

Antipsihotici u trudnoći i dojenju

Antipsychotics in Pregnancy and Breastfeeding

MAJA ŽIVKOVIĆ^{1,2}, PAULA MARINOVIĆ², ALMA MIHALJEVIĆ-PELEŠ^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; ²Klinički bolnički centar Zagreb

SAŽETAK ____ Za vrijeme trudnoće i dojenja moguća je primjena antipsihotika uz prethodnu procjenu omjera koristi i štete za svaku pojedinu trudnicu i fetus, odnosno novorođenče. Čak više od polovice žena samoinicijativno prekine uzimanje psihofarmaka zbog straha od njihova učinka na fetus, čime se povećava rizik od relapsa psihičke bolesti i time nepovoljnog ishoda za trudnicu i fetus. Adekvatna klinička istraživanja antipsihotika na trudnicama i dojiljama gotovo su nepostojeća, a u skladu s time nisu izdane niti smjernice prema kojima bi se primjenjivala terapija antipsihoticima kod trudnica i dojilja. Poznato je kako svi antipsihotici prolaze kroz placentu. U slučajevima kada je to moguće, preporuka je izbjegavati liječenje antipsihoticima u prvom tromjesečju, za vrijeme organogeneze, uz nadzor psihičkog stanja trudnice. Ako je nužna terapija antipsihoticima i u prvom tromjesečju, primjenjuje se najniža efektivna doza lijeka. Dokazano je da su neliječena psihoza i bipolarni poremećaj neovisni čimbenici povišenog rizika od komplikacija u trudnoći, stoga je važno pažljivo odvagati korist i rizike liječenja antipsihoticima. Kod dojenja se pokazalo kako većina antipsihotika prolazi u mlijeko u manjoj mjeri, stoga je, ako žena doji, potrebno pažljivo praćenje novorođenčeta. Najvažnije je osigurati remisiju bolesti kod majke kako ne bi dovela do ugroze vlastitog života i života djeteta. Ako dojilja mora biti na kombinaciji više antipsihotika ili antipsihotika i nekoga drugog lijeka, preporučena je ablaktacija.

KLJUČNE RIJEČI: psihoza, trudnoća, antipsihotici, dojenje

SUMMARY ____ Antipsychotics use in pregnancy and breastfeeding is possible after carefully weighing down the pros and cons for each pregnant woman and her fetus or newborn, respectively. More than half of women discontinue antipsychotics use on their own, out of fear of their impact on the fetus, which leads to a greater risk for relapse of their mental illness and with that a higher possibility of a negative outcome for the pregnancy. Adequate clinical studies are almost non-existent and consequentially there are no official guidelines for prescribing antipsychotics in pregnancy and breastfeeding. It is known that all antipsychotics pass through the placenta. If it is at all possible, it is advisable to discontinue antipsychotic treatment in the first trimester during organogenesis, while closely monitoring the patient. The lowest effective dose is used if antipsychotics are necessary during the first trimester. Untreated psychosis and bipolar disorder are independent risk factors in pregnancy, thus caution while weighing down the costs and benefits of antipsychotic treatment is necessary. Most antipsychotics in breastfeeding mothers are found in the milk which is why it is important to closely monitor a breastfed newborn. Remission in the mother is the priority to prevent endangering the life of her newborn or herself. If it is required for a breastfeeding woman to take more than one antipsychotic or any other medication in combination with an antipsychotic, ab lactation is recommended.

KEY WORDS: psychosis, pregnancy, antipsychotics, breastfeeding



Antipsihotici u trudnoći

Antipsihotici su lijekovi vrlo široke primjene i koriste se, osim u liječenju psihotičnih poremećaja, u terapiji bipolarnog poremećaja, depresije te nekih anksioznih poremećaja. Svi prethodno navedeni poremećaji učestali su upravo kod žena generativne dobi (1). Prema podacima SZO-a (Svjetska zdravstvena organizacija), 25,3 % trudnica pati od neke psihičke bolesti (2), a čak 86 % njih nisu medikamentozno liječene zbog straha od potencijalnoga teratogenog učinka (3). Kod otprilike 50 % trudnica radi se o relapsu ili pogoršanju postojeće psihičke bolesti, a koji je često puta posljedica samoinicijativnog prekida uzimanja psihofarmaka od strane trudnice zbog straha od negativnog učinka lijekova na plod (4). Učestalost primjene antipsihotika u trudnoći značajno se povećala, a tome u prilog govore podaci iz SAD-a gdje se propisivanje u 2000-ima gotovo udvostručilo u odnosu na prethodno razdoblje

(5). Brojni su čimbenici doprinijeli tome, a jedan od ključnih je razvoj atipičnih antipsihotika čiji je receptorski profil djelovanja znatno povoljniji i pošteniji na samu plodnost. Neliječena psihička bolest može imati izrazito štetne posljedice, kako za majku tako i za dijete, počevši od psiholoških posljedica i otežanog formiranja zdravoga emocionalnog odnosa između majke i djeteta, do posljedica nastalih zbog pogoršanja psihičke bolesti majke. To potencijalno može dovesti do zanemarivanja vlastitog zdravlja, neadekvatne prenatalne i postnatalne skrbi, samoozljeđivanja ili suicidalnog ponašanja, kao i gubitka kontakta s realitetom, što sve u konačnici rezultira i zanemarivanjem djeteta, a u nekim ekstremnim slučajevima čak i čedomorstvom.

Istraživanja su pokazala da fetusi majki oboljelih od psihičkih bolesti, a koje nisu liječene tijekom trudnoće, mogu imati smanjene kognitivne funkcije te općenito sporiji razvoj

mozga (2). Nadalje, velika prospektivna istraživanja kojima bi se pokazao učinak svakoga pojedinog antipsihotika na trudnicu i fetus, odnosno kasnije na dojlju i novorođenče, ne provode se zbog etičkih razloga, što ima za posljedicu nedovoljan broj podataka koji bi precizno govorili o štetnosti antipsihotika. Najveći broj postojećih istraživanja proveden je na životinjskim modelima, a rezultati novijih istraživanja pokazuju štetnost prenatalne izloženosti antipsihoticima u obliku strukturnih deficita na središnjemu živčanom sustavu s posljedičnim deficitima u kognitivnim procesima (1). Ukratko, pretklinička istraživanja pokazuju negativne učinke prenatalne ekspozicije antipsihoticima, dok su klinički podaci oskudni i većinom dobiveni iz prikaza slučajeva koji većinom demonstriraju korist od liječenja antipsihoticima u trudnoći, uz potreban poseban oprez i praćenje trudnice, a postojeće *case-control* i *cohort* studije ograničene su koristi zbog male veličine uzorka i nemogućnosti usporedbe između studija uslijed različite metodologije (1).

Farmakokinetika u trudnoći

Pri primjeni lijekova u trudnoći važno je pažljivo titrirati minimalnu dozu lijeka uz posebno obraćanje pozornosti na promijenjenu fiziologiju trudnice. Nema dostupnih smjernica o potrebi prilagodbe doze u trudnoći prema izmijenjenoj kinetici lijeka, ali svedeno je potrebno pažljivo praćenje statusa trudnice te održavanje minimalne efikasne doze antipsihotika. U trudnoći se povećava volumen plazme, raste tjelesna masnoća uslijed koje dolazi do povećanja volumena distribucije lijeka, odgođeno je gastričko pražnjenje, smanjeni su gastrointestinalni motilitet, kapacitet vezanja lijeka i razina plazmatskih proteina (albumina) (6). Povećava se i protok krvi kroz bubrege, time i klirens lijeka, a ubrzan je i jetreni metabolizam. Promjene jetrenog metabolizma tijekom trudnoće mogu doprinijeti smanjenju serumskih koncentracija antipsihotika, primjerice, risperidona i aripiprazola koji se metaboliziraju putem CYP2D6, a moguće i kvetiapina koji se metabolizira

putem CYP3A4. Suprotno, te promjene mogu dovesti do povećanja serumskih koncentracija olanzapina i klopazina koji se poglavito metaboliziraju preko CYP1A2 (7). Te su promjene najizraženije u trećem tromjesečju trudnoće.

Svi antipsihotici prolaze placentalnu barijeru i to olanzapin 72 %, haloperidol 66 %, risperidon 49 %, kvetiapin 24 % (8). Za razliku od majčine, fetalna cirkulacija ima manje proteina, a time i više nevezanog lijeka u plazmi, što potencira ulazak lijeka u fetalni mozak, rezultirajući time da je u konačnici koncentracija lijeka veća nego u organizmu trudnice. Uz to, fetalni jetreni enzimi većim su dijelom neaktivni, čime se povećava mogućnost za toksične učinke lijeka. Fetalna krvno-moždana barijera nije cjelovita, živčani sustav je nezreo i time osjetljiviji na učinke lijeka (6, 9).

Označavanje lijekova u trudnoći i dojenju

Za odabir lijeka u trudnoći od 1979. do 2015. u primjeni je bila klasifikacija američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) prema kojoj su lijekovi svrstavani u 5 kategorija označenih slovima A, B, C, D i X. Kategorije su određene prema podacima dobivenim znanstvenim istraživanjima uz procjenu omjera rizika primjene lijeka i koristi za trudnicu. Kategorizacija nije obuhvaćala podatke o riziku utjecaja lijeka na novorođenče prolaskom u mlijeko. Značenje pojedinih kategorija prikazano je u tablici 1.

Opisani sustav kategorizacije lijekova napušten je primarno zbog zamjerki koje su se odnosile na zanemarivanje podataka o dojenju, a jednako tako nije bio dovoljno jasan za interpretaciju pacijentima te je ostavljao dosta prostora za netočne zaključke.

Novi sustav označavanja lijekova uveden je 2015., tzv. Pravilo o označavanju lijekova u trudnoći i dojenju (engl. *Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule*, PLLR). Umjesto kategoričke podjele lijekova informacije su navedene u deskriptivnom obliku i podijeljene u odlomke: Trudnoća, Dojenje, Muško i žensko reproduktivno zdravlje. Odlomak „Trudnoća“ sadrži potencijalne rizike za majku i fetus iz

TABLICA 1. Kategorizacija lijekova američke Uprave za hranu i lijekove (FDA) prema riziku u trudnoći

Kategorija A	Lijekovi za koje su znanstvena istraživanja utvrdila kako ne postoji rizik za fetus u prvom tromjesečju trudnoće, a ne postoje dokazi štetnog utjecaja lijeka ni u drugom i trećem tromjesečju.
Kategorija B	Lijekovi za koje istraživanja na životinjskim modelima nisu pokazala rizike za fetus, a nema dovoljno znanstvenih istraživanja na trudnicama.
Kategorija C	Lijekovi za koje su istraživanja na životinjskim modelima pokazala štetne učinke na fetus, ali ne postoje adekvatne studije na ljudima. Ipak, potencijalna korist uzimanja lijeka za trudnicu veća je od potencijalnog rizika za fetus.
Kategorija D	Lijekovi za koje postoje sigurni znanstveni dokazi o štetnom učinku lijeka na fetus dobiveni istraživanjima na trudnicama ili kliničkom primjenom, ali dobiti od primjene lijeka može prevagnuti nad potencijalnim rizikom za fetus.
Kategorija X	Lijekovi za koje su studije na životinjskim modelima, kao i studije na ljudima dokazale pojavu fatalnih anomalija i/ili postoje dokazi o rizicima za fetus dobiveni kliničkim iskustvom i primjena ovih lijekova je kontraindicirana za primjenu u trudnica ili žena koje planiraju trudnoću.

registra podataka te informacije o potrebi prilagodbe doze lijeka u trudnoći. U odlomku „Dojenje“ nalaze se podaci o riziku djelovanja lijeka na dojenče kroz izlučivanje u mlijeko, a u odlomku „Muško i žensko reproduktivno zdravlje“ navedene su napomene ako se tijekom uzimanja lijeka treba koristiti kontracepcija te eventualni utjecaj lijeka na plodnost i mogući spontani pobačaj. Takvo označavanje lijekova omogućuje lakši pristup informacijama, kako za liječnika tako i za pacijente.

Teratogenost

Teratogeni predstavljaju različite čimbenike koji mogu utjecati na intrauterini rast i razvoj fetusa, anatomskih struktura, kao i postnatalni razvoj. U ovu definiciju ulaze okolišni čimbenici, zdravstveno stanje majke, infekcije, kao i neki genetski čimbenici. Ipak, kada se govori o teratogenima primarno se misli na lijekove i njihov utjecaj na fetus. Da bi lijek dobio oznaku teratogenosti, morao bi izazvati veći broj malformacija u fetusa nego što je prosječno očekivano u općoj populaciji (10). Najčešće su malformacije srca, bubrega, tvrdog nepca, uha i središnjega živčanog sustava. Ne postoje jasni dokazi o teratogenosti ni za jedan antipsihotik, no ipak se nastoji izbjeći korištenje bilo kakvih lijekova u prvom tromjesečju trudnoće. Najizraženiji teratogeni potencijal je u razdoblju od 2. do 9. tjedna nakon začeća, u vrijeme kada se odvija organogeneza fetusa.

Antipsihotici prve generacije u trudnoći

Rizik primjene antipsihotika prve generacije u trudnoći se, prema podacima iz literature, uglavnom smatra niskim. Ipak, fokus najvećeg broja istraživanja bio je na trudnicama s dijagnozom *hyperemesis gravidarum*. To je stanje koje se može liječiti niskim dozama antipsihotika prve generacije zbog njihova antiemetičkog učinka, dok su istraživanja rizika primjene antipsihotika prve generacije kod trudnica sa psihijatrijskom indikacijom oskudna (11).

Prva generacija antipsihotika (haloperidol, klorpromazin, flufenazin, tioridazin) ima dokazanu učinkovitost, ali uzrokuju ekstrapiramidne nuspojave, hiperprolaktinemiju, uz štetni učinak na plodnost.

Postojeća istraživanja nisu dokazala veći rizik od perinatalne smrtnosti, kao ni povećan rizik nastanka velikih malformacija fetusa (12). Prospektivna opservacijska studija pokazala je da je incidencija malformacija kod fetusa čije su majke u trudnoći uzimale haloperidol ili penfluridol usporediva s onom kod fetusa čije majke nisu bile na terapiji antipsihoticima (13). Značajne varijacije u porođajnoj težini također nisu dokazane, no postoje manje prospektivne opservacijske studije koje su pokazale manju porođajnu težinu za prosječno 220 grama kod novorođenčadi majki koje su u trudnoći uzimale antipsihotike prve generacije (14). Moguća je povezanost preuranjenog porođaja s uzimanjem

antipsihotika prve generacije, no ipak su potrebna daljnja istraživanja kako bi se isto dodatno razjasnilo.

Povišen rizik neonatalnih poremećaja zabilježen je pri uzimanju antipsihotika prve generacije u drugom i trećem tromjesečju trudnoće, ali nisu zabilježena odstupanja u kogniciji, ponašanju ili emocionalnom razvoju u odnosu na novorođenčad majki koje nisu uzimale antipsihotike prve generacije (15).

Antipsihotici prve generacije i dalje imaju važnu ulogu u liječenju akutne psihoze, manije ili agitiranog i agresivnog ponašanja trudnica. Kliničke smjernice preporučuju primjenu haloperidola kod agitacije trudnica, prije primjene benzodiazepina ili monoterapije risperidona (4).

Antipsihotici druge generacije u trudnoći

Kad su u pitanju antipsihotici druge generacije, pojedine su studije pronašle vezu između uzimanja antipsihotika druge generacije u prvom tromjesečju i kongenitalnih malformacija (12). U prospektivnoj opservacijskoj studiji uspoređivana je skupina žena na terapiji antipsihoticima druge generacije sa ženama koje uzimaju dokazano neteratogene lijekove i pokazalo se kako je broj kongenitalnih malformacija značajno veći u novorođenčadi žena koje su uzimale antipsihotike druge generacije, i to je pretežito bila riječ o kardiovaskularnim defektima (12). Rizik perinatalne smrtnosti, kao i spontanih pobačaja, u dosadašnjim se studijama nije pokazao većim od onog u općoj populaciji. Rezultati istraživanja vezanih uz porođajnu težinu su oprečni. Naime, dio studija pokazao je kako nema značajnog utjecaja druge generacije antipsihotika na porođajnu težinu (12, 16), dok je dio pokazao povećanu porođajnu težinu u novorođenčadi majki koje su bile na terapiji antipsihoticima druge generacije (17). Neonatalni poremećaji nešto su češći kod novorođenčadi žena koje su u drugom i trećem tromjesečju uzimale antipsihotike druge generacije (12). Za sada nema podataka o utjecaju izloženosti antipsihoticima na kognitivne, bihevioralne i emocionalne poteškoće.

Prospektivne opservacijske studije pokazale su kako je incidencija kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi trudnica koje su tijekom trudnoće uzimale aripiprazol slična kao i incidencija kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi trudnica koje nisu uzimale aripiprazol (18). U animalnim studijama aripiprazol je pokazao teratogeni potencijal, ali samo u dozama koje su značajno više od maksimalne terapijske doze koja se koristi u liječenju ljudi (4).

Klozapin je najstariji lijek iz skupine antipsihotika druge generacije i u animalnim studijama nije pokazao teratogeni potencijal (4), no retrospektivna istraživanja pokazala su pojavu kongenitalnih malformacija u 4 % novorođenčadi koja su bila izložena klozapinu *in utero* (10). Postoji rizik od pojave gestacijskog dijabetesa, konvulzija novorođenčeta i

agranulocitoze fetusa i novorođenčeta, zbog čega je u prvih 6 mjeseci života potrebno praćenje leukocita.

Olanzapin je najviše istraživani od svih antipsihotika druge generacije za primjenu u trudnoći. Incidencija kongenitalnih malformacija, kao i mrtvorodenih ista je kao i u općoj populaciji (19). Neke su studije potvrdile povezanost povećanog rizika od gestacijskog dijabetesa i povećane porođajne mase novorođenčadi (4).

Kvetiapin se pokazao da u manjem postotku, oko 5 %, uzrokuje kongenitalne malformacije i postnatalne komplikacije (10), što je nešto veći postotak nego u općoj populaciji. Međutim, i dalje nedostaju opsežnija istraživanja. U istraživanjima na animalnim modelima pokazao se sigurnim po pitanju kongenitalnih malformacija (4).

Risperidon se do sada pokazao sigurnim u animalnim studijama, no retrospektivnim istraživanjima utvrđen je povećan rizik od nastanka kongenitalnih malformacija (20), primarno srčanih (4). Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdili točni rizici.

Dojenje i terapija antipsihoticima

Preporuke vezane uz liječenje antipsihoticima i dojenje prilično su limitirane manjkom većih prospektivnih istraživanja. Općenito, prema kliničkim iskustvima i postojećim istraživanjima nisu zabilježeni slučajevi u kojima je došlo do klinički značajne izloženosti dojenčeta antipsihoticima kroz majčino mlijeko (21). Ipak, s obzirom na manjak podataka, preporučuje se korištenje antipsihotika za vrijeme dojenja samo ako je ono krajnje nužno, odnosno ako postoji mogućnost takve psihičke dekompenzacije majke kojom bi mogla predstavljati rizik za sebe i za dijete. U takvim slučajevima može se preporučiti i ablaktacija.

Prva generacija antipsihotika

Manje kliničke studije govore u prilog sigurnosti haloperidola i klorpromazina u dojenju.

Klorpromazin se pokazao potencijalno sigurnim u dojenju u nekoliko manjih opservacijskih studija koje su proučavale njegovo izlučivanje u mlijeko, kao i utjecaj na dojenče. Pokazalo se kako se klorpromazin u manjoj količini izlučuje u mlijeko. Njegova koncentracija u mlijeku ne korelira sa serumskom koncentracijom lijeka majke, značajno je manja te kod nekih žena čak i nemjerljiva (22). Kod neke dojenčadi pokazalo se kako uzrokuje izraženiju pospanost (23), no dugotrajne posljedice izloženosti klorpromazinu kroz mlijeko nisu dokazane. Važno je napomenuti kako su sva istraživanja koja odobravaju terapiju klorpromazinom i dojenje učinjena na ženama na monoterapiji, dok su ipak kombinacije nekoliko antipsihotika, primjerice, haloperidola i klorpromazina pokazale negativan učinak na razvoj dojenčeta (22).

Haloperidol je, prema dosadašnjim opservacijskim

studijama, lijek izbora za žene koje započinju liječenje antipsihoticima dok doje. Pokazalo se kako većina dojenčadi koja su bila izložena haloperidolu kroz mlijeko nije imala nikakve nuspojave (23). Koncentracija haloperidola u mlijeku je niska (24). Ipak, prijavljeni su izolirani slučajevi dojenčadi koja je razvila ekstrapiramidne nuspojave. Stoga svakako je potreban oprez ako se haloperidol daje ženi koja doji, a u slučaju liječenja kombinacijom haloperidola i drugog antipsihotika preporučuje se ablaktacija jer su dokazane negativne posljedice na rast i razvoj dojenčeta (22).

Ostali antipsihotici prve generacije nisu dovoljno proučavani, stoga ne postoje konkretne preporuke za ili protiv njihova korištenja u dojenju.

Druga generacija antipsihotika

Najviše proučavani antipsihotici druge generacije u vezi s dojenjem su olanzapin, kvetiapin i risperidon. Studije pokazuju kako je moguće njihovo korištenje za vrijeme dojenja, ali uz oprez (25).

Aripiprazol još uvijek nije dovoljno proučen jer nema pouzdanih studija koje bi govorile u prilog ili protiv korištenja aripiprazola za vrijeme dojenja. Međutim, postoji niz kliničkih prikaza slučajeva dojenčadi čije su majke uzimale aripiprazol dok su dojile. Pojedini slučajevi navode kako aripiprazol nije nađen u mlijeku, dok je kod drugih nađena niska koncentracija aripiprazola (26). Do sada nema prijavljenih nuspojava u dojenčadi (21).

Klozapin je antipsihotik uz koji se preporučuje ablaktacija jer je utvrđeno kako se nalazi u mlijeku u visokim koncentracijama (24). U manjim opservacijskim studijama koje su do sada provedene te kliničkim prikazima slučajeva pronađeno je kako dojenčad majki na klozapinu ima nuspojave kakve se mogu očekivati u odraslih pacijenata koji uzimaju klozapin kao što je agranulocitoza, epileptički napadaji, kardiovaskularne tegobe itd. (24).

Olanzapin je najviše istraživani antipsihotik druge generacije u dojenju. Studije su pokazale nisku koncentraciju olanzapina u mlijeku majki na terapiji olanzapinom te nemjerljivu koncentraciju lijeka u serumu dojenčadi dojenih takvim mlijekom (19). U dosadašnjim studijama nisu zabilježene ozbiljnije nuspojave kod dojenčadi, dok su se somnolencija, iritabilnost, tremor ili nesanicna javljale u malom postotku (19). Olanzapin se smatra lijekom kompatibilnim za uzimanje kod dojilja.

Kvetiapin se pokazao sigurnim u dosadašnjim studijama ako se koristi kao monoterapija (27). Mjerenjem koncentracija kvetiapina u mlijeku pokazalo se kako su one vrlo niske, a u serumu dojenčadi čine, prema dosadašnjim studijama, 4 – 10 % koncentracije lijeka u majčinom serumu (28).

Risperidon se prema dosadašnjim studijama smatra sigurnim za primjenu u dojenju (29). Koncentracije

risperidona i aktivnog metabolita paliperidona mjerene u serumu dojenčadi i majki koje su uzimale risperidon bile su nemjerljive, dok su u mlijeku dokazane u manjim količinama (30). Nisu zabilježene akutne nuspojave u dojenčadi (30).

Zaključak

Liječenje antipsihoticima moguće je u trudnoći i dojenju, ali uz pojačan nadzor. Više od polovice žena ukinut će terapiju, često na svoju ruku, prije trudnoće ili u ranoj trudnoći, što ih dovodi u rizik od pogoršanja psihičkog stanja, katkad takvog da predstavlja ugrozu za sebe i dijete. Ako je moguće, potrebno je izbjegavati lijekove u prvom tromjesečju s obzirom na činjenicu da je najveći teratogeni potencijal od 2. do 9. tjedna nakon začeća. Ako trudnica otprije uzima antipsihotike, preporučuje se nastaviti s istim lijekom i to u najnižoj mogućoj dozi, a za one koje ranije nisu liječene antipsihoticima preporučeno je započeti liječenje

prvom generacijom antipsihotika. Preporučuje se pojačano praćenje novorođenčeta nakon rođenja. Dosadašnja istraživanja ne pružaju dovoljno dokaza o sigurnosti korištenja antipsihotika u trudnoći, no isto tako poznato je da su neliječena psihoza i bipolarni poremećaj čimbenici povišenog rizika od komplikacija u trudnoći. S obzirom na sve navedeno, potrebno je odvagnuti rizike i korist uzimanja antipsihotika u trudnoći za svaku pacijenticu osobno te pojačano pratiti njezino psihičko stanje i razvoj fetusa.

Za istovremeno dojenje i uzimanje antipsihotika također nema dovoljno znanstvenih istraživanja koja bi ponudila dokaze o sigurnosti istih, no većina antipsihotika prolazi u mlijeko zbog čega je svakako potreban oprez. Najvažnije je osigurati remisiju bolesti kod majke kako ne bi dovela do ugroze vlastitog života i života djeteta. Ako dojilja mora biti na kombinaciji više antipsihotika ili antipsihotika i nekog drugog lijeka, preporučena je ablaktacija.

LITERATURA

1. Straub L, Hernández-Díaz S, Bateman BT i sur. Association of Antipsychotic Drug Exposure in Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders: A National Birth Cohort Study. *JAMA Intern Med.* 2022 May 1;182(5):522-533. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0375.
2. Edinoff AN, Sathivadivel N, McNeil SE i sur. Antipsychotic Use in Pregnancy: Patient Mental Health Challenges, Teratogenicity, Pregnancy Complications, and Postnatal Risks. *Neurol Int.* 2022 Jan 3;14(1):62-74. doi: 10.3390/neurolint14010005.
3. Vitale SG, Laganà AS, Muscatello MR i sur. Psychopharmacotherapy in Pregnancy and Breastfeeding. *Obstet Gynecol Surv.* 2016 Dec;71(12):721-733. doi: 10.1097/OGX.0000000000000369.
4. Skočić Hanžek M, Bagarić T. Primjena antipsihotika u trudnoći. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M, Živković M (ur.). *Antipsihotici u kliničkoj praksi.* Zagreb: Medicinska naklada, 2021.
5. Park Y, Huybrechts KF, Cohen JM i sur. Antipsychotic Medication Use Among Publicly Insured Pregnant Women in the United States. *Psychiatr Serv.* 2017 Nov 1;68(11):1112-1119. doi: 10.1176/appi.ps.201600408.
6. Bajs Janović M, Janović Š, Skočić Hanžek M, Štimac Z, Mihaljević-Peleš A. Antidepresivi i antipsihotici u trudnoći. *Medicus.* 2017;26(2):229-237. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/189149>. Datum pristupa: 23. 6. 2023.
7. Robakis T, Williams KE. Atypical antipsychotics during pregnancy: make decisions based on available evidence, individualized risk/benefit analysis. *Curr Psychiatr.* 2013;12(7):12- 20. Dostupno na: <https://link.gale.com/apps/doc/A337817458/AONE?u=anon-c-b9e75ee&sid=googleScholar&xid=4251163b>. Datum pristupa: 23. 6. 2023.
8. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 12. izd. Wiley-Blackwell, 2015.
9. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry.* 2008 Apr;69(4):652-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0419.
10. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract.* 2009 May;15(3):183-92. doi: 10.1097/O1.pra.00000351878.45260.94.
11. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Jun;28(3):279-88. doi: 10.1097/JCP.0b013e318172b8d5.
12. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F i sur. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Aug;33(4):453-62. doi: 10.1097/JCP.0b013e318295fe12.
13. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S i sur. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005 Mar;66(3):317-22. doi: 10.4088/jcp.v66n0307.
14. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry.* 2008 May;192(5):333-7. doi: 10.1192/bjp.bp.107.041541. Erratum in: *Br J Psychiatry.* 2008 Jun;192(6):477.
15. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety.* 2010 Jul;27(7):675-86. doi: 10.1002/da.20706.

16. Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open*. 2013 Jul 13;3(7):e003062. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003062.
17. Babu GN, Desai G, Tippteswamy H, Chandra PS. Birth weight and use of olanzapine in pregnancy: a prospective comparative study. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Jun;30(3):331-2. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8734.
18. Bellet F, Beyens MN, Bernard N i sur. Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Apr;24(4):368-80. doi: 10.1002/pds.3749.
19. Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013 Aug 1;14:38. doi: 10.1186/2050-6511-14-38.
20. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf*. 2007;30(3):247-64. doi: 10.2165/00002018-200730030-00006.
21. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH i sur; Danish Psychiatric Society; Danish Society of Obstetrics and Gynecology; Danish Paediatric Society; Danish Society of Clinical Pharmacology. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2015;(445):1-28. doi: 10.1111/acps.12479.
22. Uguz F. A New Safety Scoring System for the Use of Psychotropic Drugs During Lactation. *Am J Ther*. 2021 Jan-Feb 01;28(1):e118-e126. doi: 10.1097/MJT.0000000000000909.
23. Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 Mar-Apr;10(3):308-17.
24. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R i sur; endorsed by the British Association for Psychopharmacology. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol*. 2017 May;31(5):519-552. doi: 10.1177/0269881117699361.
25. Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Jun;36(3):244-52. doi: 10.1097/JCP.0000000000000491.
26. Lutz UC, Hiemke C, Wiatr G, Farger G, Arand J, Wildgruber D. Aripiprazole in pregnancy and lactation: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Apr;30(2):204-5. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181d27c7d.
27. Kronenfeld N, Berlin M, Shaniv D, Berkovitch M. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. *Birth Defects Res*. 2017 Jul 17;109(12):957-997. doi: 10.1002/bdr2.1077.
28. Rampono J, Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Quetiapine and breast feeding. *Ann Pharmacother*. 2007 Apr;41(4):711-4. doi: 10.1345/aph.1H555.
29. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A i sur. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Oct;26(10):1562-78. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.08.008.
30. Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH i sur. Transfer of risperidone and 9-hydroxyrisperidone into human milk. *Ann Pharmacother*. 2004 Feb;38(2):273-6. doi: 10.1345/aph.1D326.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

dr. sc. Maja Živković, dr. med.
Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu,
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: maja.zivkovic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

2. svibnja 2023./May 2, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

23. lipnja 2023./June 23, 2023

