

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych u kobiet w wieku rozrodczym. Część I: Leczenie depresji

Recommendations of the Polish Psychiatric Association for treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part I: Treatment of depression

Jerzy Samochowiec¹, Janusz Rybakowski^{2,3}, Piotr Gałęcki⁴,
Agata Szulc⁵, Joanna Rymaszewska⁶, Wiesław Jerzy Cubała⁷,
Dominika Dudek⁸

¹ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

² Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych

³ Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego

⁴ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁵ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Wydziału Nauk o Zdrowiu

⁶ Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Klinika Psychiatrii

⁷ Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁸ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Psychiatrii Dorosłych

Summary

Treatment of depressive disorders in women of childbearing age requires special attention due to the possibility of planned or unplanned pregnancy and the specificity of mood disorders associated with the perinatal period. A doctor who treats depression in a woman of childbearing age should openly discuss with the patient her sexuality and the possibility of becoming pregnant. A psychiatrist may encounter various problems, such as: a therapeutic decision regarding a woman suffering from recurrent depression who receives preventive or maintenance antidepressant medication and becomes pregnant or plans to conceive; proceedings in the case of a depressive episode in a woman who is already pregnant; proceedings in the case of postpartum depression; antidepressant treatment in the context of breastfeeding. The recommendations were prepared by the working group of the Polish Psychiatric Association based on the latest worldwide standards as well as opinions and consensus of experts. The recommendations provide general principles of therapeutic approach and include data on the safety of antidepressants.

Słowa klucze: depresja, ciąża, rekomendacje

Key words: depression, pregnancy, recommendations

1. Wstęp

Zaburzenia depresyjne należą do najpowszechniej występujących zaburzeń psychicznych, ich przewlekła postać wiąże się z poważnym upośledzeniem funkcjonowania, a leczenie depresji wciąż pozostaje tematem dominującym w literaturze z zakresu zdrowia psychicznego w okresie okołoporodowym. Zaburzenia depresyjne u kobiet dotyczą niejednokrotnie osób zakładających rodziny i planujących potomstwo. Lekarz prowadzący terapię pacjentek w wieku rozrodczym zawsze powinien brać pod uwagę możliwość nieplanowanej ciąży, jak również pragnienie kobiety posiadania dzieci i bycia matką pomimo choroby. Przy obecnym stanie wiedzy i postęпах w ich leczeniu zaburzenia psychiczne nie powinny być przeszkodą w realizacji życiowych celów cierpiących na nie osób, w tym posiadania pełnej rodziny i posiadania dzieci.

Lekarz prowadzący leczenie depresji u kobiety w wieku rozrodczym powinien otwarcie rozmawiać z pacjentką o jej seksualności i możliwości zajścia w ciążę. Bardzo istotna jest tu edukacja chorej na temat antykoncepcji. Nie stwierdzono interakcji pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a lekami przeciwdepresyjnymi. Większość kobiet bardzo dobrze toleruje antykoncepcję hormonalną i miewa wahania nastroju rzadziej niż przed jej wprowadzeniem, ale w nielicznych przypadkach mogą pojawiać się objawy depresyjne czy nawrót zespołu depresyjnego. Zdarza się to najczęściej po środkach trójfazowych. Taka sytuacja jest wskazaniem do konsultacji ginekologicznej i zmiany preparatu [1].

Z występowaniem depresji wiąże się szereg poważnych konsekwencji społecznych i zdrowotnych zarówno dla matki, jak i jej dziecka. Istotny jest też tutaj status społeczno-ekonomiczny ciężarnej [2]. Choć na ogół i w badaniach naukowych, i w opiece klinicznej największy nacisk kładzie się na okres poporodowy, trzeba pamiętać, że duże znaczenie ma także obecność objawów depresji u kobiet w okresie ciąży. Według danych pochodzących z wysokiej jakości przeglądu i metaanalizy badań dotyczących występowania depresji w ciąży i okresie poporodowym szacuje się, że częstość występowania epizodów dużej depresji (w różnych punktach czasowych) to 3,8% pod koniec pierwszego, 4,9% pod koniec drugiego i 3,1% pod koniec trzeciego trymestru ciąży [3].

W tym samym przeglądzie oszacowano poziom zapadalności na depresję poporodową jako oscylujący między 1 a 5,7% w pierwszym roku po urodzeniu dziecka, przy czym najwyższe wskaźniki odnotowano w drugim (5,7%) i szóstym miesiącu (6,5%) po porodzie. Gavin i wsp. [3] obliczyli, że rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych (częstość w określonym przedziale czasowym) wynosi 12,7% w okresie ciąży, 5,7% od momentu porodu do 2 miesięcy po urodzeniu dziecka, 6,5% po 6 miesiącach i 21,9% po 12 miesiącach. Autorzy ci podkreślają, że na podstawie wyników dostępnych badań nie można z całą pewnością stwierdzić, czy istnieje różnica w częstości występowania depresji w różnych trymestrach ciąży lub miesiącach po urodzeniu dziecka [3]. Jednakże wnioski płynące z wszystkich analizowanych powyżej badań w sposób jasny dowodzą, że ciąża nie jest czynnikiem chroniącym przed zaburzeniami depresyjnymi.

Obniżenie nastroju, do którego dochodzi po urodzeniu dziecka (czasami określane jako *baby blues*), jest zjawiskiem bardzo powszechnym, dotyczącym od 30 do 80% kobiet w pierwszych 2 tygodniach po porodzie, przy czym jego przebieg jest zwykle łagodny, a objawy ustępują samoistnie, w związku z czym należy je różnicować z objawami klinicznej depresji poporodowej [4]. Istnieją pewne nieścisłości w kwestii przypuszczalnego wzrostu częstości występowania depresji w okresie poporodowym, przy czym wcześniejsze doniesienia wskazują na około trzykrotny wzrost zachorowalności w ciągu pierwszych 5 tygodni po urodzeniu dziecka [5], natomiast wyniki ostatnich podłużnych badań populacyjnych sugerują jedynie ogólnie wyższą zapadalność na depresję w okresie poporodowym [2, 6]. W niektórych przypadkach zachorowanie na depresję poporodową może wynikać z braku właściwego rozpoznania depresji rozpoczynającej się już w czasie ciąży. Ostatnie badania dowiodły, że co najmniej jedna trzecia przypadków „depresji poporodowej” rozpoczyna się właśnie w czasie ciąży lub jeszcze przed jej rozpoczęciem [7, 8].

Podobnie jak przy innych postaciach depresji depresja poporodowa w ciągu kilku miesięcy często ustępuje samoistnie, jednak u około 30% kobiet pogorszenie samopoczucia utrzymuje się nawet powyżej roku po urodzeniu dziecka i istnieje wysokie ryzyko (ok. 40%) nawrotów [9–11].

Dane z raportu *Confidential Enquiries into Maternal Deaths* [12] konsekwentnie wskazują na problemy ze zdrowiem psychicznym jako jedną z głównych przyczyn śmierci matek w Wielkiej Brytanii, a do ponad połowy z tych zgonów dochodzi wskutek samobójstwa. W czterech badaniach stwierdzono, że ponad połowa kobiet zmarłych na skutek samobójstwa doświadczyła wcześniej jakiejś formy poważnych zaburzeń psychicznych (choroby afektywnej dwubiegunowej lub ciężkiej depresji), natomiast w około jednej trzeciej przypadków samobójstw konsekwentnie odnotowywane było współwystępujące nadużywanie narkotyków (samobójstwa kobiet ciężarnych pozostają stosunkowo rzadkie, do większości dochodzi już po urodzeniu dziecka) [12]. Większość przypadków samobójstw kobiet w ciąży i po porodzie (ok. 60%) występuje w okresie 6 tygodni przed porodem i 12 tygodni po urodzeniu dziecka [12].

W 1987 roku stworzono test skriningowy określający prawdopodobieństwo wystąpienia depresji okołoporodowej – *Edynburską Skalę Depresji Poporodowej* (*Edinburgh Postnatal Depression Scale* – EPDS). Jest to zestaw 10 pytań, w którym można zdobyć maksymalnie 30 punktów, przy czym już 10 punktów lub zaznaczenie odpowiedzi potwierdzających chęć samookaleczenia przyjmowane jest jako dolna granica dla prawdopodobieństwa wystąpienia depresji poporodowej. Taki wynik wymaga wnikliwej oceny klinicznej stanu psychicznego badanej [13]. W polskim badaniu obejmującym 434 kobiety depresję poporodową, określaną jako 13 i więcej punktów w skali EPDS, stwierdzono u 15,2% badanych [14].

2. Metodologia

Rekomendacja powstała z inicjatywy grupy ekspertów PTP w procesie obejmującym trzy fazy: (1) przegląd dostępnej literatury, (2) dyskusję prowadzącą do wypracowania konsensusu oraz (3) ustalenie wspólnego stanowiska eksperckiego. W reko-

mendacji zawarto omówienie procesu diagnostyczno-terapeutyczno-rehabilitacyjnego większego zaburzenia depresyjnego u kobiet w wieku rozrodczym ze szczególnym uwzględnieniem planowania ciąży, okresu ciąży oraz okresu połogu wraz z odniesieniem praktycznym do regulacji prawnych obowiązujących w Polsce. Ostateczny kształt rekomendacji stanowi konsensus ekspertów.

3. Klasyfikacja zaburzeń okołoporodowych

Autorzy ICD-10 zalecają, by rozpoznawać zaburzenia psychiczne jako związane z porodem, jeśli pojawiły się w okresie 6 tygodni po porodzie i brak jest dostatecznych przesłanek, aby klasyfikować je jako zaburzenia w kategoriach F 00–F 48. Według nich zaburzenia psychiczne związane z porodem powinno się klasyfikować z użyciem dwóch kodów ICD-10:

(1) Rozdział V:

- F 53 Zaburzenia psychiczne związane z porodem, niesklasyfikowane gdzie indziej,
- F 53.0 Łagodne zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z porodem, a niewykazane w innym miejscu (obejmuje depresję po urodzeniu dziecka BNO i depresję poporodową BNO),
- F 53.1 Ciężkie zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z porodem, a niewykazane w innym miejscu (obejmuje psychozę połogową BNO),
- F 53.8 Inne zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z porodem, a niewykazane w innym miejscu,
- F 53.9 Połogowe zaburzenia psychiczne BNO;

(2) Rozdział XV:

- O 99.3 Ciąża, poród, połóg – zaburzenia psychiczne i choroby układu nerwowego wikłające ciążę, poród i połóg.

Najnowsza klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) z 2013 roku w rozdziale dotyczącym zaburzeń depresyjnych definiuje kryteria diagnostyczne większego zaburzenia depresyjnego (kod 296). Umożliwia zastosowanie „uszczerłowień dotyczących zaburzenia depresyjnego”, w tym także „z początkiem w okresie okołoporodowym”. W kryteriach diagnostycznych z DSM-5 doprecyzowano, że: uszczerłowiecie to może być użyte w celu opisanego obecnego lub, jeśli obecnie niezbędne kryteria dla epizodu zaburzenia nastroju nie są spełnione, ostatniego epizodu większego zaburzenia depresyjnego, jeśli początek objawów przypada na okres ciąży lub do 4 tygodni po porodzie.

Ze względu na znaczne rozpowszechnienie okołoporodowych zaburzeń nastroju i poważne konsekwencje, jakie niosą one dla kobiety, dziecka i całej rodziny, od 1 stycznia 2019 roku w Polsce obowiązują nowe standardy opieki okołoporodowej, w których obowiązkowa jest trzykrotna ocena stanu psychicznego kobiety w kierunku depresji [15].

4. Przegląd wytycznych odnośnie farmakoterapii depresji okołoporodowej

W przeglądzie zaleceń [16] wybierano tylko wytyczne odnoszące się do Praktyki Klinicznej (CPG), czyli zalecenia służące optymalizacji opieki nad pacjentem, formułowane na podstawie danych pochodzących z systematycznych przeglądów badań (wiedzy opartej na dowodach) oraz oceny korzyści i szkód płynących ze stosowania alternatywnych form opieki. Dodatkowo musiały być one zgodne z kryteriami jakości AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*, www.agreetrust.org). Aby uniknąć włączenia dokumentów niespełniających powyższych kryteriów jakości, wspólne oświadczenia naukowe i dokumenty informacyjne zostały wykluczone z tego przeglądu. Nie ustalono ograniczeń co do daty lub języka publikacji. Wytyczne postępowania, które nie dotyczyły okołoporodowego leczenia zaburzeń nastroju lub okołoporodowego stosowania leków przeciwdepresyjnych, zostały pominięte. W sytuacji kiedy dostępnych było kilka wersji tych samych wytycznych, wybrano tylko najnowszą lub najbardziej kompletną z nich. Poniżej zamieszczono najistotniejsze treści 16 wytycznych z 12 krajów [17–33].

4.1. Wytyczne do leczenia dla kobiet z depresją przed zajściem w ciążę

Treść trzech wytycznych odradza modyfikację farmakoterapii. Holenderskie Stowarzyszenie Położnictwa i Ginekologii (NVOG, Holandia) zaleca kontynuację stosowania leków przeciwdepresyjnych, jeśli stan psychiczny pacjentki jest stabilny.

Szczegółowe zalecenia dotyczące początkowej terapii pierwszych objawów depresji przygotowały m.in. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (APA, USA), Centre of Perinatal Excellence (COPE, Australia) oraz National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Wielka Brytania). Wszystkie one obejmują stosowanie psychoterapii jako wstępnej formy terapii depresji. W cięższych przypadkach depresji wytyczne COPE i NICE zalecają stosowanie leków przeciwdepresyjnych jako początkową formę terapii.

4.2. Wytyczne do leczenia dla kobiet z depresją w ciąży

W czasie ciąży cztery wytyczne zalecają kontynuację farmakoterapii z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych. Pięć innych wytycznych wspomina o możliwości kontynuacji leczenia, jednak ani jej nie zaleca, ani nie odradza. Trzy wytyczne odradzają modyfikację farmakoterapii podczas ciąży. Z kolei duńskie wytyczne zalecają zmianę leków, jeśli dotychczas stosowane preparaty przeciwdepresyjne mają niekorzystny profil działania (paroksetyna i fluoksetyna).

Większość wytycznych zgodnie wskazuje psychoterapię jako preferowaną początkową formę leczenia w wypadku łagodnej do umiarkowanej postaci depresji, a leki przeciwdepresyjne jako początkową formę terapii depresji ciężkiej. Jedyne wytyczne American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, USA), niezależnie od nasilenia objawów, zamiast psychoterapii zalecają stosowanie leków przeciwdepresyjnych jako preferowaną początkową formę terapii.

Istnieje ogólna zgoda co do tego, że potencjalne szkody i korzyści wynikające ze stosowania leków przeciwdepresyjnych podczas ciąży powinny zostać omówione przez lekarza z pacjentką. W ten sposób pacjentki mogą podejmować świadome decyzje dotyczące preferowanej formy leczenia.

4.3. Wytyczne do leczenia dla kobiet z depresją w okresie okołoporodowym

Większość wytycznych zaleca poród w warunkach szpitalnych, co stanowi standard opieki zdrowotnej w większości krajów. W Holandii i Kanadzie nadal jednak powszechne są porody domowe, dlatego też wytyczne wyraźnie podkreślają wybór opieki szpitalnej z dodatkową obserwacją jako opcją zalecaną.

Zaleca się poporodową obserwację noworodka, przy czym wskazywana długość obserwacji jest zróżnicowana (od 12 godzin do 3 dni). Wytyczne BC (Kanada) zalecają bardziej intensywną obserwację stanu noworodka, w tym pulsoksymetrię w celu wczesnego wykrywania trwałego nadciśnienia płucnego i monitorowanie poziomu leków przeciwdepresyjnych w surowicy noworodków.

4.4. Wytyczne do leczenia dla kobiet z depresją w okresie połogowym

Wytyczne kanadyjskie i holenderskie wyraźnie zalecają kontynuację stosowania leków przeciwdepresyjnych w celu zapobiegania nawrotom objawów depresji. W wypadku pierwszych zachorowań większość wytycznych pozostaje zgodna co do tego, że początkową formę leczenia łagodnej i umiarkowanej postaci depresji powinna stanowić psychoterapia, natomiast w razie depresji ciężkiej do rozważenia pozostaje włączenie leków przeciwdepresyjnych. Większość wytycznych zachęca do karmienia piersią, niezależnie od rodzaju przyjmowanych leków przeciwdepresyjnych. Skandynawska Federacja Towarzystw Położnictwa i Ginekologii (NFOG, Norwegia) zaleca zmianę leczenia w sytuacji, gdy w okresie karmienia piersią pacjentka przyjmuje preparat o niekorzystnym profilu działania. Lekiem bezpiecznym w wypadku kobiet karmiących jest sertralina, głównie ze względu na jej niskie stężenie w mleku matki i surowicy niemowląt.

4.5. Wytyczne a wybór farmakoterapii do leczenia dla kobiet z depresją w okresie perinatalnym

Zalecenia dotyczące preferowanych form leczenia często nie są specyficzne dla okresu ciąży. Ogólnie rzecz biorąc, wytyczne są zgodne co do tego, że należy unikać stosowania paroksetyny u kobiet w ciąży, ponieważ jej podawanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia u noworodków wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego [34]. Ponadto wytyczne ACOG (USA) zalecają badanie płodu za pomocą echokardiografii, jeśli w okresie wczesnej ciąży kobieta przyjmowała paroksetynę.

Pięć wytycznych uznało fluoksetynę za preparat „niekorzystny” ze względu na długi okres półtrwania i jej obecność w mleku matki. Co ciekawe jednak, NHS (hiszpańskie ministerstwo zdrowia, opieki społecznej i równości) wymienia fluoksetynę jako lek preferowany.

Istnieje powszechna zgoda co do korzystnego profilu działania sertraliny jako leku preferowanego w okresie połogu i laktacji [35]. Wytyczne kanadyjskie (CANMAT) i duńskie wspominają także o możliwości stosowania citalopramu jako leku preferowanego ze względu na minimalne ryzyko jego stosowania podczas laktacji i dostępne dane dotyczące skuteczności terapii w okresie połogu [29].

Ryzyko uszkodzeń prenatalnych zależy od okresu zadziałania teratogenu:

- w okresie blastogenezy (1.–2. tydzień) może dojść do obumarcia zarodka,
- w okresie embriogenezy (3.–11. tydzień) mogą rozwinąć się wady rozwojowe i inne działanie teratogenne,
- w okresie rozwoju płodu (12.–40. tydzień) może dojść do upośledzenia wzrostu i zaburzeń zachowania,
- w okresie okołoporodowym i karmienia mogą pojawić się reakcje toksyczne, zespoły abstynencyjne.

Dlatego też FDA – Amerykańska Komisja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) – podzieliła leki ze względu na kategorie ryzyka występowania wad wrodzonych:

Klasyfikacja FDA leków stosowanych w ciąży	
Kategoria	Definicja
A	Badania z grupą kontrolną nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze i możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna.
B	Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi, lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie kobiet ciężarnych nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu.
C	Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani na ludziach.
D	Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko (na przykład w stanach zagrażających życiu lub chorobach, w których inne, bezpieczne leki nie mogą być stosowane lub są nieskuteczne).
X	Badania przeprowadzone na zwierzętach lub ludziach wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku albo istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania.

Kategorie ryzyka leków a karmienie piersią:

- L1 – najbezpieczniejszy,
- L2 – bezpieczniejszy,
- L3 – umiarkowanie bezpieczny,
- L4 – prawdopodobnie niebezpieczny,
- L5 – przeciwwskazany.

Tabela 1. **Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych podczas ciąży i laktacji [36–43]**

Kategoria	Tymoleptyki	Kategoria wpływu leku na laktację
A	Brak	-
B i C	Amitrytylina	L2
	Agomelatyna	Brak danych
	Citalopram	L3
	Bupropion	L3
	Dezypamina	L2
	Doksepina	L5
	Duloksetyna	Brak danych
	Escitalopram	L3 u starszych niemowląt
	Fluoksetyna	L2 u starszych niemowląt; L3 u noworodków
	Fluwoksamina	Brak danych
	Klomipramina	L2
	Mianseryna	L2
	Maprotylina	L3
	Mirtazapina	L3
	Moklobemid	Brak danych
	Nefazodon	L4
	Nortryptylina	L2
	Opipramol	Brak danych
	Reboksetyna	L2
	Sertralina	L2
Tianeptyna	Brak danych	
Trazodon	L2	
Wenlafaksyna	L3	
Wortioksetyna	Brak danych	
D	Paroksetyna	L2
X	-	-

5. Leki przeciwdepresyjne a planowanie ciąży i okres ciąży

Jeśli mamy do czynienia z pacjentką planującą ciążę, warto zarekomendować jej kompleksowe badanie fizykalne, a także serię badań dodatkowych – pełne badanie morfologii krwi, badanie funkcji nerek (mocznik, kreatynina, elektrolity), poza tym ocenę tarczycy, wątroby, poziomu glukozy, witaminy B12, kwasu foliowego, żelaza,

witaminy D. Badania te należałoby wykonać przed planowanym zejściem w ciążę albo na jej początku, gdyż może to być ważne w dalszych etapach leczenia.

5.1. Okres embrionalny: organogeneza

Badania na modelach zwierzęcych nie potwierdziły teratogennego działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Dane z badań prowadzonych na ludziach do tej pory pozostają jednak niejednoznaczne i niepewne [44].

W wypadku leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI i SNRI, według danych z metaanalizy przeprowadzonej przez Einarsona i Einarson [45], obejmującej badania od 1996 roku, nie wykazano związku między stosowaniem u kobiet leków takich jak: citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, reboksetyna, wenlafaksyna, nefazodon, trazodon, mirtazapina i bupropion a zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych u ich dzieci. Jednakże wyniki innych badań [34, 46, 47] wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych serca (zwłaszcza ubytków przegrody międzykomorowej) u dzieci kobiet leczonych głównie paroksetyną, fluoksetyną, sertralina i citalopramem, zwłaszcza w wypadku przyjmowania przez nie więcej niż jednego preparatu z grupy SSRI. Jeśli jednak uwzględnić zmienne zakłócające, szacowany pierwotnie poziom ryzyka może ulec zmniejszeniu [48].

Niektóre badania [49, 50] donoszą o zwiększonym ryzyku wystąpienia nadciśnienia płucnego u niemowląt, których matki przyjmowały leki typu SSRI po 20. tygodniu ciąży (w porównaniu z grupą kontrolną). Ponieważ powikłanie to jest potencjalnie śmiertelne, należy dokonać ostrożnej oceny korzyści i ryzyka stosowania leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI u kobiet w ciąży [44].

5.2. Okres płodowy i noworodkowy

Dzieci narażone na działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub leków typu SSRI w czasie trwania ciąży są obciążone podwyższonym ryzykiem wystąpienia zespołu słabej adaptacji noworodków (PNA) (obejmującego zaburzenia neurologiczne, autonomiczne, oddechowe lub żołądkowo-jelitowe) [51, 52]. Długoterminowe efekty stosowania leków przeciwdepresyjnych nadal pozostają nieznanne [53].

Na podstawie danych pochodzących z przeglądu badań dokonanego przez Moses-Kolko i wsp. [54], w którym porównano dzieci matek leczonych lekami przeciwdepresyjnymi typu SSRI na początku ciąży, matek nieleczonych oraz matek leczonych pod koniec ciąży, ustalono, że względne ryzyko wystąpienia u nich PNA potroiło się w wypadku późnej ekspozycji, szczególnie w odpowiedzi na stosowanie w terapii fluoksetyny i paroksetyny.

Przyczyny występowania u dzieci zespołu słabej adaptacji noworodków nie są do końca poznane – jego objawy mogą wynikać z obecności zespołu odstawiennego lub zespołu związanego z rozregulowaniem poziomów serotoniny lub atropiny. Niektórzy badacze opisują potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwojowych [55] i zaburzeń ze spektrum autyzmu [56] u dzieci narażonych na działanie leków przeciwdepresyjnych w czasie trwania ciąży, jednak inni nie potwierdzają związku farmakoterapii przeciwdepresyjnej z obecnością tego typu zaburzeń [57].

5.3. Karmienie piersią

Zalecenia NICE (2018) podają, iż oceniając ryzyko i korzyści leczenia kobiet karmiących piersią, należy wziąć pod uwagę ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków i ryzyka związanego ze zmianą wcześniej skutecznego leku. Podobnie jak przy stosowaniu wszystkich leków zalecana jest ścisła obserwacja pediatryczna.

Ogólne zasady postępowania przy leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi a karmienie piersią

1. Ilość leku zależy od dawki podanej matce, okresu półtrwania leku i czasu, jaki upłynął od zażycia leku do karmienia, od długości okresu laktacji.
2. Czynniki ze strony noworodka: słabsza filtracja przez nerki, niedojrzałość mechanizmów metabolizmu, niedojrzałość wątroby, nieszczelna bariera krew mózg, małe stężenie albumin.
3. Bezpieczniejsze jest stosowanie leków u matek, gdy dziecko przekroczy 10. tydzień życia.
4. Stosować jak najmniejsze (ale skuteczne) dawki leków.

Inne praktyczne zasady

1. Wszystkie leki psychotropowe są wydzielane do mleka, ale w niewielkim stężeniu.
2. Unikać karmienia piersią, jeśli u dziecka występują: niewydolność nerek, wątroby, zaburzenia krążenia, zaburzenia neurologiczne.
3. Nie przystawiać dziecka do piersi w okresie największego stężenia leku.
4. Lek podawać w jednej dawce dobowej, przed okresem najdłuższego snu dziecka, karmienie tuż przed podaniem leku.
5. Monitorować dziecko: obserwacja zachowania (płaczliwość, senność, drażliwość), parametry biochemiczne (kreatynina, próby wątrobowe).
6. Jeśli matka była leczona w okresie ciąży – stosować ten sam schemat leczenia po porodzie (unikanie objawów odstawiennych i ekspozycji dziecka na różne leki).

6. Ogólne zasady stosowania leków psychotropowych w ciąży

Częstość stosowania leków przeciwdepresyjnych w czasie ciąży waha się od 2 do 7% w zależności od badanego kraju [58–60]. Ta względnie wysoka wartość jest prawdopodobnie związana z powszechnym stosowaniem leków przeciwdepresyjnych w populacji ogólnej. Konieczność leczenia powinna być zawsze poddawana ponownej ocenie w okresie okołoporodowym, w celu oszacowania ryzyka dla niemowląt płynącego z jednej strony z działania leków przeciwdepresyjnych, a z drugiej – objawów zaburzeń nastroju u matki. Zaleca się ściśle monitorowanie stanu płodu w trakcie ciąży i dziecka w czasie wczesnego okresu noworodkowego.

Reasumując:

- Należy się upewnić, że obecny epizod depresyjny u matki jest na tyle zagrażający jej i dziecku, że przeważa nad ryzykiem potencjalnego uszkodzenia płodu.
- Gdy jest to niezbędne, stosowanie:
 - leku dobrze znanego,
 - w monoterapii,
 - w najmniejszej skutecznej dawce, dzielonej w ciągu dnia w celu uniknięcia dużego stężenia we krwi.
- Raczej nie należy stosować leków w I trymestrze ciąży.
- Raczej nie należy stosować leków w ostatnich 2–3 tygodniach przed porodem, aby zapobiec wystąpieniu objawów toksycznych i abstynencyjnych u noworodka.

Należy też wziąć pod uwagę wpływ ciąży na farmakokinetykę leków, gdyż zachodzą w tym okresie następujące zmiany:

- zwiększenie objętości osocza – upośledzenie objętości dystrybucji, a skrócenie okresu półtrwania leków,
- zwiększenie pojemności wyrzutowej serca i przepływu krwi przez nerki i zwiększenie eliminacji przez nerki,
- zwiększenie metabolizmu wątrobowego,
- spadek stężenia białek krwi w III trymestrze ciąży – glikoprotein alfa-1, osłabienie wiązania z białkami, zwiększenie wolnej frakcji leków [39].

7. Kryteria doboru leków i prowadzenia leczenia u kobiet dotychczas nieleczonych

- U kobiet w wieku rozrodczym zastosowanie leków psychotropowych powinno być poprzedzone wykonaniem testu ciążowego.
- Przed podjęciem leczenia u ciężarnych należy rozważyć wpływ choroby i leków na matkę i płód.
- Największą wrażliwość płodu na czynniki toksyczne obserwuje się między 17. a 60. dniem ciąży.
- W razie konieczności wdrożenia leczenia należy stosować lek w najmniejszej skutecznej dawce, dzielonej w ciągu dnia, i monitorować działania niepożądane.
- Unikać politerapii.
- Uwzględnić zmiany farmakokinetyki leków w ciąży.
- Przed zakończeniem ciąży wskazane jest odstawienie leków (zapobieganie wystąpieniu zatrucia i zespołom odstawiennym u noworodka).
- Należy ocenić, czy próba odstawienia leków nie wiąże się z ryzykiem nawrotu i koniecznością stosowania wyższych dawek.

- W takich sytuacjach jak opisana wyżej należy dobrać lek o najmniejszym potencjale teratogennym i kontynuować farmakoterapię w najmniejszych skutecznych dawkach, podzielonych w ciągu doby.
- Wskazane jest współdziałanie ginekologa i psychiatry w celu zoptymalizowania opieki nad pacjentką.

8. Przeciwdepresyjne leki trójpierścieniowe (TCA), leki z grupy SSRI oraz SNRI, zalecenia ogólne według NICE 2018

Wybierając spośród preparatów z grupy przeciwdepresyjnych leków trójpierścieniowych (TCA), selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI), należy wziąć pod uwagę:

- wcześniejszą odpowiedź kobiety na leczenie,
- etap ciąży,
- dane na temat bezpieczeństwa ich stosowania dla płodu (np. wpływ na występowanie nieprawidłowości kardiologicznych lub uporczywego nadciśnienia płucnego u noworodków),
- zwiększone ryzyko dla płodu i możliwość wystąpienia innych problemów zdrowotnych u kobiety lub dziecka, które mogą być bezpośrednio związane z działaniem leków lub mogą być spowodowane przez inne czynniki,
- ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych u kobiety i zespołu abstynencyjnego noworodków u dziecka związane ze stosowaniem większości leków z grupy TCA, SSRI i SNRI, w szczególności paroksetyny i wenlafaksyny.

8.1. Benzodiazepiny

- Według kryteriów NICE [61] nie należy stosować leków z grupy benzodiazepin u kobiet w okresie ciąży i porodu, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia w stanach nasilonego lęku i pobudzenia.
- W wypadku zasadności stosowania benzodiazepin, po uwzględnieniu analizy ryzyka ich zastosowania, lekami z wyboru są leki o krótkim czasie półtrwania, charakteryzujące się niską przenikalnością do mleka, głównie lorazepam i oksazepam.
- Należy rozważyć stopniowe zaprzestanie stosowania benzodiazepin u kobiet planujących ciążę, kobiet w ciąży lub rozważających karmienie piersią.

8.2. Rozpoczynanie, stosowanie i przerywanie leczenia według wytycznych NICE 2018

Według kryteriów NICE [61] przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki w okresie ciąży i porodu należy omówić z nią kwestię zmiany prognozy wrażliwości na leczenie farmakologiczne, wiążącą się ze zmianą stosunku ryzyka do spodziewanych korzyści stosowania w tym czasie farmakoterapii, a także podkreślić zalety stosowania interwencji psychologicznych.

Jeżeli optymalną formą leczenia kobiety cierpiącej z powodu zaburzeń psychicznych jest leczenie psychotropowe skojarzone ze stosowaniem interwencji psychologicznych, jednak w okresie ciąży lub po urodzeniu dziecka ta odmawia leczenia lub przestaje przyjmować zalecane leki, należy upewnić się, że:

- otrzymuje ona odpowiednie wsparcie,
- ma możliwość omówienia z lekarzem ryzyka związanego z przerwaniem farmakoterapii,
- ma zapewnioną pomoc psychologiczną (lub jej kontynuację).

Kiedy rozpoczyna się terapię lekami psychotropowymi, najlepiej:

- a) wybrać lek o najniższym profilu ryzyka dla pacjentki i płodu/dziecka, biorąc pod uwagę jej wcześniejszą odpowiedź na leczenie
- b) stosować najmniejszą skuteczną dawkę (jest to szczególnie ważne, gdy ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych u kobiety i płodu/dziecka może być zależne od dawki), przy czym należy pamiętać, że stosowanie leków w dawkach subterapeutycznych nie stanowi skutecznej formy leczenia, może zaś stanowić ryzyko dla płodu
- c) jeśli to możliwe, stosować terapię jednym preparatem (zamiast 2 lub więcej leków)
- d) wziąć pod uwagę, że dawki mogą wymagać modyfikacji na różnych etapach ciąży.

Kiedy kobieta leczona z powodu poważnych zaburzeń psychicznych decyduje się na przerwanie leczenia psychotropowego w okresie ciąży i porodu, należy porozmawiać z nią o:

- przyczynach takiej decyzji,
- możliwości:
 - wznowienia leczenia,
 - zmiany stosowanego leczenia (preparatu),
 - zastosowania interwencji psychologicznej,
- możliwości częstszego monitorowania jej stanu psychicznego i zwiększenia stosowanego wsparcia.

Należy się przy tym upewnić, że pacjentka zdaje sobie sprawę z zagrożeń dla zdrowia własnego oraz zdrowia płodu/dziecka w związku z przerwaniem farmakoterapii. Odstawienie leków może spowodować:

- zamianę ryzyka narażenia płodu na działanie leku na ryzyko wynikające z nieleczonej choroby matki,
- zakłócenie współpracy kobiety z opieką położniczą,
- ryzyko zaostrzenia się zaburzeń,
- niewłaściwe odżywianie,
- palenie papierosów, picie alkoholu, stosowanie innych leków i używek,
- zaburzenie więzi matki z dzieckiem,
- zaburzenie życia w rodzinie.

Decyzja o odstawieniu zależy od:

- ciężkości choroby (ryzyka nawrotu),
- danych o bezpieczeństwie leków,
- zdolności pacjentki do znoszenia objawów.

9.1 Leczenie zaburzeń psychicznych w czasie ciąży i porodu według zaleceń NICE

Autorzy niniejszego opracowania są zgodni, że interwencje związane z leczeniem depresji według NICE 2018 [61] są godne polecenia także w polskich warunkach:

- U kobiet z łagodnym do umiarkowanego epizodem depresji w okresie ciąży lub porodu należy rozważyć stosowanie psychoterapii poznawczo-behawioralnej (CBT) lub programów samopomocy.
- W wypadku kobiet z ciężką depresją w wywiadzie, u których w czasie ciąży lub porodu występują objawy łagodnej depresji, należy rozważyć włączenie leczenia TCA, SSRI lub SNRI.
- Jeśli kobieta przyjmująca leki z grupy TCA, SSRI lub SNRI w łagodnej lub umiarkowanej depresji zajdzie w ciążę, należy omówić z nią stopniowe odstawienie leku i rozważyć stosowanie programów samopomocy (lub podjęcie psychoterapii behawioralno-poznawczej).
- Jeśli kobieta w ciąży przyjmuje leki z grupy TCA, SSRI lub SNRI z powodu ciężkiej depresji, należy wziąć pod uwagę czynniki takie jak: wcześniejsza odpowiedź na leczenie, etap ciąży, ryzyko nawrotu, ryzyko związane z przyjmowaniem leków i jej preferencjami, oraz omówić z nią następujące opcje leczenia:
 - kontynuacja obecnej formy farmakoterapii,
 - modyfikacja farmakoterapii, tj. zmiana leczenia na takie, które będzie skuteczne, a jednocześnie obciążone mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych,
 - stosowanie częstych interwencji psychologicznych (np. CBT), w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym,
 - stosowanie intensywnych interwencji psychologicznych (np. CBT), jeśli pacjentka zdecyduje się przerwać leczenie farmakologiczne.

Warto rozważyć zaproponowanie pacjentce leczenia elektrowstrząsami (EW) w sytuacjach, gdy ma ona myśli samobójcze lub w razie lekooporności [40, 62].

Ryzyko niezastosowania farmakoterapii, gdy epizod depresji jest ciężki, może wiązać się z poważnymi skutkami: istnieją poważne badania, które wskazują, że ryzyko jest istotne i wiąże się z nieprawidłowym lub opóźnionym rozwojem psychofizycznym dziecka [63, 64]. Po pierwsze, mogą wystąpić takie komplikacje położnicze, jak niska waga urodzeniowa i przedwczesny poród, co jest związane częściowo z przewlekłym stresem, jaki przeżywa matka. Po drugie, objawy depresji i lęku występujące u matki mogą prowadzić do problemów u noworodka – takich jak niepokój, rozdrażnienie, zaburzenia stanu czujności uwagi, a także zaburzenia ekspresji emocji. Po trzecie zaś, problemy psychiczne matki mogą prowadzić do zaburzeń procesu przywiązania

między matką a dzieckiem, co w konsekwencji może również wpływać na późniejsze problemy z zachowaniem czy uczeniem się u dziecka [65].

Piśmiennictwo

1. Oinonen KA, Mazmanian D. *To what extent do oral contraceptives influence mood and affect?* J. Affect. Disord. 2002; 70(3): 229–240.
2. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Oates MR, Tata LJ. *Impact of socioeconomic deprivation on maternal perinatal mental illnesses presenting to UK general practice.* Br. J. Gen. Pract. 2012; 62(603): e671–678.
3. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. *Perinatal depression: A systematic review of prevalence and incidence.* Obstet. Gynecol. 2005; 106(5 Pt 1): 1071–1083.
4. Henshaw C. *Mood disturbance in the early puerperium: A review.* Arch. Womens Ment. Health 2003; 6(Suppl. 2): S33–42.
5. Cox JL, Murray D, Chapman G. *A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression.* Br. J. Psychiatry 1993; 163: 27–31.
6. Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. *New parents and mental disorders: A population-based register study.* JAMA 2006; 296(21): 2582–2589.
7. Heron J, O'Connor TG, Evans J, Golding J, Glover V, ALSPAC Study Team. *The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample.* J. Affect. Disord. 2004; 80(1): 65–73.
8. Wisner KL, Sit DKY, McShea MC, Rizzo DM, Zoretich RA, Hughes CL i wsp. *Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings.* JAMA Psychiatry 2013; 70(5): 490–498.
9. Goodman JH. *Postpartum depression beyond the early postpartum period.* J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 2004; 33(4): 410–420.
10. Cooper PJ, Murray L. *Course and recurrence of postnatal depression. Evidence for the specificity of the diagnostic concept.* Br. J. Psychiatry 1995; 166(2): 191–195.
11. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa BH. *Timing of depression recurrence in the first year after birth.* J. Affect. Disord. 2004; 78(3): 249–252.
12. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D i wsp. *Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.* BJOG 2011; 118(Suppl 1): 1–203.
13. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. *Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale.* Br. J. Psychiatry 1987; 150: 782–786.
14. Jaeschke RR, Dudek D, Topór-Mądry R, Drozdowicz K, Datka W, Siwek M i wsp. *Postpartum depression: Bipolar or unipolar? Analysis of 434 Polish postpartum women.* Braz. J. Psychiatry 2017; 39(2): 154–159. Doi: 10.1590/1516-4446-2016-1983. Epub 2016 Dec 8.
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. Dz. U. 2018, poz. 1756.
16. Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. *Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review.* Aust. N Z J. Psychiatry 2018; 52(4): 320–327. Doi: 10.1177/0004867418762057. Epub 2018 Mar 5.

17. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder*, 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2010.
18. Austin MP, Highet N, the Expert Working Group. *Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline*. Melbourne, VIC, Australia: Centre of Perinatal Excellence; 2017.
19. BC Reproductive Mental Health Program. *Best Practice Guidelines for Mental Health Disorders in the Perinatal Period*. Vancouver, BC, Canada: BC Reproductive Mental Health; 2014.
20. Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynaekologi, Dansk Paediatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi. *Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning – kliniske reningslinjer*. Edition 27.10.2014.
21. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015. www.depression.versorgungsleitlinien.de.
22. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg R red. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
23. Li L, Ma X. *Guideline on the Prevention and Treatment of Depressive Disorder in China*, 2nd ed. Beijing, China: Beijing Medical University Press; 2015.
24. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 6. Special populations: Youth, women, and the elderly*. *Can. J. Psychiatry* 2016; 61(9): 588–603.
25. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K i wsp. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guideline for mood disorders*. *Aust. N Z J Psychiatry* 2015; 49(12): 1087–1206.
26. Management of Major Depressive Disorder Working Group. *VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Major Depressive Disorder (version 3.0)*. Washington, DC: Department of Veterans Affairs and Department of Defense; 2016.
27. Ministry of Health. *MOH Clinical Practice Guidelines 1/2012 – Depression*. Singapore: Ministry of Health; 2012.
28. Ministry of Health, Social Services and Equality. *Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults: SNS Clinical Practice Guidelines*. Madrid: Ministry of Health, Social Services and Equality; 2014.
29. Molyneaux E, Howard LM, McGeown HR, Karia AM, Trevillion K. *Antidepressant treatment for postnatal depression*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (9): CD002018.
30. National Collaborating Centre for Mental Health. *Antenatal and Postnatal Mental Health: The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance*. London: British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists; 2014.
31. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn: SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie*. North Padre Island, TX: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; 2012.
32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of Perinatal Mood Disorders (Publication no. 127)*. Edinburgh: SIGN; 2012.
33. Van Weel-Baumgarten EM, Van Gelderen MG, Grundmeijer HGLM i wsp. *NHG-Standaard Depressie (tweede herziening)*. *Huisarts Wet.* 2012; 55: 252–259.
34. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL i wsp. *Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association?*

- A systematic review and meta-analysis of the best evidence.* J. Clin. Psychiatry 2013; 74(4): e293–308. Doi: 10.4088/JCP.12r07966.
35. Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, Ciolino JD, Wisner KL i wsp. *Sertraline and breastfeeding: Review and meta-analysis.* Arch. Womens Ment. Health 2015; 18(2): 139–146.
 36. Al-Jedai AH, Balhareth SS, Algain RA. *Assessment of foetal risk associated with 93 non-US-FDA approved medications during pregnancy.* Saudi Pharm. J. 2012; 20(4): 287–299.
 37. Appendix AFDA Antidepressant Drug Labels for Pregnant and Postpartum Women. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.
 38. Armstrong C. *ACOG Guidelines on Psychiatric Medication Use During Pregnancy and Lactation.* Am Fam Physician. 2008; 15; 78(6): 772–778.
 39. Bazire S. *Przewodnik leków psychotropowych.* Gdańsk: Via Media; 2010.
 40. Smith B, Dubovsky SL. *Pharmacotherapy of mood disorders and psychosis in pre – and post-natal women.* Expert Opin. Pharmacother. 2017; 18(16): 1703–1719.
 41. Rybakowski JK. *Moclobemide in pregnancy.* Pharmacopsychiatry 2001; 34(2): 82–83.
 42. Women’s Health Research. Food and Drug Administration Web site. List of Pregnancy Exposure Registries. US Department of Health and Human Services. Available from <<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134848.htm>> (dostęp: 2.01.2019).
 43. <https://www.drugs.com/pregnancy/vortioxetine.html>.
 44. Sutter-Dallay AL, Glangeaud-Freudenthal NMC, Guedeney A, Riecher-Rössler A red. *Joint Care of Parents and Infants in Perinatal Psychiatry.* Springer; 2016.
 45. Einarson TR, Einarson A. *Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: A meta-analysis of prospective comparative studies.* Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2005; 14(12): 823–827.
 46. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. *Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: Population based cohort study.* BMJ 2009; 339: b3569.
 47. Williams M, Wooltorton E. *Paroxetine (Paxil) and congenital malformations.* CMAJ 2005; 173(11): 1320–1321.
 48. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM i wsp. *Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects.* N. Engl. J. Med. 2014; 370: 2397–2407. Doi: 10.1056/NEJMoa1312828.
 49. Casper RC. *Use of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in pregnancy does carry risks, but the risks are small.* J. Nerv. Ment. Dis. 2015; 203(3): 167–169.
 50. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL i wsp. *Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn.* N. Engl. J. Med. 2006; 354(6): 579–587.
 51. Gentile S. *On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: The prenatal antidepressant exposure syndrome.* CNS Spectr. 2010; 15(3): 167–185.
 52. Kieviet N, Dolman KM, Honig A. *The use of psychotropic medication during pregnancy: How about the newborn?* Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2013; 9: 1257–1266.
 53. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, Vonderporten EH, Roerecke M, Rehm J i wsp. *Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: A systematic review and meta-analysis.* JAMA Psychiatry 2013; 70(4): 436–443.

54. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B i wsp. *Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: Literature review and implications for clinical applications*. JAMA 2005; 293(19): 2372–2383.
55. Hanley GE, Brain U, Oberlander TF. *Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants and childhood behavior*. Pediatr. Res. 2015; 78(2): 174–180. Doi: 10.1038/pr.2015.77.
56. Gentile S. *Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods?* J. Affect. Disord. 2015; 182: 132–137.
57. Santucci AK, Singer LT, Wisniewski SR, Luther JF, Eng HF, Dills JL i wsp. *Impact of prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors or maternal major depressive disorder on infant developmental outcomes*. J. Clin. Psychiatry 2014; 75(10): 1088–1095. Doi: 10.4088/JCP.13m08902.
58. Jimenez-Solem E. *Exposure to antidepressants during pregnancy-prevalences and outcomes*. Dan. Med. J. 2014; 61(9): B4916.
59. Sie SD, Wennink JM, Driel van JJ, Winkel te AG, Boer K, Casteelen G i wsp. *Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: Practical recommendations during pregnancy and lactation*. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. 2012; 97(6): F472–F476.
60. Taylor LG, Thelus Jean R, Gordon G, Fram D, Coster T. *Development of a mother-child database for drug exposure and adverse event detection in the Military Health System*. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2015; 24(5): 510–517.
61. *Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance*. Updated edition. National Clinical Guideline Number 192. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. April 2018.
62. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Høie B. *Electroconvulsive therapy during pregnancy: A systematic review of case studies*. Arch. Womens Ment. Health 2015; 18(1): 1–39. Doi: 10.1007/s00737-013-0389-0. Epub 2013 Nov 24.
63. Nulman I, Koren G, Rovet J, Barrera M, Streiner DL, Feldman BM. *Neurodevelopment of children prenatally exposed to selective reuptake inhibitor antidepressants: Toronto sibling study*. J. Clin. Psychiatry 2015; 76(7): e842–847. Doi: 10.4088/JCP.14m09240.
64. Pearson RM, Evans J, Kounali D, Lewis G, Heron J, Ramchandani PG i wsp. *Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: Risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years*. JAMA Psychiatry 2013; 70(12): 1312–1319. Doi:10.1001/jama-psychiatry.2013.2163.
65. Szulc A. *Choroba afektywna dwubiegunowa a ciąża*. Psychiatria po Dyplomie 2015; 03: 15–20.

Adres: Jerzy Samochowiec
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego 26
e-mail: samoj@pum.edu.pl

Otrzymano: 14.01.2019
Zrecenzowano: 22.01.2019
Otrzymano po poprawie: 23.01.2019
Przyjęto do druku: 27.01.2019