Primjena psihofarmakoloških lijekova u trudnoći

Butigan, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:877490

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Martina Butigan

Primjena psihofarmakoloških lijekova u trudnoći

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Alme Mihaljević-Peleš, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

POPIS KRATICA

5-HT – 5-hidroksitriptamin, serotonin

ASD – atrijski septalni defekt

DGA – druga generacija antipsihotika

EPS – ekstrapiramidni simptom

FDA – Američka uprava za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*)

FSH – folikulostimulirajući hormon

GABA – gama-aminomaslačna kiselina (engl. *gama-aminobutyric acid*)

GSK-3 – glikogen-sintaza-kinaza 3

GDM – gestacijska šećerna bolest (eng. *gestational diabetes mellitus)*

IGF2 – inzulinu sličan faktor rasta 2 (engl. *insulin-like growth factor ll*)

IP_3 – inozitol-1,4,5-trifosfat

IQ – kvocijent inteligencije (eng. *intelligence quotient*)

MAO-A – monoaminooksidaza tip A

MAO-B – monoaminooksidaza tip B

MAOI – inhibitori monoaminooksidaza (eng. *monoamine oxidase inhibitor*)

NET – prijenosnik noradrenalina (engl. *norepinephrine transporter*)

SERT – prijenosnik serotonina (engl. *serotonin transporter*)

SNRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (eng. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*)

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

TCA – triciklički antidepresivi

VPA – valproat (eng. *valproic acid*)

VSD – ventrikularni septalni defekt

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD 1
4. RIZICI NELIJEČENE BOLESTI 3
4.1. Opasnost od recidiva poremećaja tijekom trudnoće i nakon poroda 3
4.2. Utjecaj neliječene duševne bolesti na antenatalnu skrb i obitelj bolesnice 3
5. FIZIOLOGIJA TRUDNOĆE I TERATOGENOST 5
6. KATEGORIZACIJA LIJEKOVA U TRUDNOĆI 8
7. ANTIPSIHOTICI 9
7.1. Mehanizam djelovanja 9
7.2. Učinci na sposobnost začeća 11
7.3. Ishodi trudnoće 11
7.4. Teratogenost 12
7.5. Neonatalni i razvojni problemi 13
7.6. Zaključci 14
8. ANTIDEPRESIVI 15
8.1. Mehanizam djelovanja 15
8.2. Učinci na sposobnost začeća 16
8.3. Ishodi trudnoće 17
8.4. Teratogenost 17
8.5. Neonatalni i razvojni problemi 19
8.6. Zaključci 20
9. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA 22
9.1. ANTIKONVULZIVI 22
9.1.1. Mehanizam djelovanja 22
9.1.2. Učinci na sposobnost začeća 24
9.1.3. Ishodi trudnoće 24
9.1.4. Teratogenost 25
9.1.5. Neonatalni učinci 26
9.1.6. Neurorazvojni učinci 27
9.1.7. Zaključci 27

9.2. LITIJ **28**
9.2.1. Mehanizam 28
9.2.2. Učinci na sposobnost začeća 29
9.2.3. Ishodi trudnoće 29
9.2.4. Teratogenost 29
9.2.5. Neonatalni učinci 30
9.2.6. Neurorazvojni učinci 30
9.2.7. Zaključci 30
10. ANKSIOLITICI I SEDATIVI-HIPNOTICI ***31***
10.1. Mehanizam djelovanja **32**
10.2. Učinci na sposobnost začeća **32**
10.3. Ishodi trudnoće **32**
10.4. Teratogenost **33**
10.5. Neonatalni i razvojni problemi **33**
10.6. Zaključci **34**
11. ZAKLJUČAK ***35***
12. ZAHVALE ***36***
13. LITERATURA ***37***
14. ŽIVOTOPIS ***45***

1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Primjena psihofarmakoloških lijekova u trudnoći
AUTOR: Martina Butigan

Liječenje psihijatrijskih poremećaja kod trudnica važno je kliničko pitanje. Sve je veći broj trudnica koje koriste neki od psihotropnih lijekova. Njihovom primjenom tijekom trudnoće, mogu se javiti neki od potencijalno štetnih učinaka u pogledu: teratogenosti, ishoda trudnoće, obstetričkih komplikacija, neonatalne toksičnosti, sindroma sustezanja i dugotrajnog intelektualnog, bihevioralnog, emocionalnog razvoja potomaka.
Smatra se da su antidepresivi i antipsihotici relativno sigurni kada se koriste tijekom trudnoće. Benzodiazepini koji se koriste za anksioznost ili nesanicu imaju značajan rizik od urođenih mana. Litij i antikonvulzivni lijekovi (osim lamotrigina) trebali bi se općenito izbjegavati tijekom trudnoće zbog većeg rizika od urođenih malformacija. S druge strane, neliječena psihijatrijska bolest majke također može imati štetne učinke na ishod trudnoće i dobrobit dojenčadi. O dostupnoj terapiji i njenim potencijalnim rizicima za vrijeme trudnoće treba raspraviti i usporediti ih sa rizicima koje nosi neliječenje psihijatrijskih bolesti majke.
Zbog manjka dokaza u nekoliko područja, ne mogu se donijeti konačni zaključci o rizicima i koristima svih psihotropnih lijekova u trudnoći.

KLJUČNE RIJEČI: trudnoća, psihotropni lijekovi, antidepresivi, antipsihotici, antikonvulzivni stabilizatori raspoloženja, anksiolitici, litij

2. SUMMARY

TITLE: Psychopharmacological treatment in pregnancy

AUTHOR: Martina Butigan

Treating psychiatric disorders in pregnant women is an important clinical issue. There is an increased number of pregnant women taking psychotropic medication. When used during pregnancy, there might be potential adverse effects of psychotropic drugs in regards to the following: teratogenicity, pregnancy outcome, obstetrical complications, neonatal toxicity, withdrawal syndrome and the offspring's long-term intellectual, behavioral, emotional development. Antidepressant and antipsychotic drugs are generally considered to be relatively safe when used during pregnancy. Benzodiazepine drugs, used for anxiety or insomnia, have a significant risk of birth defects. Lithium and anticonvulsant drugs (with the exception of lamotrigine) should generally be avoided during pregnancy due to congenital malformations. On the other hand, untreated maternal psychiatric illness can also have adverse effects on pregnancy outcome and infant well-being. Available treatments and their potential risks when used during pregnancy should be discussed in the context of the risks of not treating maternal psychiatric illness effectively. The lack of evidence in several areas means that definite conclusions cannot be made about the risks and benefits of all psychotropic drug use in pregnancy.

KEYWORDS: pregnancy, psychotropic medications, antidepressants, antipsychotics, anticonvulsant mood stabilizers, anxiolytics, lithium

3. UVOD

Psihofarmakologija je interdisciplinarno područje koje kombinira psihijatrijske simptome s primjenom lijekova te se bavi farmakokinetikom i farmakodinamikom psihotropnih lijekova. Psihofarmakologija proučava učinke lijekova na raspoloženje, razmišljanje i ponašanje. Među najvažnijim psihijatrijskim lijekovima nalaze se antidepresivi, antipsihotici, stabilizatori raspoloženja i anksiolitici (1).

Prevalencija mentalnih poremećaja u trudnoći je viša u razvijenim zemljama prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). Studije navode da je 14-28% trudnoća zahvaćeno psihijatrijskim poremećajima. Postoji podatak da je 67% žena sa psihijatrijskim poremećajima proživjelo porod (2).

Početak psihotičnih poremećaja i poremećaja raspoloženja u žena često se javlja u reproduktivnoj dobi i obično zahtijeva dugotrajno liječenje, uključujući primjenu psihotropnih lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, anksiolitici i antikonvulzivni stabilizatori raspoloženja. Značajan broj žena koje se liječe psihotropnim lijekovima zatrudne ili planiraju trudnoću. Ipak, nijedan psihotropni lijek nije licenciran za uporabu u trudnoći. To predstavlja izazov u liječenju za liječnike i trudnice, budući da trebaju uravnotežiti zdravlje žene sa zdravljem nerođenog djeteta. Poznato je da neki psihotropni lijekovi imaju teratogene i štetne neurorazvojne učinke (3).

Odkad se još u 60-im godinama prošlog stoljeća dogodila poznata terapijska katastrofa sa lijekom koji se propisivao za jutarnje mučnine-talidomidom te rezultirala generacijom djece rođene sa različitim defektima u vidu nedostatka ekstremiteta (fokomelija, amelija), liječnici su postali oprezniji. U centar pozornosti stavili su promatranje učinaka i ishode pojedinih lijekova primijenjenih za vrijeme trudnoće (4). Od te katastrofe prošlo je skoro 6 desetljeća, a i dalje se malo zna o potencijalnim štetnim učincima izloženosti određenim lijekovima tijekom trudnoće.

Od 1970-ih je bilo par rasprava o tome mogu li neki antikonvulzivni stabilizatori raspoloženja negativno utjecati na razvoj djeteta i povećati rizik od poremećaja u ponašanju. To je za trudnice koje su u podlozi imale ozbiljnu psihijatrijsku bolest ili epilepsiju, predstavljalo veliku brigu jer su morale uzeti u obzir vlastito zdravlje, kao i zdravlje svog budućeg djeteta. To je za mnoge od njih bio velik izazov i dvojba (3). Važno pitanje za mnoge žene koje trebaju liječenje tijekom trudnoće i odgovori koje traže je jesu li neki terapijski tretmani sigurniji od drugih i koje su

posljedice i koristi od njih. Isto tako, nedostatak dokaza o sigurnosti lijekova u trudnoći može utjecati na donesene odluke (3). Trenutačno sigurnost pri propisivanju psihofarmakoloških lijekova u trudnoći uglavnom proizlazi iz činjenice da ne postoji više negativnih podataka, nego iz činjenice da postoje pozitivni nalazi (2).

Uporaba psihotropnih lijekova u trudnica i žena koje doje je stoga područje velikog izazova, kako za majke sa psihijatrijskom bolešću, tako i za kliničare. Treba razmišljati o opasnostima u odnosu na rizike ako se osnovna bolest prestane liječiti, u odnosu na rizike kojima su izloženi fetus i dijete ako se terapija psihofarmacima nastavi za vrijeme i nakon trudnoće, dok žene još doje (5).

Cilj pregleda primjene pojedinačnih lijekova za vrijeme trudnoće je usporediti i utvrditi relativne koristi i štete ovih lijekova tijekom trudnoće i nakon poroda.

4. RIZICI NELIJEČENE BOLESTI

Prekid uzimanja terapije može dovesti do relapsa osnovne bolesti, dovodeći psihički nestabilnu ženu pod povećan rizik od neprihvatljivog ponašanja, suicida, ali i uživanja loše prehrane, neadekvatne prenatalne brige i korištenja sredstava ovisnosti (2).

4.1. Opasnost od recidiva poremećaja tijekom trudnoće i nakon poroda

Ako se duševna bolest ne liječi, jer žena donose odluku o prekidu psihotropnih lijekova prije ili ubrzo nakon začeća, može doći do povećanog rizika od recidiva poremećaja. Mnoge studije upućuju na to da to može ovisiti o težini samog poremećaja. Vrlo visoke stope relapsa depresije (70%) nađene su u nekim studijama provedene kod žena sa ponavljajućim depresijama u anamnezi, tijekom koje su trudne žene prestale uzimati antidepresive (6).

Psihička bolest može se nastaviti i nakon poroda. Depresija u trudnoći jedan je od najsnažnijih prediktora depresije i nakon poroda (7).

Postoji nekoliko studija koje se bave utjecajem trudnoće na teške mentalne bolesti. Neke studije izvijestile su o manjoj učestalosti ponovnog pojavljivanja i shizofrenije i bipolarnog poremećaja u trudnoći (8), dok su druga istraživanja, konkretno za bipolarni poremećaj, izvijestila o vrlo visokoj prevalenciji recidiva (do 85%) u žena koje su prestale uzimati profilaktičke lijekove (9).

4.2. Utjecaj neliječene duševne bolesti na antenatalnu skrb i obitelj bolesnice

Mentalne bolesti povezane su s nizom ponašanja koja negativno utječu na ishod trudnoće. Čini se da žene u depresiji češće puše, piju alkohol ili koriste nedopuštene tvari tijekom trudnoće (6,7); isto opažanje vrijedi i za trudnice s bipolarnim i psihotičnim poremećajem (9).

Bolesničin partner i obitelj također će biti pogođeni ako je ona mentalno bolesna. Poznato je da je majčina depresija bila okidač za očevu depresiju u postnatalnom razdoblju koja se onda posljedično odrazila na odnos između oca i djeteta (10).

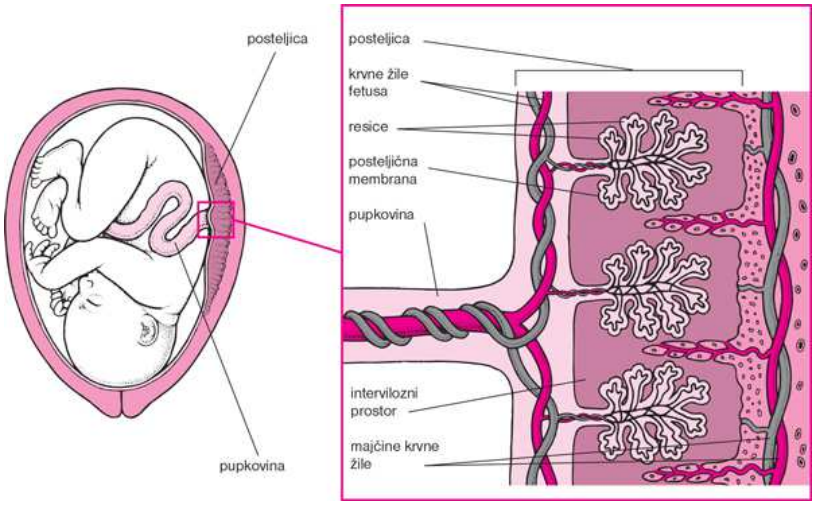
Tablica 1. Rizici povezani sa specifičnim neliječenim poremećajima (5)

Neliječeni poremećaj	**Povezani rizici**
Depresija	• Prijevremeni porod i niska porođajna težina • Rizik od niske porođajne težine se povećava s ozbiljnošću depresije • Simptomi poremećaja ponašanja i poremećaja pažnje s hiperaktivnošću u potomstva • Manja povezanost i zbližavanje sa djetetom vode slabijem kognitivnom razvoju djeteta
Bipolarni poremećaj	• Visoki rizik od postporođajnog relapsa • Vrlo veliki rizik od porođajne psihoze
Shizofrenija	• Akutna psihoza unutar prve godine nakon poroda • Štetni obstetrički i neonatalni ishodi

5. FIZIOLOGIJA TRUDNOĆE I TERATOGENOST

Tijekom trudnoće se u tijelu buduće majke događaju značajne promjene koje utječu na farmakokinetiku lijekova. Povećan je minutni volumen, povećana je glomerularna filtracija, smanjena je koncentracija proteina, smanjen je gastrointestinalni motilitet i drugo. Zbog brzog razvoja ploda farmakodinamski učinak lijeka je na njega pojačan. Distribucija lijeka ovisi o više faktora: gestacijskoj starosti, načinu na koji je lijek apliciran, fizičko kemijskim karakteristikama lijeka, placentarnoj razgradnji lijeka u fetusu. Za prolaz lijeka kroz placentarnu barijeru važna su fizikalna svojstva lijeka kao što su liposolubilnost, stupanj ionizacije i veličina molekule. Što je lijek topljiviji u mastima bolje će prolaziti kroz placentu, dok će veći stupanj ionizacije i veća molekularna težina usporiti, pa i onemogućiti prolazak. Placenta (ili posteljica) je organ u kojem se neki lijekovi i metaboliziraju, a činjenica da lijek prolazi kroz placentu može se koristiti i za terapijski učinak na plod (11).

Majčina krv u posteljici cirkulira kroz intervilozni prostor koji okružuje izdanke (resice) unutar kojih su krvne žile fetusa. Majčina krv iz interviloznog prostora odvojena je od krvi fetusa tankom opnom (posteljičnom membranom). Lijekovi, kao i ostale hranjive tvari za rast i razvoj fetusa, iz majčine krvi mogu proći kroz tu opnu u krvne žile resica i kroz pupkovinu doprijeti do fetusa (12).



Slika 1. Fetoplacentarna cirkulacija
(http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/images/msd-za-pacijente/1216.jpg) (12)

Vrsta malformacija ovisna je o organu koji se najintenzivnije razvija u vrijeme primjene teratogena.

1) U stadiju blastociste prije implantacije koji traje 10-14 dana nakon oplodnje, embrio reagira principom „sve ili ništa“, što znači da propada ili se oštećene stanice nadomjeste novim nediferenciranim stanicama.
2) Zatim slijedi faza organogeneze koja je najosjetljivije razdoblje za pojavu većine anomalija (15-60 dan trudnoće). Tipične manifestacije teratogeneze su smrt fetusa, zastoj rasta, malformacije ograna (morfološke i/ili funkcionalne) te karcinogeneza (13).

Malformacije, odnosno oštećenja ploda mogu biti vrlo različita, kako po težini tako i po obliku. Naime, neka oštećenja su nespojiva sa životom te dolazi do smrti ploda bilo već intrauterino (spontani pobačaj) ili nakon poroda, dok druga izazivaju prolazna ili trajna oštećenja novorođenčeta. Neka od njih nemaju nikakvih posljedica na kasniji rast, razvoj i funkcioniranje djeteta, dok druga mogu imati za posljedicu različite poremećaje razvoja: kraći životni vijek ili tešku onesposobljenost (11).

Ekspozicija teratogenom lijeku ne garantira negativni fetalni ishod, no svakako povisuje rizik da će do njega doći. Vjerojatnost da ekspozicija teratogenom lijeku dovede do negativnih ishoda ovisi o više čimbenika:

- dozi lijeka i trajanju ekspozicije
- gestacijskoj dobi tijekom ekspozicije
- individualnoj podložnosti ekspoziciji
- kumulativnoj ekspoziciji teratogenu (11).

Koncentrirajući se samo na lijekove, ne valja zaboraviti da značajan teratogeni potencijal imaju opojne droge, nikotin i alkohol.

Efekti psihotropnih lijekova na fetus mogu se klasificirati kao teratogenost, neonatalna toksičnost i bihevioralna teratogenost. Ako je moguće, psihijatrijski lijekovi bi se trebali izbjegavati prvih 12 tjedana trudnoće jer se tada aktivno formiraju i razvijaju organi u fetusu. U prva dva tjedna nakon začeća, s obzirom da se uteroplacentarna cirkulacija još nije razvila, malo je vjerojatno da će embrio biti izložen lijekovima ako se primjenjuju u tom periodu (2).

U brojnim epidemiološkim studijama opisana je primarna prevencija s dodatkom folne kiseline tijekom rane trudnoće kao najbolja prevencija defekata neuralne cijevi. Isto tako, sve je manje poroda djece s većim oštećenjima zahvaljujući ultrazvučnom pregledu kao dijelom rutinske prenatalne prakse (11).

Nakon donošenja odluke o propisivanju lijeka, potrebno je izraditi složeni plan za ginekološko-obstetričko, pedijatrijsko i psihijatrijsko monitoriranje (14).

6. KATEGORIZACIJA LIJEKOVA U TRUDNOĆI

Propisujući lijek trudnici, potrebno je razmotriti je li primjena lijeka neophodna, kakvi su podaci o pokusima na ljudima i životinjama, kakvo je djelovanje u trudnoći, te kakvo je doziranje u trudnoći. Najpoznatija je prema Američkoj upravi za hranu i lijekove (FDA) klasifikacija lijekova u trudnoći s obzirom na mogućnost teratogeneze, temeljena na animalnim studijama i kontroliranim studijama u žena (kategorije rizika A,B,C,D,X tablica 2).

Tablica 2. FDA kategorizacija lijekova prema riziku u trudnoći

A	kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus u I. trimestru, te nema dokaza rizika u II. I III. Trimestru
B	studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena ili su studije na životinjama pokazale štetan učinak koji nije potvrđen u kontroliranim studijama kod žena tijekom I. trimestra, te nema dokaza rizika u kasnijim trimestrima
C	studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak i nema kontroliranih studija u žena ili studije u žena i životinja nisu dostupne; lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus
D	postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u za život opasnim situacijama; teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija npr. epilepsija)
X	Studije na životinjama i ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; kontraindicirani u trudnica ili žena generativne dobi

Ako se lijek primjenjuje tijekom trudnoće, poželjno je da doza bude minimalna potrebna za kontrolu simptoma. Za stabilnije bolesnice, lijek treba postupno smanjivati ili prekinuti kada žena zatrudni (2).

7. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici su heterogena skupina lijekova podijeljena na više skupina. U **skupinu derivata fenotijazina** pripadaju klorpromazin, tioridazin te flufenazin. Tioksanten je glavni predstavnik **skupine derivata tioksantena**. Haloperidol, kao glavni predstavnik **skupine butirofenona,** najčešći je rabljeni **tipični antipsihotik** unatoč visokoj učestalosti ekstrapiramidnih simptoma (EPS-a). **Atipičnim antipsihoticima** pripadaju lijekovi loksapin, klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon, paliperidon, aripiprazol i drugi (15).

Antipsihotici su lijekovi koji ublažuju psihotične smetnje u različitim poremećajima kao što su shizofrenija, bipolarni poremećaj, psihotična depresija, psihotična demencija, različite organske psihoze i psihoze uzrokovane lijekovima. Mogu poboljšati raspoloženje i ublažiti anksioznost i poremećaje spavanja te se propisuju i kod samoozljeđujućih ponašanja. Danas se najčešće propisuju tzv. atipični antipsihotici koji imaju manje ekstrapiramidnih simptoma (2,15).

7.1. Mehanizam djelovanja

Primarni cilj djelovanja svih antipsihotika su **dopaminski D2 receptori**, iako se međusobno razlikuju po načinu na koji djeluju na ovom receptoru. Pojedini antipsihotici pokazuju „apsolutni“ afinitet i čvrstoću vezanja na D2 receptor, a pojedini antipsihotici imaju „relativni“ afinitet vezanja na D2 receptore (16). Svi antipsihotici su blokatori postsinaptičkih D2 receptora. Glavni poremećaj dopaminskog sustava je presinaptički, a terapija koja se primjenjuje je postsinaptička. Iz tog razloga njome se ne liječi sam uzrok bolesti, već se samo suzbijaju sipmtomi koji se mogu vratiti ako se terapija obustavi jer i dalje traje povećana sinteza dopamina (16). Također mogu djelovati i na serotoninske (5-HT_2), histaminske, kolinergičke i adrenergičke receptore, a neke od izdvojenih karakteristika su prikazane u tablici 3 (15).

Tablica 3. Neki antipsihotici i njihove karakteristike

Antipsihotik	Mehanizam djelovanja	Klinička primjena
FENOTIJAZINI Klorpromazin Flufenazin Tioridazin	Blokada D_2-receptora >>$5HT_2$ receptora	Shizofrenija Bipolarni poremećaj
BUTIROFENONI Haloperidol	Blokada D_2-receptora >>$5HT_2$ receptora	Shizofrenija Bipolarni poremećaj
ATIPIČNI ANTIPSIHOTICI Aripiprazol Klozapin Olanzapin Kvetiapin Risperidon	Blokada $5HT_2$ receptora > D_2-receptora	Shizofrenija Bipolarni poremećaj Agitacija Alzheimera ili Parkinsona Veliki depresivni poremećaj

Žene oboljele od shizofrenije pod povećanim su rizikom da zatrudne zbog nedovoljne brige o svom zdravlju, potencijalnih seksualnih napada i sl. U slučaju trudnoće, pod rizikom su prijevremenog poroda, nagle smrti novorođenčeta, rađanja mrtvorođene djece, djece s kongenitalnim abnormalnostima i sl. Upravo zato je nužna adekvatna analiza rizika i koristi u slučaju primjene antipsihotika u perinatalnome periodu i potencijalne trudnoće (2).

Antipsihotici se sve češće propisuju tijekom trudnoće; najčešće za depresiju, nakon čega slijedi bipolarni poremećaj i shizofrenija (3).

Prolaz antipsihotika u placenti je nepotpun, ali varira između lijekova. Među četiri antipsihotika ispitivana u jednom uzorku, pronađene su najviše stope za olanzapin, zatim haloperidol, risperidon, a s najnižom stopom za kvetiapin (17).

7.2. Učinci na sposobnost začeća

Neki antipsihotici (risperidon, haloperidol, flufenazil) mogu, povećavajući razinu prolaktina koji povratno regulira inhibiciju otpuštanja folikulostimulirajućeg hormona (FSH) iz pituitarne žlijezde, uzrokovati nepravilnosti u menstruacijskom ciklusu. Kako je FSH nužan za sazrijevanje folikula u jajniku, hiperprolaktinemija može spriječiti ovulaciju. Posljedice hiperprolaktinemije mogu biti reproduktivne prirode kao što su anovulacija, neregulirana menstruacija, neplodnost, smanjenje razine estrogena te seksualne prirode kao na primjer oslabljen libido. Posljedica hiperprolaktinemije mogu biti i poremećaji raspoloženja, anksioznost, depresija i psihoza (2).

S druge strane, prelazak na antipsihotik koji ne podiže razinu prolaktina može dovesti do neželjene trudnoće. Žena koja planira trudnoću i iz tog razloga zaustavlja primjenu antipsihotika koji povećava prolaktin, može i dalje imati poteškoća u zasnivanju obitelji zbog drugih čimbenika, kao što su stres, pretilost i endokrini mehanizmi povezani s bolesti (18).

7.3. Ishodi trudnoće

U nekih majki je evidentirana pojava hiperglikemije, oštećena tolerancija glukoze, dobitak na` tjelesnoj težini, veća porođajna težina djeteta što sve skupa rezultira nepoželjnim obstetričkim ishodima i dugoročnim komplikacijama (19).

Antipsihotici, osobito druga generacija antipsihotika (DGA), povezana je s poremećajima metabolizma. Oni mogu povećati rizik od gestacijskog dijabetesa (GDM), pretilosti i gestacijske hipertenzije, stanja koja su pak povezana s nepovoljnim ishodima trudnoća i pojavom neonatalnih bolesti, kao što su abnormalnosti fetalnog rasta, prijevremeni porod i prirođene malformacije. Studije koje uspoređuju žene s antipsihoticima sa zdravim kontrolama, otkrivaju gotovo dvostruko veći rizik od razvoja GDM-a (oko 4% u odnosu na 2%) (20,21). Rizik od GDM-a čini se sličan za olanzapin ili klozapin u usporedbi s drugim antipsihoticima (20,22).

Prema studiji Gentile i sur. korištenje antipsihotika druge generacije u politerapiji povezano je s povećanom prevalencijom neželjenih ishoda trudnoće, kako za majku tako i za dijete. Izlaganje antipsihoticima druge generacije u monoterapiji manji je rizik za fetus (2).

Neke studije su izvijestile da antipsihotici mogu biti povezani s povećanim rizikom rađanja djece koja su manja za svoju gestacijsku dob (12% u odnosu na 8%), djece niže porođajne težine

(za 50-100g) i prijevremenih poroda (u prosjeku 2 dana kraće gestacije) (20,23–25). Jedan sustavni pregled izvijestio je o sličnim rizicima za prijevremeno rađenje za prvu i za drugu generaciju antipsihotika (23). Nema dokaza o povećanom riziku od mrtvorođenosti ili spontanog pobačaja (22,23,25).

U jednoj je čak studiji uspostavljena povezanost između antipsihotika druge generacije i makrosomije, no to nije potvrđeno ni u jednoj drugoj studiji (20).

7.4. Teratogenost

Postojeći dokazi upućuju na to da antipsihotici prve i druge generacije nisu veliki teratogeni. Međutim, postoje ograničeni podaci o pojedinačnim antipsihoticima, pri čemu je većina podataka o izloženosti u prvom tromjesečju dostupna za olanzapin (1500 izloženosti) i kvetiapin (440 izloženosti) (22,26), a u novije vrijeme za risperidon i aripiprazol (27). Sustavni pregledi procjenjuju do dva puta veći rizik za velike kongenitalne malformacije kod djece izložene antipsihoticima (23,25). Sukladno tome je i sustavni pregled o sličnim rizicima za velike kongenitalne malformacije nakon izlaganja antipsihoticima prve i druge generacije. Najčešća je prijavljena povezanost bila sa srčanim defektima (23,28).

Olanzapin se ubraja u kategoriju C lijekova kod primjene u trudnoći prema FDA. Ispitivanja reprodukcije ne pokazuju dokaze o štetnosti za fetus u životinja. Istraživanje provedeno nakon stavljanja lijeka u promet na 8858 pacijenata u Engleskoj identificiralo je mali broj trudnoća izloženih olanzapinu sa štetnim posljedicama. Daljnjom ekspanzijom ovog registra zabilježeno je par slučajeva velikih strukturnih anomalija. Ipak, nadalje se bilježe sporadični slučajevi velikih fetalnih malformacija olanzapina, gestacijske metaboličke komplikacije kao što je početak ili pogoršanje gestacijskog dijabetesa te neurorazvojna oštećenja (19). Rizik od neželjenih utjecaja na fetus ovisi o njegovoj ekspoziciji psihotropnim lijekovima koja se razlikuje ovisno o prolasku lijeka kroz placentu. Jedna je studija utvrdila omjer koncentracije lijeka u umbilikalnoj krvi u odnosu prema plazmatskoj koncentraciji u majke od 72% za olanzapin, 66% za haloperidol, 49% za risperidon te 24% za kvetiapin. Olanzapin je pokazao veće stope niže porođajne težine i/ili perinatalnih komplikacija u usporedbi s drugim antipsihoticima (18).

Velike malformacije nepoznate tipologije prijavljene su i u studiji koja je promatrala žene koje su koristile kvetiapin. U njih 8 od ukupno 227 praćenih opisane su neke od malformacija (29).

Huybrechts i sur. su pronašli neočekivano povećani rizik nakon izlaganja risperidonu za bilo koju malformaciju za oko 25% u odnosu na oko 3% kod neeksponiranih, od čega je do 5% pripadalo srčanim malformacijama (27).

U sljedećoj studiji, analiza je pokazala povećanu stopu kardiovaskularnih defekata za potomke izložene *in utero* DGA-a u usporedbi s paralelnom kohortom trudnica koje nisu uzimale lijekove. Nakon primjene antipsihotika, uočeno je povećanje urođenih nepravilnosti, uglavnom uzrokovanih atrijskim septalnim defektom (ASD-om) ili ventrikularnim septalnim defektom (VSD-om). Zaključno, najčešća prirođena malformacija je imala u podlozi srčani defekt (28).

U jednom prikazu slučaju gdje je pacijentica koristila aripiprazol, opisana je neželjena pojava neonatalnog srčanog ritma (29).

7.5. Neonatalni i razvojni problemi

Uz perinatalnu primjenu antipsihotika zabilježeni su toksični učinci i simptomi sustezanja koji uključuju diskineziju, povišen ili smanjen mišićni tonus, agitaciju, plač, hiperaktivnost, hiperrefleksiju, iritabilnost, nemir, sedaciju, tremor, hipotenziju, tahikardiju, teškoće s disanjem i hranjenjem te gastrointestinalnu disfunkciju .

Uz risperidon se vežu perinatalne komplikacije od prolaznih simptoma sustezanja do pojedinih pojava epileptičkih napadaja (22).

Ekstrapiramidalni i apstinencijski simptomi opisani su kod novorođenčadi nakon izlaganja antipsihotičkim lijekovima u kasnoj trudnoći (19,28).

Postoji vrlo malo dokaza o dugoročnom neurorazvojnom ishodu dojenčadi izložene antipsihoticima u trudnoći. Jedno malo istraživanje otkrilo je neuromotoričko kašnjenje u 6-om mjesecu kod djece izložene antipsihoticima u usporedbi s dojenčadi koja je bila izložena antidepresivima ili neizloženom dojenčadi. Utvrđene su slabije neuromotorne izvedbene mogućnosti – držanje, tonus mišića i refleksi (30). U drugom istraživanju utvrđeno je kašnjenje u razvoju u 2-om mjesecu, ali ne i nakon 12 mjeseci od poroda kod novorođenčadi majki s

shizofrenijom, liječenih antipsihoticima (DGA) u usporedbi s dojenčadi zdravih, neliječenih majki (31).

7.6. Zaključci

- Antipsihotici koji povećavaju prolaktin smanjuju plodnost žena
- Rizik od GDM-a može se povećati kod primjene antipsihotika, a preporučuje se pojačani probir na dijabetes za sve žene liječene antipsihoticima
- Druga generacija antipsihotika je sigurnija za primjenu kod trudnica u odnosu na prvu generaciju antipsihotika
- Postoji mogući mali povećani rizik od malformacija nakon *in utero* izloženosti risperidonu
- Za DGA postoji većina podataka o reproduktivnoj sigurnosti za kvetiapin, olanzapin i risperidon, s ograničenim podacima za klozapin, aripiprazol i ziprasidon
- DGA je povezana sa većom porođajnom masom novorođenčadi
- Izloženost antipsihoticima *in utero* može biti povezana s neuromotoričkim razvojnim kašnjenjima, ali podaci su ograničeni i ne možemo izvesti zaključak
- Promjena lijekova se općenito ne preporuča zbog rizika od relapsa poremećaja
- Žene koje su uzimale antipsihotike u trudnoći bile su izložene većem riziku rađanja djece s neurorazvojnim poremećajima i poremećajima u ponašanju od žena koje nisu uzimale antipsihotike
- Potrebno je pažljivo pratiti djecu izloženu antipsihoticima te njihov dugoročni neurološki razvoj i psihopatologiju

8. ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi su temeljna terapija umjereno teške i teške depresivne epizode, ali se njihovo indikacijsko područje proširuje i na druge poremećaje. Lijekovi su izbora kod anksioznih poremećaja, bolnih poremećaja kao što je neuropatska bol, premenstrualnih disforičnih poremećaja, odvikavanja od pušenja (bupropion), poremećaja prehrane (bulimija nervoza i anoreksija), vazomotoričkih simptoma u perimenopauzi (serotoninergički antidepresivi) i posebno u Europi za liječenje urinarne stresne inkontinencije (duloksetin) (32).

Ova heterogena skupina lijekova također je podijeljena ovisno o mehanizmima i kemijskim različitostima. U **selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI)** koji djeluju inhibicijom serotoninskog transportera (SERT) ubrajaju se fluoksetin, sertralin, citalopram, paroksetin, fluvoksamin, escitalopram. Izrazito su lipofilni lijekovi. **Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)** djeluju vežući se na serotoninski (SERT) i noradrenalinski (NET) transporter, a njihovi su predstavnici venflaksin, njegov metabolit dezvenlafaksin i duloksetin. **Triciklički antidepresivi (TCA)** imaju sličan mehanizam kao i prethodna grupa s time da dodatno imaju afinitete i za druge receptore; imipramin ima jaku antikolinergičku aktivnost kao i njegov metabolit dezipramin, doduše nešto slabiju. U **antagoniste 5-HT_2 recptora**, skupinu čiji se mehanizam iščitava iz samog imena, ubrajaju se trazodon i nefazodon. **Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)** koji se danas ne koriste često zbog toksičnosti i štetnih interakcija s hranom i lijekovima, predstavljeni su fenelzinom, tranilciprominom, selegilinom i monoklobemidom. Od ostalih antidepresiva valja spomenuti bupropion te mirtazapin, amoksapin i maprotilin koji su česti u kliničkoj uporabi (32).

8.1. Mehanizam djelovanja

Skupina antidepresiva obuhvaća lijekove različitih mehanizama djelovanja, a generalno se za sve može reći da povećavaju aktivnost neurotransmisije monoamina: serotonina, noradrenalina i/ili dopamina. Učinak postižu na sljedeće načine:

1) Blokadom transportera koji ponovno pohranjuju monoamine u neuron: serotoninskog (SERT), noradrenergičkog (NET) i dopaminskog transportera (DAT)

2) Blokadom enzima koji razgrađuje monoamine: monoaminooksidaza tipa A (MAO-A) i tipa B (MAO-B)
3) Vezanjem na receptore na koje djeluju monoamini (33).

U sljedećoj tablici su prikazani neki od odabranih antidepresiva i njihova obilježja (32).

Tablica 4. Neki antidepresivi i njihove karakteristike

Podskupina	Mehanizam djelovanja	Klinička primjena
SSRI Fluoksetin Citalopram Paroksetin Sertralin	Visokoselektivna blokada serotoninskog transportera (SERT) Slab učinak na noradrenalinski transporter	Veliki depresivni poremećaj, anksiozni poremećaji Panični poremećaji Opsesivno-kompulzivni poremećaj Posttraumatski stresni poremećaj Poremećaji prehrane
SNRI Duloksetin Venflaksin	Umjereno selektivna blokada NET i SERT	Veliki depresivni poremećaj Kronični bolni poremećaji
TCA Imipramin	Mješovita i varijabilna blokada NET i SERT	Veliki depresivni poremećaj koji ne reagira na druge lijekove Kronični bolni poremećaji Opsesivno-kompulzivni poremećaj
MAOI Fenelzin Selegilin	Blokada MAO-A i MAO-B	Veliki depresivni poremećaj koji ne reagira na druge lijekove

U općoj populaciji čak 10% osoba dobiva antidepresive (33).
Otprilike 10% trudnih žena razvije depresiju, a dodatnih 16% pojedine depresivne simptome. U generativnoj dobi žena od 25. do 45. godine života, rizik od pojave depresivnog poremećaja iznosi 25% (14).

8.2. Učinci na sposobnost začeća

Nema podataka koji bi ukazivali na utjecaj antidepresiva na sposobnost žena da zatrudne.

8.3. Ishodi trudnoće

Uporaba SSRI-a u trudnoći povezuje se sa spontanim pobačajem, smanjenom gestacijskom dobi i manjom porođajnom težinom (14).

No, i sama depresija povezana je s niskom porođajnom težinom, čemu u prilog idu temeljne znanstvene studije koje također potvrđuju prolazak kroz placentu SSRI-ima i posljedične učinke na vaskularizaciju što u konačnici može rezultirati niskom porođajnom težinom (34).

Također, uzimanje SSRI-a u kasnoj trudnoći povezano je sa manjim APGAR rezultatom. U preglednom izvješću o učinku antidepresiva na ishod trudnoće, u 6 studija od njih 23 pokušalo se kontrolirati simptome depresije. Nije utvrđeno da postoji značajan utjecaj antidepresiva na stopu spontanog pobačaja, međutim, utvrđen je mali utjecaj na gestacijsku dob pri porodu (0,45 tjedna ranije), skroman utjecaj na APGAR ocjenu (za 0,37 niže u prvoj minuti, za 0,18 niže u petoj minuti), i skroman utjecaj na porođajnu težinu (74g niže porođajne težine). Zadnja komponenta nije se značajno razlikovala kod neliječenih majki (35).

Djeca izložena antidepresivima tijekom trudnoće razvila su intrauterinu hipoksiju i asfiksiju rađanja, neonatalne konvulzije i druge respiratorne teškoće (36). Povećani omjer prevalencije neonatalnih konvulzija posljedica je izlaganja antidepresivu tijekom prvog tromjesečja trudnoće, u usporedbi s primjenom antidepresiva neposredno prije trudnoće. Ovi nalazi potvrđuju i proširuju prethodne rezultate nekoliko istraživanja. Kallen je izvijestio o povećanom riziku za nisku APGAR ocjenu, respiratorni distres i neonatalne konvulzije u djece majki koje su koristile antidepresiv tijekom trudnoće u usporedbi s neeksponiranom dojenčadi (36).

Nakon *in utero* izloženosti SSRI-ima, novorođenče može razviti simptome sustezanja nakon rođenja u vidu agitacije, konvulzija i iritabilnosti. Rizik je veći za paroksetin i venflaksin, lijekove kraćeg polu-života (14).

Lijekovi koji blokiraju unos serotonina, kao što su mnogi antidepresivi, povezani su s povećanim rizikom od krvarenja, stoga postoji povezanost izloženosti antidepresivima u trećem tromjesečju s povećanim rizikom za postporođajno krvarenje (37).

8.4. Teratogenost

S obzirom na teratogeni potencijal, antidepresivi se klasificiraju u skupine umjerenog rizika, B ili C prema FDA (14).

Primjena antidepresiva tijekom prvog tromjesečja trudnoće proizlazi iz nenamjerne izloženosti, kada žene nisu svjesne da su trudne, pa se izloženost odvija tijekom rane faze trudnoće. Serotonin je tijekom rane organogeneze bitan za razvoj svih embrionalnih stanica, te stoga svaka noksa koja ima potencijal da omete proces signalizacije serotonina, ima potencijal rezultirati širokim rasponom malformacija (38).

Kako je i dokazano na životinjskim modelima, postoje prirodni procesi koji uključuju prelazak s placentarnog serotonina na endogeni fetalni serotonin (39). Tijekom razvoja, bilo kakvi poremećaji tijekom kritičnih vremena fetalnog razvoja mogu potencijalno imati dugoročne učinke, osobito za mozak fetusa (38).

U skladu sa životinjskim i eksperimentalnim studijama, pokazan je mehanizam kojim promjene serotonina, zbog inhibicije serotonina mogu utjecati na morfogenezu i organogenezu. Otkriveno je da su žene koje su koristile inhibitore serotonina tijekom prvog tromjesečja, uključujući **SSRI** i **SNRI**, bile u opasnosti da im dijete bude rođeno sa srčanim, mišićnoskeletnim, kraniofacijalnim, probavnim i respiratornim defektima kao i kraniosinostozom (40).

Prethodni nalazi o **TCA**, točnije amitriptilinu, pokazali su povećani rizik od malformacija kod izloženosti u prvom tromjesečju (40).

Studije su prvi put izvijestile o povećanom riziku od srčanih defekata s izloženošću **paroksetinom** još u 2006. godini, upozoravajući na apsolutni rizik od srčanih defekata od oko 1,5% do 2% kod djece majki koje su uzimale paroksetin u usporedbi s oko 1% u općoj populaciji (41). Rezultati za paroksetin i srčane malformacije ostali su dosljedni i u narednim studijama. Potvrđeno je da je primjena SSRI-a tijekom rane trudnoće povezana s udvostručenjem rizika od defekata septalne srčane mreže (ASD, VSD) te da primjena paroksetina tijekom prvog tromjesečja trudnoće povećava rizik od srčanih defekata (42). Da je situacija alarmantna, dokazuje i činjenica da je i sam proizvodač paroksetina uveo upozorenje o povećanom riziku razvojnih anomalija fetusa na proizvod (14). Ako žena već uzima paroksetin u prvih nekoliko mjeseci trudnoće, savjetuje se fetalna ehokardiografija radi monitoriranja razvoja fetalnog srca (14).

Primjena SSRI-a također može povećati rizik za 1% od perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčadi (14). Perzistirajuća plućna hipertenzija novorođenčeta je teško stanje s visokom smrtnošću, no iako su početna izvješća ukazivala na približno 6-struko povećanje, kombinirajući

podatke iz brojnih registara skandinavskih zemalja, zaključeno je da je apsolutni rizik ipak nešto manji, približno 1,5-struko povećanje (43).

MAOI se ne preporučuju u trudnoći i treba ih izbjegavati zbog sumnje na povećani rizik fetalnih malformacija i hipertenzivnih kriza (14).

Ima i drugih nalaza, povezanih s genetskim promjenama. Gurnot i sur. pronašli su statistički značajno mjesto CpG unutar gena CYP2E1. CYP2E1 je prethodno bio povezan s psihogenim stresorima, a jedna hipoteza je da CYP2E1 funkcionira kao „pufer“ protiv štetnih učinaka izloženosti SSRI-ima (44).

Soubry i sur. proučavali su metilaciju otisnutog, inzulinu sličnog faktora rasta 2 (IGF2). IGF2 gen ima važnu ulogu u embrionalnom i fetalnom rastu. Prenatalna izloženost štetnim događajima rezultirala je promijenjenom metilacijom koja potencijalno dovodi do disregulacije ekspresije gena IGF2 (45).

Također su otkrivene značajne lokacije; npr. jedno CpG mjesto u genu FKBP5. To je važan regulator kompleksa glukokortikoidnih receptora. Demetilacija u ovoj regiji povezana je s traumom tijekom djetinjstva (46).

Proučavanje epigenetike može pružiti ključno znanje kada jednom bude moguće liječiti određenu bolest povezanu s izloženošću epigenetskom modulacijom ili koristiti epigenetičku promjenu kao biomarker u otkrivanju pojedinaca koji su predisponirani za nepovoljni ishod nakon određenih vanjskih utjecaja (47).

8.5. Neonatalni i razvojni problemi

Podaci govore u prilog postojanju neonatalnog bihevioralnog sindroma nakon izlaganja *in utero* antidepresivima, uključujući razdražljivost, konstantan plač, nervozu, povraćanje, drhtanje, povećan tonus, teškoće s prehranom i spavanjem. U jednom istraživanju u 9 kohortnih studija, 5 je opisalo neonatalni bihevioralni sindrom. Utvrđeno je da se javlja tri puta češće kod novorođenčadi izloženih **SSRI**-ima u kasnoj trudnoći (48). Također je otkriveno da je prijem u intezivnu jedinicu za brigu o djetetu bio 2-3 puta češći u novorođenčadi izloženih SSRI-ima. Metaanaliza 12 studija pokazala je značajan 5-erostruko povećani rizik postnatalnog

adaptacijskog sindroma ili respiratornog distresa i tremora u dojenčadi koja su bila izložena antidepresivima prije poroda (49).

Kliničke manifestacije su različite i mogu uključivati nemir, tahikardiju, hipotermiju, hipoglikemiju, iritabilnost, povraćanje, neprestano plakanje te teškoće hranjenja i spavanja. Mogu se pojaviti čak u do 30% djece izložene SSSR-ima tijekom kasne trudnoće.

Zabilježena je statistički značajna razlika od 13,6 dana kašnjenja u hodanju bez podrške djece koja su *in utero* bila izložena antidepresivima (50,51).

Primjena **TCA-a** u trećem trimestru može izazvati simptome sustezanja u novorođenčeta kao što su iritabilnost, agitacija i konvulzije. Nemir i respiratorne teškoće su karakteristike neonatalne toksičnosti vidljive kod ove djece (14).

S druge strane, barem je jedna studija pokazala potencijalnu dugoročnu korist za djecu majki s liječenom depresijom. Studija na 49.000 žena ispitala je utjecaj prenatalne izloženosti **SSRI**-ima na probleme u ponašanju u dobi od 7 godina, otkrivajući da je netretirana prenatalna depresija povezana s povećanim rizikom od problematičnog ponašanja djece kao što su hiperaktivnost, nepažnja i problemi s vršnjacima, dok povećan rizik nije uočen u djece čije su majke uzimale antidepresive u trudnoći (52). Neliječena majčina depresija u trudnoći povećava rizik od psihopatologije i drugih društvenih nedaća u potomstvu u doba adolescencije i odrasle dobi (53), i podržava prethodne pretpostavke da liječenje depresije smanjuje taj rizik.

Štoviše, u djece majki koja se nisu liječila tijekom trudnoće opisuju se štetni učinci majčine depresije na inteligenciju i razvoj jezika u ranom razvoju djeteta (14).

8.6. Zaključci

- Antidepresivi mogu imati mali učinak na ishode u trudnoći (gestacijska dob, APGAR ocjena, porođajna težina)
- SSRI mogu biti povezani s povećanim rizikom od postporođajnog krvarenja
- Najčešće se preporučuju antidepresivi iz skupine SSRI (osim paroksetina) i TCA
- Paroksetin i MAOI treba izbjegavati u trudnoći zbog povećanog rizika velikih kongenitalnih malformacija

- Postoji povezanost pojave perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčadi u djece izložene *in utero* SSRI-ima
- Dokazani neonatalni učinci nakon izlaganja SSRI-ima u kasnoj trudnoći kao što su respiratorni distres i neonatalni bihevioralni sindrom
- Djeca majki s depresijom koje su liječene antidepresivima tijekom trudnoće mogu imati bolji dugoročni emocionalni i bihevioralni razvoj u usporedbi s djecom majki s neliječenom depresijom

9. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA

9.1. ANTIKONVULZIVI

Antikonvulzivi ili antiepileptici su također heterogena skupina lijekova različita po svojim kemijskim strukturama i mehanizmima djelovanja. Mogu se podijeliti na stare antikonvulzive kojih je bilo ukupno 16 do 1990. godine i koji se mogu svrstati u pet srodnih kemijskih skupina: **barbiturati**, **hidantoini**, **oksazolindindioni**, **sukcinimidi** i **derivati acetiluree**. Preostali lijekovi iz te skupine, **karbamazepin** i **valproat (VPA)** strukturno su različiti. Nakon te prijelomne 1990. godine, u promet su puštene novije tvari kao što su felbamat, gabapentin, lakozamid, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, pregabalin, tiagabin, topiramat, vigabatrin i zonisamid i njih se često naziva novijim antiepilepticima.

Benzodiazepini su također pronašli svoju ulogu u ovom području, a među njima su se istaknuli diazepam, lorazepam, klonazepam, nitrazepam i klobazam (54).

Osim u terapiji epilepsije, lamotrigin, topiramat i gabapentin primjenjuju se u profilaksi migrene, gabapenin i lamotrigin u terapiji neuropatske boli, a lamotrigin i valproat u terapiji bipolarnog afektivnog poremećaja uz antidepresive i antipsihotike, čime se uspostavlja ravnoteža neurotransmitora u mozgu, stabiliziraju se promjene raspoloženja i uspostavlja kontrola nad tim promjenama te se smanjuje učestalost maničnih i depresivnih faza (54). Osnovne karakteristike pojedinih lijekova sažete su u tablici 5 (54).

9.1.1. Mehanizam djelovanja

Antikonvulzivi djeluju različito no možemo te mehanizme svrstati u 5 kategorija, s time da neki od ovih lijekova imaju i više mehanizama djelovanja:

1) Inhibicija funkcije **voltažnih natrijskih kanala**: karbamazepin, oksakarbazepin, fenitoin, felbamat, topiramat, valproat, lamotrigin

2) Inhibicija funkcije **voltažnih kalcijskih kanala**: valproat, lamotrigin, etosukcimid, gabapentin, pregabalin

3) Smanjenje **glutamatne aktivnost**: felbamat, topiramat, fenitoin, fenobarbital

4) Pojačavanje aktivnosti **gama-aminomaslačne kiseline** (**GABA)**: fenobarbital, benzodiazepini (klonazepam, diazepam, lorazepam), topiramat, felbamat, gabapentin, pregabalin, fenitoin, valproat

5) Drugi mehanizmi djelovanja: levetiracetam (vezanje na SV_2A transporter) (54).

Tablica 5. Podjela i karakteristike nekih antikonvulziva (54)

ANTIKONVULZIV	MEHANIZAM DJELOVANJA	KLINIČKA PRIMJENA
Fenitoin	• Blokada visokofrekventnog neuronskog izbijanja zbog učinka na voltažne (V) Na^+-kanale • Smanjeno otpuštanje glutamate	• Generalizirane toničko-kloničke konvulzije • Parcijalni napadaji
Karbamazepin	• Blokada visokofrekventnog neuronskog izbijanja blokadom V Na^+-kanala • Smanjeno otpuštanje glutamata	• Generalizirane toničko-kloničke konvulzije • Parcijalni napadaji
Diazepam	• Pozitivni alosterički modulator $GABA_A$ receptora	• Epileptički status • Grupirani napadaji
Valproat	• Blokira visokofrekventna neuronska izbijanja • Modificira metabolizam aminokiselina	• Generalizirane toničko-kloničke konvulzije • Parcijalni i generalizirani napadaji • Apsans • Mioklonički napadaji
Lamotrigin	• Produljuje inaktivaciju V Na^+-kanala • Djeluje presinaptički na V Ca^+-kanale i smanjuje otpuštanje glutamate	• Generalizirane toničko-kloničke konvulzije • Parcijalni i generalizirani napadaji • Apsans
Levatiracetam	• Veže se za sinaptički protein SV_2A	• Generalizirane toničko-kloničke konvulzije • Parcijalni i generalizirani napadaji

Trudnice s epilepsijom čine oko 0,5% svih trudnica, a uz adekvatnu skrb njih 95% ima povoljan ishod trudnoće.

Iako oko 95% trudnica s epilepsijom ima normalne ishode trudnoće, one ipak imaju viši rizik od perinatalnih komplikacija, uključujući preeklampsiju, prijevremeni porođaj te fetalni i maternalni mortalitet u odnosu prema općoj populaciji (55).

Poznato je da antiepileptici, posebno u kombiniranoj terapiji, povisuju rizik od kongenitalnih malformacija, stoga se preporučuje da bi žene koje se liječe od epilepsije i planiraju trudnoću trebale pravodobno započeti sa primjenom folne kiseline (4 mg/dan), s obzirom da većina antiepileptika djeluje antifolatno (stariji antiepileptici), što povisuje rizik od malformacija središnjega živčanog sustava uz javljanje defekta neuralne cijevi (55). Rizik od nastanka malformacija raste s obzirom na broj antiepileptika (1 antiepileptik: rizik 3%, 2 antiepileptika: 5%, 3 antiepileptika: 10%, a 4 rizik >20%).

Budući da znatan broj antiepileptika inducira jetrene enzime (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin, topiramat, lamotrigin, okskarbamazepin), trudnicama se u posljednjem mjesecu trudnoće preporučuje primjena vitamina K 10 − 20 mg/dan (56).

9.1.2. Učinci na sposobnost začeća

Žene s epilepsijom koje koriste VPA imaju povećanu stopu sindroma policističnih jajnika (57,58). Vjerojatno je da karbamazepin i lamotrigin ne uzrokuju endokrine poremećaje reprodukcije (58).

9.1.3. Ishodi trudnoće

Sama dijagnoza epilepsije povezana s nizom štetnih obstetričkih ishoda, koji nisu povezani s upotrebom antiepileptičkih lijekova (59) te je učinak različitih lijekova vrlo raznolik. Sadašnji dokazi upućuju na to da primjena antikonvulziva u trudnoći nije povezana sa rađanjem mrtvog čeda, ali u visokim dozama povezana je s povećanom stopom spontanih pobačaja (16% u žena koje su ih uzimale u odnosu na 13% u onih koje nisu) (60). Antikonvulzivi u trudnoći također su povezani sa značajno povećanim rizikom od nekih obstetričkih komplikacija kao što su

postporođajno krvarenje, uranjena indukcija porođaja, prijem u neonatalnu intenzivnu njegu, niska porođajna težina (59).

Sukladno tome je i retrospektivna kohortna studija velikog broja trudnica koje su uzimale antiepileptičke lijekove tijekom trudnoće. Studija je podatke i zaključke donijela putem evidencija hospitalizacija rodilja. Ispitivani su obstetrički ishodi. Istraživački tim izvijestio je o povećanom riziku za nepovoljne ishode trudnoće, za nekoliko rodilja kojima je prethodno bila dijagnosticirana epilepsija. Oni su obuhvaćali: rizik za razvoj blage preeklampsije, porod carskim rezom, dugotrajan boravak u bolnici, hipertenzija povezana s trudnoćom, prijevremeni porod (prije 34. tjedna gestacije), vaginalna krvarenja na kraju trudnoće, mrtvorođena djeca. Ograničenja ove studije su nemogućnost utvrditi je li svaka komplikacija izravno povezana s napadajima ili primjenom antikonvulzivnih lijekova, te nemogućnost određivanja vrste napada i epilepsije (61).

9.1.4. Teratogenost

Potencijalna teratogenost antikonvulziva kontroverzna je i važna tema iz razloga što teratogeni učinak može imati znatne reperkusije, čak i ako se pojavljuje u malom postotku slučajeva s obzirom da su ovim lijekovima izloženi milijuni ljudi diljem svijeta.

Teratogeni učinci antiepileptika najčešće se očituju kao kongenitalne malformacije. Učestalost kongenitalnih malformacija u općoj populaciji iznosi 2-3%, dok je u žena koje boluju od epilepsije taj rizik udvostručen (4-6%). Rizik od kongenitalnih malformacija uz primjenu antiepileptika u monoterapiji je 3-5% (karbamazepin, klonazepam, lamotrigin, topiramat) do 9-16% (valproat). Iako ga je teško kvantificirati, taj je rizik općenito viši u kombiniranoj terapiji. Najveći rizk za razvoj malformacija djeteta je tijekom organogeneze, između 21. i 56. dana od gestacije. Mogući mehanizmi teratogeneze su redukcija folata ili produkcija slobodnih oksidansa tijekom metabolizma antiepileptika (11).

Fenitoin, valproat, karbamazepin i fenobarbital imaju FDA kategoriju rizika D. Izloženost valproatu u ranoj trudnoći povezana je s približno 3-strukim povećanjem stope velikih urođenih malformacija (9-16%) (62). Kod žena s epilepsijom, rizik od atrijskog septalnog defekta (ASD) je dvostruko povećan s oko 2% na 4% kod *in utero* izloženosti valproatu. Prijavljene su značajne povezanosti sa spinom bifidom, ASD-om, rascjepom nepca,

hipospadijom, polidaktilijom i kraniosinostozom (63). Iako teratogenost može ovisiti o dnevnoj dozi valproata, prijavljeni kritični pragovi uvelike variraju (64).

U slučaju karbamazepina, među anomalijama je pronađeno da je spina bifida specifično česta, ali je rizik manji nego u slučaju valproata (približno 3 puta veći rizik) (63).

Fenitoin se povezuje s fetalnim hidantoinskim sindromom; specifičnim sindromom kojeg karakteriziraju mikrocefalija (35-40%), velika prednja fontanela s izraženom metopičkom suturom, spljošten nos sa širokim i udubljenim korijenom i distalna digitalna hipoplazija. Ovaj sindrom, osim fenitoina, još mogu uzrokovati barbiturati, karbamazepin i primidon (54), iako mnogi stručnjaci nisu sigurni u postojanje istoga.

Topiramat je također u animalnim studijama pokazao određeni teratogeni potencijal koji je opažen i u muških fetusa (54).

Od novijih antiepileptika, gabapentin se ističe po većoj incidenciji hidrouretera i hidronefroze (51).

Postupci probira za malformacije uz primjenu antiepileptika uključuju određivanje alfa-fetoproteina (serumski ili amniocentezom) i ultrazvukom. Alfa-fetoprotein je preporučljivo odrediti između 14. i 16. tjedna trudnoće radi otkrivanja spine bifide i anencefalije, posebno u žena koje uzimaju valproat i karbamazepin. Ultrazvučni pregled u probiru za defekte neuralne cijevi, srčane anomalije te radi procjene fetalne anatomije preporučuje se između 18. i 20. tjedna (65).

9.1.5. Neonatalni učinci

Nedonoščad koja su *in utero* bila izložena djelovanju antiepileptika, imaju veći rizik za razvoj perinatalnih komplikacija kao što su mala porođajna težina, zaostajanje u intrauterinom razvoju, niska APGAR ocjena, mikrocefalija, respiratorne komplikacije i češći primitak na odjel neonatologije (55). Najveći rizik intrauterinog zaostajanja u razvoju zabilježen je prilikom primjene valproata (14.5%) i karbamazepina (12.9%). Mikrocefalija se češće javila u dojenčadi koja su intrauterino bila izložena karbamazepinu (24%) i valproatu (18%), a nizak APGAR (<7 u prvoj minuti) u onih izloženih fenitoinu i valproatu. Rizik za preuranjen porod imala su djeca izložena karbamazepinu i lamotriginu. Djeca izložena karbamazepinu, valproatu i lamotriginu

imala su povećan rizik za malu porođajnu težinu, a ona karbamazepinu, valproatu i topiramatu za zaostajanje u intrauterinom razvoju (61,66).

9.1.6. Neurorazvojni učinci

Prenatalna izloženost valproatu povezana je s nižim kvocijentom inteligencije (IQ) u djece školske dobi. Procjenjuje se da je razlika kod takve izložene djece, u odnosu na djecu koja nisu bila izložena valproatu, oko 8 IQ bodova (67). Rizik od autizma povećan je 3 puta, s 1% na 3% (64). Ovi štetni učinci valproata mogu se pojaviti tijekom fetalnog razvoja.

Istraživačka skupina za neurorazvoj iz Liverpoola i Manchestera je također izvijestila da su djeca koja su se pratila i 6 godina nakon rođenja, a koja su bila izložena valproatu *in utero* imala veću prevalenciju neurorazvojnih poremećaja. Poremećaj autističnog spektra bila je najčešća dijagnoza djece izložene VPA-u (68).

Zbog neurorazvojnih štetnih učinaka, još 2013. godine objavljeno je u sklopu komunikacije o sigurnosti lijekova, upozorenje kojim se navodi da je VPA kontraindiciran za prevenciju migrene u trudnica i da je promijenjen status tog lijeka u trudnoći iz kategorije D u kategoriju X. Ostala je kategorija D za liječenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja u negenerativnoj dobi, ali trebalo bi ga propisati samo ako drugi lijekovi nisu učinkoviti (69).

Preporučuje se savjetovanje adolescentica i žena generativne dobi o upotrebi VPA-a, u kojem bi trebalo staviti naglasak na povećane rizike malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući spektar autističnih poremećaja (64).

9.1.7. Zaključci

- Valproat je povezan sa sindromom policističnih jajnika i time sa smanjenjem plodnosti u žena
- VPA je povezan sa povećanim rizikom od niza glavnih prirođenih malformacija, osobito defekata neuralne cijevi
- Postoje podaci koji upućuju na to da karbamazepin povećava rizik od velikih kongenitalnih malformacija, ali jasna procjena rizika ostaje nedefinirana

- Izloženost VPA-u *in utero* tijekom trudnoće povezana je sa smanjenim IQ u djece školske dobi
- Nema dokaza da su karbamazepin ili lamotrigin povezani s neurorazvojnim problemima
- Preporučuje se da se valproat ne primjenjuje kod ženske djece, adolescentica ili žena generativne dobi
- Kod trudnica s epilepsijom važno je minimizirati ekspoziciju antikonvulzivima, no ne izgubiti kontrolu nad bolešću.

9.2. LITIJ

Litij se koristi još od 19. stoljeća kada se prvotno koristio kao zamjena za natrijev klorid kod hipertenzije, ali zbog prevelike toksičnosti biva ubrzo zabranjen.
Prvi je lijek koji nije iz grupe antipsihotika, a da se pokazao korisnim u liječenju manične faze bipolarnog poremećaja i nastavio se koristiti sve do danas, kako u akutnoj fazi bolesti, tako i u prevenciji rekurentnih maničnih i depresivnih epizoda. Indikacije u kojima se također može posegnuti za litijem su, osim navedenih, i shizoafektivni poremećaj, povratna endogena depresija s cikličkim obrascem i kao dodatak tricikličkim antidepresivima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina u bolesnika s unipolarnom depresijom (15).

9.2.1. Mehanizam

Litij je mali monovalentni kation. U terapijskim koncentracijama litij inhibira glikogen-sintazu-kinazu-3 (GSK-3) koja je konstitutivno aktivan enzim koji ograničava neurotrofne i neuroprotektivne procese. Također inhibira, deplecijom supstrata za stvaranje inozitol-1,4,5-trifosfata (IP_3), inozitol-monofosfatazu koja određuje stopu recikliranja inozitola. Deplecija inozitola bitan je mahanizam djelovanja stabilizatora raspoloženja (15).

9.2.2. Učinci na sposobnost začeća

Nije poznato da litij ima značajne učinke na žensku plodnost.

9.2.3. Ishodi trudnoće

Istražujući učinak izloženosti litiju na obstetričke komplikacije u kohortnim studijama, važno je uzeti u obzir da je bipolarni poremećaj povezan s obstetričkim komplikacijama neovisno o lijekovima. Žene s bipolarnim poremećajem imaju povećani rizik od postporođajnog krvarenja, abnormalnosti građe same posteljice i poroda carskim rezom (70).
Dostupni podaci su nedostatni da bi se mogli izvesti zaključci o utjecaju na pojavnost spontanih pobačaja, fetalnom rastu *in utero* ili riziku od prijevremenog poroda.

9.2.4. Teratogenost

Dvije metaanalize i jedna studija pružile su oprečne zaključke o tome je li došlo do povećanja ukupne stope velikih urođenih malformacija nakon izlaganja litiju u prvom tromjesečju (70,71). Velika pažnja usredotočena je na rijetku (prevalencija u općoj populaciji 1: 20.000), ali i na tešku kardiovaskularnu Ebsteinovu anomaliju. Registar djece izloženih litiju zabilježio je povećanje njegove prevalencije na 2,7% (72). To je u neku ruku demantirala najveća studija koja je obuhvaćala 5,6 milijuna rođenih i koja je identificirala 173 slučaja Ebsteinove anomalije neobjašnjive drugim uzrocima. Pronađena je međutim, povezanost s problemima mentalnog zdravlja majke, ali ne i s izloženošću litiju (73).

9.2.5. Neonatalni učinci

Izloženost litiju može biti uzrokom povećane porođajne težine, iako je to dosta diskutabilno jer su mnoge majke kod kojih je to uočeno bile pušačice, te se ne može razlučiti je li to posljedicom izloženosti litiju ili nikotinu (3).

Neki su prikazi slučajeva izvijestili o toksičnosti litija u nedonoščadi što se prezentiralo niskom APGAR ocjenom, hipotonijom mišića, letargijom ili čak komom, slabim refleksom sisanja i posljedičnim teškoćama u hranjenju. Također su uočene teškoće u disanju, respiratorni distres sindrom, tahipneja, aritmije srca, tahikardija ili bradikardija i konvulzije (3).

9.2.6. Neurorazvojni učinci

Ograničeni podaci koji istražuju neurorazvojne ishode za litij su ohrabrujući u tome što niti jedna studija nije pronašla neurorazvojne deficite kod djece izložene litiju (74).

9.2.7. Zaključci

• Nema poznatih učinaka litija na plodnost u žena
• Premalo je poznato o učincima litija na ishode trudnoće u vidu spontanog pobačaja, porođajne težine i duljine trudnoće kako bi se donijeli zaključci
• Zbog male količine podataka, postojeći dokazi ne mogu isključiti učinak litija na ukupnu stopu malformacija, posebice na kardiovaskularne anomalije
• Među sustavnim podatcima o neonatalnim učincima izloženosti litiju opisani su hipotonija, letargija, slabo sisanje, tahipneja, tahikardija i respiratorni distres sindrom
• Postoje ograničeni podatci koji sugeriraju da nema utjecaja litija na neurorazvoj.

10. ANKSIOLITICI I SEDATIVI-HIPNOTICI

Klasifikacija ove skupine lijekova ne temelji se na sličnostima kemijske strukture, već na kliničkim svojstvima i uporabi. Drugim rječima, pripadnost lijeka ovoj skupini znači da je sposoban ublažiti/ukloniti anksioznost, izazvati sedaciju ili da potiče i održava spavanje.

Osnovni učinak anksiolitika je smanjenje izraženih psihološki, bihevioralnih i organskih znakova te simptoma anksioznih poremećaja među kojima su najčešće pojačana budnost, psihomotorička napetost i znakovi hiperaktivnosti autonomnog živčanog sustava – pojačano znojenje, palpitacije, oscilacije krvnoga tlaka. Sedativni i hipnotski učinci osiguravaju nespecifičnu supresiju aktivnosti središnjeg živčanog sustava te se razlikuju u jačini djelovanja. Sedativni učinak predstavlja opće smanjenje psihomotoričke aktivnosti dok hipnotski učinak označuje sposobnost indukcije i održavanja sna. Tijekom povijesti, ti nazivi su se poistovjećivali jer su prvi anksiolitici (barbiturati i benzodiazepini) imali i sedativno-hipnotski učinak (75).

Benzodiazepini su anksiolitici i sedativi-hipnotici vrlo raširene uporabe. Najčešće primjenjivani među njima su diazepam, lorazepam, oksazepam, nitrazepam, alprazolam, flurazepam, triazolam i dr. Neke od indikacija primjene benzodiazepina su akutni anksiozni poremećaj, napadaji panike, generalizirani anksiozni poremećaj, relaksacija skeletnih mišića, kao pomoćna sredstva u anesteziji.

Barbiturati su također i anksiolitici i sedativi hipnotici kojima pripadaju fenobarbital, pentobarbital, amobarbital, butabarbital, mefobarbital, a primjenjuju se kod nesanica (sekobarbital), u anesteziji (tiopental) te kod pojava konvulzija (fenobarbital).

Noviji hipnotici predstavljeni su zolpidemom, zaleplonom i eszopiklonom. Koriste se kod poremećaja spavanja, pogotovo kod onih pacijenata koji imaju teškoća s usnivanjem. Omogućuju brzu pojavu hipnoze s manje amnestičkih učinaka, s manje psihomotoričke depresije i pospanosti dan kasnije.

Budući da su brojni somatski simptomi anksioznosti produkt pojačane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, lijekovi koji blokiraju tu aktivnost mogu se upotrijebiti u ublažavanju istih. Danas se stoga rutinski koriste **beta-blokatori**, propranolol i atenolol.

Gabaergički sustav je glavni inhibicijski sustav u središnjem živčanom sustavu, a njegova uloga u nastanku anksioznosti naglašena je tek početkom korištenja benzodiazepina i njihovom učinkovitošću u liječenju anksioznih poremećaja (75).

10.1. Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim djeluju anksiolitici jest vezanje za GABA receptore, točnije $GABA_A$ receptore. Ovaj receptor funkcionira kao kloridni kanal, a u fiziološkim uvjetima ga aktivira GABA. $GABA_A$ receptori imaju pentamernu strukturu, svaki monomer se može sastojati iz nekoliko skupina polipetida (α, β, γ, δ, ε, π, ρ itd.), a unutar iste skupine polipeptida nađene su i višestruke varijante. Iako je najčešća izoforma $GABA_A$ receptora ona koja se sastoji od dvije α1, dvije β2 i jedne γ2-podjedinice, u različitim područjima središnjeg živčanog sustava $GABA_A$ receptori sastoje se od različitih kombinacija podjedinica. Različiti lijekovi se različito jako, i na različitim mjestima vežu, stoga upravo ta heterogenost $GABA_A$ receptora može činiti molekularni temelj za različite farmakološke učinke različitih anksiolitika.

Benzodiazepini povećavaju učinkovitost gabaergičke sinaptičke inhibicije, iako samostalno ne mogu zamjeniti GABA-u, nego alosterički pojačavaju njen učinak. Oni povećavaju učestalost otvaranja kloridnog kanala nakon vezanja GABA-e.

Barbiturati pospješuju učinak GABA-e tako što produžuju vrijeme faze otvaranja kloridnog kanala u sklopu $GABA_A$ receptora, ali u visokim koncentracijama mogu isto tako djelovati na $GABA_A$ receptor poput samog neurotransmitera i izravno otvarati kloridni kanal (75).

10.2. Učinci na sposobnost začeća

Ne postoje podaci koji govore o učincima anksiolitika i hipnotika na sposobnost humane reprodukcije.

10.3. Ishodi trudnoće

Zolpidem prolazi kroz placentu. Jedna je studija usporedila oko 2.500 majki koje su uzimale zolpidem tijekom trudnoće sa preostalih 12.500 koje nisu uzimale lijekove u tom periodu. Uočen je 50-70% povećani rizik od prijevremenog poroda, niske porođajne težine i poroda carskim rezom (76).

Beta-blokatori prolaze kroz placentu i mogu povećati razinu inzulina i sniziti razinu glukagona, posljedično izazivajući hipoglikemiju u novorođenčadi (77). Izloženost beta-blokatorima u trećem tromjesečju predstavlja 8%-ni rizik za razvoj hipoglikemije u odnosu na 2%-ni rizik kod

neizložene djece (78). Jedna studija je dovela u odnos primjenu beta-blokatora za vrijeme trudnoće i posljedičnog 2 puta povećanog rizika od zastoja u rastu, no to je bilo osporavano jer se nije moglo ustanoviti je li to posljedica majčine hipertenzije koja sama po sebi utječe na intrauterin zastoj rasta djeteta ili posljedica samih lijekova (78).

10.4. Teratogenost

Izvješća o teratogenosti koja uzrokuje deformaciju fetusa nakon uporabe nekih benzodiazepina, navela su regulacijska tijela da zbog rizika u trudnoći pojedinim benzodiazepinima dodijele kategoriju D ili X. Većina barbiturata pripada kategoriji D rizika za trudnoću. Eszopiklon, zaleplon i zolpidem smješteni su u kategoriju C, a buspiron u kategoriju B glede primjene u trudnoći prema FDA (75).

Retrospektivni prikazi slučajeva i kohortne studije uočile su povezanost između intrauterine izloženosti benzodiazepinima i rascjepa usne. Daljnjim istraživanjima potvrđen je ne samo povećan rizik za rascjep usne, već i pridruženi rascjep nepca (79).

Metaanaliza koja je ukazala na mogućnost postojanja povezanosti između beta-blokatora i povećanog rizika od rascjepa usne i nepca, kao i defekata neuralne cijevi, također je uočila povećani rizik od kongenitalnih srčanih mana kod djece izložene ovim lijekovima (80).

S obzirom na primjećeno, ako je terapija anksioliticima uistinu neophodna, preporučuje se primjena anksiolitika s kraćim poluvremenom života, u što nižim dozama.

10.5. Neonatalni i razvojni problemi

Primjena benzodiazepina u kasnoj trudnoći povezana je sa simptomima sustezanja, neonatalnom mlohavošću, respiratornim teškoćama i otežanim hranjenjem te hipotermijom (79). Sindrom sustezanja najčešće se opisuje prilikom primjene diazepama i fenobarbitala. Kod diazepama, sindrom ustezanja se javlja dva do šest sati nakon poroda pojavom karakterističnog tremora. Mogu se javiti iritabilnost i generalizirana hipotonija muskulature. Kod sindroma sustezanja uzrokovanog primjenom fenobarbitala, znakovi ustezanja se pojavljuju kasnije,

najranije nakon sedam dana pa do mjesec dana nakon rođenja. Kliničkom slikom dominiraju tremor, hiperaktivnost, hiperrefleksija, te poremećaj spavanja i sisanja (11).

Hemoragijska dijateza u novorođenčeta javlja se nakon intrauterine izloženosti barbituratima. Krvarenje se javlja vrlo brzo nakon poroda, unutar 24 sata. Najčešće se javljaju krvarenja po koži, gastrointestinalna krvarenja i krvarenja u jetru, a intrakranijska krvarenja se pojavljuju u 20% slučajeva. Smrtnost iznosi oko 40%. Ovo je opaženo također i kod primjene hidantoina i primidona (antikonvulziva) (11).

Primjena beta-blokatora neposredno prije poroda može, djelujući na djetetove beta-adrenoreceptore, uzrokovati neonatalnu bradikardiju, hipotenziju i hipoglikemiju (80).

Kod djece koja su praćena i 18 mjeseci nakon poroda, a koja su intrauterino bila izložena različitim benzodiazepinima, uočeno je kašnjenje u motoričkom razvoju (81).

10.6. Zaključci

- Zolpidem može utjecati na prijevremeni porod i niže porođajne težine novorođenčadi
- Primjena benzodiazepina je povezana sa rascjepom usne i nepca
- Primjena beta-blokatora povezana sa rascjepom usne i nepca
- Primjena barbiturata može uzrokovati ranu hemoragijsku dijatezu novorođenčadi
- Primjena benzodiazepina *in utero* može prolongirati neuromotorički razvoj djece, ali ne može se sa sigurnošću utvrditi koliko taj rizik iznosi
- Ako je terapija anksioliticima potrebna, preporučuje se njezino što kraće trajanje u što nižoj dozi te primjena anksiolitika kraćeg poluvremena života (npr.lorazepam, oksazepam).

11. ZAKLJUČAK

Trudnoćom žene s teškom mentalnom bolešću u anamnezi, treba upravljati kao visokorizičnom trudnoćom. Tijekom liječenja bilo kojeg psihijatrijskog poremećaja u perinatalnom razdoblju, treba uzeti u obzir povijest bolesti žene i njen odgovor na liječenje. Te se informacije zatim mogu koristiti za raspravu o rizicima i koristima nastavka postojećeg liječenja, promjenama ili prekidu liječenja. Osim ako postoji dobar razlog, promjene u lijekovima treba izbjegavati u trudnoći. Savjeti o liječenju variraju od zemlje do zemlje, a u nekim slučajevima standardni psihijatrijski savjet je da bi žene trebale održavati farmakološko liječenje tijekom perinatalnog razdoblja zbog rizika relapsa ili recidiva osnovne bolesti koja se do tada liječila. Ako žena uzima lijek za koji se zna da nosi značajan rizik od abnormalnosti fetusa, treba joj ponuditi rano ultrazvučni pregled.

Žene koje uzimaju drugu generaciju antipsihotika trebaju biti praćene na gestacijski dijabetes i ponuditi im test tolerancije glukoze. Valproat ne bi trebao biti ponuđen za akutno ili dugoročno liječenje problema mentalnog zdravlja kod žena reproduktivne dobi. Isto tako, smjernice sugeriraju da se litij ne smije propisivati ženama koje planiraju trudnoću ili su trudne, osim ako je došlo do slabog odgovora na druge lijekove.

Rizik od neonatalnih adaptacijskih sindroma treba razmotriti u kasnijim fazama trudnoće. Većina neonatalnih adaptacijskih sindroma su blagi i prolazni, ali mogu biti izraženiji kod intrauterino usporenog ili bolesnog djeteta. Može se razmotriti snižavanje doze lijekova blizu termina poroda kako bi se smanjio rizik od neonatalnog sustezanja, ali s obzirom na to da ti termini nisu pouzdani za mnoge žene, ova strategija riskira razdoblje nedovoljnog liječenja za majku i stoga se potencijalno povećava rizik od recidiva.

Zajedničko odlučivanje sa budućom majkom najbolja je opcija, te je važno osigurati da svi članovi tima iz različitih područja budu uključeni u skrb, svjesni planova liječenja i njihove uloge u njima.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Almi Mihaljević-Peleš, dr.med. na uloženom vremenu, trudu i svim savjetima koji su pridonijeli pisanju ovog rada.

Hvala mojoj obitelji koja je uvijek beskompromisno moja podrška.

Hvala mojim prijateljima bez kojih bi sve bilo nezamislivo.

13. LITERATURA

1. Hollister LE. Psychopharmacological Drugs. JAMA J Am Med Assoc 1966;196(5):411.
2. Degmečić D. Osobitosti primjene antipsihotika u žena. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M (ur.) Klinička primjena antipsihotika. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
3. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, Osborn DPJ, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: Cohort studies based on UK electronic primary care health records. Health Technol Assess (Rockv) 2016;20(23):1-208.
4. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev 2015;105(2):140-56.
5. Romaine E, McAllister-Williams RH. Guidelines on prescribing psychotropic medication during the perinatal period. Br J Hosp Med 2019;80(1):27-32.
6. Cohen LS. Relapse of Major Depression During Pregnancy in Women Who Maintain or Discontinue Antidepressant Treatment. JAMA 2006;295(5):499.
7. Wilkinson A, Anderson S, Wheeler SB. Screening for and Treating Postpartum Depression and Psychosis: A Cost-Effectiveness Analysis. Matern Child Health J 2017;21(4):903-14.
8. Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. Risks and Predictors of Readmission for a Mental Disorder During the Postpartum Period. Arch Gen Psychiatry 2009;66(2):189.
9. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of Recurrence in Women With Bipolar Disorder During Pregnancy: Prospective Study of Mood Stabilizer Discontinuation. Am J Psychiatry 2007;164(12):1817-24.
10. Davé S, Petersen I, Sherr L, Nazareth I. Incidence of Maternal and Paternal Depression in Primary Care. Arch Pediatr Adolesc Med 2010;164(11).
11. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
12. MSD medicinski priručnik za pacijente: Uzimanje lijekova i drugih tvari u trudnoći
13. Sadler TW. Langmanova medicinska embriologija. 10. izdanj. Bradamante Ž, Grbeša Đ

(ur.) Zagreb: Školska knjiga; 2009.

14. Bajs Janović M, Janović Š. Antidepresivi u trudnoći. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M (ur.) Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

15. Meltzer H. Antipsihotici i litij. U: Katzung G. Bertram (ur.) Temeljna i klinička farmakologija. 11.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

16. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Mehanizam djelovanja antipsihotika. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M (ur.) Klinička primjena antipsihotika. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.

17. Newport DJ, Calamaras MR, Devane CL, Pharm D, Donovan J, Ph D, et al. Pregnancy : Placental Passage and Obstetrical Outcomes. Psychiatry Interpers Biol Process. 2007; 1214-20.

18. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management. Drugs 2004;64(20):2291-314.

19. Gentile S. Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy. A Systematic Review. Schizophr Bull 2010;36(3):518-44.

20. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. 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;345(7883).

21. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. J Clin Psychopharmacol 2008;28(3):279-88.

22. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, Taylor VH, Ray JG. Antipsychotic drug use in pregnancy: High dimensional, propensity matched, population based cohort study. BMJ. 2015;350.

23. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, Hay M, Yonkers KA, Bloch MH. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. Obstet Gynecol 2015;125(5):1224-35.

24. Lin HC, Chen IJ, Chen YH, Lee HC, Wu FJ. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: Does the use of antipsychotics make a difference Schizophr Res 2010;116(1):55-60.

25. Terrana N, Koren G, Pivovarov J, Etwel F, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following in Utero Exposure to Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Psychopharmacol 2015;35(5):559-65.

26. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy Exposure to Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Aripiprazole and Risk of Congenital Malformations. A Systematic Review. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2015 Apr;116(4):315-20.

27. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Patorno E, Desai RJ, Mogun H, Dejene SZ, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. JAMA Psychiatry 2016;73(9):938.

28. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and Pregnancy Outcome. J Clin Psychopharmacol 2013;33(4):453-62.

29. Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA, Kwiatkowski MA, Murphy SK, Lemon EL, et al. Establishment of the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. J Clin Psychiatry 2015;76(07):986-9.

30. Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA, Stowe ZN, Newport DJ. Prenatal Antipsychotic Exposure and Neuromotor Performance During Infancy. Arch Gen Psychiatry 2012;69(8).

31. Peng M, Gao K, Ding Y, Ou J, Calabrese JR, Wu R, et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. Psychopharmacology (Berl) 2013;228(4):577-84.

32. DeBattista C. Antidepresivi. U: Katzung G. Bertram (ur.) Temeljna i klinička farmakologija. 11.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

33. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Mehanizam djelovanja antidepresiva i zašto neki antipsihotici mogu biti antidepresivi. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M (ur.) Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

34. N.K. G, J.A. B, A.R. G, J.L. M, S. I, W.J. K. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. Arch Gen Psychiatry 2010;67(10):1012-24.

35. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, VonderPorten EH, Roerecke M, Rehm J, et al.

Selected Pregnancy and Delivery Outcomes After Exposure to Antidepressant Medication. JAMA Psychiatry 2013;70(4):436.

36. Cantarutti A, Merlino L, Giaquinto C, Corrao G. Use of antidepressant medication in pregnancy and adverse neonatal outcomes: A population-based investigation. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017;26(9):1100-8.

37. Hanley GE, Smolina K, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan SG. Postpartum Hemorrhage and Use of Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants in Pregnancy. Obstet Gynecol 2016;127(3):553-61.

38. BROMLEY RL, WIECK A, MAKAROVA D, TOWER C, WOOD A, CLAYTON-SMITH J. Fetal Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment During Pregnancy: Immediate and Longer Term Child Outcomes. Vol. 23, Fetal and Maternal Medicine Review 2012.

39. Bonnin A, Goeden N, Chen K, Wilson ML, King J, Shih JC, et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. Nature 2011;472(7343):347-50.

40. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: An updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. BMJ Open 2017;7(1):1-13.

41. Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 2007;79(4):301-8.

42. Jerome M. Goldman,? Ashley S. Murr and RLC, Endocrinology. The Rodent Estrous Cycle. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2007;80(2):113-25.

43. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Patorno E, Gopalakrishnan C, et al. Antidepressant Use Late in Pregnancy and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. JAMA 2015;313(21):2142.

44. C. G, I. M-S, S.M. M, W. W, S.J. G, U. B, et al. Prenatal antidepressant exposure associated with CYP2E1 DNA methylation change in neonates. Epigenetics 2015;10(5):361-72.

45. A. S, S.K. M, Z. H, A. M, J.M. S, R.L. J, et al. The effects of depression and use of

antidepressive medicines during pregnancy on the methylation status of the IGF2 imprinted control regions in the offspring. Clin Epigenetics 2011;3(2):2.

46. Non AL, Binder AM, Kubzansky LD, Michels KB. Genome-wide DNA methylation in neonates exposed to maternal depression, anxiety, or SSRI medication during pregnancy. Epigenetics 2014;9(7):964-72.

47. Viuff ACF, Pedersen LH, Kyng K, Staunstrup NH, Børglum A, Henriksen TB. Antidepressant medication during pregnancy and epigenetic changes in umbilical cord blood: a systematic review. Clin Epigenetics 2016;8(1).

48. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, et al. Neonatal Signs After Late In Utero Exposure to Serotonin Reuptake Inhibitors. JAMA 2005;293(19):2372.

49. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Eady A, Tomlinson G, Dennis C-L, et al. The Effect of Prenatal Antidepressant Exposure on Neonatal Adaptation. J Clin Psychiatry 2013;74(04):e309-20.

50. Prady SL, Hanlon I, Fraser LK, Mikocka-Walus A. A systematic review of maternal antidepressant use in pregnancy and short- and long-term offspring's outcomes. Arch Womens Ment Health 2018;21(2):127-40.

51. Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. Fetal Exposure to Antidepressants and Normal Milestone Development at 6 and 19 Months of Age. Pediatrics 2010;125(3):e600-8.

52. Grzeskowiak L, Morrison J, Henriksen T, Bech B, Obel C, Olsen J, et al. Prenatal antidepressant exposure and child behavioural outcomes at 7 years of age: a study within the Danish National Birth Cohort. BJOG An Int J Obstet Gynaecol 2016;123(12):1919-28.

53. Plant DT, Pariante CM, Sharp D, Pawlby S. Maternal depression during pregnancy and offspring depression in adulthood: Role of child maltreatment. Br J Psychiatry 2015;207(3):213-20.

54. Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptici. U: Katzung G. Bertram (ur.) Temeljna i klinička farmakologija. 11.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

55. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. Ther Adv Neurol Disord 2016;9(2):118-29.

56. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. Neurology 2017;88(8):728-33.

57. Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. Epilepsy Res 2011;97(1-2):73-82.

58. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. Seizure 2015;28:12-7.

59. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015;386(10006):1845-52.

60. Bech BH, Kjaersgaard MIS, Pedersen HS, Howards PP, Sorensen MJ, Olsen J, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. BMJ; 2014.

61. Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. Neurotherapeutics 2016;13(4):811-20.

62. Gedzelman E, Meador KJ. Antiepileptic drugs in women with epilepsy during pregnancy. Ther Adv Drug Saf 2012;3(2):71-87.

63. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. N Engl J Med 2010;362(23):2185-93.

64. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA 2013;309(16):1696.

65. Nadel AS, Green JK, Holmes LB, Frigoletto FD, Benacerraf BR. Absence of Need for Amniocentesis in Patients with Elevated Levels of Maternal Serum Alpha-Fetoprotein and Normal Ultrasonographic Examinations. N Engl J Med 1990;323(9):557-61.

66. Källén B, Borg N, Reis M. The Use of Central Nervous System Active Drugs During Pregnancy. Pharmaceuticals 2013;6(10):1221-86.

67. Bromley RL, Weston J, Marson AG. Maternal use of antiepileptic agents during

pregnancy and major congenital malformations in children. JAMA - J Am Med Assoc 2017;318(17):1700-1.

68. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol 2013;12(3):244-52.

69. Gotlib D, Ramaswamy R, Kurlander JE, DeRiggi A, Riba M. Valproic Acid in Women and Girls of Childbearing Age. Curr Psychiatry Rep 2017;19(9):58.

70. Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. Int J Bipolar Disord 2018;6(1):26.

71. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, et al. Pregnancy Outcome Following In Utero Exposure to Lithium: A Prospective, Comparative, Observational Study. Am J Psychiatry 2014;171(7):785-94.

72. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and Pregnancy--I, Report from the Register of Lithium Babies. BMJ 1973;2(5859):135-6.

73. Boyle B, Garne E, Loane M, Addor M-C, Arriola L, Cavero-Carbonell C, et al. The changing epidemiology of Ebstein's anomaly and its relationship with maternal mental health conditions: a European registry-based study. Cardiol Young 2017;27(4):677-85.

74. Haskey C, Galbally M. Mood stabilizers in pregnancy and child developmental outcomes: A systematic review. Aust New Zeal J Psychiatry 2017;51(11):1087-97.

75. Trevor AJ, Way WL. Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U: Katzung G. Bertram (ur.) Temeljna i klinička farmakologija. 11. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

76. Wang L-H, Lin H-C, Lin C-C, Chen Y-H, Lin H-C. Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women Receiving Zolpidem During Pregnancy. Clin Pharmacol Ther 2010;88(3):369-74.

77. Bergman JEH, Lutke LR, Gans ROB, Addor M-C, Barisic I, Cavero-Carbonell C, et al. Beta-Blocker Use in Pregnancy and Risk of Specific Congenital Anomalies: A European Case-Malformed Control Study. Drug Saf 2018;41(4):415-27.

78. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M, et al. Beta-

Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. Circ J 2016;80(10):2221-6.

79. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, Power JDB, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998;317(7162):839-43.

80. Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE, et al. The Risk of Congenital Malformations Associated With Exposure to β-Blockers Early in Pregnancy. Hypertension 2013;62(2):375-81.

81. Brandlistuen RE, Ystrom E, Hernandez-Diaz S, Skurtveit S, Selmer R, Handal M, et al. Association of prenatal exposure to benzodiazepines and child internalizing problems: A sibling-controlled cohort study. Sasayama D, editor. PLoS One 2017;12(7):e0181042.

14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1992. godine u Zagrebu gdje završavam svoje osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Godine 2011. upisujem FER. Ljeto te godine provodim u Africi volontirajući s djecom. Tako odlučujem sljedeće godine upisati medicinu. Sudjelovala sam na brojnim kongresima i edukacijama. Ljeto 2018. godine provodim na Sveučilištu Stanford.
Od osnovne škole učim i govorim engleski, njemački, francuski, španjolski i talijanksi jezik, a učim i arapski.