

Psychofarmakoterapia zaburzeń psychotycznych w okresie ciąży i laktacji

Psychopharmacotherapy of psychotic disorder during pregnancy and lactation

Hanna K a r a k u ł a , Katarzyna Szajer, Justyna Pawężka,
Anna Grzywa, Adam Gut, Grzegorz Przywara

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

Summary

The aim of our work based on the global literature – review is to present the guidelines of the psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation recommended by various experts – groups as followed: 1. American Academy of Pediatrics, American Psychiatric Association, American College of Obstetricians and Gynecologists, The Maudsley Guidelines, Department of Psychiatry, Medical University of Mainz, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw.

In the first part the guidelines concerning to psychopharmacotherapy of psychotic disorders have been presented and actual data about spreading of these illnesses, pre- and perinatal effects of drugs used, the classification of neuroleptic drugs according to FDA and the safety of these medicines for the breast fed newborn.

Słowa klucze: psychofarmakoterapia, ciąża, laktacja

Key words: psychopharmacotherapy, pregnancy, lactation

Wstęp

Leczenie zaburzeń psychicznych w okresie ciąży wymaga ścisłej współpracy pomiędzy psychiatrą a ginekologiem-położnikiem. Sukcesem psychofarmakoterapii u kobiet ciężarnych jest prawidłowy przebieg ciąży, zakończonej niepowikłanym porodem i przyjściem na świat zdrowego dziecka. Podejście terapeutyczne powinno być w każdym przypadku zindywidualizowane. Przed podjęciem leczenia farmakologicznego zaburzeń psychicznych występujących w przebiegu ciąży należy zawsze rozważyć ryzyko zarówno potencjalnego działania teratogennego leków, jak i zagrożenia dla zdrowia i życia matki oraz dziecka, w przypadku zaniechania terapii.

Celem naszej pracy, powstałej na podstawie przeglądu dostępnej literatury, jest przedstawienie zasad psychofarmakoterapii w okresie ciąży i laktacji, zalecanych przez

różne grupy ekspertów: 1 – amerykańskich: American Academy of Pediatrics, American Psychiatric Association, American College of Obstetricians and Gynecologists; 2 – brytyjskich: The Maudsley Guidelines; 3 – niemieckich: Psychiatrische Klinik der Universität Mainz; 4 – polskich: Instytut Psychiatrii i Neurologii.

Generalnie, wytyczne postępowania w zaburzeniach psychicznych u kobiet ciężarnych można ująć w następujące punkty [1, 2, 3, 4, 5]:

1. Leczenie wdrażać w absolutnej konieczności, gdy potencjalne korzyści zeń płynące przewyższają potencjalne szkody spowodowane farmakoterapią.
2. Zapewnić, w miarę możliwości, pełny udział przyszłych rodziców w dyskusji dotyczącej leczenia.
3. Zawsze rozważyć ryzyko nawrotu w razie odstawienia leków psychotropowych, co mogłoby stanowić większe zagrożenie dla matki i dziecka aniżeli efektywna farmakoterapia.
4. Unikać stosowania leków w I trymestrze (organogeneza), unikać stosowania leków w okresie okołoporodowym (np. zespół abstynencyjny).
5. Stosować ustalony lek w najniższej efektywnej dawce.
6. Unikać polipragmazji (wzrost ryzyka malformacji płodu do 16% poprzez synergistyczny wpływ teratogeny).
7. Dostosować dawkę leku do zmienionej farmakokinetyki poszczególnych etapów rozwoju ciąży.
8. Monitorować w miarę możliwości poziom leku w surowicy krwi.
9. Monitorować stan noworodka (reakcje toksyczne, zespół abstynencyjny).

Leki jako czynniki teratogenne stanowią według autorów polskich przyczynę 2–3% [6] wad rozwojowych, według badaczy angielskich przeciętnie 5% [5]. Działanie leków w okresie blastogenezy (1–2 tydzień po zapłodnieniu) może prowadzić do obumarcia zarodka i poronienia [3]. Potencjalne ryzyko malformacji płodu jest największe od 3 do 11 tygodnia ciąży, w okresie embriogenezy [3]. Stosowanie psychofarmakoterapii w czasie rozwoju płodu (od 12 do 40 tygodnia) może wywierać niekorzystny wpływ na wzrost i masę ciała płodu oraz funkcje zróżnicowanych już narządów. Działanie teratogenów na rozwijający się płód może prowadzić m.in. do małowłowa lub upośledzenia umysłowego [3]. Leczenie farmakologiczne w trzecim trymestrze ciąży niesie potencjalne zagrożenie toksycznym wpływem na noworodka oraz zespołem abstynencyjnym [3]. Istnieją doniesienia wskazujące na to, że stosowanie leków psychotropowych w ciąży może wiązać się z opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego dziecka, skutkując trudnościami w nauce i deficytami neurologicznymi [3, 4, 5, 7]. Do późno ujawniających się niekorzystnych efektów psychofarmakoterapii u kobiet ciężarnych należą zaburzenia zachowania występujące u dziecka [3].

Leczenie zaburzeń psychotycznych u kobiet ciężarnych

Zaburzenia psychotyczne mogą ujawnić się w okresie ciąży po raz pierwszy albo stanowić zaostrzenie przewlekłe przebiegającego procesu chorobowego. W pierwszym przypadku ryzyko zachorowania oszacowane jest na 0,1–0,25%, w drugim wzrasta

do 50% [5]. Nieleczona psychoza występująca u kobiet w ciąży i połogu prowadzi do [5]:

1 – zaniedbania samoobsługi pacjentek, niedostatecznej opieki położniczej, 2 – zakłócenia dobrostanu płodu, powikłań położniczych, niekorzystnego wpływu na nienarodzone dziecko, 3 – działań impulsywnych zagrażających zdrowiu i życiu matki (nadużywania alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, prób samobójczych) i dziecka (zaniedbania opieki nad noworodkiem, dzieciobójstwa).

Z drugiej strony zaznaczyć należy, że w populacji ciężarnych cierpiących na schizofrenię i niestosujących żadnych leków ryzyko urodzenia dziecka z malformacjami jest dwukrotnie wyższe niż w populacji ciężarnych zdrowych psychicznie [8], do udowodnionych zaś czynników ryzyka wad wrodzonych płodu należą: otyłość, cukrzyca ciężarnych (wady cewy nerwowej), używanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, palenie tytoniu, niski status socjoekonomiczny pacjentek z rozpoznaniem schizofrenii, czy też niezbadany do końca wpływ samego procesu schizofrenicznego matki na rozwój płodu [8, 9, 10, 11]. W świetle dotychczasowych obserwacji klinicznych u pacjentek z rozpoznaniem schizofrenii stwierdza się podwyższone ryzyko powikłań w przebiegu ciąży, takich jak: cukrzyca ciężarnych, porody przedwczesne, martwe urodzenia, a u noworodków matek ze schizofrenią m.in. niską urodzeniową masę i długość ciała oraz przypadki syndromu nagłej śmierci [9, 10, 12]. Fakty te komplikują ewaluację ryzyka teratogenezy w trakcie psychofarmakoterapii prowadzonej u kobiet w okresie ciąży [8].

Wpływ teratogeny neuroleptyków stosowanych u ciężarnych oraz efekty działania tej grupy leków na noworodka przedstawia tabela 1.

Tabela 1

Prenatalne i perynatalne efekty stosowania klasycznych [1, 2, 3, 4, 9, 13, 17, 23, 24, 25, 26] i atypowych neuroleptyków u kobiet ciężarnych [3, 4, 8, 17]

Efekty prenatalne	Efekty perynatalne
Klasyczne atypowe neuroleptyki	
chllopromaszyna, lewonpromaszyna, promaszyna (ryzyko malformacji płodu: 2,4-3,5%), miltazocyna, dymemle, wady serca, opłazga mielowa brzucha, zwiększone ryzyko aborcji płodu, śpiący/drganie kołowe lub szpotawe	tachykardia, hipotenzja, zaburzenia łoża krwotokowego, hiperbilrubinemia (zastój łoża), sedacja
Klasyczne atypowe neuroleptyki	
haloperidol, dymemle, ektramemle, ektrabkamemle	zespół pozapiramidowy
Atypowe neuroleptyki – klozapina	
retinopatia, przy współistnieniu cukrzycy u matki: ryzyko aborcji płodu i wad cewy nerwowej	ryzyko agranulocytozy, retinopatia, zespół drożdżycowy, zespół dławicowy, drgawki
Atypowe neuroleptyki – olanzapina	
pojedyncze przypadki zespołu Downa i wad cewy nerwowej, dysplazja nerki, kardiomegalia	pojedyncze przypadki łoża krwotokowego, zespół wad serca, tachykardia, drgawki, nagłej śmierci

Podział neuroleptyków według FDA na kategorie uwzględniające ryzyko działania teratogennego w okresie ciąży przedstawia tabela 2.

Tabela 2

Podział neuroleptyków na kategorie uwzględniające ryzyko teratogenezy wg Food and Drug Administration – FDA [1]

Grupa leków – neuroleptyki			
A Brak danych teratogennego	B Brak danych o działaniu teratogennym	C Potencjalne ryzyko wad, działania embriotoksycznego	D/DL Uwaga/absolutnie zwiększone ryzyko wad
_____	klozapina sulpiryd	butyrofenony klozapina olanzapina fenoflazyna kwetiapina risperidon floksetany	zotepina

Należy zwrócić uwagę, że wśród leków przeciwpsychotycznych nie ma neuroleptyków należących do kategorii A (całkowicie bezpiecznych dla zarodka i płodu). Za względnie bezpieczne neuroleptyki, pozbawione w świetle badań działania teratogennego, należy uznać sulpiryd i klozapinę [1, 13]. Jakkolwiek w świetle badań dotyczących stosowania olanzapiny i kwetiapiny w ciąży nie stanowią one dużych teratogenów [1, 14, 15], to dane te są niewystarczające do zarekomendowania tych leków jako całkowicie bezpiecznych dla płodu. Risperidon nie zwiększa ryzyka teratogenezy w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych, lecz brak jest dostępnych danych o skutkach działania tego neuroleptyku u ludzi [1].

Analizując wytyczne, opracowane przez różne grupy ekspertów, stworzono konsensus dotyczący postępowania w przypadku zaburzeń psychiatrycznych u kobiet ciężarnych [1, 3, 4, 16, 17, 18, 19]:

- 1) stosować psychofarmakoterapię tylko w przypadkach uzasadnionych klinicznie, gdy leczenie obarczone jest mniejszym ryzykiem aniżeli jego zaniechanie,
- 2) hospitalizować ciężarną z ostrymi zaburzeniami psychiatrycznymi,
- 3) unikać stosowania farmakoterapii w I trymestrze ciąży, zwłaszcza w zaburzeniach psychiatrycznych pierwszorazowych o niewielkim nasileniu,
- 4) unikać stosowania polipragmazji (synergistyczne działanie teratogenne),
- 5) stosować minimalną skuteczną dawkę i monitorować terapię,
- 6) w przewlekłych psychozach stosować z wyboru silnie działające piperazynowe pochodne fenotiazyny (flufenazyna, perfenazyna) albo haloperidol (minimalizacja działania antycholinergicznego, hipotensyjnego i antyhistaminergicznego), a spośród atypowych neuroleptyków klozapinę lub sulpiryd,
- 7) nie stosować postaci leku o przedłużonym działaniu,

- 8) unikać stosowania kwetiapiny, olanzapiny i risperidonu (ograniczone dane na temat ich działania na płód ludzki),
- 9) unikać stosowania leków przeciwparkinsonowskich (podwyższone ryzyko malformacji płodu),
- 10) rozważyć krótkotrwałe zastosowanie BDZ krótko działających, nieposiadających aktywnych metabolitów (alprazolam, lorazepam),
- 11) odstawić leki na 2 tygodnie przed spodziewanym terminem porodu (uniknięcie ryzyka objawów toksycznych i pozapiramidowych u noworodka), rozważywszy zagrożenie nawrotem lub zaostrzeniem psychozy,
- 12) w przypadku nasilonych zaburzeń maniakalnych hospitalizować pacjentkę, wdrożyć stabilizator nastroju, rozważyć alternatywne zastosowanie silnego neuroleptyku, EW lub leczenie kombinowane.

Leczenie zaburzeń psychiatrycznych u kobiet w okresie laktacji

Mleko matki ma charakter bardziej kwasowy aniżeli surowica krwi, co może prowadzić do kumulacji neuroleptyków w pokarmie. Ponadto wiązanie leków z proteinami mleka jest słabsze niż z proteinami surowicy krwi. Neuroleptyki przenikają do mleka matki, dlatego przy konieczności ich stosowania u kobiet karmiących zaleca się postępowanie według następujących wytycznych [3, 4, 18, 20, 21, 22]:

- 1) stosować lek w minimalnej skutecznej dawce,
- 2) zażywać lek bezpośrednio przed karmieniem lub po nim,
- 3) przy wyborze leku kierować się stopniem ryzyka niekorzystnego wpływu na oseska,
- 4) nie stosować leków u matek wcześniaków oraz noworodków z zaburzeniami neurologicznymi oraz niewydolnością nerek, wątroby i serca,
- 5) nie stosować leków o długim okresie biologicznego półtrwania,
- 6) unikać polipragmazji,
- 7) monitorować stan zdrowia noworodka.

Neuroleptyki można podzielić na trzy grupy, w zależności od stopnia ryzyka wystąpienia u noworodka skutków ubocznych [1]. Do grupy niskiego ryzyka należy sulpiryd (przy dawce 100 mg na dobę u matki osesek otrzymuje z pokarmem 1 mg leku na dobę), może stanowić zatem lek pierwszego rzutu u matek karmiących. Do grupy umiarkowanego ryzyka należą: amisulprid, flupentiksol, haloperidol, loksapina, fenotiazyny w niskich dawkach, zyklopentiksol. Wysokim ryzykiem skutków ubocznych u oseska obciążone są: klozapina, olanzapina, fenotiazyny w wyższych dawkach, kwetiapina, risperidon, zotepina. Ujemne skutki działania neuroleptyków na noworodka karmionego piersią przez matkę stosującą psychofarmakoterapię są zróżnicowane, w zależności od grupy leków. Leczenie skojarzone matki butyrofenonami i chlorpromazyną, jak i fenotiazynami może wywoływać opóźnienie w rozwoju psychomotorycznym dziecka [5]. Stosowanie u karmiących klozapiny związane jest z ryzykiem neutropenii, drgawek i „zespołu dziecka wiotkiego” [5]. Olanzapina podawana kobietom karmiącym może wywołać u oseska sedację, żółtaczkę i szmery serca [5]. Ze stosowaniem neuroleptyków związane jest ponadto ryzyko: trombocytopenii,

zaburzeń oddychania, osłabienia odruchu ssania oraz ospałości [3, 21].

Wnioski

1. Psychofarmakoterapia zaburzeń psychotycznych w okresie ciąży i laktacji winna być poprzedzona skrupulatną analizą korzyści i ryzyka związanych z leczeniem oraz podlegać zindywidualizowanemu postępowaniu.
2. Leczenie psychiatryczne ciężarnych należy prowadzić na podstawie wytycznych opracowanych przez grupy ekspertów.
3. Rekomendowane w okresie ciąży neuroleptyki to:
 - a) silne piperazynowe pochodne fenotiazyny – flufenazyna, perfenazyna, trifluoperazyna,
 - b) klozapina i sulpiryd (przy stosowaniu innych atypowych neuroleptyków zaleca się ostrożność),
 - c) haloperidol (według badaczy amerykańskich i niemieckich).
4. Psychofarmakoterapia u kobiet w okresie laktacji powinna opierać się na wytycznych opracowanych przez grupy ekspertów, uwzględniających stopień ryzyka niekorzystnego wpływu neuroleptyku na noworodka.
5. W okresie laktacji rekomendowane jest zastosowanie sulpirydu jako leku o niskim ryzyku toksycznego działania na noworodka.

Ðācōiōrdēřēñlārd'ē āldlēliūō ē ēidē ūcō čliūči.
 *řāñū I. Ēl=ličl d'ñcōmč=lnēčō řđōřličē.

Ñāīdčřičl

Čřāřičlē řññā ūlē đřāñū 'āē' lññ' d'đlāññřāēličl āññōđ'ñāi ēčñlđřñōđ'ñāi řāčlđř.ñññ' ūlāñ' ē ññāřē ōrdēřēñlārd'ēē āldlēliūō ē ēidē ūcō čliūči. Čñđřēūčāřāřlū d'đlāēičlič' đřčēč=īūō āđō-d'đ' ýēñđ'lđñā. I – řēldčēříñēčō, ř čēliřl: Řēldčēříñēřāi d'lāčřñđč=lnēřāi řāulññāř, Řēldčēříñēřāi d'ñcōčřñđč=lnēřāi řāulññāř, Řēldčēříñēřāi ēiēēlčř řēōřlđññāř ē āčlēřēiāčč. Ď – řiāēčēñēřāi: Člññčñōñ Ēřlñēl'. III – řlēlōēřāi: Đñcōčřñđč=lnēř' ēēčičēř Ōičāldñčñlñř ā Ēřēiō, IV – đřēūñēčō: Člññčñōñ đñcōčřñđčē ē řlāđēiāčč.

Āāčāō ñēiēiē ñlēřñēč ē ēēřēřlñē d'đlāēlēū, đřāñř āūēř đřčālēliř ř řđē =řñč, ñññ' ūcōñ' đñ=ldlāñ ē ēl=ličl. I – ēl=ličl d'ñcōmč=lnēčō řđōřličē, II – ēl=ličl řōōlēñčāiūō řđōřličē, III – ēl=ličl ōiāčēiūō ē řāñlñčāiř-ēiēđ'ōēūñčāiūō řđōřličē, ē IV – ēl=ličl řđōřličē ñlř ō āldlēliūō ē đlā' ūcō. Ā đlāřē =řñč đřāñū d'đlāññřāēliū d'đlāēičlič' ,ñññ' ūčlñ' ē ññāřē ēl=lič' d'ñcōmč=lnēčō řđōřličē, ř ñřēčl d'đlāññřāēliū āřlīūl ř đřāčōñl đřñđ'ññđřlīč' ýñčō řđōřličē, ýōōlēñā đ'đl' ē đ'ldčlřñřēūiūō, đ'đčēličl' ēlēřđññā, āčřāiññčēč đl ēđčñlđč' ē Ēlēcāōiřđlāiē ēēřññčōčēřōčē, ñññ' ūcōñ' ē āčēiđ'ñññč ēō đ'đčēličl' ē āēč'ič' ōrdēřēñlārd'ēē ř āđōāiūl đ'čñřičl řāiđčāliūāi ēidē ūlē ēřñlđūt.

Psychopharmakotherapie während der Schwangerschaft und Laktation. I. Teil: Behandlung der psychotischen Störungen

Zusammenfassung

Das Ziel unserer Arbeit, die aufgrund der Übersicht der zugänglichen Literatur entstanden ist, war die Grundlagen der Psychopharmakotherapie während der Schwangerschaft und Lak-

tation zu beschreiben. Es wurde in der Anlehnung an die Anordnungen der unterschiedlichen Expertengruppendurchgeführt: 1. Der amerikanischen: American Academy of Pediatrics; 2. Der britischen: The Maudsley Guidelines; 3. Der deutschen: Psychiatrische Klinik der Universität Mainz; 4. Der polnischen: Instytut Psychiatrii i Neurologii. Im Hinblick auf den Umfang des besprochenen Problems wurde die Arbeit in drei Teile geteilt, die sich auf die Behandlung beziehen: 1. Psychotische Störungen; 2. Affektive Störungen; 3. Angststörungen, obsessiv - kompulsive Störungen, Schlafstörungen bei Schwangeren und Wöchnerinnen. Im ersten Teil wurden die Anordnungen zu Behandlungsprinzipien von psychotischen Störungen beschrieben und aktuelle Angaben zur Verbreitung dieser Erkrankungen, prä- und perinatalen Effekten der angewandten Medikamente, der FDA - Teilung zur Sicherheit und Anwendung und des Einflusses der Pharmakotherapie auf den brusternährten Säugling vorgestellt.

La psychopharmacothérapie durant la grossesse et la lactation.

Part I : Traitement des troubles psychotiques.

Résumé

Ce travail vise à présenter les principes de la psychopharmacothérapie durant la grossesse et la lactation en basant sur la littérature en question et les recommandations de plusieurs groupes d'experts: 1. américains – American Academy of Pediatrics, American Psychitric Association, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2. anglais – The Maudsley Guidelines, 3. allemands – Psychiatrische Klinik der Universitat Mainz, 4. polonais – Instytut Psychiatrii i Neurologii. A cause de l'étendue du sujet ce travail est divisé en trois parties, touchant la thérapie de: 1. troubles psychotiques, 2. troubles affectifs, 3. troubles anxieux, obsessifs-compulsifs, troubles du sommeil des femmes enceintes et accouchées. La première partie présente les recommandations concernant les principes de la thérapie des troubles psychotiques et les données parlant de : fréquence d'apparition de ces troubles, effets pré et périnataux des médicaments ordonnés, classification de FDA touchant leur sûreté et leur effet sur le nouveau-né.

Piśmiennictwo

1. Bazire S. *Chapter 3 – Psychotropic in problem areas. Breast feeding. Pregnancy.* W: Bazire S, red. *Psychotropic drug directory 2002. The professionals' pocket handbook and aide memory.* Salisbury: Quay Books Division; 2002, s. 172–178, 205–217.
2. Widy-Tyszkiewicz E. *Leki psychotropowe.* W: Kmiecik-Kołodą K, Tomala J, red. *Farmakoterapia w okresie ciąży.* Warszawa: PZWL; 1998, s. 120–142.
3. Rzewuska M. *Ograniczenie stosowania leków psychotropowych w okresie ciąży i karmienia piersią.* W: Rzewuska M, red. *Leczenie zaburzeń psychicznych.* Warszawa: PZWL; 2000, s. 11–34.
4. Rzewuska M. *Ograniczenie stosowania leków psychotropowych w okresie ciąży i karmienia piersią.* *Farm. Psychiatr. Neurol.* 1996; 4: 21–51.
5. 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. *2003 prescribing guidelines.* 7th edition. London and New York: Martin Dunitz; 2003, s. 204–216.
6. Roszkowski T. *Leki a ciąża.* *Post. Nauk Med.* 1994; VII: 6–13.
7. Kmiecik-Kołodą K. *Leki a ciąża i laktacja.* Kraków: ANEKS; 1994.
8. Patton SW, Misri S, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ. *Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: Evaluating the risk.* *Can. J. Psychiatry* 2002; 47.
9. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV, Henriksen TB. *Congenital malformations, stillbirths, and infant deaths among children of women with schizophrenia.* *Arch. Gen. Psychiatry* 2001; 58: 674–679.

10. Cannon M, Jones PB, Murray RM. *Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 1080–1092.
11. Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid DM, Zipursky RB. *Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 136–137.
12. Wahlbeck K, Forsen T, Osmond CBarker DJP, Eriksson JG. *Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58: 48–52.
13. Pinkofsky HB, Fitz-Gerald MJ, Reeves RR. *Psychotropic treatment during pregnancy*. Am. J. Psychiatry 1997; 154 (5): 718–719.
14. Goldstein DJ. *Olanzapine – exposed pregnancies and lactation: early experience*. J. Clin. Psychopharmacol. 2000; 20(4): 399–403.
15. Neumann NU, Frasch K. *Olanzapin und Schwangerschaft. Zwei Kasuistiken*. Der Nervenarzt 2001; 11: 876–878.
16. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. Am. J. Psychiatry 1996; 153 (5): 592–606.
17. *American Academy of Pediatrics: Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn*. Paediatr. 2000; 105, 4: 880–887.
18. Davids E, Grunder G, Wetzel H, Benkert O. *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit*. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 1998; 66: 207–224.
19. Nemeroff Ch, Schatzberg A. *Recognition and treatment of psychiatric disorders. A psychopharmacology handbook for primary care*. Washington, London: American Psychiatric Press, Inc. 1999.
20. 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.
21. Maciejczyk A. *Leki a karmienie piersią*. Terapia 1998; 9, 2, 35–37.
22. Trzebiatowska IA, Zwaliński M, Emerich J, Smoczyński S. *Zastosowanie leków psychotropowych u kobiet ciężarnych i karmiących*. Gin. Pol. 1999; 70 (4): 210–213.
23. Baker RW, Chengappa KNR. *Gastroesophageal reflux as a possible result of clozapine treatment*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59 (5): 257.
24. Barnas Ch, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW. *Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk*. Am. J. Psychiatry 1994; 151 (6): 945.
25. Stoner SC, Sommi RW, Marken PA, Anya I, Vaughn J. *Clozapine use in two full-term pregnancies*. J. Clin. Psychiatry 1997; 58 (8): 364–365.
26. Karakuła H, Szajer K, Śpila B, Grzywa A, Chuchra M. *Clozapine and Pregnancy-case history*. Pharmacopsychiatri [w druku].

Otrzymano: 19.05.2004
Zrecenzowano: 20.07.2004
Przyjęto do druku: 12.10.2004

Adres: Katedra i Klinika Psychiatrii
AM