

Psychofarmakoterapia zaburzeń afektywnych w okresie ciąży i laktacji

Psychopharmacotherapy of mood disorders during pregnancy and lactation

Katarzyna Szajer, Hanna Karakuła, Justyna Pawężka, Anna Grzywa, Grzegorz Przywara, Adam Gut

Klinika Psychiatrii AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Masiak

Summary

The aim of the second part of our work associated with psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation is to present current guidelines of expert – groups concerning the rules of treating affective disorders and actual data about the spreading of these disorders pre- and perinatal effects of drugs used, the classification of antidepressants and mood stabilizers according to FDA and the safety of these medications for the breast fed newborn.

Słowa klucze: psychofarmakoterapia, ciąża, laktacja

Key words: psychopharmacotherapy, pregnancy, lactation

Leczenie zaburzeń afektywnych w okresie ciąży

Problem zaburzeń depresyjnych dotyczy 10% kobiet w okresie ciąży, a łagodnych, przemijających reakcji depresyjnych – 16% [1]. Rozpoznanie depresji u kobiet ciężarnych napotyka pewne trudności związane z występowaniem objawów takich, jak: zmiana apetytu, uczucie zmęczenia, utrata energii i libido, zaburzenia snu, które mogą być zarówno składowymi zespołu depresyjnego, jak i stanowić fizjologiczne objawy ciąży. Przygnębienie poporodowe określane również jako „baby-blues” dotyczy według Łukasika i wsp. 26–85% młodych matek [2]. Badania Fallgattera i wsp. [3] wskazują, że zespół ten pojawia się u 50-70% położnic. Pomimo nazywania tego zaburzenia „depresją dnia trzeciego”, największe nasilenie zaburzeń nastroju ma miejsce w 3–5 dniu po porodzie, w okresie największych wahań hormonalnych, stanowiących fizjologiczną konsekwencję porodu [4]. Depresja poporodowa rozwija się według Łukasika i wsp. u 10–12% matek [2]. Podobnie oszacowali częstość występowania poporodowych zaburzeń depresyjnych, na 10–15%, Fallgatter i wsp. [3]. Ryzyko wystąpienia

depresji u kobiet, które w przeszłości przeżyły epizod depresyjny, wzrasta w okresie połogu do 25% [5]. Szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia depresji w okresie ciąży i połogu obarczone są pacjentki z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych [1]. Pomimo szkodliwych efektów działania leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych w okresie pre- i perinatalnym (przedstawionych w tabeli 1 i 2) istnieją sytuacje kliniczne wymagające wdrożenia farmakoterapii, gdyż nieleczone zaburzenia depresyjne u kobiet ciężarnych mogą implikować [1]:

- 1 – niedostateczną dbałość ciężarnej o siebie, brak nadzoru położniczego oraz ryzyko samouszkodzeń,
- 2 – uszkodzenia płodu i noworodka (od zaniedbania po dzieciobójstwo),
- 3 – brak dobrostanu płodu, zaburzenia przebiegu ciąży (np. rzucawka) i rozwoju dziecka.

W leczeniu zaburzeń afektywnych stosuje się trzy grupy leków: 1 – leki przeciwdepresyjne, 2 – leki stabilizujące nastrój – leki normotymiczne, 3 – leki neuroleptyczne. W związku z tym, że ostatnia grupa leków została szczegółowo omówiona w I części pracy, w tabeli 1 i 2 przedstawiono efekty szkodliwego działania leków przeciwdepresyjnych (tymoleptycznych) i normotymicznych w okresie pre- i perinatalnym, natomiast w tabeli 3 – podział tymoleptyków i leków stabilizujących nastrój wg FDA, uwzględniający bezpieczeństwo ich stosowania w ciąży.

Tabela 1

Prenatalne i perinatalne efekty stosowania TLPD i SSRI [14, 15, 16, 17]

Grupa leków	Objawy prenatalne	Objawy perinatalne
TLPD	Spontaniczne poronienia (12%) Pojedyncze drotasterenia o dysmeli, malformacjach tkanki miękkich, twarogoczości i OUN	Dyspnoe, tachypnoe, sinica, zaburzenia rytmu serca, wahania EKG Zespół abetymencyjny: ciężkie mięśniowe, drgawki, niedobudliwość Retencja moczu, hipertlirubinemia, niskie urodzeniowe masa ciała, opóźnienie rozwoju fizycznego, zaburzenia zachowania
SSRI	Fluktuacje: spontaniczne poronienia (13,5%), pojedyncze przegrody i przemieszczenia naczyń, zwichnięcia odłamek, uszkodzenia kończyn, malformacje, niedrogi ośrodek - zwichnięcia, skrzyżowanie chrząstek, obustronnych wodniactwów i dróg, malformacje i owocielebnych	Zespół abetymencyjny, hipertlirubinemia, tachypnoe, niskie urodzeniowe masa ciała, zespół zaburzeń oddychania

Tabela 2

Prenatalne i perinatalne efekty stosowania innych leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych [8, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20]

Grupa leków	Objawy prenatalny	Objawy perinatalny
Trazodon Nefazodon	Spontaniczne poronienia (8-11%) Choroba Hirschsprunga, malformacje GUIN (1,4%)	Niski urodzeniowy masa ciała
Ulenisitasyna	Spontaniczne poronienia (8%) Spodzielstwo, wady cewy nerwowej, deformacja stawów	Niski urodzeniowy masa ciała
Eupropon	Brak danych o działaniu teratogennym	Drżenie mięśniowe, drgawki
Karbamazepina	Wady budowy czaszki (11%), wady cewy nerwowej (0,5-1%) hipoplazja palców (1%), opóźnienie rozwoju (21%)	Niedobór czynnościowego zespołu potrobinowego, zespół nie ufrakcji, niski urodzeniowy masa ciała
Kwas walproinowy	Wady cewy nerwowej (1-2%), serce, układ moczowy i drógowego, zacięcie, hiperbilaryzm, niestrawność, one maż, owiny uszne, rozszczep warg i podniebienia	Objawy leicyczne, zespół odroczone ufrakcji, niedobór czynnościowego zespołu potrobinowego, zespół zaburzeń oddechania, drgawki, zespół belymencynowy
Ueglanilu	Anomalia Ebsteina (2% x częściej), trisomia 1, martwy urodzenia (2% x częściej)	Zespół dżdżyna wrodzonego, wady wrodzone, mózgowia prosta, niedożyczenie płucne, zaburzenia rytmu serca, śluzka, niedożyczenie ścianki

Tabela 3

Podział leków przeciwdepresyjnych i stabilizujących nastrój na kategorie uwzględniające ryzyko teratogenezy wg Food and Drug Administration [10]

Grupa leków	A	B/C	D/X
Przeciwdepresyjne	Typo In	MAO Mianseryna Mirazapina Moklobemid Nefazodon Trazodon ULFD Ulenisitasyna SSRI	
Przedchudzające		Karbamazepina Klonazepam Eksulcymid Gabapentyna Lamotrygina Okskarbazepina Tegobina	Fenobarbital Fenytoina Topiramet Ualpoitany Ugabapentyna
Inne		Hypericum perforatum	Ueglanilu

Leczenie zaburzeń depresyjnych w okresie ciąży

Na podstawie wytycznych przedstawionych przez ekspertów amerykańskich, brytyjskich, niemieckich i polskich leczenie zaburzeń depresyjnych w okresie ciąży powinno być prowadzone według następujących reguł [5, 6, 7, 8, 9]. Należy:

- 1 – stosować leczenie farmakologiczne jedynie w okresie nawrotu zaburzeń,
- 2 – w łagodnych epizodach depresyjnych stosować z wyboru psychoterapię kognitywną i interpersonalną, fototerapię (depresja sezonowa),
- 3 – w ciężkich epizodach depresji (z obecnością myśli samobójczych, objawów psychotycznych, odmową przyjmowania pokarmów) hospitalizować pacjentki,
- 4 – w farmakoterapii stosować z wyboru dezipraminę i nortriptylinę (słabsze działanie antycholinergiczne) lub elektrowstrząsy (EW),
- 5 – rozważyć alternatywne zastosowanie leków z grupy SSRI,
- 6 – unikać stosowania IMAO ze względu na ryzyko przełomu nadciśnieniowego oraz konieczność ograniczenia spożywania pokarmów bogatych w tyraminę,
- 7 – unikać leczenia trazodonem, bupropionem, mirtazapiną, wenlafaksyną (nieodstateczna liczba danych o bezpieczeństwie stosowania w ciąży),
- 8 – rozważyć możliwość przerwania leczenia na tydzień przed porodem (w celu uniknięcia objawów polekowych u noworodka).

Leczenie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w okresie ciąży

Dane dotyczące naturalnego przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u kobiet ciężarnych wskazują na mniejszą liczbę rehospitalizacji w tym okresie. Liczba hospitalizacji podczas ciąży zmniejsza się o 25%, natomiast miesiąc przed porodem wzrasta 8-krotnie [5]. Nielezione zaburzenia maniakalne (zwłaszcza psychotyczne) stanowią potencjalne zagrożenie dla matki i dziecka, z powodu nie tylko nadmiernej aktywności i bezsenności pacjentek, ale również nadużywania alkoholu i działań impulsywnych. Dlatego wiele miejsca w psychofarmakoterapii zaburzeń afektywnych w okresie ciąży poświęca się zapobieganiu nawrotom.

Leczenie zaburzeń nastroju u pacjentek ciężarnych obejmuje następujące kwestie terapeutyczne:

- 1 – profilaktykę nawrotów,
- 2 – psychofarmakoterapię zaburzeń maniakalnych (opisane w rozdziale dotyczącym leczenia zaburzeń psychotycznych w okresie ciąży),
- 3 – leczenie zaburzeń depresyjnych (przedstawione powyżej).

Profilaktyka zaburzeń nastroju występujących w okresie ciąży i porodu powinna obejmować: identyfikację kobiet z grupy ryzyka (występowanie zaburzeń nastroju w przeszłości, niski status socjoekonomiczny, występowanie zaburzeń afektywnych w rodzinie, czynniki osobowościowe), stosowanie psychoedukacji oraz psychoterapii wspierającej, terapii interpersonalnej i farmakoterapii [6].

Farmakoterapia mająca na celu zapobieganie nawrotom w okresie ciąży oparta jest na następujących wytycznych, opracowanych przez grupy ekspertów [5, 7, 8, 9, 10]. Poleca się:

- 1 – w przypadku długiego okresu remisji oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych II typu (epizody depresji i hipomanii) rozważyć przerwanie leczenia na czas koncepcji i I trymestru ciąży,
- 2 – w przypadku planowanej ciąży stopniowo odstawiać lit (przy nagłym odstawieniu

- wzrasta ryzyko nawrotu),
- 3 – w razie nieplanowanej ciąży natychmiast odstawić lit,
 - 4 – rozważyć w uzasadnionych przypadkach ponowne wdrożenie do terapii litu od II trymestru, stosowanego w dawce zredukowanej o 25–30% (ograniczenie toksycznego wpływu na matkę i płód w związku ze zmianami w zakresie płynów ustrojowych u ciężarnych), monitorować poziom litu w surowicy krwi raz w tygodniu oraz regularnie kontrolować czynność tarczycy,
 - 5 – dawkę dobową litu podawać w 3-5 porcjach nie większych od 300 mg,
 - 6 – w wypadku konieczności stosowania litu w I trymestrze wykonać USG lub echokardiografię płodu w 6–18 tygodniu ciąży,
 - 7 – odstawić lit na dwa tygodnie przed spodziewanym terminem porodu lub zredukować dawkę o 50%,
 - 8 – nie stosować w czasie terapii litem leków moczopędnych, zwłaszcza tiazydowych (ryzyko wzrostu stężenia litu w surowicy krwi),
 - 9 – kontynuować terapię litem w ciągu 48 godzin po porodzie,
 - 10 – unikać stosowania walproinianów i karbamazepiny, a w wypadku konieczności wdrożenia ich do terapii, podawać jednocześnie kwas foliowy w dawce 4–5 mg na dobę oraz witaminę K,
 - 11 – alternatywnie do ww. leków normotymicznych stosować lamotryginę.

Leczenie zaburzeń afektywnych w okresie laktacji

Leczenie zaburzeń afektywnych w okresie laktacji obejmuje problematykę:

1 – terapii epizodów depresji, 2 – postępowania terapeutycznego w epizodach manii, 3 – profilaktykę nawrotów.

Profilaktyka nawrotów zaburzeń nastroju w okresie laktacji zakłada przestrzeganie następujących zasad [1]. Zaleca się:

- 1 – kontynuowanie w miarę możliwości leczenia prowadzonego w czasie ciąży,
- 2 – używanie minimalnej efektywnej dawki,
- 3 – unikanie polipragmazji,
- 4 – eliminowanie stosowania leków o długim okresie biologicznego półtrwania,
- 5 – unikanie karmienia w okresie szczytu stężenia leku w pokarmie,
- 6 – przyjmowanie leku w pojedynczej dawce na noc,
- 7 – monitorowanie stanu zdrowia oseska.

Leczenie epizodów manii w okresie laktacji wymaga z reguły zastosowania neuroleptyków. Zasady ich podawania u pacjentek karmiących piersią zostały przedstawione w rozdziale dotyczącym leczenia zaburzeń psychiatrycznych w okresie ciąży i laktacji. Psychofarmakoterapia zaburzeń depresyjnych w okresie karmienia piersią obejmuje wszystkie ww. wytyczne łącznie z następującymi [10, 11, 12]:

- 1 – można stosować z wyboru TLPD (z wyjątkiem doksepiny),
- 2 – należy unikać stosowania SSRI (zespół abstynencyjny).

Tabela 4 przedstawia podział leków przeciwdepresyjnych i stabilizujących nastrój

Tabela 4

Podział leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych na kategorie uwzględniające niekorzystny wpływ na noworodka [10]

Grupa leków	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
Leki przeciwdepresyjne	Fluoksetyl Imipramin TLPD (Ulsaroon) Tryptan	Amoksepin Hypericum perforatum Imipramin Mirtazepin SSRI Tiazodon	Doksepin MAO Imipramin Nefazodon Reboxetin Ulenitalin
Leki normotymiczne	Karbamazepin Fenitoin Uklonidyn	EOZ Ugabalin	Cesepetin Lamotrygin Ekwalemin Okskarbazepin Tigabalin Topiramet Ulgatan litu

na kategorie uwzględniające bezpieczeństwo ich stosowania w odniesieniu do noworodków matek karmiących [10].

Węglan litu stanowi lek bezwzględnie przeciwwskazany w okresie karmienia piersią, ponieważ jego stężenie w mleku matki stanowi 30–100% stężenia surowiczego, a u noworodka prowadzić może do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej [5]. Poglądy dotyczące stosowania u kobiet karmiących leków normotymicznych, innych niż węglan litu, są niejednolite. Jedna grupa badaczy dopuszcza stosowanie karbamazepiny i walproinianu sodu w przypadkach uzasadnionych klinicznie [13, 14], według innych zastosowanie leków przeciwdrgawkowych jest w tym okresie obciążone wysokim ryzykiem szkodliwego wpływu na noworodka [5].

Efekty szkodliwego działania leków przeciwdepresyjnych i stabilizujących nastrój na noworodka karmionego piersią przedstawia tabela 5.

Na podstawie dotychczasowych danych klinicznych za leki stosunkowo bezpiecz-

Tabela 5

Efekty działania na noworodka leków stosowanych w przebiegu zaburzeń afektywnych przez pacjentkę karmiącą piersią [4]

Lek	Efekty działania na noworodka
Doksepin	Niewydolność oddechowa
Karbamazepin	Pojedyncze przypadki: - dysfunkcje wątroby - drgawki
Uklonidyn	Ryzyko hepatotoksyczności
Ulgatan litu	Dysfunkcje nerek Siniak Obniżone napięcie mięśniowe Zmiany w smolek EKG

ne dla noworodka karmionego piersią przez matkę stosującą psychofarmakoterapię uznać należy trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (z wyjątkiem doksepiny – ryzyko zaburzeń oddychania u noworodka), natomiast z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) dopuszcza się stosowanie paroksetyny i sertraliny [6, 7, 8, 10, 11, 15]. Dotychczas brak danych odnoszących się do skutków stosowanej u kobiet karmiących farmakoterapii inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) i gabapentyną, ujawniających się u noworodka [1]. Natomiast przyjmowanie przez kobiety karmiące piersią lamotryginy nie wykazało, w świetle brytyjskich obserwacji klinicznych, ujemnych efektów działania na oseska [1], jednakże dane amerykańskie negują stanowisko uczonych brytyjskich, zaliczając lamotryginę, obok gabapentyny, etosuksymidu, okskarbazepiny, tiagabiny, topiramatu i węglanu litu, do leków o wysokim ryzyku szkodliwego wpływu na noworodka [10].

Wnioski

1. W przypadku konieczności zastosowania psychofarmakoterapii powinno się rozważyć ryzyko płynące z zaniechania leczenia, w porównaniu z ryzykiem związanym z leczeniem.
2. W sytuacjach uzasadnionych klinicznie:
 - 2.1. w epizodzie depresyjnym należy stosować:
 - a) u ciężarnych: dezipraminę i nortriptylinę albo SSRI, alternatywnie EW,
 - b) u karmiących: TLPD (z wyjątkiem doksepiny), alternatywnie moklobemid.
 - 2.2. w profilaktyce nawrotów zaburzeń dwubiegunowych dopuszcza się:
 - a) u ciężarnych w wypadkach wysokiego ryzyka nawrotu stosowanie litu, pod ścisłą kontrolą jego poziomu w surowicy krwi, lub walproinianów i karbamazepiny z dodatkową suplementacją kwasu foliowego i witaminy K.
 - b) u karmiących: stosowanie karbamazepiny i walproinianów.

Ñčõîòrdëřëñłđřđč· řóđłëčáíúó ířđóřłíčë ó áłđłéłíúúó č ěřđë· účó čłíúčł

Ñřáđóřłíčł

Çřářłíčł ířññł· úłé đřáñłú, ř áñłđłé ÷řñč, ñá çřłłłé ñ đñčõîòrdëřëñłđřđčłé áł adłé· áłđłéłíúúó č ěřđëřóčč, `üë`łññ` đđłáññřáëłłčł đđłáëłčłíčë áđóđđ` ýęñđłđñłá, ññññ`účóñ` ě ñññářé ëł-łłč` řóđłëčáíúúó ířđóřłíčë á ýñłé đłđčłáł ččçłč čłíúčł. Đđłáññřáëłłú ñřęčł řęñóřëúłł ářłłúł ł đřęčłđřđó đřñđđłññđřłłč` ýñčó ířđóřłíčë, ýóđłëñłá đđł- č đđłčłířřëúłłúó đđčëłł`łëúó ëł-łáíúó đđłđřđřłłá. Ęđłéł ñřáł, đđčáłáłłú ářłłúł Ęłčáóířđřáłłé ěřññčóčęřóčč đł áłđđłñřé áłčłđřñññč ëł-łłč` č áëč`łč` óđđëřëñłđřđčč íř áđóáíčęř.

Psychopharmakotherapie der affektiven Störungen während der Schwangerschaft und Laktation

Zusammenfassung

Das Ziel des vorliegenden, zweiten Teiles der Arbeit, die mit der Psychopharmakotherapie während der Schwangerschaft und Laktation verbunden ist, ist die Beschreibung der Anordnungen der Expertengruppen über die Grundsätze der Behandlung der affektiven Störungen in

dieser Zeit und die Beschreibung der aktuellen Angaben zur Verbreitung dieser Erkrankungen, prä- und perinatalen Effekten der angewandten Arzneimittel, der FDA Teilung zur Sicherheit ihrer Anwendung und des Einflusses der Pharmakotherapie auf den brusternährten Säugling.

La psychopharmacothérapie des troubles affectifs durant la grossesse et la lactation

Résumé

La deuxième partie de ce travail vise à présenter les recommandations des experts concernant les principes du traitement des troubles affectifs durant la grossesse et la lactation ainsi que les données actuelles quant à la fréquence d'apparition de ces troubles, effets pré et périnataux des médicaments, classification FDA concernant la sécurité de leur application et leur influence sur le nouveau-né.

Piśmiennictwo

- 1 Taylor D, Paton C, Kerwin R. Chapter 7. *Use of psychotropics in special patient groups. Drug choice in pregnancy. Breast feeding.* W: Taylor D, Paton C, Kerwin R, red. *Prescribing guidelines. 7 th edition.* Londyn – New York: Martin Dunitz; 2003, s. 204–216.
- 2 Łukasik A, Błaszczyk K, Wojcieszyn M, Belowska A. *Charakterystyka zaburzeń afektywnych u położnic w 1 tygodniu połogu.* *Gin. Pol.* 2003; 74 (10): 1195–1199.
- 3 Fallgater AJ, Schnizlein M, Pfuhlmann B, Heidrich H. *Klinische Aspekte der Wochenbettpsychosen.* *Nerv.* 2002; 73 (7): 680–685.
- 4 Steiner M, Yonkers K. *Zaburzenia nastroju związane z porodem.* W: Steiner M. Yonkers K, red. *Depresja u kobiet.* Gdańsk; Via Media; 1999, s. 30–49.
- 5 Rzewuska M. *Ograniczenia stosowania leków psychotropowych w okresie ciąży i laktacji.* W: Rzewuska M, red. *Leczenie zaburzeń psychicznych.* Warszawa: PZWL; 2000, s. 11–34.
- 6 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.
- 7 American Academy of Pediatrics. *Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn.* *Paediatr.* 2000; 105, 4: 880–887.
- 8 Davids A, Grunder G, Wetzel H, Benkert O. *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit.* *Fort. Neurol. Psychiatr.* 1998, 66: 207–224.
- 9 Rzewuska M. *Ograniczenie stosowania leków psychotropowych w okresie ciąży i karmienia piersią.* *Farm. Psychiatr. Neurol.* 1996; 4: 21–51.
- 10 Bazire S. Chapter 3 – *Psychotropics in problem areas. Breast feeding. Pregnancy.* W: Bazire S, red. *Psychotropic drug directory. The professionals' pocket handbook and aide memoire.* Salisbury: Quay Books Division; 2002, s. 172–178, 205–217.
- 11 Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick VC, Muntean E. *The use of psychotropic medications during breast-feeding.* *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 1001–1009.
- 12 Trzebiatowska IA, Zwaliński M, Emerich J, Smoczyński S. *Zastosowanie leków psychotropowych u kobiet ciężarnych i karmiących.* *Gin. Pol.* 1999; 70, 4: 210–213.
- 13 Grunze H, Walden J. *Szczegółowe problemy terapii. Kwas walproinowy u kobiet pragnących zająć w ciążę.* W: Grunze H, Walden J, red. *Kwas walproinowy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych.* Stuttgart–Nowy Jork: Georg Thieme Verlag; 2000, s.80–82.
- 14 Maciejczyk A. *Leki a karmienie piersią.* *Terapia* 1998; 9, 2: 35–37.
- 15 Harold L, Goldberg MD. *Psychotropic drugs in pregnancy and lactation.* *Int. J. Psychiatry Med.* 1994; 24 (2): 129–149.
- 16 Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler L, Hwang S, Lee E, Haynes D. *Placental passage of antide-*

- presant medications*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 993–996.
- 17 Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV. *Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors*. Acta Paediatr. 2001; 90: 288–291.
 - 18 Einarson A, Bonami L, Voyer-Lavigne SV, Addis A, Matsui D, Johnson Y, Koren G. *A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone. Use during pregnancy*. Can. J. Psychiatry 2003; 48 (2): 106–110.
 - 19 Grunze H, Walden J. *Strategie leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej. Okres ciąży i karmienia*. W: Grunze H, Walden J, red. *Choroba afektywna dwubiegunowa*. Stuttgart–Nowy Jork: Georg Thieme Verlag; 2000, s. 79–80.
 - 20 Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, Brochu J, Chambers C, Mastroiacovo P, Addis A, Matsui D, Schuler L, Einarson TR, Koren G. *Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study*. Am. J. Psychiatry 2001; 158 (10): 1728–1730.

Otrzymano: 19.05.2004

Zrecenzowano: 20.07.2004

Przyjęto do druku: 7.01.2005

Adres: Katedra i Klinika Psychiatrii
AM

