nepovoljnih ishoda trudnoće i dojenčadi, uključujući i kongenitalne malformacije (98). Dvije velike epidemiološke studije koje su također povezale specifično ponašanje trudnica koje uzimaju antipsihotike, a uključivale su 570 i 561 izloženu trudnicu (22,44) pokazale su 1,5 do 2 puta veći rizik za kongenitalne malformacije, posebice defekte atrijske i ventrikularne septuma.

5.1 KONGENITALNE MALFORMACIJE

Sada je dostupna značajna količina sigurnosnih podataka za izloženost kvetiapinu, olanzapinu, aripiprazolu, risperidonu i paliperidonu u prvom tromjesečju. Dok neke manje studije postavljaju značajna metodološka pitanja koja ugrožavaju njihovu valjanost, postoji nekoliko velikih do vrlo velikih dobro osmišljenih farmakoepidemioloških i prospektivnih opservacijskih studija s dostupnom razumno uvjerljivom razinom kontrole zbunjujućih faktora (22,23,83,99,100).

Količina valjanih podataka za kvetiapin, olanzapin i aripiprazol ukazuje da je primjena ovih lijekova bez naznaka povećanog rizika od kongenitalnih malformacija. To je u skladu sa smjernicama EMA-e koje predlažu da sljedeći tekst bude prikazan u Sažetku opisa svojstava lijeka (101): “Značajna količina podataka o trudnoćama (više od 1000 ishoda izloženosti) ne ukazuje na malformativnu niti fetoneonatalnu toksičnost. Ovi lijekovi se mogu koristiti ako je klinički potrebno.” Sukladno tome, ovi lijekovi druge generacije antipsihotika mogu se koristiti tijekom

trudnoće s razumnim povjerenjem, s obzirom na kongenitalne malformacije, ako su odgovarajuće indicirani. Klinička procjena podataka o risperidonu i paliperidonu ne postavlja se olako. Sveukupno, podaci ukazuju na apsolutni rizik od kongenitalnih malformacija od približno 5,3%, (87) što je malo više od uobičajenog raspona prijavljenih malformacija (88). Vjerojatno je da ovaj manji rizik ne opravdava zamjenu inače učinkovitog i dobro podnošljivog liječenja u slučaju neplanirane trudnoće. Količina i kvaliteta podataka o sigurnosti klopazina ostaje neimpresivna, a klinički važan (najmanje dvostruko) povećani rizik od kongenitalnih malformacija ne može se isključiti s razumnom pouzdanošću. Podaci o ostalim antipsihoticima druge generacije i dalje su nedostatni za klinički značajnu procjenu rizika (87).

5.2 TERAPIJSKE PREPORUKE

Unatoč nedostatku metodološki valjanih podataka o sigurnosti i prisutnosti gore navedenih mogućih problema s reproduktivnom sigurnošću, terapija antipsihoticima mora se smatrati obveznom kod žena s teškim i trajnim psihijatrijskim poremećajima čak i tijekom trudnoće jer rizici povezani s farmakološkom intervencijom mogu nadmašiti rizike neliječene mentalne bolesti za majku i dijete (102). Neovisno o svim sigurnosnim razlozima, treba naglasiti da većina ovih trudnica zahtijeva prijem u hitnu psihijatrijsku službu radi farmakološkog liječenja epizoda psihotičnog pogoršanja. U takvim stanjima antipsihotici su lijekovi koji se najčešće primjenjuju (103). Štoviše, čini se da su neki teški i dugotrajni psihijatrijski poremećaji neovisni čimbenik rizika za nepovoljne ishode trudnoće (više stope prenatalne hospitalizacije zbog zdravstvenih problema majke, anomalija posteljice, eklampsija, krvarenje prije poroda, prijevremeni porod, niža porođajna težina, kraća duljina poroda, fetalni distress, mrtvorodenje, perinatalni mortalitet i kongenitalne anomalije) (104). Također treba istaknuti postojeću korelaciju između nepovoljnih

perinatalnih okolnosti (kao što je niska porođajna težina) i povećane stope samoubojstava potomaka kao mladih odraslih osoba (105). Čini se da je ovo posebno istinito za shizofreniju, koja je također posebno povezana s povećanjem rizika od velikih neuroloških malformacija, prijevremenog poroda, niske porođajne težine i manju novorođenčad za njihovu gestacijsku dob (106). Nasuprot tome, ovi nalazi ostaju kontroverzni za afektivnu psihozu (107). Nedavno je potvrđeno da je povećani rizik od opstetričkih komplikacija kod pacijentica sa shizofrenijom uzrokovan bavljenjem zdravstveno rizičnim ponašanjem tijekom trudnoće i da genetska osjetljivost na poremećaj sama po sebi ne utječe na prirodni tok trudnoće (108). U svakom slučaju, ozbiljni i dugotrajni psihijatrijski poremećaji majke mogu imati razoran učinak na kvalitetu povezanosti majke i djeteta te na neurorazvoj djeteta. Majkama sa shizofrenijom će vjerojatno njihova privrženost djetetu biti ugrožena majčinom psihopatologijom i realnošću njihove psihosocijalne situacije (109). Ove žene također imaju veću vjerojatnost da će imati poteškoće s roditeljstvom i stoga izgubiti skrbništvo nad svojom djecom (110). Majčin bipolarni poremećaj povezan je s povećanim stopama poremećaja pamćenja i pažnje, oslabljenim društvenim funkcioniranjem, problemima u ponašanju i emocionalnim problemima, pa čak i teškim psihijatrijskim poremećajima kod djece (111).

Potreba za promjenom liječenja u slučaju neplanirane trudnoće ovisit će o specifičnoj procjeni povijesti bolesti pacijentice, odgovoru na liječenje i riziku od recidiva u usporedbi s profilom nuspojava određenog lijeka. U ovoj procjeni liječnik mora uzeti u obzir da u mnogim slučajevima neliječena psihoza predstavlja značajan morbiditetni rizik za majku i fetus, uključujući samoubojstvo (112,113). To umanjuje blago povećani rizik od kongenitalnih malformacija ili neke nesigurnosti zbog nedovoljno podataka. Neophodno je održavati najnižu klinički učinkovitu dozu

tijekom trudnoće (ako je moguće, uz terapijski nadzor lijeka) kako bi se potencijalni rizici za nerođeno dijete sveli na najmanju moguću razinu.

U slučaju planirane trudnoće, za početak liječenja antipsihoticima tijekom trudnoće, preporučuju se kvetiapin ili olanzapin. Prvenstveno zbog količine dostupnih podataka o sigurnosti. Drugi čimbenici od najveće važnosti za izbor lijeka su prijašnja pozitivna iskustva s tim lijekovima i profil nepovoljnog metaboličkog rizika. Alternativno se može koristiti aripiprazol. Nepovoljan metabolički profil i povećan apetit majke uzrokovan antipsihoticima druge generacije kod liječenja olanzapinom i kvetiapinom moraju se uzeti u obzir jer prekomjerno povećanje tjelesne težine majke i gestacijski dijabetes povećavaju rizik za fetus (87). Metabolički štetni učinci antipsihotika druge generacije, osobito klopazina, olanzapina i kvetiapina, mogu rezultirati znatnim povećanjem tjelesne težine i mogu negativno utjecati na homeostazu glukoze (114,115). To može predstavljati povećani rizik za djecu rođenu preveliku za gestacijsku dob. Međutim takav učinak nije dokumentiran. S obzirom na ove metaboličke nuspojave, aripiprazol ima benigniji profil nuspojava. Ranije su se antipsihotici prve generacije, posebice perfenazin, preporučivali kao prva linija liječenja antipsihoticima tijekom trudnoće (112). Međutim, s nedavno objavljenim istraživanjima, podaci o sigurnosti za kvetiapin, olanzapin i aripiprazol znatno su premašili one za perfenazin. Ovi podaci ne ukazuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija. Nadalje, neurološke nuspojave perfenazina čine ga manje privlačnim izborom za mijenjanje dobro funkcionirajućeg liječenja antipsihoticima druge generacije. U procesu odlučivanja, ovdje, kao i u svakom slučaju odnosa pacijent-lijeknik, ključno je zajedničko donošenje odluka i angažman pacijenata. U idealnom slučaju, složene aspekte liječenja treba raspraviti s trudnom pacijenticom i njezinim partnerom. Međutim, u slučaju teško psihotične neudate žene bez uvida u svoju bolest, to doista može biti veliki izazov (87).

6. ZAKLJUČAK

Količina podataka o sigurnosti primjene antipsihotika, posebice antipsihotika druge generacije tijekom trudnoće brzo se povećava. Sa sigurnosnog gledišta, značajna i umirujuća količina podataka općenito ne sugerira klinički značajan povećani rizik od kongenitalnih malformacija. To se posebno odnosi na kvetiapin, olanzapin i aripiprazol. Risperidon se može povezati s malim povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija, dok podaci o drugim antipsihoticima druge generacije ostaju nedostadni za pouzdanu i klinički značajnu procjenu rizika. Iako nisu značajno povećani rizici od kongenitalnih malformacija, podaci o drugim ishodima trudnoće od interesa, tj. spontani pobačaj, mrtvorodenje, prijevremeni porod, mala težina za gestacijsku dob, neonatalna prilagodba i neurorazvoj u djetinjstvu, općenito su nedostadni za pružanje pouzdanih procjena. Nedostatak ažuriranih članaka o antipsihoticima prve generacije može odražavati smanjeni znanstveni interes za kliničku sigurnost ove skupine lijekova. Ipak, ne treba ih smatrati zaboravljenom terapijom. Tipični antipsihotici prve generacije, kao i atipični ne uzrokuju povećanje stope kongenitalnih malformacija iznad populacijske norme. Prema dostupnim podacima, prva generacija antipsihotika ne predstavlja tijekom trudnoće povećan rizik od pobačaja ili mrtvorodenja. Moguće je povećanje rizika od prijevremenog poroda. Prva generacija antipsihotika koristi se kod žena ne samo s bipolarnim poremećajem, već i sa shizofrenijom i mogu postojati rizici ponašanja od same bolesti. Neonatalni ishodi s antipsihoticima prve generacije uključuju mali rizik od prolaznih abnormalnih pokreta mišića. Uglavnom su to problemi živčanog sustava, nervoza ili pospanost, povremeno napadaji. Svi ovi simptomi, čini se da su povezani s višim dozama. Dakle, preporučeno je korištenje najniže moguće učinkovite doze. Dok su dugoročni podaci o neurorazvoju ograničeni, ono što znamo u ovom trenutku je ohrabrujuće.

Stvarni izbor lijeka za pojedinu trudnicu mora uzeti u obzir i ostale čimbenike, a ne samo podatke o sigurnosti. Ključno je pažljivo razmotriti individualnu povijest bolesti, karakteristike i odgovor na liječenje, profil nuspojava (osobito metaboličkih i sedativnih) i sklonosti bolesnika. Međutim, glavni klinički problem trudnica s teškim i trajnim psihijatrijskim poremećajem vjerojatno je psihotični recidiv zbog nepridržavanja uzimanja neuroleptičkih lijekova, što može dovesti do loših ishoda kao što su prekid trudnoće, obvezni carski rez i institucionalizacija novorođenčadi zbog smanjene sposobnosti brige o djeci. Stoga bi kliničari trebali uložiti sve moguće napore kako bi informirali ove ranjive majke o prednosti prihvaćanja mogućeg, umjerenog povećanja teratogenog rizika u usporedbi s potrebom održavanja stabilnog mentalnog zdravlja tijekom trudnoće. Ove žene treba upoznati s činjenicom da su malformacije fetusa relativno česta komplikacija trudnoće čak i u općoj zdravstvenoj populaciji.

7. LITERATURA

1. Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, Gilbert H, Gavrilidis E, Worsley R. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(9):1335–45.
2. Wang Z, Brauer R, Man KKC, Alfageh B, Pajaree M, Wong ICK. Prenatal exposure to antipsychotic agents and the risk of congenital malformations in children: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(11):4101–23.
3. Toh S, Li Q, Cheetham TC, Cooper WO, Davis RL, Dublin S, et al. 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(2):149.
4. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of Bipolar Disorder during Pregnancy and the Postpartum Period. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):608–20.
5. Ortiz-Orendain, Javier Castiello-de Obeso S, Colunga-Lozano LE, Hu Y, Maayan N, E Adams C. Antipsychotic combinations for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(6).
6. Taylor, David, Barnes, Thomas E, Young, Allan. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 2018. 599–619 p.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jan 19]. Available from: <http://www.nice.org.uk/>

8. Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, Kiuru-Kuhlefelt S, Saastamoinen L, Malm H. Second-generation antipsychotic use during pregnancy and risk of congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(11):1737–45.
9. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition*. Basic and Clinical Pharmacology. 2018. 1497–1509 p.
10. L Wisner K, Schaefer C. *Drugs During Pregnancy and Lactation (Third Edition)*. 2015. 293–339 p.
11. Chokhawala K, Stevens L. *Antipsychotic Medications*. StatPearls. 2022.
12. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):214.
13. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209–23.
14. Dunkel Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):141.
15. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinschmidt G. Stress during pregnancy and offspring pediatric disease: A National Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 2011;119(11):1647–52.
16. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Abrams B, Lammer EJ. Maternal stressful life events and risks of birth defects. *Epidemiology*. 2007;18(3):356–61.
17. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. 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(10):1012–24.
18. Pearson RM, Evans J, Kounali D, Lewis G, Heron J, Ramchandani PG, et al. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at 18 years. *JAMA psychiatry*. 2013;70(12):1312.
 19. Patel SR, Wisner KL. Decision making for depression treatment during pregnancy and the postpartum period. *Depress Anxiety*. 2011;28(7):589.
 20. Robakis T, Williams KE. Atypical antipsychotics during pregnancy: make decisions based on available evidence, individualized risk/benefit analysis. *Curr Psychiatr*. 2013;12(7):12–20.
 21. Gentile S. Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy. A Systematic Review. *Schizophr Bull*. 2010;36(3):518–44.
 22. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and Pregnancy Outcome: A Prospective, Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;39(33):453–62.
 23. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Patorno E, Desai RJ, Mogun H, Dejene SZ, et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(9):938–46.
 24. Collins KO, Comer JB. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Heal Pharm*. 2003;60(21):2253–5.
 25. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, et al. Safety of

- haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):317–22.
26. Trixler M, Gáti Á, Fekete S, Tényi T. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs*. 2005;65(9):1193–206.
 27. Hammond, J E, Toseland, P A. Placental Transfer of Chlorpromazine Case Report. *Arch Dis Child*. 1970;45:139–40.
 28. Singh S, Padmanabhan R. Teratogenic effects of chlorpromazine hydrochloride in rat foetuses. *Indian J Med Res* . 1978;67:300–9.
 29. Sobel DE. Infant mortality and malformations in children of schizophrenic women. *Psychiatr Q*. 1961;35:60–5.
 30. Rieder RO, Rosenthal D, Wender P, Blumenthal H. The offspring of schizophrenics. Fetal and neonatal deaths. *Arch Gen Psychiatry*. 1975;32(2):200–11.
 31. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson R, Kaufman D, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score. *Am J Obs Gynecol*. 1977;128(5):486–8.
 32. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. *Am J Med Genet*. 1977;20(3):487–8.
 33. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology*. 1977;15(1):57–64.
 34. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J*

- Psychiatry. 1996;153(5):592–606.
35. Kris E. Chlorpromazine maintenance therapy during pregnancy and confinement. *Q J Psychiatry*. 1957;31:690–5.
 36. Sobel D. Fetal damage due to ECT, insulin, coma, chlorpromazine or reserpine. *Arch Gen Psychiatry*. 1960;2:606–11.
 37. Howard F, Hill J. Drugs in Pregnancy. *Obs Gynecol Surv*. 1979;34(9):643–4.
 38. Hill R, Desmond M, Kay J. Extrapiramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J Pediatr*. 1966;69:589–95.
 39. OConnor M, Johnson G, James D. Intrauterine effect of phenothiazines. *Med J Aust*. 1981;1:416–7.
 40. Auerbach J, Hans S, Marcus J. Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicology Teratol*. 1992;14(6):399–406.
 41. Ayd FJ. Children born to mothers treated with chlorpromazine during pregnancy. *Clin Med (Northfield Il)*. 1964;71:1758–63.
 42. Levin R, Amsterdam J, Winokur A. Effects of psychotropic drugs on human sperm motility. *Fertil Steril*. 1981;36:503–6.
 43. Marinović P. Antipsihotici u kliničkoj praksi. *Med Nakl - Zagreb [Internet]*. 2017 [cited 2022 Sep 27]; Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:190851>
 44. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):279–88.

45. King J, Barry M, Neary E. Perinatal findings in women treated during pregnancy with oral fluphenazine. *J New Drugs*. 1963;3:21–5.
46. Cleary MF. Fluphenazine decanoate during pregnancy. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1977 [cited 2022 Nov 11];134(7):815–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/869065/>
47. Kopelmanm A, McCullar F, Heggeness L. Limb malformations following maternal use of haloperidol. *JAMA Psychiatry*. 1975;231:62–4.
48. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Haloperidol. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1998.
49. Hanson J, Oakley G. Haloperidol and Limb deformity. *JAMA*. 1975;231(1):26.
50. Hansen L, Megerian G, Doonenfled A. Haloperidol overdose during pregnancy. *Obs Gynecol*. 1997;90(4):659–61.
51. Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA, Freeman MP, Sosinsky AZ, Moustafa D, et al. Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics: Current Data From the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2016;173(3):263–70.
52. Bodeń R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(7):715–21.
53. Gentile S, Fusco ML. Neurodevelopmental outcomes in infants exposed in utero to antipsychotics: a systematic review of published data. *CNS Spectr*. 2017;22(3):273–81.
54. Peng M, Gao K, Ding Y, Ou J, Calabrese JR, Wu R, et al. Effects of prenatal exposure to

- atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(4):577–84.
55. Klozapin Accord 100 mg tablete [Internet]. [cited 2022 Nov 24]. Available from: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Klozapin-Accord-SPC_1.pdf
 56. Kłys M, Rojek S, Rzepecka-Woźniak E. Neonatal death following clozapine self-poisoning in late pregnancy: An unusual case report. *Forensic Sci Int*. 2007;171(1):5–10.
 57. Novikova N, Chitnis M, Linder V, Hofmeyr GJ. Atypical antipsychotic (clozapine) self-poisoning in late pregnancy presenting with absent fetal heart rate variability without acidosis and delayed peristalsis in the newborn baby: a case report. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(4):442–4.
 58. Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry*. 1994;151(6):945.
 59. Pinkofsky HB, Fitz-Gerald MJ, Reeves RR. Psychotropic treatment during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1997;154(5):718–9.
 60. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance. [Internet]. British Psychological Society , December 2014. [cited 2022 Nov 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
 61. Shao P, Ou J, Peng M, Zhao J, Chen J, Wu R. Effects of Clozapine and other Atypical Antipsychotics on Infants Development Who Were Exposed to as Fetus: A Post-Hoc

- Analysis. PLoS One. 2015;10(4).
62. Friedman SH, Rosenthal MB. Treatment of perinatal delusional disorder: a case report. *Int J Psychiatry Med.* 2003;33(4):391–4.
 63. Klier CM, Mossaheb N, Saria A, Schloegelhofer M, Zernig G. Pharmacokinetics and elimination of quetiapine, venlafaxine, and trazodone during pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(6):720–2.
 64. Masud Iqbal M, Alka Aneja D;, Rahman M; A, Megna J, Freemont W, Shiplo ; Mohammed, et al. The Potential Risks of Commonly Prescribed Antipsychotics: During Pregnancy and Lactation. *Psychiatry (Edgmont).* 2005;2(8):36.
 65. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(4):444–9.
 66. ZYPREXA 2,5 mg obložene tablete [Internet]. [cited 2022 Nov 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zyprexa-epar-product-information_hr.pdf
 67. Biswas P, Wilton L V., Pearce GL, Freemantle S, Shakir SAW. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacol.* 2001;15(4):265–71.
 68. Schenker S, Yang Y, Mattiuz E, Tatum D, Lee M. Olanzapine transfer by human placenta. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26(9):691–7.
 69. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, et al. Atypical

- antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1214–20.
70. Babu GN, Desai G, Tippeswamy H, Chandra PS. Birth weight and use of olanzapine in pregnancy: a prospective comparative study. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(3):331–2.
71. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):399–403.
72. Aichhorn W, Yazdi K, Kralovec K, Steiner H, Whitworth S, Stuppaeck C. Olanzapine plasma concentration in a newborn. *J Psychopharmacol*. 2008;22(8):923–4.
73. ABILIFY 10 mg tablete [Internet]. [cited 2022 Nov 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information_hr.pdf
74. Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C. Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disord*. 2006;8(3):299–300.
75. Mendhekar DN, Sharma JB, Srilakshmi P. Use of aripiprazole during late pregnancy in a woman with psychotic illness. *Ann Pharmacother*. 2006;40(3):575.
76. Mervak B, Collins J, Valenstein M. Case report of aripiprazole usage during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 2008;11(3):249–50.
77. Lutz UC, Hiemke C, Wiatr G, Farger G, Arand J, Wildgruber D. Aripiprazole in pregnancy and lactation: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(2):204–5.
78. Zeldox 40 mg kapsule [Internet]. [cited 2022 Nov 26]. Available from: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sazetak-opisa-svojestava-lijeka_83.pdf

79. Peitl MV, Petrić D, Peitl V. Ziprasidone as a possible cause of cleft palate in a newborn. *Psychiatr Danub.* 2010;22(1):117–9.
80. Sycrest 5 mg sublingvalne tablete [Internet]. [cited 2022 Nov 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sycrest-epar-product-information_hr.pdf
81. Mackay FJ, Wilton L V., Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. The safety of risperidone: A post-marketing study on 7,684 patients. *Hum Psychopharmacol.* 1998;13(6):413–8.
82. Ratnayake T, Libretto SE. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(1):76–7.
83. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, Taylor VH, Ray JG. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ.* 2015;350.
84. Sadowski A, Todorow M, Brojeni PY, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(7).
85. Kulkarni J, Worsley R, Gilbert H, Gavrilidis E, Van Rheenen TE, Wang W, et al. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: The first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One.* 2014;9(5).
86. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf.* 2007;30(3):247–64.

87. Damkier P, Videbech P. The Safety of Second-Generation Antipsychotics During Pregnancy: A Clinically Focused Review. *CNS Drugs*. 2018;32(4):351–66.
88. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, Dolk H. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(1):16–22.
89. Serdolect 4 mg filmom obložene tablete [Internet]. [cited 2022 Nov 11]. Available from: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Serdolect-SPC_1.pdf
90. Latuda 18,5 mg filmom obložene tablete [Internet]. [cited 2022 Nov 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_hr.pdf
91. Nageotte MP, Briggs GG, Towers C V., Asrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(6):1801–6.
92. Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A Danish national register based study. *Schizophr Res*. 2007;97(1–3):51–9.
93. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen A V, Henriksen TB. Congenital Malformations, Stillbirths, and Infant Deaths Among Children of Women With Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:674–9.
94. Viguera AC, Freeman MP, Góez-Mogollón L, Sosinsky AZ, McElheny SA, Church TR, et al. Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(4).

95. Cohen LS, Góez-Mogollón L, Sosinsky AZ, Savella GM, Viguera AC, Chitayat D, et al. Risk of Major Malformations in Infants Following First-Trimester Exposure to Quetiapine. *Am J Psychiatry*. 2018;175:1225–31.
96. Freeman MP, Viguera AC, Góez-Mogollón L, Young A V., Caplin PS, McElheny SA, et al. Reproductive safety of aripiprazole: data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Arch Womens Ment Health*. 2021;24(4):669–70.
97. Petersen I, Mccrea RL, Sammon J, Osborn DP, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Heal Technol Assess*. 2016;20(23):1–176.
98. Anderson KN, Ailes EC, Lind JN, Broussard CS, Bitsko RH, Friedman JM, et al. Atypical antipsychotic use during pregnancy and birth defect risk: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Schizophr Res*. 2020;215:81–8.
99. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(10):1221–86.
100. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, Osborn DPJ, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess*. 2016;20(23):1–208.
101. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-exposure-medicinal-products-during-pregnancy-need-post-authorisation-data_en.pdf

102. Gentile S. Managing the suicidal risk in pregnant schizoaffective women. *Curr Psychiatry Rev.* 2008;4(3):169–84.
103. Ladavac AS, Dubin WR, Ning A, Stuckeman PA. Emergency management of agitation in pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29(1):39–41.
104. Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet.* 2008;101(1):53–6.
105. Riordan D V., Selvaraj S, Stark C, Gilbert JSE. Perinatal circumstances and risk of offspring suicide. Birth cohort study. *Br J Psychiatry.* 2006;189(DEC.):502–7.
106. Nilsson E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Murray RM, Hultman CM. Women with schizophrenia: Pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr Res.* 2002;58(2–3):221–9.
107. Bain M, Juszczak E, McInnery K, Kendell RE. Obstetric complications and affective psychoses. Two case-control studies based on structured obstetric records. *Br J Psychiatry.* 2000;176(JUN.):523–6.
108. Ellman LM, Huttunen M, Lönnqvist J, Cannon TD. The effects of genetic liability for schizophrenia and maternal smoking during pregnancy on obstetric complications. *Schizophr Res.* 2007;93(1–3):229–36.
109. Miller LJ. Psychotic denial of pregnancy: phenomenology and clinical management. *Hosp Community Psychiatry.* 1990;41(11):1233–7.
110. Coverdale JH, Turbott SH, Roberts H. Family planning needs and STD risk behaviours of female psychiatric out-patients. *Br J Psychiatry.* 1997;171(7):69–72.

111. Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE. Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9):957–65.
112. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2015;132(445):1–28.
113. Mcallister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol*. 2017;31(5):519–52.
114. Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3):545–63.
115. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf*. 2017;40(9):771–81.