

LÉČBA PSYCHOFARMAKY V TĚHOTENSTVÍ A LAKTACI

MUDr. Dagmar Seifertová, CSc., doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D., MUDr. Věra Strunzová,
MUDr. PhDr. Pavel Čepický, CSc.

Psychiatrické centrum, Praha

V článku jsou uvedeny dostupné informace o léčbě psychofarmaky v těhotenství a u kojících žen. Důraz je především na interdisciplinární spolupráci mezi psychiatrem, gynekologem, porodníkem a neonatologem. Vycházíme i z vlastních zkušeností z poradny pro těhotné a kojící ženy v ambulanci Psychiatrického centra v Praze.

Klíčová slova: gravidita, kojení, psychofarmaka.

Klíčové slova MeSH: gravidita; dojení; antipsychotiká.

THE TREATMENT WITH ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS IN PREGNANCY AND LACTATION

The review article presents available information about treatment with antipsychotics in pregnancy and in breastfeeding females. The interdisciplinary cooperation between a psychiatrist, a gynaecologist, an obstetrician and a neonatologist is emphasized. The article is based also on our own experience from the clinic for pregnant and breastfeeding females in a psychiatry centre in Prague.

Key words: pregnancy, breastfeeding, antipsychotics.

Key words MeSH: pregnancy; breast feeding; antipsychotic agents.

Psychiatr. prax; 2007; 3: 118–124

Úvod

Léčba psychofarmaky je zcela specifická u pacientek s psychickou poruchou v období těhotenství a kojení. Spolupráce gynekologa, porodníka, psychiatra a později neonatologa je nezbytná. Je-li farmakoterapie indikovaná, je indikovaná i v těhotenství a indikace musí být jasná. Jsou-li pochyby, zda přípravek nemůže poškodit plod, nebo dokonce je-li známo, že přípravek může poškodit plod (třeba lithium), pošleme zprávu gynekologovi, event. pokud jsme se ještě nerozhodli, můžeme konzultovat genetika, případně napíšeme porodníkovi, z jakého poškození plodu máme obavy. Genetik s porodníkem zajistí prenatalní diagnostiku plodu. Nikdy nedoporučujeme kvůli farmakoterapii interrupci. To je problém porodníka a genetika. Případnou zástavu laktace posoudí neonatolog a provede gynekolog.

Mnoho žen onemocní psychickou poruchou během těhotenství, anebo otěhotní neplánovaně v době, kdy užívají psychofarmaka (14, 43).

Rozhodujícím faktorem v léčbě je vždy závažnost psychiatrických symptomů. V případě neléčené duševní poruchy může být ohroženo těhotenství, vývoj dítě a mohou vzniknout poporodní komplikace. Hrozí především nedostatečná péče o dítě v důsledku onemocnění matky, někdy také její suicidální jednání či infanticida. Někteří autoři spekulují o možných přímých negativních účincích duševních poruch na dítě, které mohou být zprostředkovány neuroendokrinními změnami (14).

Rizika farmakoterapie a rizika vysazení medikace v těhotenství a laktaci

Při léčbě psychofarmaky je třeba zvážit na jedné straně rizika, která může podání léků přinést pro

plod či kojence, a na straně druhé negativní následky neléčené duševní poruchy pro ženu anebo dítě. Alternativou k podávání medikace je v mnohých případech psychoterapie anebo elektrokonvulzivní léčba. Vysazení medikace je mnohdy pro matku spojené s rizikem relapsu nebo zhoršení průběhu a celkového výsledného stavu onemocnění. Mezi nejzávažnější rizika pro plod a kojence v důsledku podávání léků patří úmrtí plodu, kongenitální malformace, neonatální toxicita, intoxikace a abstinční symptomy novorozenců a dlouhodobé neurobehaviorální následky, jako jsou defekty a opožděný vývoj CNS, kognitivní poruchy a konečně poruchy vývoje, sedace, váhový úbytek, dechový útlum kojenců.

Teratogenní efekt léku závisí na míře jeho teratogenního potenciálu, na dávce a na době podávání. Nejkritičtější dobou pro vznik orgánových malformací je prvních 12 týdnů vývoje plodu. Rizika teratoge-

nity jsou nejčastěji určována podle kategorií americké Food and Drug Administration (2).

Těhotenství žen léčených psychofarmaky by mělo být plánované, abychom měli možnost upravit farmakoterapii již před koncepcí. Z těchto důvodů musí mít fertilitní psychiatrické pacientky zajištěnou spolehlivou antikoncepci. Graviditu u většiny psychicky nemocných žen považujeme za rizikovou pro matku i pro plod, spolupráce psychiatra a porodníka je nezbytná. Plánujeme častější kontroly, pátráme po případných prodromech relapsu.

Porodník potřebuje, aby těhotná při příchodu na porodní sál (což se běžně stává v noci a o víkendy) měla v těhotenské průkazce zprávu s psychiatrickou diagnózou, co užívá a co dělat, pokud v časném šestinedělí dojde k akutnímu zhoršení stavu, a telefon na svého psychiatra. Doporučit zástavu laktace by měl porodník, vhodná je porada s psychiatrem.

Tabulka 1. Doporučení pro terapii antidepresiv v graviditě a laktaci (upraveno podle 43)

- Preferujeme nefarmakologické terapeutické intervence, zejména psychoterapie. Alternativou jsou také elektrokonvulze.
- Pokud je pacientka v remisi, lze před otěhotněním buď (a) vysadit postupně antidepresiva, anebo (b) převést pacientku na antidepresivum s krátkým biologickým poločasem a náhle vysadit po otěhotnění.
- Při volbě antidepresiva zvolit lék s nízkým rizikem teratogenity, nízkým počtem metabolitů, krátkým poločasem vylučování, nízkým počtem nežádoucích účinků.
- Preferujeme monoterapii, do úvahy přicházejí SSRI nebo venlafaxin.
- Volit nejnižší možné dávkování.
- Léky by měly mít dobře dokumentovanou bezpečnost užití v těhotenství (u déle užívaných léků je k dispozici více informací).
- Pokud lze, doporučuje se vysazení antidepresiv 1–2 týdny před plánovaným termínem porodu.
- Po porodu snížit dávkování na úroveň před těhotenstvím nebo o 1/3 oproti dávce ve třetím trimestru.
- Zvažujeme zástavu laktace. Při pokračování v kojení zvolit antidepresivum, které bylo v minulosti efektivní, má málo metabolitů a krátký poločas vylučování.
- Při přerušení pokračovat po 10. týdnu.
- Preferujeme monoterapii, lék by měl být podáván před nejdelší spánkovou periodou dítěte.
- Jako nejbezpečnější se při kojení doporučují SSRI (především sertralin), amitriptylin, nortriptylin, desipramin, clomipramin.

Tabulka 2. Kategorizace antidepresiv dle rizika podávání v těhotenství podle FDA

Kategorie	Vysvětlení	Antidepressivum
A	kontrolované studie neukazují riziko – studie u těhotných žen neprokázaly riziko pro plod	0
B	není důkaz pro riziko u lidí – nálezy na zvířatech ukazují riziko, ale lidské nálezy nikoliv; jestliže studie na lidech nebyly vedeny, nálezy na zvířatech jsou negativní	maprotilin, fluoxetin, sertralin, bupropion
C	riziko nemůže být vyloučeno – lidské studie nejsou k dispozici, některé studie na zvířatech ukazují na riziko, či scházejí. Potenciální zisky z léčby mohou ospravedlnit riziko.	fluvoxamin, clomipramin, desimipramin, trancylpromin, mirtazapin, venlafaxin
D	pozitivní důkaz rizika – výzkumná či postmarketingová data ukazují riziko pro plod, přesto však zisk z léčby může převážit riziko	amitriptylin, nortriptylin, imipramin, paroxetin,
X	kontraindikováno v těhotenství – studie na zvířatech či lidech, nebo výzkumná či postmarketingová data ukázala riziko pro plod, které jasně převažuje nad možným ziskem pro pacienta	0

Dle Physician's Desk Reference, 1999 a Bazire, 2000

Tabulka 3. Doporučení pro terapii stabilizátory nálady v graviditě a laktaci (upraveno podle 43)

- Při nízkém riziku relapsu vysadit postupně během 2 týdnů lithium na dobu prvních 12 týdnů gravidity.
- Pokud je nezbytné pokračovat v podávání lithia, pak je nutné vyšetření plodu ultrazvukem a echokardiografické v 16.–18. týdnu gravidity.
- Snížení lithemie na nejnižší únosnou hladinu, rozložení dávkování do více denních dávek, časté kontroly lithemie.
- Dva týdny před porodem snížit dávku lithia o 25–30 % v souvislosti s očekávanou ztrátou tělních tekutin při porodu, obnovit původní dávku během 48 hodin po porodu.
- Při předčasném porodu za plné dávky lithia je nutné vynechat jednu i více dávek a další dávky snížit v závislosti na klinickém stavu a sérové hladině.
- Při léčbě karbamazepinem nebo valproátem vyšetření plodu ultrazvukem a echokardiografické v 16.–18. týdnu gravidity.
- Preventivně lze při terapii karbamazepinem nebo valproátem podávat před koncepcí a během gravidity kyselinu listovou (4–5 mg p. d.)
- Podávání lamotriginu není spojeno se zvýšeným rizikem teratogenity.
- Jako bezpečná alternativa může být podávání olanzapinu v indikaci stabilizátoru nálady.
- Doporučujeme zástavu laktace při podávání lithia.
- Při podávání carbamazepinu nebo valproátu krmít s co největším časovým odstupem po požití medikace, střídat s umělou výživou, sledovat vigilitu dítěte.

Depresivní porucha

Depresivní symptomy těhotných pacientek (zvýšená únava, změna chuti k jídlu, narušení spánku) je často obtížné odlišit od normálních zkušeností těhotných žen.

Prevalence depresivní poruchy v graviditě je stejná jako u negravidních žen. Relaps depresivní poruchy v graviditě značně zvyšuje riziko poporodních komplikací, nedostatečné péče o dítě či špatné výživy. Je navíc prediktorem poporodní deprese. Poporodní deprese se objevuje u 12–16% matek v období mezi 6.–12. týdnem po porodu (47). U žen s anamnézou deprese je riziko vyšší. Samotná depresivní porucha v graviditě je příčinou nižší porodní hmotnosti či předčasného porodu a zvyšuje výskyt dráždivosti u novorozence.

Mírnou a přechodnou formu depresivní rozlady, tzv. poporodní blues, prožívá 50–80% žen v období prvního týdne po porodu. Typické projevy poporodního blues jsou: plačtivost, labilita nálady, podráždě-

nost, generalizovaná úzkost, snížená chuť k jídlu. Pokud příznaky přetrvávají déle než dva týdny, je riziko rozvoje závažnější poruchy nálady. Poporodní blues není důvodem k žádné terapii.

Pro poporodní depresi jsou typické příznaky: pocity insuficience, pocit neschopnosti postarat se o dítě, sklon k sociální izolaci, pocity bezmoci a beznaděje, katastrofické obavy z budoucnosti, ztráta předchozích zájmů, nechutenství nebo naopak přejídání se. Smutná nálada nebývá zpočátku v popředí. Převládají pocity vyčerpání, únavy, autoakuzace, úzkost. Schopnost postarat se o dítě značně klesá. Jako u každé depresivní poruchy i zde se samozřejmě mohou objevit psychotické fenomény. Jde o autoakuziční bludy, které mohou být rozšířeny i na dítě, a pak hrozí nebezpečí suicidia a homicidia. Pacientka bývá v silném napětí, může halucinovat a její nálada je zpravidla neodklonitelná. Vždy je třeba pátrat, zda pacientka nemá suicidální úvahy.

Terapie depresivní poruchy v graviditě a při laktaci

Léčba depresivní poruchy v graviditě a po porodu se řídí obecnými zásadami léčby deprese, nicméně má svá specifika, která jsou shrnutá v tabulce 1. Rozlišujeme léčbu farmakologickou a nefarmakologickou. V první řadě uvažujeme o možnosti začít léčbu pomocí psychoterapie.

Farmakoterapie depresivní poruchy v těhotenství a laktaci

Antidepressivum by mělo mít dobře dokumentovanou bezpečnost užití v těhotenství (u délce užívání léků je k dispozici více informací). Při dávkování je třeba zohlednit vztah mezi účinností a plazmatickou hladinou léku, zvýšenému jaternímu metabolismu a změně distribučního objemu. Rizikové období pro nasazení léku je počátek těhotenství a první trimestr.

Při výběru konkrétního léku vycházíme z kategorizace farmak dle rizika podávání v těhotenství – U. S. Food and Drug Administration.

Nejnižší koncentrace antidepresiv u plodu po přestupu placentou byla zjištěna u sertralinu (30). Zvýšená rizika **teratogenity** nebyla prokázána ani pro TCA (1), ani pro selektivní inhibitory vychytávání serotoninu (SSRI) (20, 25) s výjimkou paroxetinu a fluoxetinu (13). SSRI a venlafaxin se obecně považují za relativně bezpečné při podávání v těhotenství (18). Z dalších léků existují v literatuře pouze kazuistiky o bezproblémovém užívání mirtazapinu (56).

Pokud jde o **neonatální komplikace**, většina SSRI nezpůsobuje předčasný porod nebo nižší porodní váhu (29). Přechodné neonatální komplikace odpovídající syndromu z vysazení byly popsány u novorozenců vystavených SSRI v pozdním těhotenství (36), jmenovitě pak paroxetinu a fluoxetinu (44). Většina studií neprokázala **neurobehaviorální toxicitu** TCA a SSRI (46), s výjimkou nižšího skóre Apgarové a pomalejšího psychomotorického vývoje v malém souboru dětí vystavených SSRI (10).

Alternativou farmakoterapie deprese v graviditě a laktaci může být třezalka (37), případně repetitivní transkraniální magnetická stimulace, o jejíž efektivní bezpečné aplikaci v těhotenství byla publikována jedna kazuistika (45).

Nové informace o paroxetinu jsou varující. Užívání paroxetinu v 1. trimestru zvyšuje riziko všech vrozených vad ze 3% na 4%, srdečních malformací z 1% na 2% (především defektů komorového (většinou) či síňového septa (GlaxoSmithKline Clinical Trial Registry, únor 2006). Na základě Národní studie preference vrozených vad v USA z let 1997–2001 vyplynulo, že ženy, které užívaly SSRI, měly větší pravděpodobnost, že porodí dítě s omfalokélou.

Tabulka 4. Doporučení pro terapii anxiolytiky a hypnotiky v graviditě a laktaci (upraveno podle 43)

- Preferovat nefarmakologické intervence (psychoterapie – KBT).
- Jednorázové nebo výjimečné užití BZD není ohrožující, preferujeme BZD s krátkým poločasem (lorazepam, oxazepam, alprazolam).
- Nebezpečné je pravidelné užívání BZD, a to i v nízkých dávkách.
- Z psychofarmak jsou léky volby antidepressiva (SSRI).
- Nepodávat benzodiazepiny v prvním trimestru těhotenství.
- V preventivní terapii použít lorazepam.
- Podávat co nejnižší účinnou dávku.
- Postupně vysadit benzodiazepiny do 2 týdnů před porodem.
- Pro nespavost v graviditě podávat zopiclon.
- Preferovat nefarmakologické intervence (psychoterapie – KBT).
- Zvážit kojení po dobu farmakoterapie.
- Z psychofarmak jsou v laktaci léky volby antidepressiva (SSRI).
- Z benzodiazepinů v laktaci podávat krátkodobě působící (lorazepam, oxazepam).
- Malé jednorázové dávky jsou během kojení bezpečné – monitorovat pro ospalost.
- Vysazovat benzodiazepiny pozvolna.
- Pro nespavost během kojení podávat zolpidem.

Tabulka 5. Léčba antipsychotiky v graviditě a laktaci (upraveno podle 43)

- Pokud to psychický stav dovolí, je vhodné vysadit terapii antipsychotiky alespoň na dobu prvního trimestru (ve většině případů není možné).
- Pokud nelze medikaci vysadit, snížit antipsychotickou dávku na minimální účinnou, zejména v prvním trimestru.
- V udržovací léčbě je lépe kontinuálně podávat minimální dávku antipsychotika, nežli intermitentně podávat vysoké dávky při dekompenzaci stavu.
- Preferujeme monoterapii, snažíme se vysadit přídatnou medikaci.
- Z klasických antipsychotik lze doporučit vysoce potenční haloperidol, není vhodné podávat alifatické fenothiaziny.
- Preferujeme atypická antipsychotika, protože nejsou spojena se zvýšeným rizikem. Dle klinických pozorování je rovněž podávání sulpiridu v těhotenství relativně bezpečné.
- Antipsychotikum nevysazujeme ani před porodem.
- Při podávání antipsychotik by žena neměla kojít.
- O zástavě laktace rozhoduje neonatolog po poradě s psychiatrem.

Nejvíce případů bylo pozorováno u paroxetinu, který představoval 36 % všech užívaných SSRI. Autoři rovněž našli souvislost s užíváním kteréhokoli SSRI a riziky narození dítěte s kraniosynostózou. Oba tyto stavy se dají dobře prenatálně diagnostikovat a dobře operovat.

Laktace

Při zahájení léčby psychofarmaky je nutné vždy konzultovat porodníka a pediatra (11). Je důležité, že v období po porodu se sníží úroveň hepatálního metabolismu, což má za následek zvýšení sérové hladiny antidepressiva. Proto se doporučuje snížení dávky antidepressiva o třetinu. Na základě našich klinických zkušeností doporučujeme pokračovat v udržovací léčbě antidepressivy vzhledem k hrozcímu riziku zhoršení během porodu a poporodní deprese. Vysazení antidepressiv před porodem často vede k rozvoji závažné depresivní symptomatologie po porodu. Antidepressiva rovněž přestupují do mateřského mléka, údaje o jejich toxickém působení na kojence při **laktaci** jsou však pouze kazuistické a naopak v několika studiích nebyly popsány (5). Koncentrace SSRI v mateřském mléce jsou signifikantně nižší. Nejvyšší riziko pro kojence představuje expozice antidepressivem do 10. týdne věku (71). Preferujeme monoterapii, pokud se matka rozhodne kojít, pak by se měl lék podávat před nejdelší spánkovou periodou dítěte (tedy večer nakojit a pak užít léky).

S nežádoucími příznaky u novorozence, které jsou vyvolané medikací v graviditě, se setkává především neonatolog, který pak po dohodě s psychiatrem může doporučit zástavu kojení. Objevují se informace o možném výskytu novorozeneckého abstinčního syndromu (NAS), pro který je typický třes, vysoký neutišitelný křik a narušení spánku novorozenců matek užívajících SSRI antidepressiva. Novější jsou údaje, že léky v pozdním těhotenství (po 20. týdnu gravidity) mohou vzácně vyvolat u novorozenců syndrom perzistující pulmonální hypertenze (PPHN).

Preferujeme antidepressiva SSRI, vzhledem k minimu nežádoucích účinků. Je ale třeba říci, že klasická tricyklická antidepressiva nejsou v graviditě obsolentní, jsou při užití v těhotenství dobře snášena a vzhledem k dlouhé době, kdy jsou na trhu, je i dostatek informací o vlivu na plod a dítě.

Pokud se matka rozhodne kojít s medikací, preferujeme sertralin v nejnižší možné dávce. Je třeba mít na zřeteli, že pokud je novorozenec léčen dalšími farmaky, které interagují s psychofarmaky (antibiotika, ibuprofen), vzniká zvýšené riziko nežádoucích účinků. Varující jsou údaje při léčbě fluoxetinem, který je během kojení kontraindikován. Při této medikaci jsou popisovány záchvaty křiku kojence, vodová stolice, opakované zvracení, zvýšený neklid. Vždy je nutné sledovat možnou zvýšenou spavost či naopak zvýšený neklid dítěte. V případě, že novorozenec trpí neurologickým onemocněním, onemocněním jater,

ledvin či srdce, neměl by být exponován antidepressivem.

Bipolární porucha

U pacientek s bipolární poruchou je důraz kladen na plánování rodičovství. Pro stabilizaci lze pak vybrat takové stabilizátory, které mají nejnižší riziko orgánových malformací. Výskyt bipolární afektivní poruchy v graviditě není statisticky zmapován. Konziliární psychiatr se setká především s relapsem již dříve diagnostikované bipolární poruchy, méně často s novým vznikem poruchy. Pacientky potřebují informovat o vysokém riziku relapsu, pokud je thymopropylaktická medikace náhle vysazena. Pacientky, které jsou dlouhodobě dobře stabilizovány, mohou při častém monitorování postupně vysadit medikaci v prvním trimestru těhotenství. Pacientky v manické fázi mají velké riziko zneužívání návykových látek, vysoko rizikové sexuální chování a po porodu obtížně zvládají prenatální péči o dítě. S pacientkou je potřeba pravdivě a zodpovědně prodiskutovat výhody a rizika užívání medikace. Při zvažování, jakou profylaxi zvolit, je důležitá konzultace s perinatologem a genetické poradenství (31). V období po porodu se riziko relapsu zvyšuje na 70 % (34). V naší ambulanci pro gravidní pacientky jsme však zvýšený výskyt relapsu u stabilizovaných pacientek nenašli.

Stabilizátory nálady v těhotenství

Mezi stabilizátory nálady patří lithium a antiepileptika. Zásady terapie je důležité znát, protože u bipolárních pacientek je základní léčba stabilizátory nálady. Většina údajů o vlivu antiepileptik v graviditě pochází od neurologických pacientek léčených pro epilepsii. Přenos těchto dat na psychiatrické pacientky je sporný. Navíc je známo, že u dětí epileptických žen je vyšší incidence vrozených vad, i když matky antiepileptika neužívají. Stejně jako u ostatních skupin farmak zde platí zásady doporučené léčby (tabulka 3). Při terapii antiepileptiky je nutné vzít také do úvahy změnu farmakokinetiky, významně vyšší clearance, zejména u lamotriginu (51).

Lithium patří mezi prokázané **teratogeny** při podání v prvním trimestru gravidity, s predilekčním postižením kardiovaskulárního systému (31). Na druhé straně může lithium pacientku dobře stabilizovat i v době gravidity. Grof et al. (26) zjistili, že bipolární pacientky z dobře zavedenou profylaxií lithiem byly v lepším stavu během těhotenství než v období 9 měsíců před ním a potom. Tradičně se udávala až 5x vyšší incidence kardiovaskulárních malformací u dětí, jejichž matky byly léčeny lithiem (11,5%), současné údaje jsou poněkud nižší (přehled 21). Incidence Ebsteinovy anomálie (hypoplázie pravé komory, chybné umístění trojčipé chlopně do

pravé komory) se nyní udává 0,1 %, což je 10–20× více než v běžné populaci (19). Lze říci, že ačkoli relativní riziko je vysoké, absolutní je nízké. U žen, kde je nezbytná tato medikace, je třeba podrobné ultrazvukové vyšetření plodu se zaměřením na možné kardiologické vady, které se provádí v 16.–18. týdnu těhotenství. Lithium volně prochází placentou, v krvi matky a plodu jsou přibližně stejné hladiny. U novorozence se může vyskytnout netoxická struma, hypotyreóza a zvýšení hladiny TSH a je riziko diabetes insipidus. Podávání lithia matce před porodem vyvolá u novorozence „floppy infant“ syndrom, který se projevuje cyanózou, sníženým Apgar skóre, hypotermií, kardió – respirační insuficiencí, bradykardií, poruchou sacího reflexu. Kojení při medikaci lithiem je kontraindikováno. Lithemie u novorozence dosahuje až 200 % lithemie matky (21). U žen s mírnou, relativně stabilizovanou bipolární poruchou se doporučuje postupné (v průběhu 2 a více týdnů) snižování a vysazení lithia v průběhu embryogeneze (4–12 týdnů po poslední menstruaci), pokračovat v terapii lithiem u žen s vysokým rizikem relapsu onemocnění při vysazení (21). Za porodu je třeba dbát na dobrou hydrataci rodičky, dva týdny před porodem se dávka lithia snižuje na 50 %. Problematická situace nastává, když se objeví příznaky hrozícího předčasného porodu. Je nutno pokusit se získat od porodníka informaci, jaké je skutečné riziko, že se těhotenství ukončí. To je otázka snadná, začal-li předčasný porod odtokem plodové vody. Nastane-li předčasný porod za plné dávky lithia, je nutno vynechat jednu i více dávek a další dávky snížit v závislosti na klinickém stavu a sérové hladině lithia (11).

Při léčbě **karbamazepinem** nebo **valproátem** se popisují vrozené defekty uzávěru neuronální trubice (31). V běžné populaci je incidence spina bifida 0,03 %, antikonvulziva zvyšují riziko zhruba 15× (1). 2× častější je výskyt dalších kongenitálních anomálií: kraniofaciální abnormality, hypertelorismus, digitální hypoplázie a orofaciální rozštěpové vady (59). Prevencí vzniku vrozených vad spojených s podáváním karbamazepinu nebo valproátu v graviditě je podávání kyseliny listové už v době před koncepcí a během gravidity v dávce 4–5 mg pro die (1). Gravidním ženám užívajícím antiepileptika je doporučován prenatální screening teratogenity, vhodný je opět fetální ultrazvuk a echokardiografie v 16.–18. týdnu těhotenství (21). Zatím existuje málo údajů o možné teratogenitě antiepileptik třetí generace, dosavadní kazuistická sdělení však neprokázala zvýšený výskyt vrozených vad (31). Nejvíce údajů je dostupných o **lamotriginu**, podle celosvětového registru jeho podávání nebyl v souboru 248 žen léčených pro epilepsii zaznamenán zvýšený teratogenní účinek. Podle tohoto registru byl však zaznamenán zvýšený počet malformací při kombinaci lamotriginu a valproátu.

Relativně časté jsou také **další orgánové dysfunkce a kongenitální malformace**. Lithium volně prochází placentou, v krvi dítěte a matky jsou přibližně stejné hladiny. Podávání lithia matce v průběhu gravidity může vést u plodu v důsledku uvolnění inhibice tyroxinu ke zvýšené hladině TSH, netoxické strumě a hypotyreóze. Lithium interferuje s účinkem inzulinu, popsány jsou makrosomie, prenatálně vzniklý diabetes insipidus může u dítěte vést k polyhydramnion, mohou se vyskytnout srdeční arytmie, vyšší počet spontánních porodů a postnatálních komplikací (27). Podávání karbamazepinu v konci gravidity může vést k přechodné alteraci jaterních funkcí pod klinickým obrazem hemoragie a benigního ikteru – matce se doporučuje podávat od 35. týdnu vitamin K v dávce 10 mg pro die a postnatálně novorozencům parenterálně 1 mg.

Neonatální toxicita lithia v důsledku podávání lithia matce v posledních týdnech gravidity je přímým toxickým působením vysokých hladin lithia na plod, který má nižší clearanci lithia než matka. Projevuje se typicky „floppy infant“ syndromem (cyanóza, nízké skóre Apgarové, hypotermie, kardiovaskulární insuficience, bradykardie, porucha sacího reflexu, obtížné krmení). Stav je po vyloučení lithia reverzibilní (1). Karbamazepin i valproát mohou při podávání v konci gravidity způsobit přechodný útlum vigility novorozence.

Lamotrigin je v poslední době doporučován jako thymoprofylaktikum první volby. Bezpečnostní informace firmy GlaxoSmithKline upozorňují, že nové údaje severoamerického těhotenského registru naznačují souvislost mezi užíváním lamotriginu v průběhu časného těhotenství a zvýšením rizika rozštěpu rtu a patra. Celková četnost výskytu velkých malformací zaznamenaných v registru NAAD – North American AntiEpileptic Drug je 2,7 %.

Dostupná data zatím neprokázala **neurobehaviorální toxicitu** lithia ani karbamazepinu či valproátu (1).

Při **kojení** dosahuje koncentrace v mateřském mléce 24–72 % lithemie matky, lithemie novorozence dosahuje 2–200 % koncentrace u matky, proto se kojení při léčbě lithiem nedoporučuje. Nízká renální clearance novorozence a tendence k rychlé dehydrataci při horečce či zvracení vede k riziku dosažení toxických hladin lithia u novorozence s příznaky cyanózy, hypotonie, srdečních šelestů, alterace vlny T na EKG, letargie a hypotermie (21). Ačkoliv antiepileptika se rovněž vylučují do mateřského mléka, kojení není při podávání karbamazepinu nebo valproátu kontraindikováno, koncentrace v mateřském mléce dosahují nízkých hodnot (2). Doporučuje se krmit s co největším časovým odstupem po požití medikace, střídát s krmením z láhve, sledovat vigilitu dítěte. Při vyšších hladinách dominuje spavost

kojence, existují také kazuistiky o alteraci hepatálních funkcí kojence při podávání karbamazepinu nebo valproátu při kojení (21).

Kojení při medikaci carbamazepinem, valproátem a lamotriginem není kontraindikováno, v mléce se nacházejí jen nízké koncentrace. Doporučuje se kojít s odstupem od užití medikace, střídát s krmením z láhve a sledovat vigilitu dítěte.

Úzkostné poruchy

Samotná gravidita se může pro ženy stát zdrojem významné úzkosti a často bývá spojena s prožíváním úzkostných stavů a nepohody (43). Spektrum úzkostných poruch je v těhotenství a po porodu široké. Dobře známé a popsané jsou stavy jako strach z porodu, strach z porodních bolestí, mateřská separační úzkost (42). Pokud jde o přímý a nepřímý dopad anxiety a úzkostných poruch matky v průběhu gravidity na vývoj a chování plodu, pak výsledky studií zůstávají nejednoznačné.

Léčba úzkostných poruch v graviditě a laktaci

Nejvhodnější léčbou úzkostných poruch v tomto období je psychoterapie. Psychoterapeutická podpora ženám, které se obávají porodu, může snížit počet porodů císařským řezem až o 50 % (61). Kognitivně behaviorální terapie (KBT) úzkostných poruch v těhotenství a po porodu se v zásadě neliší od KBT úzkostných poruch, zohledňuje však specifickou situaci těhotné a rodičky a častěji spolupracuje s partnerem a rodinou (52, tabulka 6).

Antidepresiva

Podávání antidepresiv u úzkostných poruch v graviditě a těhotenství se řídí stejnými pravidly jako při léčbě deprese.

Anxiolytika

Stejně jako všechna ostatní psychofarmaka i benzodiazepiny přestupují přes placentu do krevního oběhu embrya a plodu (1, 4). Pokud jde o **teratogenní účinky**, na základě výsledků starších studií se předpokládalo, že expozice benzodiazepinům v prvním trimestru těhotenství je spojená se zvýšeným výskytem rozštěpu rtu a patra. Novější práce však tyto údaje zpochybňují a závěry jsou ve většině případů rozporuplné (1, 16). Vyšší počet vrozených malformací bývá nejobvykleji vysvětlován současným užíváním alkoholu a drog (7). Nejvíce údajů o teratogenním působení benzodiazepinů existuje o diazepamu a alprazolamu, naopak žádné malformace nebyly hlášeny po lorazepamu. Betablokátory mohou způsobit bradykardii plodu (48), proto je vhodné je vysadit 1–2 týdny před plánovaným porodem. Zvířecí studie neprokázaly žádné abnormality

Tabuľka 6. Antipsychotika dle kategorií FDA

• kategorie A – s jistotou nelze uvést žádné antipsychotikum
• kategorie B – clozapin
• kategorie C – (farmaka na českém trhu) haloperidol, chlorpromazin, levopromazin, olanzapin, ziprasidon, risperidon, quetiapin, aripiprazol
• kategorie D – zotepin
• běžné vyšetření před EKT

při užívání zopiclonu a vzhledem k dosavadním pozitivním zkušenostem s jeho užíváním u těhotných žen jej lze použít v graviditě; o zolpidemu a zaleplonu není dosud k dispozici dostatek informací.

V **poporodním období** a během **laktace** je třeba mít na paměti, že benzodiazepiny se vylučují do mateřského mléka, a proto by se jim měly kojící matky vyhnout. Mezi hlavní vedlejší projevy podávání anxiolytik u novorozenců patří sedace a závislost s abstinenčními symptomy (2). Opakované podávání dlouhodobě působících benzodiazepinů může způsobit navíc i poruchy krmení a váhový úbytek kojence (9, 38). Vzhledem k tomu, že prvních 3–5 dní po porodu se benzodiazepiny nekonjugují s kyselinou glukuronovou, udává se rovněž zvýšení rizika vzniku novorozenecké žloutenky (4). U novorozenců závislých na benzodiazepinech (i při terapii nízkými dávkami) byl popsán „floppy infant“ syndrom. Tento syndrom se objevuje zejména při vyšších dávkách (více než 30 mg diazepamových ekvivalentů denně). Mezi abstinenční příznaky patří hypertonus, hyperreflexie, neklid, podrážděnost, křeče, porucha spánkového rytmu, neutěšitelný pláč, třes končetin, bradykardie, cyanóza, žvýkácké pohyby a roztažení břicha. Tyto příznaky se mohou objevit krátce po porodu až do 3 týdnů a trvat i několik měsíců. Nežádoucí účinky nebyly zaznamenány po podání oxazepamu či lorazepamu (9). Na základě studií sledujících jeho vylučování u zvířat by neměl být podáván buspiron. Chloral sice rovněž může vyvolat sedaci, nicméně riziko je malé a pediatři jeho podávání v laktaci doporučují. Z hypnotik se zopiclon vylučuje v až 50 % mateřské dávky (39), proto je kontraindikován, rovněž zaleplon se vylučuje do mateřského mléka. Nicméně jednorázová dávka 7,5 mg zopiclonu je pravděpodobně bezpečná, neboť nedochází k jeho akumulaci. Zolpidem je málo lipofilní a rychle se začíná vylučovat, a tak se nachází v mateřském mléce jen v zanedbatelném množství.

Psychotické poruchy

Fertilita žen se schizofrenií je signifikantně nižší než v běžné populaci (33, 43). Schizofrenie je spojena s těhotenskými a porodními komplikacemi, jako je předčasný porod, nízká porodní hmotnost (50).

Podle rozsáhlé katamnestické studie relabuje v souvislosti s těhotenstvím 12,2 % žen léčených pro psychózu. Největší riziko relapsu představuje poporodní období. Riziko relapsu poporodní psychózy je až 70 % (69). U dětí psychotických pacientek je dvojnásobně vyšší riziko malformací, a to nezávisle na užívání antipsychotik (60). Riziko malformací v obecné populaci je 2 %.

Prvními příznaky psychotických onemocnění v graviditě a laktaci jsou nejčastěji neklid, podrážděnost, zhoršená kvalita spánku a insomnie. Velmi rychle se rozvíjí dezorganizace chování, bludné vnímání, halucinace, kdy pacientka ztrácí kontakt s realitou, rozvoj afektivních symptomů.

Léčba antipsychotiky

Těhotné nebo kojící pacientky s psychózou vždy považujeme za rizikové, jsou nutné časté kontroly s cílem včasného zachytu prodromů.

Při terapii psychóz v graviditě a laktaci vycházíme z předpokladu, že podávání antipsychotik je nezbytné. Většina antipsychotik přestupuje placentární bariéru a je vylučována do mateřského mléka (54). Pokud jde o **teratogenní účinky** antipsychotik, relativně nejvíce dostupných informací máme o vlivu klasických antipsychotik pocházejících především ze starších studií a z metaanalýz (32).

Fenothiaziny: první studie neprokázaly zvýšené riziko malformací u fenothiazinů (40). Naopak Slone a spol. (62) zjistili nesignifikantní zvýšení rizika kardiovaskulárních malformací. Zvýšené riziko různých malformací spojených s podáváním fenothiazinů s 3-C alifatickým postranním řetězcem (chlorpromazin, promazin) těhotným z různých indikací zjistila velká prospektivní studie (55). Fenothiaziny představovaly 3,5% riziko, oproti 1,6% v kontrolním souboru.

Butyrofeny (haloperidol): existující studie pocházejí z menších souborů. Podle Guze a Guze (28) není podávání haloperidolu spojené s negativním vlivem na graviditu (porodní hmotnost, pre- a perinatální úmrtnost, délka těhotenství). Naopak mírně zvýšené riziko malformací po antipsychotikách, zejména po haloperidolu (2,5 %), zjistili Godet a Marie-Cardine (24). Existuje také několik kazistik malformací končetin po haloperidolu (přehled in: 69).

Antipsychotika 2. generace: informace pocházejí z animálních studií a kazistik.

Clozapin: v animálních studiích nevykazuje teratogenitu. Žádné komplikace nebyly popsány v kazuistické sérii 6 gravidit se 7 novorozenci (70). Ve větší sérii 59 těhotenství (61 novorozenců) bylo zjištěno 5 kongenitálních malformací a 5 neonatálních syndromů.

Risperidon: neprokázána teratogenita u zvířat, u lidí existují pouze kazuistická sdělení (53).

Olanzapin: za léky nezvyšující riziko vrozených vad jsou považovány olanzapin a clozapin. Na základě současných zkušeností s medikací antipsychotiky preferujeme olanzapin, který má celosvětový registr přes 150 gravidních pacientek s touto medikací, a současná data neukazují na zvýšený počet komplikací a vad v těhotenství ve srovnání s neléčenou populací žen.

Quetiapin: neprokázána teratogenita u zvířat, zatím byly publikovány první kazistiky (67, 68). Z kazuistických informací o léčbě quetiapinem v graviditě nebyly prokázány teratogenní účinky.

Nejnoveji užívané antipsychotikum **aripiprazol** zatím nelze doporučit vzhledem k nedostatku kazuistických informací.

Novější zprávy o možném vývojovém defektu nervového systému při užívání antipsychotik druhé generace souvisejí pravděpodobně s nižší koncentrací kyseliny listové u schizofrenních matek (22).

Jako známky **neonatální toxicity** u novorozenců vystavených účinkům antipsychotik byly popsány příznaky analogické jejich vedlejším nežádoucím účinkům, především extrapyramidovým, zejména při dávkách 500 mg chlorpromazinového ekvivalentu a vyšším. Dále byly popsány abnormální pohyby, obtíže při sání, apatie, ospalost a cholestatický icterus po chlorpromazinu. Příznaky obvykle vymizí během několika dnů spolu s poklesem hladin léků v plazmě. Výjimečně jsou příznaky popisovány déle, maximálně 10 měsíců (přehled in: 69).

Neurobehaviorální následky podávání antipsychotik nebyly u lidí, na rozdíl od studií u zvířat, prokázány. V longitudinální studii dětí do věku 5 let, jejichž matky užívaly antipsychotika, nebyl zaznamenán negativní vliv na IQ ani na behaviorální charakteristiky dětí (17). V českém souboru 68 dětí vystavených antipsychotikům v graviditě nebyly rovněž zaznamenány žádné účinky na školní dovednosti ani behaviorální proměnné (63).

Kojení a poporodní období jsou rovněž problémovým obdobím v terapii psychóz. Kromě přestupu do mateřského mléka je toxicita antipsychotik potencionována díky pomalejšímu vyprazdňování žaludku, nezralým jaterním enzymům, nižší hladině albuminů, snížené clearanci kreatininu a ne zcela funkční hematoencefalické bariéře (54). Nízkopotentní antipsychotika dosahují v mateřském mléce nižších hladin než haloperidol, do mléka se vylučují rovněž antipsychotika druhé generace. V kazuistické sérii čtyř novorozenců, jejichž matky byly léčeny clozapinem, byl popsán jeden případ agranulocytózy a jeden sedace. Novější práce ukazují, že hladiny olanzapinu u kojenců dosahují přibližně 1 % mateřské koncentrace, což se považuje za relativně bezpečné pro kojení (23).

O zástavě laktace rozhoduje neonatolog po dohodě s psychiatrem.

U novorozence se může vyskytnout stav způsobený antipsychotickou medikací matky v graviditě s převážně extrapyramidovými projevy: hypoventilace, bradypnoe, výrazná hypotonie, motorické zpomalení, hybnost až nepatrná, málo výbavné reflexy, třes končetin, mohou se vyskytovat choreiformní pohyby, netypické pohyby dítěte, výrazná hypotonie s pomalými až kroutivými pohyby končetin do extenze a vnitřní rotace, záklon hlavičky do opistotonu, hypomimie, hypertonus maseterů. Indikováno je okamžité zastavení laktace, pokud matka nadále užívá antipsychotika. Extrapyramidový syndrom novorozence spontánně odeznívá v řádu dnů až měsíců.

Nespavost

Poruchy spánku jsou častým předmětem stížností těhotných žen, až 88% těhotných trpí nespavostí (41). V posledních fázích gravidity bývá relativně čas-

to popisována spánková apnoe, která ohrožuje život plodu (66). Porod neznamená pro ženy normalizaci spánkového rytmu, spánkové poruchy, zejména díky intenzivní péči o dítě, pokračují i v puerperiu (57).

Hypnotika

Vždy je nutné co nejpřesněji diagnostikovat příčinu nespavosti a od příčiny odvodit léčbu. Prvním krokem jsou režimová opatření, pravidelná doba spánku, pomoc v noční péči o dítě apod. Při psychóze poruchy spánku léčíme antipsychotiky. Při depresi jsou účinná tricyklická antidepresiva na noc v nízké dávce odpovídající ekvivalentu 25 mg amitriptylinu.

Bezpečné hypnotikum doporučované v těhotenství byl zopiclon, který již není v ČR k dispozici. U úzkostných pacientek jsou účinná antihistaminika – prothazin, guajacuran – anxiolytikum a myorelaxans, nebo jednorázově benzodiazepiny s krátkým poločasem. V indikovaných případech lze jednorázově využít sedativního účinku plegomazinu v nízké

dávce. Během kojení je možno užít nepravidelně nebenzodiazepinová hypnotika – zolpidem.

Závěr

V léčbě těhotných a kojících psychicky nemocných pacientek vždy zvažujeme poměr rizika a benefitu. Psychické poruchy musíme léčit i u gravidních pacientek. Důležitá je interdisciplinární spolupráce gynekologa, porodníka, neonatologa a psychiatra. Nesmíme zapomenout, že v současnosti máme k dispozici stále se vyvíjející zobrazovací metody časné diagnostiky a genetické poradenství.

Podpořeno VZ MZČR MZOPCP 2005

MUDr. Dagmar Seifertová, CSc.

Psychiatrické centrum Praha

Ústavní 91, 181 03 Praha 8

e-mail: seifertova@pcp.lf3.cuni.cz

Literatura

- Altshuler L, 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: 592–606.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics*, 2000; 105: 880–887.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157 (Suppl 4): 1–45.
- Arnon J, Schechtman S, Ornoy A. The use of psychiatric drugs in pregnancy and lactation. *J Psychiatry Relat Sci* 2000; 37: 205–222.
- Bareš M. Antidepresiva v léčbě depresivní poruchy v těhotenství a po porodu. *Psychiatrie* 2002; 6 (Suppl 2): 11–18.
- Bazire S. Psychotropic drug directory. Snow Hil, Mark Allen Publishing, 2000.
- Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wilhelm BE, Faich GA. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*, 1992; 340: 694–696.
- Brunner DP, Munch M, Biedermann K, Huch R, Huch A, Borbely AA. Changes in sleep and sleep electroencephalogram during pregnancy. *Sleep*, 1994; 17: 576–578.
- Buist A. Treating mental illness in lactating women. *Medscape Women's Health*, 2001; 6.
- Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancajas JC, Gilles A, Gaylor E, De Battista A, Hoyme HE. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003; 142: 402–408.
- Čepický P. Psychofarmaka v těhotenství. *Psychiatrie* 2002; 6 (Suppl 2): 33–36.
- Čepický P. Psychosomatické aspekty gynekologie a porodnictví. *Mod. Gynek Porod* 1999; 8: 163–205.
- Chambers CD, Johnson KA, Dock LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Eng J Med* 1996; 335: 1010–1015.
- Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use in pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59 (Suppl. 2): 18–28.
- Costei AM, Kozar E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1129–1132.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*, 1998; 317: 839–843.
- Edlund MJ, Craig TJ. Antipsychotic drug use and birth defects: an epidemiologic reassessment. *Compr Psychiatry* 1984; 25: 32–37.
- Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 44–48.
- Elia J, Katz IR, Simpson GM. Teratogenicity of psychotherapeutic medications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 531–586.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 503–508.
- Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 4): 42–45.
- Freeman MP, Gracious BL, Wisner KL. Pregnancy outcomes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1609.
- Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ, Hackett LP, Wilson DA, Ilett KF, Kohan R, Rampono J. Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1428–1431.
- Godet PF, Marie-Cardine M. Neuroleptics, schizophrenia and pregnancy. *Epidemiological and teratologic study*. *Encephale* 1991; 17: 543–547.
- Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 713–718.
- Grof P, Robbins W, Alda M, et al. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 61 (1–2): 31–39.
- Gunderson D. Psychiatric disorders and pregnancy. In: *Psychiatric secrets*. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2001; 351–363.
- Guze BH, Guze PA. Psychotropic medication use during pregnancy. *West J Med* 1989; 151: 296–298.
- Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 812–815.
- Hendrick V, Stowe ZN, Alshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003a; 160: 993–996.
- Herman E, Zvolosky P, Hovorka J. Stabilizátory nálady v těhotenství. *Psychiatrie* 2002; 6 (Suppl. 2): 19–21.
- Horáček J, Seifertová D. Terapie antipsychotiky v těhotenství. *Psychiatrie*, 2002; 6 (Suppl. 2): 6–10.
- Howard LM, Kumar C, Leese M, Thornicroft G. The general fertility rate in women with psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 991–997.
- Kemker S a Gamboa M. Pregnancy. In: *Bloomenfiel M, Strein J (eds): Psychosomatic Medicine*, Lippincott Williams and Wilkins 2006; 603–626.
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609–610.

36. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 720–726.
37. Lee A, Minhas R, Matsuda N, Lam M, Ito S The safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 966–968.
38. Llewellyn A, Stowe ZN. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59, Suppl. 2: 41–52.
39. Matheson I, Sande HA, Gaillot J. The excretion of zopiclone into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 267–271.
40. Miklovich L, van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 244–248.
41. Mindell JA, Jacobson BJ. Sleep disturbances during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000; 29: 590–597.
42. Mohr P. Farmakoterapie úzkostných poruch a nespavosti v graviditě a laktaci anxiolytika a hypnotika. *Psychiatrie* 2002; 6 (Suppl. 2): 22–28.
43. Mohr P. Postupy v léčbě psychických poruch, 2004, 374–382.
44. Morrison JL, Chien C, Riggs KW, Gruber N, Rurak D. Effect of maternal fluoxetine administration on uterine blood flow, fetal blood gas status, and growth. *Pediatr Res* 2002; 51: 433–442.
45. Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 50–52.
46. Nulman I, Rovert J, Stewart DE, Wolpin J, Pace – Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1889–1895.
47. O'Hara MW, Swain AM: Rates and risk of postpartum depression – a metaanalysis. *Int Rev of Psychiatry* 1996; 8: 37–54.
48. O'Connor PC, Jick H, Hunter JR, Stergachis A, Madsen S. Propranolol and pregnancy outcome. *Lancet* 1981; 2 (8256): 1168.
49. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihl S, Sonnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C, Gardner A, Hom M, Koren G. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269: 2246–2248.
50. Patton SW, Misri C, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 959–965.
51. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 2): S35–S42.
52. Praško. Postupy v léčbě psychických poruch, *Psychoterapie poporodních depresí*, 2004: str. 379.
53. Ratnayake T, Libretto SE. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 76–77.
54. Rivera-Calimilín L. The significance of drugs in breast milk: pharmacokinetic considerations. *Clin Perinatal* 1987; 14: 51–70.
55. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977; 15: 57–64.
56. Saks BR. Treatment of depression, anxiety, and hyperemesis gravidarum in the pregnant patient. A report of 7 cases. *Arch Women's Ment Health* 2001; 3: 165–170.
57. Shear MK, Mammen O. Anxiety disorders in pregnant and postpartum women. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 693–703.
58. Simhandl C, Zoghliami A. Mirtazapine use during pregnancy. *Neuropsychiatrie* 1999; 13: 145–147.
59. Šípek A, Gregor V, Velebil P, Horáček J, Mašátová D, Světnicová K. Výskyt vrozených vad u dětí v potomstvu matek užívajících v I. trimestru gravidity medikaci v České republice v období 1996–2001. *Pediatric*, 2002.
60. Sittland-Marken PA; Rickman LA; Wells BG; Mabie WC. Pharmacologic management of acute mania in pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 78–87.
61. Sjostrom et al. Maternal anxiety in late pregnancy and fetal hemodynamics. *Eur J Obstet, Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 149–155.
62. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 486–488.
63. Stika L, Elisova K, Honzakova L. Effects of drug administration in pregnancy and children's school behaviour. *Pharm Weekbl Sci* 1990; 12: 252–255.
64. Strunzová V. Terapie deprese, úzkostných poruch a nespavosti v graviditě a laktaci. *Psychiatrie pro praxi* 1/2005: 26–30.
65. Stuart SP. Interpersonal psychotherapy for postpartum depression. In: *Postpartum mood disorders*. Miller LJ, ed. Washington, DC. American Psychiatric Press, 1999; 143–162.
66. Suzuki S, Dennerstein L, Greenwood KM, Armstrong SM, Satohisa E. Sleeping patterns during pregnancy in Japanese women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1994; 15: 19–26.
67. Taylor TM, O'Toole MS, Ohlsen RI, Walters J, Pilowsky LS. Safety of quetiapine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 588–589.
68. Tényi T, Trixler M, Keresztes Z. Quetiapine and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 674.
69. Trixler M, Tényi T. Antipsychotic use in pregnancy. What are the best treatment options? *Drug Saf* 1997; 16: 403–410.
70. Waldman MD, Safferman AZ. Pregnancy and clozapine. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 168–169.
71. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1132–1137.

R. Schulze, R. D. Roberts (eds.)

EMOČNÍ INTEIGENCE

Přehled základních přístupů a aplikací

Emoční inteligence se nejčastěji definuje jako schopnost vnímat, vyjadřovat, chápat a usměrňovat vlastní emoce i emoce druhých lidí. Předkládaná kniha na rozdíl od mnoha popularizačních titulů, které někdy až nekriticky vyzdvihují roli emoční inteligence, přehledně a střízlivě prezentuje dosavadní výzkum v dané oblasti s ohledem na její silné i slabé stránky. Autorský tým se věnuje vymezení důležitých pojmů, teoretickým přístupům k EI, metodám měření EI, hlavním aplikačním oblastem a v závěrečné syntéze pak hlavním pokrokům v oblasti i dosud nevyřešeným problémům spojeným s pojmem EI.

Portál, s. 368.



SARI
SEROTONIN ANTAGONIST
REUPTAKE INHIBITOR

TRITTICO® AC

trazodoni hydrochloridum

KOMPLETNÉ ANTIDEPRESÍVUM S ÚČINKOM

- ANTIDEPRESÍVNÝM
- ANXIOLYTICKÝM
- HYPNOTICKÝM

INHIBÍTOR REUPTAKE SEROTONÍNU + BLOKÁTOR 5-HT_{2A} RECEPTOROV

Minimum serotonínových nežiadúcich účinkov pri zachovanom antidepresívnom účinku.

Zloženie: Trazodoni hydrochloridum. **Indikácie:** Depresie rôznej etiológie, vrátane typov sprevádzaných anxiétou, poruchami spánku, sexuálnymi dysfunkciami neorganického pôvodu. **Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na trazodoni alebo niektorú inú zložku lieku, otrava alkoholom a hypnotikami, čerstvý infarkt myokardu. **Tehotenstvo a laktácia:** Prípravok by nemal byť podávaný najmä v 1. trimestri gravidity a počas laktácie. **Nežiaduce účinky:** Ospalosť, bolesti hlavy, nauzea a zvracanie, slabosť, znížená bdelosť, strata váhy, tremor, suchosť v ústach, bradykardia, posturálna hypotenzia, edém, záпча, hnačka, rozmazané videnie, nepokoj, konfúzne slavy, nespavosť a kožný raš, poruchy chuti, bolesti svalov alebo kĺbov, sočnenie očí, pocit upchatého nosa, edém, únava, závraty, asténia, strata chuti k jedlu. Vzácné príznaky. **Dávkovanie:** U ľahších a stredných foriem depresii sa podáva 75 – 150 mg trazodonu v jednej dennej dávke obvykle večer. U stredne závažných foriem sa podáva 150 – 300 mg denne v dvoch čiastkových dávkach, najlepšie popoludní a večer. Pri dosiahnutí plného antidepresívneho účinku možno postupne prejsť na udržiavacie dávkovanie 150 mg denne. V ambulantnej praxi je maximálna denná dávka 400 mg, u hospitalizovaných pacientov 600 mg. Pri liečbe erektilnej dysfunkcie zapríčinenej depresívnym ochorením sa odporúča 150 – 200 mg denne. **Veľkosť balenia:** 30×75 mg, 20×150 mg, 60×150 mg. **Datum poslednej revízie SPC:** Október 2000. Výdaj prípravku je viazaný na lekársky predpis, prípravok je hrađený zdravotnými poisťovňami.

ESSE
PHARMACEUTICALS
HANDELS GMBH

Júnova 33, 831 01 Bratislava, tel. 02/59 20 73 20