

Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část druhá: stabilizátory nálady, anxiolytika

MUDr. Antonín Šebela^{1,2}, MUDr. Eliška Nosková^{1,3}, MUDr. Michal Goetz, Ph.D.⁴, prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.^{1,3}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²1. lékařská fakulta UK, Praha

³3. lékařská fakulta UK, Praha

⁴Dětská psychiatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

V současnosti roste počet žen, které musí v období gravidity pravidelně užívat psychofarmaka z důvodu duševního onemocnění. Většina psychofarmak přechází přes placentu do oběhu plodu, a tak mohou ovlivňovat jeho vývoj. Nicméně i neléčené duševní onemocnění v těhotenství představuje rizikový faktor pro narušení průběhu gravidity, vývoje plodu a horší poporodní adaptaci novorozence. V přehledu shrnujeme aktuální publikované údaje o efektu neléčené bipolární afektivní poruchy a užívání stabilizátorů nálady i neléčených úzkostných poruch a užívání anxiolytik na průběh těhotenství, vývoj plodu a časnou poporodní adaptaci novorozence. Dle dostupných studií mají některé stabilizátory nálady jasně prokázaný teratogenní efekt a neměly by být v těhotenství předepisovány. Avšak například u lithia byl názor na jeho negativní efekt na plod revidován. Rizika pro plod, která s sebou nese neléčená bipolární afektivní porucha v graviditě, se zdají být vysoká. Ošetřující psychiatr by měl po dobu těhotenství pacientku léčit pomocí lithia či některých nových (atypických) antipsychotik. Anxiolytika jako skupina nemají jasně prokázaný teratogenní efekt a jejich užívání v těhotenství je relativně bezpečné, ale rizika pro plod se zvyšují s rostoucí užívanou dávkou. Užívání benzodiazepinů v třetím trimestru gravidity s sebou nese zvýšené riziko pro komplikace časně poporodní adaptace dítěte. Farmakoterapie je namístě u těžkých případech, kde rizika neléčeného onemocnění pro narušení vývoje plodu a hladkého průběhu těhotenství převyšují rizika spojená s expozicí lékům.

Klíčová slova: stabilizátory nálady, benzodiazepiny, bipolární afektivní porucha, úzkosti, těhotenství, riziko.

Psychotropic drugs in pregnancy – do they reduce or increase the risks for the fetus?

Part two: mood stabilizers, anxiolytics

There is an increasing number of women, who plan to become or already are pregnant, and concurrently use psychotropic drugs for mental illness. Most of psychotropic drugs pass through the placenta to developing fetus and thus may affect the embryogenesis. On the other hand, untreated psychiatric disorder represents a risk factor of adverse pregnancy outcome and poor neonatal adaptation of an exposed newborn, as well. We review current published data on the impact of prenatal exposure to untreated bipolar disorder and anxiety disorders, and effects of mood stabilizers and anxiolytics on the fetus development, pregnancy outcome, and neonatal adaptation. Available data suggests that some mood stabilizers have a high teratogenic potential and therefore should not be prescribed during pregnancy. The risks for fetus resulting from untreated bipolar disorder seems to be high. Psychiatrists should prefer safer drugs in pregnancy such as lithium and newer (atypical) antipsychotics for pregnant bipolar patients. There is no solid evidence that anxiolytics as a group have a significant teratogenic potential. Their use during pregnancy is relatively safe; however, the risks increase with higher daily dose. Administration of benzodiazepine during third trimester of pregnancy increases the risk of poor neonatal adaptation of exposed child. Pharmacotherapy is indicated in severe cases, where the risk of untreated illness outweighs the risk of drug exposure.

Key words: mood stabilizers, benzodiazepines, bipolar disorder, anxiety, pregnancy, risk.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Antonín Šebela, antonin.sebela@nudz.cz
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748, 250 67 Klecany

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2017; 18(6): 352–355
Článek přijat redakcí: 16. 10. 2017
Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2017

Úvod

Psychofarmaka jsou léky, které ovlivňují hladiny neurotransmiterů v centrální nervové soustavě, jejich využití je nejčastěji v léčbě duševních onemocnění. Psychofarmaka se zpravidla dále klasifikují na antipsychotika, antidepressiva, stabilizátory nálady, anxiolytika, hypnotika, stimulancia, aj. S příchodem moderních psychiatrických léků, a s pokrokem psychiatrické péče, roste v posledních dekádách počet žen léčících se s psychiatrickou diagnózou, které plánují početí potomka. Většina psychofarmak přechází přes placentu a přes hematoencefalickou bariéru plodu, proto existují obavy, zda jejich užívání nezpůsobuje narušení jeho vývoje (1). Avšak i neléčené duševní poruchy, jejichž biologickým korelátem je nerovnováha v neurotransmiterových systémech, mohou negativně ovlivňovat prenatální vývoj dítěte (2, 3).

Cílem našeho přehledu je zhodnocení rizik pro plod, která s sebou přináší psychofarmaka v graviditě, či naopak neléčené duševní onemocnění v těhotenství, a informovat čtenáře u jakých léků je vhodná vyšší kontrola dítěte ze strany pediatra a neonatologa. V našem prvním článku jsme se věnovali vlivu deprese, psychiatrických poruch, antidepressiv a antipsychotik na plod a průběh těhotenství (4). V tomto druhém přehledovém článku se věnujeme efektu bipolární afektivní poruchy, úzkostných poruch a léků, kterými je léčíme (stabilizátory nálady, anxiolytika), na intrauterinní vývoj plodu, průběh těhotenství a ranou poporodní adaptaci novorozence.

Bipolární porucha a těhotenství

Bipolární afektivní porucha (BAP) je chronické onemocnění charakterizované střídáním depresivních a hypomanických či manických epizod s prevalencí pohybující se mezi 1–3 % (5). Mánie je stav, který se vyznačuje pocity nadměrné energie a sníženou potřebou spánku, zvýšenou nabídkou nápadů, zvýšeně rizikovým chováním a expanzivní až iritabilní náladou. Mánie v některých případech mohou doprovázet i psychotické příznaky. Přibližně u jedné čtvrtiny těhotných žen se stabilní BAP během těhotenství dojde k relapsu onemocnění, nejčastěji kvůli samovolnému vysazení medikace (6). Těhotenství samotné však není považováno za rizikový faktor pro nový rozvoj BAP (7).

Zvýšené riziko předčasného porodu (před 37. gestačním týdnem) bylo prokázáno ve čtyřech velkých populačních studiích. McCabe et al. (2007) popsali nárůst šance výskytu předčasného porodu (poměr šancí, odds ratio [OR] 1,4; 95% CI 1,2–1,6) ve skupině 5 618 žen s afektivní psychózou v porovnání s 46 246 kontrolami. Riziko zůstalo statisticky signifikantně zvýšené i po započtení vlivu kouření, věku matky a komorbidní hypertenzní nemoci. Riziko se téměř zdvojnásobilo (OR 2,7; 95% CI 1,7–4,2) v případě, že u ženy došlo k relapsu afektivní epizody během těhotenství. Limitací této studie je však absence informací o případné farmakoterapii během těhotenství a heterogenita souboru, který zahrnul i ženy s jinou diagnózou než BAP (8). Ve studii založené na datech z Taiwanského zdravotnického registru, studující 337 těhotných s BAP a více než 50 000 kontrol, bylo předčasně narozeno 14,6 % vs. 6,9 % dětí (kontrolované OR 2,1; 95% CI 1,5–2,8), avšak i v této studii chybí data o konzumaci farmakologické léčby (9).

Nárůst relativního rizika předčasného porodu (kontrolované OR 1,9; 95% CI 1,7–2,3) byl popsán i u skupiny 1 859 žen, které byly 5 let před sledovaným těhotenstvím hospitalizovány pro BAP v porovnání s 432 358 žen bez duševního onemocnění. Síla této studie spočívá ve velkém počtu kontrolovaných faktorů, mezi něž patřil např. diabetes mellitus, hypertenze, tromboembolická nemoc a kouření v těhotenství (10). Zatím jedinou studií zkoumající efekt léčené a neléčené BAP na těhotenství a vývoj plodu je práce Bodéna et al. z roku 2012 (11). Studie zahrnovala 320 žen léčených psychofarmaky (stabilizátory nálady, antipsychotika), 554 neléčených žen a kontrolní soubor 331 263 žen bez BAP. Autoři zaznamenali u obou skupin s BAP vyšší riziko předčasného porodu (kontrolované OR 1,5; CI 95% 1,01–2,2 a OR 1,5; CI 95% 1,1–2,0). Mezi sledované známé rizikové faktory patřilo např. kouření v těhotenství a užívání návykových látek. Jablensky et al. (2005) ve studii 1 301 těhotných s BAP a 1 831 kontrol jako jediní nenalezli zvýšené riziko předčasného porodu (OR 0,8; 95% CI 0,6–1,1) (12).

Souvislost mezi BAP v těhotenství a nízkou porodní váhou novorozence (< 2 500 g) zkoumaly tři z výše uvedených studií. Zvýšené riziko bylo nalezeno ve dvou z nich (8, 9). McCabe et al. (2007) popsali kontrolované OR u stabilizovaného psychiatrického onemocnění v těhoten-

ství 1,2 (95% CI 1,0–1,4) a OR u relapsu afektivní poruchy v těhotenství 2,2 (95% CI 1,3–3,8); Lee a Lin (2012) našli kontrolované OR 1,7 (95% CI 1,2–2,4). Ve třetí práci nebyla asociace mezi BAP v těhotenství a nízkou porodní váhou novorozence potvrzena (12).

Vyšší riziko narození hypotrofického dítěte (porodní váha nižší než 10. percentil) matce s BAP bylo prokázáno u dvou z pěti výše popísaných výzkumů (8, 9). V práci McCabe et al. (2007) byla asociace signifikantní jen u skupiny s relapsem onemocnění (OR 2,4; 95% CI 1,3–4,2); Lee and Lin (2012) popsali OR 1,5 (95% CI 1,1–1,9).

Stabilizátory nálady a těhotenství

Mezi nejčastěji užívané stabilizátory nálady v léčbě BAP patří lithium a dále některá antiepileptika (valproát, lamotrigin a karbamazepin). V poslední době se také využívá náladu stabilizující efekt antipsychotik druhé generace (atypických), jimiž jsme se zabývali v první části přehledu efektu úzu psychofarmak v těhotenství na plod (4).

Vrozené malformace

Asociace mezi prenatální expozicí lithia a zvýšeným výskytem srdečních malformací byla objevena na základě dat z Mezinárodního registru „lithiových dětí“ založeném v Dánsku v roce 1968 Mogensem Schou. Vrozená srdeční vada byla nalezena u 25 z 225 lithiu vystavených dětí (8 %), což představuje skoro desetkrát vyšší výskyt než v běžné populaci. U 6 dětí (2,7 %) byla popsána Ebsteinova anomálie, která se v běžné populaci vyskytuje jen u 1 z 20 tisíc dětí (0,00005 %) (13, 14). Velkou limitací této studie je ovšem retrospektivní sběr dat. V metaanalýze dostupné literatury z roku 1994 bylo identifikováno riziko vývoje Ebsteinovy anomálie po expozici lithiem 0,05–0,01 %, studie však vychází hlavně se souborů kazuistik (15). Recentní velká kohortová studie 663 dětí vystavených lithiu in utero a více než milionu kontrol našla vyšší relativní riziko srdečních malformací po expozici lithia (2,41 % vs. 1,15 %; poměr rizik, relative risk [RR] 1,65; 95% CI 1,02–2,68) a specificky pro obstrukční defekty výtokového traktu pravé komory (0,60 % vs. 0,18 %; RR 2,66; 95% CI 1,0–7,1), z nichž však žádný nesplňoval kritéria pro Ebsteinovu anomálii (16). Relativní rizika byla kontrolována na známé teratogeny a výrazně

vzrůstala s vyšší denní dávkou lithia. Zvýšená rizika pro jiné vrozené vývojové vady než srdeční nejsou u lithia popisovány.

Užívání valproátu v těhotenství zvyšuje výskyt vrozených vývojových vad u plodu, mezi něž patří defekty neurální trubice, rozštěp rtu a patra, kardiovaskulární a skeletální malformace (17). Campbell et al. (2014) ve své práci srovnávali teratogenní potenciál monoterapie valproátem, lamotriginem a karbamazepinem (18). Vrozené vývojové vady se vyskytly u 86 z 1 290 dětí, jejichž matky užívaly v těhotenství valproát (6,7 %; 95% CI 5,5–8,3 %), u 45 z 1 718 dětí vystavených karbamazepinu (2,6 %; 95% CI 1,9–3,5 %), a u 51 z 2 198 dětí exponovaných in utero lamotriginu (2,3 %; 95% CI 1,8–3,1 %). Výrazný efekt dávky byl pozorován u valproátu a karbamazepinu, u lamotriginu nebyl statisticky signifikantní. Důležitým zjištěním je to, že substituce folátu během těhotenství neměla na výskyt malformací žádný vliv. Důkaz vysokého teratogenního potenciálu valproátu byl opakovaně replikován (19, 20). Ve studii porovnávající četnost vrozených malformací u dětí z 528 těhotenství, kdy byla těhotná na monoterapii karbamazepinem s běžnou populací, byl popsán výskyt přibližně dvakrát vyšší (6,25 %; RR 2,3; 95% CI 1,25–4,25) (21). Užívání lamotriginu v těhotenství nezvýšilo riziko vývoje vrozených vad ani v recentní velké populační studii případů a kontrol, zahrnující 147 dětí vystavených prenatalně lamotriginu (22). Lamotrigin není v současnosti považován za lidský teratogen (23).

Efekt na růst plodu a viabilitu těhotenství

Studie zkoumající vztah mezi užíváním stabilizátorů nálady v těhotenství a vyšším výskytem předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti novorozence a spontánního potratu většinou signifikantní asociaci nenalezly (24, 25, 26). Velkou limitací těchto prací je však příliš malý počet exponovaných těhotenství.

Poporodní adaptace novorozence

U novorozenců exponovaných in utero lithiu byly popsány kazuistiky nefrogenního diabetu insipidu, nižších skóre Apgarové, hypotonicity a novorozenecké strumy (27, 28, 29). Ebbesen et al. (2000) studovali 22 novorozenců vystavených prenatalně valproátu v porovnání s 223 kontrolami (30). Hypoglykemie po porodu se

objevila u 13 z 22 dětí, nejnižší naměřená hladina glukózy dosahovala 1,0 mmol/l a však u všech dětí šlo o klinicky asymptomatický stav. U 10 z 22 dětí se objevily tranzitorní příznaky ztížené poporodní adaptace vyjádřené sníženými skóre dle Apgarové.

Shrnutí

Valproát, lithium a karbamazepin mají prokázaný teratogenní efekt. U valproátu a karbamazepinu se jedná o efekt klinicky významný, a proto jsou kontraindikovány v těhotenství a u žen, které plánují otěhotnět. Lithium zvyšuje specificky riziko pro srdeční malformace, avšak klinická relevance tohoto rizika prošla za posledních 40 let značnou revizí. Teratogenní potenciál lamotriginu se zdá být zanedbatelný. Údaje o vlivu užívání stabilizátorů nálady v těhotenství na růst plodu, viabilitu těhotenství a poporodní adaptaci novorozence jsou kusé, převážně nenacházející klinicky významné asociace.

Úzkostné poruchy a těhotenství

Symptomy úzkostných poruch se v průběhu těhotenství vyskytnou přibližně u 21 % žen (31). Úzkostné příznaky navíc často provází i ostatní psychiatrická a somatická onemocnění. Chronicky zvýšenou úzkost provází dysregulace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, což vede ke zvýšeným hladinám kortizolu (32). Prenatální expozice stresu může vést u dítěte například k odchylkám v psychomotorickém vývoji, v kognitivních doménách i ve funkční konektivité mozku (33).

Metaanalýza z roku 2014 zahrnující 12 prospektivních kohortových studií (celkem 17 304 těhotenství) zkoumajících asociaci mezi dlouhodobou prenatalní úzkostí u matky ukazuje na nárůst rizika předčasného porodu (souhrnné RR 1,50; 95% CI 1,33–1,70) (34). Autoři se zabývali i efektem prenatalní anxiety na nízkou porodní hmotnost dítěte. Bylo identifikováno 6 metodologicky silných longitudinálních prací (celkem 4 948 těhotenství). Výsledkem statistické analýzy je závěr, podle kterého prenatalní úzkosti u matky vedou k navýšení rizika narození dítěte s nízkou porodní hmotností (souhrnné RR 1,76; 95% CI 1,32–2,33). Adler et al. (2007) uvádějí v závěrech svého systematického přehledového článku (zahrnuto 35 studií), že novorozenci úzkostných matek mají v průměru nižší skóre Apgarové a jsou častěji přijati na novorozeneckou

kou jednotku intenzivní péče (35). V recentní studii 2 654 těhotných, z nichž 98 mělo panickou poruchu a 252 generalizovanou úzkostnou poruchu, nebylo nalezeno signifikantně zvýšené riziko ani pro předčasný porod, ani pro nízkou porodní hmotnost novorozence (36).

Anxiolytika a těhotenství

Anxiolytika patří mezi nejčastěji předepsaná farmaka vůbec. Často jsou užívána i těhotnými, i přes potencionální rizika pro plod spojená s jejich užíváním. V terapii úzkostných poruch mají indikaci benzodiazepiny (BZD; např. alprazolam, klonazepam, diazepam, bromazepam, oxazepam), nebenzodiazepinová anxiolytika (antihistaminika hydroxyzin a promethazin). Kromě anxiolytik je v léčbě úzkostných poruch indikovány i antiepileptikum pregabalin, proto se o něm taktéž zmiňujeme v dalším textu, a antidepressiva, o jejich efektu na plod jsme referovali v první části přehledu (4).

Vrozené malformace

Vyšší riziko pro výskyt vývojových vad nebylo prokázáno u dětí matek užívajících v prvním trimestru gravidity po celkovou dobu kratší než 90 dní alprazolam (37), diazepam (38) ani klonazepam (39). Riziko stoupá při užívání velkých dávek BZD a také pokud jsou užívány po delší dobu (40). Zvýšený výskyt atrezie anu (OR 6,19) a malformací gastrointestinální trubice obecně (OR 6,15) byl zaznamenán po prenatalní expozici bromazepamu, avšak nárůst incidence není klinicky významný (41). Dále bylo také v metaanalýze 9 studií zahrnující více než milion těhotenství nalezeno dvakrát vyšší riziko výskytu rozštěpu patra u novorozence pokud matka v těhotenství užívala BZD (42). Vyšší výskyt vrozených vývojových vad plodu byl popsán po užívání pregabalinu během prvního trimestru (OR 3,0; 95% CI 1,2–7,9), ještě vyšší riziko bylo specificky pro malformace centrální nervové soustavy (OR 6,2; 95% CI 1,4–28,3) (43). Jedná se o data z recentní studie zahrnující zatím nejvyšší počet (164) těhotenství s prenatalní expozicí pregabalinu. Pregabalin je relativně novou látkou, proto je zatím k dispozici malý počet studií zkoumajících jeho humánní teratogenní potenciál. Etwel et al. (2017) meta-analyticky hodnotili bezpečnost antihistaminik při užívání v prvním trimestru těhotenství (44). Výsledkem je zjištění, že tyto léky nemají teratogenní potenciál, nezvyšují

riziko spontánních abortů, předčasných porodů ani nevedou k nízké porodní hmotnosti novorozence.

Efekt na růst plodu a viabilitu těhotenství

Užívání BZD v časně fázi těhotenství zvýšilo pravděpodobnost porodu císařským řezem (OR 2,45; 95% CI 1,36–4,40) a nízké porodní hmotnosti novorozence (OR 3,41; 95% CI 1,61–7,26) (36). Další studie v této oblasti v současnosti probíhají.

Poporodní adaptace novorozence.

Pravidelné užívání BZD v posledním trimestru těhotenství bylo spojeno s vyšším rizikem dechové tísně novorozence vedoucí až k nutnosti ventilační podpory (OR 2,85; 95% CI, 1,2–6,9) (36). Děti matek závislých na BZD mají větší šanci na rozvoj abstinenčních příznaků po narození a vyšší riziko poporodní sedace (45). Data o efektu pregabalínu chybí.

Shrnutí

BZD jako celek nemají jasně prokázaný teratogenní efekt, avšak mohou zvyšovat riziko pro vrozené vady gastrointestinální soustavy. Antihistaminika jsou v těhotenství zcela bezpečnými léky. Pregabalin není v těhotenství doporučován pro svůj teratogenní potenciál. Data o vlivu na růst plodu a viabilitu těhotenství

nejsou dostačující k tomu, aby bylo možno dojít k jednoznačnému závěru. Užívání BZD ve třetím trimestru těhotenství zvyšuje riziko komplikací v průběhu poporodní adaptace novorozence. Problematika užívání anxiolytik v těhotenství však není zatím dostatečně zmapována.

Závěr

Většina námi předkládaných prací má své limity spočívající v nedostatečně definované velikosti dávky, nejasné délce expozice danému farmaku a v nedostatečné kontrole dalších potenciálně interferujících faktorů (např. kouření, užívání více medikamentů těhotnou, věk těhotné). Při hodnocení relativního rizika musíme vzít v úvahu, jak často se sledovaný děj vyskytuje v obecné populaci, často jde o jevy velmi vzácné, a zvýšené riziko nemusí být v klinické praxi relevantní.

Z klasických stabilizátorů nálady se doporučuje v těhotenství užívat jen lithium a lamotrigin, případně lze využít thymoprofylaktického efektu některých novějších antipsychotik. Při péči o těhotnou, která užívá lithium, je nutné vědět o zvýšeném riziku vývoje vrozené srdeční vady, o čemž by měl ošetřující psychiatr pacientku informovat. Celkové negativní riziko u lithia, lamotriginu, BZD a antihistaminik se zdá být malé, nicméně u lithia a BZD stoupá s dávkou. Pro praxi pediatra a neonatologa je důležitá informa-

ce, že pravidelné užívání BZD matkou ve třetím trimestru, či těsně před porodem zvyšuje riziko poporodní sedace novorozence, hypotonie, či rozvoje syndromu dechové tísně s nutností ventilační podpory.

Užívání valproátu, karbamazepinu a pregabalínu v graviditě s sebou nese výrazná rizika pro plod, tato farmaka by neměla být předepisována, ošetřující psychiatr či neurolog by vždy měli pacientku před plánovaným otěhotněním převést na jiný, bezpečnější preparát. Na druhou stranu, dekompenzovaná bipolární afektivní porucha v těhotenství, přináší mnohem větší a závažnější rizika pro vyvíjející se plod (např. nutnost dlouhodobé hospitalizace v psychiatrické nemocnici, nedostatečná prenatální péče). V managementu úzkostných poruch během těhotenství se doporučuje jako metoda první volby nefarmakologická intervence ve formě psychoterapie a psychofarmaka volit až v závažných případech.

Na základě přehledu dostupných důkazů lze konstatovat, že farmakologická léčba závažných psychiatrických poruch v těhotenství (vyjma valproátu, karbamazepinu a pregabalínu) nejmenší možnou účinnou dávkou nezvyšuje významné rizika prenatálního poškození dítěte.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty

AZV ČR 15-28998A, MŠMT NPU4NUDZ: LO1611,

AZV ČR 17-32478A a GA UK č. 476417.

LITERATURA

- De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacokinetics and transplacental transfer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011; 12(5): 781–788.
- Sebela A, Hanka J, Goetz M, Mohr P. Psychofarmaka v těhotenství a jejich dopad na neurobehaviorální vývoj dítěte I: Antidepressiva, antipsychotika. *Pediatr. praxi*. 2017; 21(3): 149–157.
- Hanka J, Sebela A, Mohr P. Psychofarmaka v těhotenství: Aktuální poznatky 2017. *Psychiatrie*. 2017; 2: 99–106.
- Sebela A, Hanka J, Goetz M, Mohr P. Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část první: antidepressiva, antipsychotika. *Pediatr. praxi*. 2017; 18(5): 282–286.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(3): 241–251.
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in woman with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(12): 1817–1824.
- Mota N, Cox BJ, Enns MW, et al. The relationship between mental disorders, quality of life, and pregnancy: findings from a nationally representative sample. *J Affect Disord*. 2008; 109(3): 300–304.
- McCabe JH, Martinson L, Lichtenstein P, et al. Adverse pregnancy outcomes in mothers with affective psychosis. *Bipolar Disord*. 2007; 9(3): 305–309.
- Lee HC, Lin HC. Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: a nationwide population-based

- study. *J Affect Disord*. 2010; 121(1–2): 100–105.
- Mei-Dan E, Ray JG, Vigod SN. Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(3): 367.e1–8.
- Bodén R, Lundgren M, Brandt L, et al. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 2012; 8;345: e7085.
- Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, et al. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(1): 79–91.
- Weinstein MR. The international register of lithium babies. *Drug Inf J*. 1976; 10: 94–100.
- Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Lithium, Ebstein's anomaly and other congenital heart defects. *Lancet*. 1974; 1: 594–595.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994; 271(2): 146–150.
- Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*. 2017; 376(23): 2245–2254.
- Wise J. Women still not being told about pregnancy risks of valproate. *BMJ*. 2017; 358: j4426.
- Campbell E, Kennedy F, Russel A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(9): 1029–1034.

- Werler MM, Ahrens KA, Bosco JL, et al. Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol*. 2011; 21(11): 842–850.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD010224.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, et al. Is carbamazepine a human teratogen? *J Clin Neurosci*. 2016; 23: 34–37.
- Dolk H, Wang H, Loane M, et al. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology*. 2016; 86(18): 1716–1725.
- Cunnington M, Weil JG, Messeinheimer JA, et al. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology*. 2011; 76(21): 1817–1823.
- Gaily EK, Granstorm ML, Hiilesmäa VK, et al. Head circumference in children of epileptic mothers: contributions of drug exposure and genetic background. *Epilepsy Res*. 1990; 5(3): 217–222.
- Yerby MS, Leavitt A, Erickson DM, et al. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology*. 1992; 42(4 Suppl 5): 132–140.
- Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, et al. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG*. 2000; 107(7): 896–902.
- Mizrahi EM, Hobbs J-F, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr* 1979; 94: 493–495.

28. Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005; 132: 441–444.
29. Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008; 45(2): 95–106.
30. Ebbesen F, Joergensen A, Hoseth E, et al. Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 83(2): F124–129.
31. Grant KA, McMahon C, Austin MP. Maternal anxiety during the transition to parenthood: a prospective study. *J Affect Disord.* 2008; 108: 101–111.
32. Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, et al. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med.* 2010; 72(4): 340–347.
33. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; pii: S0149-7634(16): 30734–30735.
34. Ding XX, Wu YL, Xu SJ, et al. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord.* 2014; 159: 103–110.
35. Adler J, Fink N, Bitzer J, et al. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007; 20(3): 189–209.
36. Yonkers KA, Glistad-Hayden K, Forray A, et al. Association of Panic Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Benzodiazepine Treatment During Pregnancy With Risk of Adverse Birth Outcomes. *JAMA Psychiatry.* 2017 Sep 13. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2733. [Epub ahead of print].
37. St Clair SM, Schirmer RG. First-trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 843–846.
38. Ban L, West J, Gibson JE, et al. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e100996.
39. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 534–536.
40. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2015; (445): 1–28.
41. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 3–8.
42. Enato E, Moretti M, Koren GJ. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis *Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33(1): 46–48.
43. Jutzeler CR, Cragg JJ, Warner FM, et al. Journal Club: Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology.* 2017; 88(1): e5–e7.
44. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, et al. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2017; 40(2): 121–132.
45. Mohr P, Hnídek D, Hanka J, et al. Psychofarmaka v těhotenství a laktaci. *Postgrad Med.* 2012; 14: 17–23.