

# PSIHOTROPNA ZDRAVILA IN NOSEČNOST

**Rok Tavčar**

## UVOD

Ginekolog, psihiater, družinski zdravnik pa tudi vsak drug zdravnik se pogosto srečajo s problemom predpisovanja psihotropnih zdravil ženskam v rodni dobi oziroma med nosečnostjo. Če že ne zdravi nosečnice, pa ga bolnice z duševnimi motnjami, ki želijo zanositi, večkrat povprašajo, ali predpisana zdravila ne bodo škodovala otroku. Vprašanje je videti enostavno, vendar jasnega in za vse bolnice veljavnega odgovora pogosto ni moč dati.

Vprašanje je še bolj aktualno zaradi znanega dejstva, da je najhujše posledice prepozno ugotovljene škodljivosti zdravila med nosečnostjo povzročilo ravno psihotropno zdravilo talidomid. Zdravilo je bilo v šestdesetih letih »v modi« za zdravljenje nespecifičnih simptomov anksioznosti, bruhanja in nespečnosti med nosečnostjo. Preden so odkrili, da povzroča hude malformacije ploda, predvsem motnjo razvoja periferne živčevja (1,2) in posledično celih udov (3,4), se je po vsem svetu rodilo okoli 8000 prizadetih otrok. Od katastrofe s talidomidom je minilo že blizu trideset let, vendar še vedno ostaja kot opomin na možnost hudih posledic nekritične uporabe zdravil med nosečnostjo (5,6). Zgodba o talidomidu pa še zdaleč ni končana, saj prav v zadnjem času doživlja pravo renesanso (7) predvsem zaradi spodbujanja imunskega sistema pri bolnikih z aidsom (8), uporablja pa se tudi pri zapletih gobavosti ter kaheksiji pri rakavih boleznih (9).

## ŠKODLJIVO DELOVANJE ZDRAVIL MED NOSEČNOSTJO

Vsa psihotropna zdravila zelo dobro prehajajo skozi placento. Zdravila lahko povzročijo škodo za plod na tri načine (10,11):

1. Teratogenost (povzročanje morfoloških okvar ploda, moten razvoj nekaterih organov ali delov telesa). Mehanizem teratogenosti za večino zdravil ni znan, morda gre za neposreden vpliv na dednino preko vezave na DNA (12). Teratogenost je največja med obdobjem organogeneze, torej v prvem trimesečju nosečnosti (predvsem od 17. do 60. dne).
2. Perinatalni sindromi (»neonatalna toksičnost«). Če je nosečnica uživala zdravila določen čas (navadno nekaj dni ali tednov) pred porodom, se pri novorojencu lahko pokažejo znaki zastrupitve (ohlapnost, težave pri sesanju) ali odtegnitveni sindrom. Te posledice so navadno časovno omejene na krajše obdobje po porodu in kasneje ne vplivajo na razvoj otroka.
3. Pozne vedenjske posledice (»vedenjska toksičnost«) postanejo očitne šele v višji starosti otroka (nekaj let) in se kažejo kot nemir, motnje koncentracije in težave pri učenju. Tudi tu mehanizem ni znan, verjetno gre za nespecifične minimalne okvare možganov, nastale v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ki jih ob rojstvu ni bilo moč ugotoviti.

## VARNOST ZDRAVLJENJA MED NOSEČNOSTJO

Varnost oziroma nevarnost jemanja posameznih zdravil med nosečnostjo ni točno znana, saj iz etičnih razlogov pri ljudeh niso možne prospektivne s placebom kontrolirane raziskave. Pri oceni varnosti zdravljenja med nosečnostjo se zato lahko opiramo le na nekontrolirane retrospektivne raziskave, objavljene klinične izkušnje, poskuse na živalih ter ugotovitve *in vitro* laboratorijskih poskusov. Zlasti ugotovitev iz slednjih dveh virov pogosto ni moč prenesti na človeka.

Ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) je zdravila razdelila v naslednjih pet kategorij glede na podatke o teratogenosti:

A - Kontrolirane raziskave pri ženskah niso pokazale tveganja v prvem trimesečju nosečnosti.

B - Testi pri živalih niso pokazali tveganja, vendar niso bile opravljene raziskave na ljudeh. Ali: raziskave na živalih, vendar ne tudi pri ljudeh, so pokazale tveganje.

C - Testi pri živalih so pokazali teratogenost ali embriocidnost, vendar niso bile opravljene kontrolirane raziskave na ljudeh. Ali: Raziskave na živalih ali ljudeh sploh niso bile narejene.

D - Obstajajo jasni dokazi o tveganju za plod, vendar je lahko uporaba opravičljiva v določenih primerih (pri življenjsko nevarnih stanjih).

X – Anomalije ploda so bile dokazane pri živalih in/ali ljudeh, pri čemer tveganje prevlada nad vsako možno koristjo.

V splošni populaciji je pričakovana pojavnost večjih anomalij 2-3 % ob rojstvu in 5 % pri 4-5 letih starosti (ker šele tedaj postanejo nekatere motnje razpoznavne). Od vseh prirojenih anomalij jih je 20-25 % nastalo zaradi genetskih vzrokov, 65-70 % zaradi neznanih vzrokov in le 1-3 % zaradi različnih kemičnih snovi, vključno z zdravili (13).

## **SPLOŠNA NAČELA ZDRAVLJENJA MED NOSEČNOSTJO**

Na splošno priporočajo zlasti naslednje ukrepe (13):

- Pri bolnicah, ki želijo zanositi, je potrebno proučiti možnost postopne ukinitve zdravila še pred nosečnostjo, če seveda to stanje bolnice dopušča. Ena od možnosti je tudi zamenjava zdravila z bolj »varnim«. Pri odločitvi se opiramo na znane podatke o škodljivosti posameznega zdravila ter na prejšnji potek bolezni, še posebej če že imamo izkušnje z ukinitvijo tega zdravila.

- Pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja s preparatom, ki ima znano teratogeno delovanje, je potrebno izključiti obstoječo nosečnost ter oceniti možnost (verjetnost) zanositve in morebitne škode v takem primeru. Morda je ob visoki verjetnosti nenačrtovane zanositve bolje predpisati zdravilo brez (znane) teratogenosti.

- Če ni nujno, se je najbolje izogibati uporabi vseh zdravil v prvem trimesečju nosečnosti. Ker je potrebno upoštevati možnost poslabšanja ali ponovitve bolezni, je nujno individualno svetovanje in načrtovanje ustreznih ukrepov.

- Vedno predpišemo najmanjši še učinkoviti odmerek za čim krajše obdobje ter redno ocenjujemo učinkovitost zdravljenja (po možnosti s standardiziranimi instrumenti oziroma lestvicami).

- V večini primerov lahko bolnica ob nenačrtovani zanositvi nadaljuje z zdravljenjem, ki je bilo prej učinkovito. Prav tako je bolje nadaljevati s preprečevalnim antipsihotičnim zdravljenjem z nizkim odmerkom tudi med nosečnostjo, kot pa tvegati možnost ponovitve ali hudega poslabšanja bolezni, saj bodo tedaj potrebni mnogo višji odmerki antipsihotikov. Poleg tega pa je dokazano, da tudi sama duševna motnja povzroča škodljive posledice za plod (predvsem zaradi stresa).

- Izogibamo se predpisovanju več zdravil hkrati, saj je dokazano njihovo sinergistično teratogeno delovanje.

- Predpisujemo zdravila, ki ne povzročajo padca krvnega tlaka in nimajo antiholinergičnih učinkov (zaradi upočasnjene gibljivosti črevesja med nosečnostjo).

- Zaradi fizioloških sprememb med nosečnostjo je potrebno pri nekaterih zdravilih prilagoditi (zmanjšati ali celo povečati) odmerke.

- Za preprečitev odtegnitvenih simptomov je (po možnosti) potrebno postopno ukiniti psihotropna zdravila tri do štiri tedne pred predvidenim porodom. Ker to večkrat ni možno, je potrebno skrbno nadzorovati novorojenca in ustrezno zdraviti morebitne odtegnitvene simptome.

## **IZKUŠNJE S POSAMEZNIMI ZDRAVILI V NOSEČNOSTI**

### ***Antipsihotiki***

Opisali so večjo pogostnost mrtvorojenosti pri potomcih mater s shizofrenijo (14), vendar niso našli povezave iz izpostavljenostjo antipsihotikom. Podobno so v drugi raziskavi (15) ugotovili primerljivo pogostnost okvare ploda (malformacije in mrtvorojenost) pri materah s psihičnimi motnjami, ki so prejemale antipsihotike in pri tistih, ki jih niso prejemale. Pogostnost okvar v obeh skupinah pa je bila dvakrat večja kot v primerljivi zdravi populaciji.

Ker je največ izkušenj s klorpromazinom in trifluoperazinom, jih večina avtorjev priporoča kot zdravilo prve izbire. Drugi avtorji pa menijo, da naj bi se izogibali nizko potentnih zdravil zaradi znižanja krvnega tlaka in antiholinergičnega učinka. Ob tem pa je potrebno upoštevati večjo verjetnost ekstrapiramidnih neželenih učinkov visoko potentnih antipsihotikov, ki lahko zahtevajo dodatek antiholinergika. Antipsihotike so v nosečnosti največ predpisovali zaradi njihovega antiemetičnega učinka. V tej indikaciji so uporabljali majhne odmerke nizko potentnih antipsihotikov kratek čas (16,17,18). Novejša metaanaliza (19) navedenih in nekaterih drugih starejših raziskav pa je pokazala majhno povečanje tveganja za nastanek malformacij (2,4 % namesto pričakovanih 2 %) pri nosečnicah brez duševnih motenj, ki so jemale nizko potentne antipsihotike v prvem trimesečju nosečnosti. Glede na zgoraj navedene rezultate torej sledi, da že sama (psihična) duševna motnja bistveno poveča tveganje za plod, izpostavljenost nizko potentnim antipsihotikom pa tveganje še malenkostno poveča. V maloštevilnih raziskavah so proučevali posledice jemanja visoko potentnih antipsihotikov, predvsem haloperidola (20,21,22), vendar niso odkrili povezave z malformacijami. Še manj je znanega o varnosti klopazina in drugih novejših atipičnih antipsihotikov (23). Raziskave pri ljudeh niso potrdile pogostejših vedenjskih motenj ali razlik glede inteligentnostnega količnika po izpostavljenosti antipsihotikom med nosečnostjo (24).

Če je možno, naj bi se izogibali uporabe depojskih antipsihotikov, ker jih je težko ukiniti (tri do štiri tedne) pred predvidenim datumom poroda, zato je večja možnost odtegnitvenih simptomov pri novorojencu (25,26,27).

Vsi antipsihotiki, za katere obstaja FDA klasifikacija teratogenosti, so uvrščeni v skupino C, razen klopapina, ki je v skupini B. V skupini C so tudi trije novejši antipsihotiki risperidon, olanzapin in kvetiapin, medtem ko podatki za zotepin niso na voljo in ga ni priporočljivo dajati med nosečnostjo. Teratogenost sertindola (ki je bil pred kratkim umaknjen s tržišča) sicer ni bila dokazana, vendar je proizvajalec navajal možnost vpliva na telesno težo ter upočasnen razvoj ploda, zato je bilo zdravlilo kontraindicirano v nosečnosti (28).

### ***Antiholinergiki in antiparkinsoniki***

Benzotropin in triheksifenidil (oba FDA skupina C) lahko povzročata malformacije med nosečnostjo, medtem ko je difenhidramin varen, vendar lahko povzroči odtegnitvene simptome (tresenje, driska) pri novorojencu (29). Amantadin je pri živalih znan teratogen (30). Ker je na splošno premalo podatkov o varnosti antiholinergikov med nosečnostjo, jih še zlasti ni priporočljivo dajati preventivno. Ob pojavu ekstrapiramidnih simptomov svetujejo zamenjavo antipsihotika z nizko potentnim, ki redkeje povzroča takšne učinke. Kot pri drugih zdravilih naj bi tudi antiholinergike postopno ukiniteli tri do štiri tedne pred porodom (13).

### ***Antidepresivi***

Novejša raziskava ni pokazala škodljivih učinkov na nevrološki razvoj in inteligentnost otrok, katerih matere so jemale antidepresive med nosečnostjo (31). Prav tako ni bila dokazana teratogenost ali drugi škodljivi učinki za fluvoksamin, fluoksetin, sertralin in paroksetin (32,33). Zadnja tri navedena zdravila so uvrščena v skupino B, fluvoksamin je v skupini C, za citalopram pa ni podatkov. Obstaja poročilo o odtegnitvenem sindromu pri novorojencu po paroksetinu, zato priporočajo postopno ukinitvev zdravila pred porodom (34). Glede spontanih splavov pri fluoksetinu obstajajo nasprotujoči si podatki. Ena raziskava (35) je pokazala dvakrat večjo verjetnost splava kot pri nezdravljenih nosečnicah (14,8 % proti 7,8 %), česar pa drugi avtorji niso potrdili (36).

Za triciklične antidepresive prav tako ni dokazov o teratogenosti, vendar vprašanje skoraj ni bilo proučeno s formalnimi raziskavami. Nova metaanaliza ni pokazala teratogenosti, pač pa pogoste odtegnitvene simptome (19). FDA uvršča maprotilin v skupino B, amoksapin, klomipramin, dezipramin, doksepin, protriptilin in trimipramin v skupino C, amitriptilin pa je v skupini D. Obstajajo podatki, da je zlasti v tretjem trimesečju potrebno povečati odmerek tricikličnih antidepresivov povprečno na 1,6 kratni odmerek pred nosečnostjo (37).

Ireverzibilni inhibitorji monoaminooksidaze (izokarboksazid, fenelzin in tranilcipromin, vsi v FDA skupini C) niso dokazano teratogeni, čeprav obstajajo tudi drugačna mnenja (29), vendar lahko povzročajo zaplete zaradi medsebojnega učinkovanja z drugimi zdravili, uporabljenimi pri porodu (petidin). Za moklobemid ni na voljo podatkov o uporabi med nosečnostjo in ga zato ni priporočljivo predpisovati nosečnicam. Enako velja za novejše antidepressive: mirtazapin, nefazodon in reboksetin, medtem ko je venlafaksin v Veliki Britaniji izrecno kontraindiciran med nosečnostjo (28).

### **Anksiolitiki in uspavala**

Benzodiazepine povezujejo s pogostejšim razcepom ustnic in mehkega neba, kar naj bi bilo posledica delovanja zdravil v prvem trimesečju, še zlasti pa v prvih desetih tednih nosečnosti, ko se v normalnem primeru zaprejo med razvojem ploda nastali razcepi (38). Različne raziskave opisujejo 2,1- do 14,5-kratno povečano tveganje za nastanek razcepov pri diazepamu, oksazepamu in alprazolamu (39,40,41,42). Klonazepam pri miših podvoji verjetnost okvar ploda (na 2,7 %), vendar pomen za človeka ni znan, saj druga raziskava pri 25 otrocih ni našla nobenih malformacij ali porodnih zapletov. Za vse benzodiazepine so opisani odtegnitveni simptomi in drugi zapleti pri novorojencu (mišična hipotonija »floppy infant syndrome«, oslABLJENO sesanje, moteno uravnavanje telesne temperature, apneja, nizke ocene na Apgar lestvici) (43,44,45,46). Raziskave na živalih kažejo na pogostejše pozne vedenjske motnje, pri človeku pa nekatere (41, 47), vendar ne vse (48) raziskave ugotavljajo zapoznel razvoj nekaterih funkcij. Zato med nosečnostjo na splošno priporočajo le uporabo nižjih odmerkov (do 6 mg diazepamna dnevno) čim krajši čas. FDA uvršča buspiron v skupino B (vendar je v Veliki Britaniji med nosečnostjo kontraindiciran (28)), klonazepam je v skupini C, alprazolam, oksazepam, diazepam, lorazepam in klordiazepoksid so v skupini D, medtem ko je temazepam uvrščen v skupino X (!).

Med uspavali je v skupino B uvrščen le zolpidem, vendar je izkušenj pri ljudeh malo in ga ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo. Pri kloral hidratu ni opisanih teratogenih učinkov (28). Klometiazol je v Veliki Britaniji med nosečnostjo kontraindiciran, zopiklon pa ne (28). Prometazin (FDA skupina C) je na splošno varen (13), čeprav opisujejo tudi škodljiv vpliv na agregacijo trombocitov pri novorojencu.

### **Stabilizatorji razpoloženja**

Litij, karbamazepin in valproat so vsi teratogeni in se jih je v prvem trimesečju potrebno izogibati, če je le mogoče (13). Litij (FDA skupina D) po novejših ocenah (49) sicer za 10- do 20-krat poveča možnost Ebsteinove anomalije srca (premestitev trikuspidalne zaklopke v desni prekat), vendar

je absolutno tveganje zaradi izjemne redkosti anomalije v »normalni« populaciji (1 na 20000) še vedno razmeroma majhno (0,1 %), kar je mnogo manj, kot so v preteklosti ocenjevali (50). V vsakem primeru pa je pri nosečnici, ki prejema litij, potrebno pri 16-18 tednih nosečnosti opraviti pregled ploda z ultrazvokom visoke ločljivosti ter posneti EKG ploda. Pri odločitvi za litij ali proti njemu v nosečnosti je potrebno upoštevati izjemno visoko možnost (do 50 %) recidiva bipolarnе motnje, kar tudi predstavlja veliko nevarnost za plod (13). Če se odločimo za litij, je potrebno redno meriti njegovo koncentracijo v plazmi, v zadnjem trimesečju priporočajo celo tedenske meritve (13). Vedno je potrebno zvišati odmerek glede na stanje pred zanositvijo (zaradi povečane razporeditvene prostornine ter večjega ledvičnega očistka). Da se izognemo nenadnim povečanjem plazemske koncentracije, je priporočljivo dnevni odmerek litija zaužiti v treh do petih obrokih. Zaradi dehidracije in zmanjšanja razporeditvene prostornine ob porodu je potrebno dnevni odmerek na dan pred porodom zmanjšati za 25 do 30 %, nekateri pa priporočajo zagotoviti dobro hidracijo ob porodu in zmanjšanje odmerka za polovico na dan poroda. Litij pri novorojencu povzroča sindrom ohlapnega otroka in druge zaplete (aritmije, hipotiroidizem, nefrogeni diabetes insipidus).

Karbamazepin (51) povzroča pogostejši nastanek spine bifide (pri 0,5-1 % otrok v primerjavi z 0,03 % pri normalni populaciji), valproat pa naj bi isto anomalijo povzročal še celo pogosteje, v 1-5 % (52). Ocena tveganja je zapletena, ker gre za podatke o nosečnicah, zdravljenih zaradi epilepsije in ne prvenstveno zaradi duševne motnje, saj lahko že sama epilepsija poveča možnost anomalij ploda (53). Verjetno je tveganje sorazmerno višini odmerka oziroma plazemski koncentraciji, pa tudi hkratni uporabi več antiepileptičnih zdravil (54,55). Pokazalo se je, da folijska (folna) kislina 4 mg dnevno pomaga preprečevati motnje razvoja hrbtenice, zato jo priporočajo pri nosečnicah, ki jemljejo karbamazepin ali valproat. Folijsko kislino naj bi začele jemati že 1-3 mesece pred zanositvijo in bi z uživanjem nadaljevale še celo prvo trimesečje nosečnosti (13). Priporočajo tudi pregled ploda z ultrazvokom visoke ločljivosti pri 18 tednih nosečnosti ter merjenje koncentracije alfa fetoproteina v serumu. Nosečnicam, ki jemljejo karbamazepin in druge induktorje jetrnih encimov, naj bi v zadnjem mesecu nosečnosti dajali 10 mg vitamina K dnevno za preprečitev krvavitve pri novorojencu (temu pa naj bi ob rojstvu dali 1 mg vitamina). Pozne vedenjske posledice pri karbamazepinu in valproatu niso dokazane.

Novejša antiepileptika lamotrigin in gabapentin nista teratogena pri živalih, podatkov za ljudi pa še ni.

### **Metadon**

Pokazalo se je, da je metadonski nadomestni program varnejši od nadaljevanja izpostavljanja nosečnice in ploda drogam »z ulice«, saj te neredko

vsebujejo različne primesi in celo strupe (56). Zato se v nekaterih okoljih nadomestni metadonski programi že desetletja uspešno uporabljajo pri nosečnicah, odvisnih od heroina (57). Opisana je pogostejša dihalna stiska pri novorojencih mater, ki so prejemale metadon, v primerjavi z materami, ki so jemale heroin (58). Novejša raziskava ni pokazala razlik v porodni teži, v ocenah po Apgar lestvici in pH vrednosti arterijske krvi iz popkovnice (59) pri novorojencih mater, ki so prejemale metadon oziroma ga niso prejemale. Raziskave ne kažejo na teratogenost metadona. Pogost je odtegnitveni sindrom pri novorojencu, ki lahko traja tudi 4 do 6 mesecev po rojstvu (60). Dovolj velik odmerek metadona, ki prepreči poseganje po ilegalnih drogah, poveča tudi možnost odtegnitvenega sindroma pri novorojencu (61).

### ***Enkratna izpostavljenost zdravilu***

V praksi se zelo pogosto pojavijo vprašanja, ali je nevarna tudi enkratna izpostavljenost nosečnice določenemu zdravilu. Za talidomid je znano, da je lahko že en sam odmerek povzročil okvare ploda, pri drugih zdravilih pa ni zanesljivih podatkov. Pri oceni tveganja so lahko v pomoč podatki švedske raziskave (62), ki je spremljala izid nosečnosti pri nosečnicah, ki so bile hospitalizirane zaradi različnih zastrupitev (predvsem z zdravili). Ne glede na višino odmerka in mesec nosečnosti, v katerem je do zastrupitve prišlo, niso ugotovili povečane teratogenosti. Zato bi lahko prav tako ocenili, da samo ena izpostavljenost terapevtskemu odmerku določenega zdravila najverjetneje ne poveča tveganja za plod.

Ta prispevek ne obravnava podrobneje drugih antiepileptikov (barbituratov, fenitoina (ki je znan teratogen)), alkohola (eden od najpogostejših vzrokov okvare ploda (63)), kokaina (64) in drugih ilegalnih drog (65) ali nekaterih drugih snovi s psihotropnim učinkom (na primer listov khata (66)). Kot zanimivost in etični izziv velja omeniti, da se v tuji medicinski literaturi večkrat pojavljajo polemike glede prijavnne dolžnosti zdravnika ob nosečnici, ki jemlje ilegalne droge (v nekaterih državah je moč takšni nosečnici soditi zaradi »telesne poškodbe« ploda (67,68)).

## **ZAKLJUČEK**

Pri odločitvi glede nadaljevanja predpisovanja ali uvedbe psihotropnih zdravil med nosečnostjo je potrebno skrbno pretehtati korist za mater in otroka (preprečitev zapletov duševne motnje: samomor, samopoškodba...) ter morebitno škodo (zlasti teratogenost (69)). V svetu obstajajo posebne



službe in multidisciplinarni svetovalni centri za nosečnice. Seveda je tudi pri nas vedno dostopna možnost posvetovanja ginekologa s psihiatrom in obratno, zaradi možnih zapletov pri novorojencu pa bi najbrž moral sodelovati tudi pediater.

## LITERATURA

1. Stokes PA, Lykke WJ, McBride WG. Ultrastructural changes in the dorsal root ganglia evoked by thalidomide in rabbits. *Experientia* 1976; 32: 597-9.
2. McBride WG. Studies of the etiology of thalidomide dysmorphogenesis. *Teratology* 1976; 14: 71-87.
3. McBride WG. Role of neural crest and peripheral nerves in limb development. *Lancet* 1978; 2: 792-3.
4. Wolpert L. Vertebrate limb development and malformations. *Pediatr Res* 1999; 46: 247-54.
5. McBride WG. Thalidomide embryopathy. *Teratology* 1977; 16: 79-82.
6. McBride WG. Teratogenic action of thalidomide. *Lancet* 1978; 1: 1362.
7. Lary JM, Daniel KL, Erickson JD, Roberts HE, Moore CA. The return of thalidomide: can birth defects be prevented? *Drug Saf* 1999; 21: 161-9.
8. Haslett PA, Klausner JD, Makonkawkeyoon S et al. Thalidomide stimulates T cell response and interleukin 12 production in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 1169-79.
9. Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, Calder K, Ball G, Hanson J. Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Ann Oncol* 1999; 10: 857-9.
10. Goldaber KG. Psychotropics. *Semin Perinatol* 1997; 21: 154-9.
11. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 2): 18-28.
12. Huang PH, McBride WG, Tuman WG. Interaction of thalidomide with DNA of rabbit embryos: a possible explanation for its immunosuppressant and teratogenic effects. *Pharmacol Toxicol* 1999; 85: 103-4.
13. Taylor D, McConnell H, McConnell D, Abel K, Kerwin R. The Bethlem & Maudsley NHS Trust 1999 prescribing guidelines. London: Martin Dunitz, 1999: 79-85.
14. Rieder RO, Rosenthal D, Wender P, Blumenthal H. The offspring of schizophrenics: fetal and neonatal deaths. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 200-11.

15. Sobel DE. Fetal damage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine or reserpine. *Arch Gen Psychiatry* 1960; 2: 606-11.
16. Moriarty AJ, Nance NR. Trifluoperazine and pregnancy. *Can Med Assoc J* 1963; 88: 375-6.
17. Milkovich L, van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain antiemetic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 244-8.
18. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effects of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977; 15: 57-64.
19. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.
20. Ayd FJ. Haloperidol: 15 years of clinical experience. *Dis Nerv Syst* 1972; 33: 459-69.
21. Hanson JW, Oakley GP Jr. Haloperidol and limb deformity. *JAMA* 1975; 231: 26.
22. Van Waes A, Van de Velde E. Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J Clin Pharmacol* 1969; 9: 224-37.
23. Waldman MD, Safferman AZ. Pregnancy and clozapine. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 168-9.
24. Kris EB. Children of mothers maintained on pharmacotherapy during pregnancy and postpartum. *Curr Ther Res* 1965; 7: 785-9.
25. Auerbach JG, Hans SL, Marcus J, Maier S. Maternal psychotropic medication and neonatal behaviour. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14: 399-406.
26. Hill RM, Desmond MM, Kay JK. Extrapyramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J Pediatr* 1966; 69: 589-95.
27. Tamer A, McKey R, Arias D, Worley L, Fogel BJ. Phenothiazine-induced extrapyramidal dysfunction in the neonate. *J Pediatr* 1969; 75: 479-80.
28. Bazire S. Psychotropic drug directory 1999. Nr Salisbury, Wilts: Quay Books, 1999: 173-84.
29. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton: Publishing Services Group, 1977.
30. Hirsch MS, Swartz MN. Antiviral agents. *N Engl J Med* 1980; 302: 903-7.
31. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336: 258-62.
32. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609-10.
33. Nulman I, Koren G. The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation. *Teratology* 1996; 53: 304-8.

34. Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 391-2.
35. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269: 2246-8.
36. Goldstein DJ, Marvel DE. Psychotropic medications during pregnancy: risk to the fetus. *JAMA* 1993; 270: 2177-8.
37. Wisner KL, Perel JM. Psychopharmacological treatment during pregnancy and lactation. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 1996: 191-224.
38. Dicke JM. *Teratology: principles and practice*. *Med Clin North Am* 1989; 73: 567-81.
39. Aarskog D. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975; 2: 921.
40. Saxén I, Saxén L. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975; 2: 498.
41. Laegreid L, Olegård R, Conradi N, Hagberg G, Wahlström J, Abrahamsson L. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 432-41.
42. St Clair SM, Schirmer RG. First-trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 843-6.
43. Gillberg C. »Floppy infant syndrome« and maternal diazepam. *Lancet* 1977; 2: 244.
44. Mazzi E. Possible neonatal diazepam withdrawal: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 586-7.
45. Whitelaw AGL, Cummings AJ, McFayden IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *BMJ* 1981; 282: 1106-8.
46. Fisher JB, Edgren BE, Mammel MC, Coleman JM. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report. *Obstet Gynecol* 1985; 66 (Sept Suppl): 34S-5S.
47. Viggedal G, Hagberg BS, Laegreid L, Aronsson M. Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines – a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34: 295-305.
48. Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S, Siskind V, Slone D. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality. *N Engl J Med* 1975; 292: 726-8.
49. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A

- reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271: 146-50 (popravek 1485).
50. Weinstein MR. The international register of lithium babies. *Drug Information J* 1976; 10: 94-101.
  51. Rosa F. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 674-7.
  52. Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP. Teratogen update: valproic acid. *Teratology* 1987; 35: 465-73.
  53. So EL. Update on epilepsy. *Med Clin North Am* 1993; 77: 203-14.
  54. Battino D, Binelli S, Caccamo ML et al. Malformation in offspring of 305 epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 204-7.
  55. Koch S, Losche G, Jager-Roman EJ et al. Major and minor malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): 83-8.
  56. Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta Paediatr* 1994; 404: 36-9.
  57. Kandall SR, Doberczak TM, Jantunen M, Stein J. The methadone-maintained pregnancy. *Clin Perinatol* 1999; 26: 173-83.
  58. Maas U, Kattner E, Weingart-Jesse B, Schaffer A, Obladen M. Infrequent neonatal opiate withdrawal following maternal methadone detoxification during pregnancy. *J Perinat Med* 1990; 18: 111-8.
  59. Anyaegbunam A, Tran T, Jadali D, Randolph G, Mikhaul MS. Assessment of fetal well-being in methadone-maintained pregnancies: abnormal nonstress tests. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 25-8.
  60. Hutchings DE, Zmitrovich A, Church S, Malowany D. Methadone during pregnancy: the search for a valid animal model. *Ann Ist Super Sanita* 1993; 29: 439-44.
  61. Hagopian GS, Wolfe HM, Sokol RJ, Ager JW, Wardell JN, Cepeda EE. Neonatal outcome following methadone exposure in utero. *J Matern Fetal Med* 1996; 5: 348-54.
  62. Gunnarskog J, Källén AJ. Drug intoxication during pregnancy: a study with central registries. *Reprod Toxicol* 1993; 7: 117-21.
  63. Loebstein R, Koren G. Pregnancy outcome and neurodevelopment of children exposed in utero to psychoactive drugs: the Motherisk experience. *J Psychiatry Neurosci* 1997; 22: 192-6.
  64. James ME, Coles CD. Cocaine abuse during pregnancy: psychiatric considerations. *Gen Hosp Psychiatry* 1991; 13: 399-409.
  65. Lanehart RE, Clark HB, Kratochvil D, Rollings JP, Fidora AF. Case management of pregnant and parenting female crack and polydrug abusers. *J Subst Abuse* 1994; 6: 441-8.

66. Eriksson M, Ghani NA, Kristiansson B. Khat-chewing during pregnancy – effect upon the off-spring and some characteristics of the chewers. *East Afr Med J* 1991; 68: 106-11.
67. Gustavsson NS. Drug exposed infants and their mothers: facts, myths, and needs. *Soc Work Health Care* 1992; 16: 87-100.
68. Poland ML, Dombrowski MP, Ager JW, Sokol RJ. Punishing pregnant drug users: enhancing flight from care. *Drug Alcohol Depend* 1993; 31: 199-203.
69. Austin MP, Mitchell PB. Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. *Med J Aust* 1998; 169: 428-31.