

# Choroba afektywna dwubiegunowa w okresie ciąży

W okresie ciąży lub bezpośrednio po porodzie może dojść do ujawnienia się choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). W tym samym okresie może również nastąpić zaostrzenie objawów rozpoznanej już wcześniej choroby

**Prof. nadzw. dr hab. med.**  
**Łukasz Świącicki**  
II Klinika Psychiatryczna Instytutu  
Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) może wywrzeć poważny niekorzystny wpływ nie tylko na matkę, ale również na dziecko. Tymczasem leczenie ChAD w okresie ciąży jest w istotny sposób utrudnione. Problematyce występowania i zasad leczenia ChAD u kobiet w ciąży jest poświęcony ten artykuł.

Często powtarzana opinia, jakoby okres ciąży, nazywanej przecież niegdyś stanem błogosławionym, miał być względnie wolny od poważnych zaburzeń psychicznych, nie jest niestety prawdziwa. Wręcz przeciwnie, wiele wskazuje na to, że właśnie w tym okresie lub bezpośrednio po nim ujawniają się u kobiet niektóre zaburzenia psychiczne. Najczęściej wymienia się w tym kontekście zaburzenia afektywne, a zwłaszcza chorobę afektywną dwubiegunową. Nie ma powodu, aby przypuszczać, że nasilenie tych zaburzeń będzie łagodniejsze niż w pozostałej części populacji. Wiadomo ponadto, że depresja[1], epizody mieszane[2], mania o większym nasileniu[3], a także choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz[4] występują częściej w grupie kobiet niż u mężczyzn. Tak więc nie dość, że można się spodziewać wystąpienia pierwszego lub kolejnego epizodu ChAD, to można również przypuszczać, że w porównaniu z grupą mężczyzn epizod ten będzie cięższy, a co za tym idzie – zarówno pilniejszy, jak i trudniejszy, jeśli chodzi o leczenie. Tymczasem, z oczywistych względów, leczenie zaburzeń psychicznych (dokładnie rzecz biorąc wszelkich zaburzeń) u kobiet w ciąży jest bardziej skomplikowane, niż leczenie kobiet niebędących w ciąży. Lekarz musi uwzględnić potrzeby zdrowotne dwóch osób, a równocześnie cierpi na istotny niedostatek danych. Wymagania współczesnej nauki, domagające się porównawczych badań prospektywnych, sprawiają bowiem, że siłą rzeczy nie ma żadnych danych należących do najwyższej grupy referencyjnej medycyny opartej na dowodach (EBM), które dotyczyłyby tej szczególnej populacji. Ze względów etycznych niedopuszczalne jest prowadzenie badań z udziałem kobiet w ciąży, a równocześnie, także ze względów etycznych (!), równie niedopuszczalne jest pozostawienie tych chorych bez pomocy. Z punktu widzenia lekarza prowadzącego może to mieć, bez żadnej przesady, wymiar antycznej tragedii.

## WYSTĘPOWANIE CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ W OKRESIE CIĄŻY

Już w połowie XIX wieku Marce stwierdził po przebadaniu 310 kobiet z zaburzeniami psychotycznymi, które wystąpiły w okresie okołoporodowym, że 9 proc. pacjentek zachorowało jeszcze w okresie ciąży, a aż 58 proc. w ciągu pierwszych 6 tygodni po porodzie[5] – nie wiadomo, w ilu przypadkach chodziło tu o rozpoznanie ChAD (w tym czasie ta choroba nie była jeszcze oczywiście rozpoznawana, można jednak zasadnie przypuszczać, że pacjentki z tym zaburzeniem stanowiły większość). Zdaniem Goodwina i Jamison[6] w okresie okołoporodowym niezwykle często



**ZAWSZE TRZEBA DO MAKSYMUM WYKORZYSTAĆ MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM METOD NIEFARMAKOLOGICZNYCH – PSYCHOTERAPII, FOTOTERAPII**

ujawnia się ChAD. Występowanie depresji poporodowej uważa się również za przesłankę pozwalającą na różnicowanie ChAD i choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ).

Można się spotkać z opinią, że u kobiet z już rozpoznaną ChAD wyraźnie rośnie ryzyko nawrotu. Pytanie tylko, czy przyczyną tego zjawiska jest fakt bycia w ciąży, czy też raczej zmiana sposobu leczenia, związana z faktem bycia w ciąży. Wyniki badania przeprowadzonego przez Doyle'a i wsp.[7] wskazują, że w grupie 78 kobiet z ChAD aż u 47 proc. w okresie poporodowym obserwowano nawrót choroby. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia nawrotu były według autorów:

- młodszy wiek
- nieplanowana ciąża
- występujące uprzednio pogorszenia stanu zdrowia w okresie okołoporodowym
- obciążony wywiad rodzinny w kierunku ChAD.

Jak z tego wynika, autorzy doniesienia dopatrują się związku między samą ciążą a przebiegiem ChAD.

Wyniki badania Viguery i wsp.[8] wskazują, że zwiększona częstość nawrotów ChAD w okresie ciąży może być po prostu związana z faktem przerwania leczenia normotymicznego – z przeprowadzonego przez autorów badania wynika, że częstość nawrotów u kobiet, które przerwały leczenie, wyniosła aż 85,5 proc., w porównaniu z 37 proc. w grupie osób, które kontynuowały kurację. Badanie miało charakter prospektywny, wzięło w nim udział 89 kobiet, które w momencie rozpoczęcia obserwacji znajdowały się w stanie remisji. Zdaniem autorów szczególnie duże ryzyko nawrotu występowało u tych pacjentek, które przerwały leczenie nagle. Ponadto aż u 66 proc. kobiet, które przerwały leczenie normotymiczne, konieczne było podczas ciąży zastosowanie leku przeciwdepresyjnego, podczas gdy w grupie osób kontynuujących leczenie stabilizujące podanie leku przeciwdepresyjnego było konieczne jedynie u 18,5 proc. badanych.

W innym prospektywnym badaniu[9], w którym udział wzięło co prawda jedynie 26 kobiet z ChAD przyjmujących na początku ciąży lamotryginę, stwierdzono, że nowy epizod choroby wystąpił u wszystkich pacjentek, które przerwały leczenie (100 proc.), a jedynie u 30 proc. kontynuujących terapię.

Także wyniki badania retrospektywnego przeprowadzonego przez Viguere i wsp.[10] mogą wskazywać, że za występowanie nawrotów ChAD w okresie ciąży odpowiedzialne jest raczej odstawienie leku normotymicznego, niż sam fakt bycia ciężarną. Autorzy stwierdzili bowiem, że odsetek nawrotów w ciągu 40 tygodni (przybliżony czas trwania ciąży) po odstawieniu litu jest niemal identyczny u kobiet w ciąży (52 proc.) i u tych, które w okresie odstawienia nie były ciężarne (58 proc.). Na tej podstawie autorzy uznali, że sam fakt bycia w ciąży, o ile nie prowadzi do zmiany leczenia, ma neutralny wpływ na przebieg ChAD, a w przypadku łagodniejszych form przebiegu tej choroby może nawet wywierać działanie protekcyjne.[11]

Wniosek ten wydają się potwierdzać wyniki innego badania retrospektywnego.[12] W dużej grupie kobiet z ChAD I (n = 283/ liczba ciąż 479) i ChAD II (n = 338, liczba ciąż 641) wyliczone ryzyko wystąpienia nawrotu choroby podczas ciąży było istotnie mniejsze niż bezpośrednio po porodzie (22,7 proc. w porównaniu z 51,5 proc.), choć oczywiście przyczyną nie musi być wcale fakt protekcyjnego działania ciąży. W grę mogą równie dobrze wchodzić różnego rodzaju niekorzystne czynniki związane z porodem.

### OBRAZ KLINICZNY CHAD W OKRESIE CIĄŻY

Wyniki kilku badań wskazują, że u kobiet z rozpoznaniem ChAD w okresie ciąży częściej obserwuje się epizody depresji lub epizody mieszane niż manie lub hipomanie. Zdaniem Viguery i wsp.[8] oraz Newporta i wsp.[9] okres ciąży może predysponować do występowania zaburzeń depresyjnych. Epizody zaburzeń nastroju występują częściej w pierwszym trymestrze ciąży, co, jak już wspomniano, może się wiązać z nagłym odstawieniem leku (leków) normotymicznego (normotymicznych). Co ciekawe, wyniki badania, do którego zakwalifikowano jedynie kobiety nieprzyjmujące leków, wykazały, że największa częstość epizodów zaburzeń nastroju miała miejsce w trzecim trymestrze ciąży.[13]

W badaniu Grofa i wsp. wzięło udział 28 kobiet, które w okresie ciąży miały już rozpoznaną ChAD, ale nie otrzymywały jeszcze leku normotymicznego, natomiast później okazały się osobami idealnie reagującymi na leczenie litem (*ideal responders*). Badanie miało charakter retrospektywny. Zdaniem autorów systematycznego przeglądu badań dotyczących przebiegu ChAD u kobiet w ciąży[5] nie opublikowano dotychczas żadnych badań dotyczących profilu objawów ChAD w tej grupie pacjentek.

### RYZIKO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM LEKÓW PRZECIWDRGAWKOWYCH O DZIAŁANIU NORMOTYMICZNYM W OKRESIE CIĄŻY

Wszystkie podstawowe leki stosowane typowo w profilaktyce nawrotów ChAD mogą wywierać działanie teratogenne, jednak w przypadku każdego z tych leków ryzyko i specyfika tych działań jest odmienna. Zgodnie z najnowszymi wynikami badania Vajdy i wsp.[14], w których uwzględniono dane dotyczące 1733 noworodków urodzonych z 1703 ciąży, największe ryzyko malformacji dotyczy dzieci kobiet przyjmujących walproinian (13,7 proc.), karbamazepinę (5 proc.) i lamotryginę (4,1 proc.).

Autorzy wymieniają w opracowaniu także szereg innych leków przeciwpadaczkowych, ale nie są to środki stosowane w profilaktyce ChAD. Vajda i wsp. zwracają także uwagę, że stosowanie różnych leków powoduje różne zaburzenia rozwojowe, np. stosowanie walproinianów jest związane ze zwiększoną częstością występowania rozszczepu kręgosłupa, anomalii serca i wielkich naczyń oraz kości czaszki i mózgu, natomiast ekspozycja na karbamazepinę jest istotnie częściej



fot. Elenarts/Fotolia.com

związana z zaburzeniami układu moczowego. W przypadku lamotryginy problemy najczęściej są związane z rozszczepami podniebienia. W innym obszernym opracowaniu dotyczącym ryzyka stosowania leków przeciwpadaczkowych u kobiet w ciąży ocenia się częstość występowania malformacji w przypadku walproinianów na 6,7 proc., karbamazepiny na 2,6 proc., a lamotryginy na 2,3 proc.[15] W opinii autorów badania, w przypadku walproinianów i karbamazepiny ryzyko wystąpienia uszkodzenia płodu jest zależne od stosowanej dawki leku, natomiast w przypadku lamotryginy nie ma takiej zależności. Jeśli wystąpi malformacja, ryzyko jej ponownego ujawnienia się podczas kolejnej ciąży, w przypadku kontynuowania terapii lekiem, który uprzednio spowodował uszkodzenie, jest istotnie większe, niż w grupie osób, u których problem taki wystąpił po raz pierwszy, co wskazuje na istotny wpływ czynników związanych z organizmem matki – najprawdopodobniej genetycznych.[16]

Wyniki badań nie pozostawiają wątpliwości, że ani walproinian, ani karbamazepina nie mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet w ciąży. Z punktu widzenia bezpieczeństwa wyraźnie lepsza jest lamotrygina, nie ma jednak

wystarczających dowodów, że lek ten, stosowany w monoterapii, jest wystarczająco skuteczny w profilaktyce nawrotów (zwłaszcza manii), stąd też wydaje się, że nie ma wystarczających wskazań dla stosowania tego leku u kobiet w ciąży – zgodnie z prawem Henry’ego nie wystarczy potwierdzenie bezpieczeństwa przy braku dowodów na skuteczność działania.

#### **RYZIKO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM SOLI LITU U KOBIEŃ W CIĄŻY**

W ciągu kilku dziesięcioleci poglądy na temat bezpieczeństwa stosowania litu u kobiet w ciąży podlegały znacznym zmianom. W 1976 roku, po opublikowaniu danych z Danish Register of Lithium Babies (duński rejestr noworodków narażonych na działanie litu), wskazujących na znaczne zwiększenie częstości zespołu Ebsteina (anomalia zastawki trójdzielnej serca) u noworodków narażonych na działanie litu w okresie płodowym (sześć przypadków anomalii na 225 dzieci, w porównaniu z częstością w populacji ogólnej 1:20 000 przypadków!), uznano, że lit nie



może być podawany kobietom ciężarnym.[17,18] Jednak już na początku lat 90. XX w. Jacobson i wsp.[19] stwierdzili na podstawie badania 148 kobiet, które przyjmowały lit w pierwszym trymestrze ciąży, że związane z tym ryzyko występowania wad układu krążenia było takie samo jak w grupie kobiet nieprzyjmujących litu.

Autorzy zwrócili przy tej okazji uwagę na sprawę, o której często się zapomina – w grupie kobiet leczonych litem (pacjentek z ChAD) palenie tytoniu zdarzało się istotnie częściej, niż w grupie ciężarnych zdrowych psychicznie. Ten aspekt sprawy, czyli wyraźna tendencja do niezdrowego trybu życia w grupie osób chorych psychicznie, bardzo często umyka uwadze badaczy, a może mieć decydujący wpływ na zdrowie dzieci kobiet należących do tej grupy. Wpływ ten może być w niektórych przypadkach zdecydowanie większy niż ewentualne szkodliwe działanie leków.

Po uwzględnieniu wyników innych badań epidemiologicznych uznano ostatecznie, formułując wnioski bardzo ostrożnie, że ryzyko teratogennego wpływu litu jest mniejsze lub też istotnie mniejsze niż uprzednio sądzono.[20] Wydaje się jednak, że wyniki tych badań, choć były publikowane w najlepszych pismach medycznych („Lancet”, „JAMA”), w bardzo niewielkim stopniu przeniknęły do świadomości lekarzy i lit nadal jest uważany za lek, którego w ciąży podawać nie wolno. Trzeba jeszcze raz podkreślić, że taki pogląd jest sprzeczny z obowiązującym stanowiskiem ekspertów. W 2012 roku w piśmie „Expert Opinion” ukazał się artykuł Gentile, którego autor jednoznacznie stwierdza: „lit powinien być nadal uważany za lek pierwszego rzutu w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej u kobiet w ciąży”.[21] Artykuł zawiera bardzo obszerny (tabelaryczny) omówienie wszystkich zidentyfikowanych badań z tego zakresu znajdujących się w bazach Medline, Toxnet, Embase, Scopus i Cochrane w latach 1960-2012. Doniesienia dotyczące występowania u noworodków zespołu Ebsteina pojawiły się w tym okresie jedynie pięć razy i dotyczyły łącznie 11 przypadków. Znacznie częściej obserwowano u nowo narodzonych dzieci takie objawy jak wiotkość, apatię, senność, które jednak na ogół nie miały poważnych następstw.

### **STOSOWANIE LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH U CIĘŻARNYCH KOBIEC Z CHAD**

Należy zwrócić uwagę, że samo stosowanie leków przeciwdepresyjnych (LPD) u osób z ChAD, niezależnie od tego, czy osoby te są w ciąży, czy też nie, jest uważane za kontrowersyjne. Z reguły przyjmuje się, że LPD nie należy stosować u osób z ChAD typu I (zwłaszcza z przewagą epizodów maniackalnych), natomiast w przypadku ChAD II jest to działanie uzasadnione dopiero, gdy zawiodą leki normotymiczne. Przyjmuje się, że lekami przeciwdepresyjnymi względnie bezpiecznymi, jeśli chodzi o ryzyko wywołania zmiany fazy na maniackalną, są selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Natomiast do leków niebezpiecznych pod tym względem zalicza się zarówno trójpierścieniowe

leki przeciwdepresyjne (TLPD), jak i inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), takie jak wenaflaksyna.

W praktyce wiadomo jednak, że u osób podatnych na zmianę fazy każdy lek przeciwdepresyjny może taką zmianę przyspieszyć (trudno mówić o wywołaniu, ponieważ u tych pacjentów z reguły obserwuje się także spontaniczne zmiany faz). Biorąc pod uwagę to zastrzeżenie i uwzględniając fakt, iż z punktu widzenia zdrowia nienarodzonego dziecka łagodna lub umiarkowana depresja występująca u matki jest z pewnością bezpieczniejsza niż hipomania, nie wspominając już o pełnej manii, bardzo trudno mówić o wskazaniach do stosowania LPD u ciężarnych pacjentek z ChAD.

Pomijając ryzyko związane ze zmianą fazy, wszystkie leki z grupy SSRI, z wyjątkiem paroksetyny, są zaliczane do tzw. grupy C – to oznacza, że są dane z badań na zwierzętach, wskazujące na niekorzystny wpływ leku na płód, nie ma wystarczających danych dotyczących badań z udziałem ludzi i w określonych warunkach lek może być stosowany u kobiet w ciąży. Paroksetynę zalicza się do grupy D, co oznacza, iż także wyniki badań z udziałem ludzi wskazują na niekorzystny wpływ leku na płód, aczkolwiek w uzasadnionych przypadkach korzyści ze stosowania leku mogą być większe niż ryzyko.[22]

### **STOSOWANIE LEKÓW PRZECIWPSCYCHOTYCZNYCH U CIĘŻARNYCH KOBIEC Z CHAD**

Podstawowym uzasadnieniem stosowania leków przeciwpsychotycznych u ciężarnych kobiet z ChAD jest wystąpienie fazy maniackalnej, zwłaszcza o znacznym nasileniu. Leki z tej grupy bywają co prawda obecnie stosowane także jako środki normotymiczne, nie ma jednak, jak już wspomniano, powodów, aby uważać, że w tej roli są bezpieczniejsze czy też skuteczniejsze od soli litu, które „pozostają lekiem pierwszego rzutu w tym wskazaniu”.

W przypadku znacznego pobudzenia maniackalnego konieczne może być jednak dodatkowe zastosowanie (zwykle przez dość krótki czas) leku przeciwpsychotycznego o silnym działaniu uspokajającym. Lekiem takim może być olanzapina, haloperydol, rysperydon lub kwetiapina. Wszystkie wymienione należą do grupy C, a więc ich stosowanie jest dopuszczalne przy odpowiednim wskaźniku ryzyka do korzyści. Warto zwrócić uwagę, że z wymienionych leków kwetiapina w najmniejszym stopniu – jedynie w 24 proc. – przenika przez łożysko.[23] Z drugiej jednak strony uspokajające działanie kwetiapiny jest na ogół słabsze niż pozostałych wymienionych leków.

### **ZASADY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO**

Nie ma jasnych i jednoznacznych zasad dotyczących postępowania terapeutycznego u tych kobiet, które

zaszły w ciążę podczas przyjmowania leku normotymicznego (leków normotymicznych). Jakkolwiek wspomniane w poprzedniej części badania prospektywne wskazują, że odstawienie leku normotymicznego (zwłaszcza nagle) jest związane z istotnym ryzykiem nawrotu choroby, to jednak, jak słusznie zwraca uwagę w artykule redakcyjnym opublikowanym w „American Journal of Psychiatry” Katherine Wisner[24], z całą pewnością nie oznacza to, iż nawrót nastąpi u wszystkich pacjentek. Stąd też kilka do kilkudziesięciu procent nienarodzonych dzieci może zostać narażonych na ujemne działanie leków, których podawanie być może nie było niezbędne.

Podstawowym lekiem normotymicznym, którego stosowanie należy rozważyć u ciężarnej kobiety z ChAD, jest węglan litu. W szczególnych przypadkach można rozważyć stosowanie lamotryginy. Z całą pewnością należy odstawić walproinian i karbamazepinę. Ze względu na znaczne ryzyko nawrotu odstawienie leku powinno mieć charakter stopniowy. W tym czasie należy uważnie obserwować pacjentkę i w razie stwierdzenia nawrotu podjąć odpowiednie działania (w zależności od tego, czy jest to nawrót depresji, czy manii). Sole litu będą odpowiednią metodą leczenia niezależnie od rodzaju nawrotu; podanie leku przeciwpsychotycznego może być wskazane w manii, zwłaszcza

z dużym pobudzeniem, a leku przeciwdepresyjnego w ciężkiej depresji.

Wielu autorów[25,26] uważa za metodę z wyboru w terapii zaburzeń nastroju u kobiet w ciąży elektrowstrząs (EW). Metoda jest z pewnością bezpieczna i skuteczna. W piśmiennictwie zwykle brak wzmianki, czy u leczonych w ten sposób kobiet rozpoznawano ChAD, czy nawracające zaburzenia depresyjne, jednak wiadomo, że EW są skuteczne zarówno w leczeniu depresji, jak i manii, a ich skuteczność w leczeniu ChAD została wielokrotnie potwierdzona. W ciągu 26 lat pracy w Oddziale Chorób Afektywnych Instytutu Psychiatrii i Neurologii wielokrotnie wykonywałem zabiegi EW u ciężarnych kobiet z ChAD i nigdy nie obserwowałem żadnych istotnych powikłań zarówno ze strony matki, jak i dziecka. Stosowanie EW u kobiet w ciąży budzi jednak często całkowicie nieuzasadniony opór, co ogranicza możliwości terapeutyczne.

Pamiętajmy także, że podstawą leczenia jest dobra współpraca z pacjentką i jej rodziną. Poza tym zawsze trzeba do maksimum wykorzystać możliwości terapeutyczne związane ze stosowaniem metod nefarmakologicznych – psychoterapii, fototerapii.

Podstawowe zasady leczenia kobiet ciężarnych z ChAD zamieszczono w tabelach.

**TABELA 1. DOBÓR TERAPII DEPRESJI U KOBIET CIĘŻARNYCH Z CHAD W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA NASILENIA OBJAWÓW**

STOPIEŃ NASILENIA DEPRESJI (ICD-10)	PROPONOWANA TERAPIA
Depresja łagodna	Psychoterapia (CBT, IPT), fototerapia, deprivacja snu, terapia podtrzymująca
Depresja umiarkowana	Utrzymanie terapii jak w przypadku depresji łagodnej lub lek przeciwdepresyjny (SSRI z wyjątkiem paroksetyny), węglan litu
Depresja ciężka	Elektrowstrząs

CBT – terapia poznawczo-behawioralna; IPT – terapia interpersonalna; w przypadku konieczności podawania leku normotymicznego (istotne ryzyko manii) lekiem z wyboru są sole litu; nie należy stosować leków przeciwdrgawkowych.

**TABELA 2. ZASADY LECZENIA PROFILAKTYCZNEGO U KOBIET CIĘŻARNYCH Z CHAD**

1.	Lekiem z wyboru są sole litu (w Polsce dostępny jedynie węglan).
2.	W uzasadnionych przypadkach (zapobieganie depresji) można stosować lamotryginę.
3.	Należy stopniowo odstawić walproinian i karbamazepinę, ewentualnie zamienić na lit.
4.	Przerwanie leczenia normotymicznego jest szczególnie groźne u kobiet z ChAD I, z dużą liczbą nawrotów, z szybką zmianą faz, z przewagą zaburzeń maniakałnych w wywiadzie.

**TABELA 3. ZASADY LECZENIA MANII U KOBIET CIĘŻARNYCH**

1.	Podstawą leczenia manii są sole litu (w Polsce węglan litu).
2.	W przypadku znacznego pobudzenia celowe może być zastosowanie leku przeciwpsychotycznego o silnym działaniu uspokajającym.
3.	Czas podawania leku powinien być ograniczony do okresu dużego pobudzenia, po uzyskaniu uspokojenia należy podjąć próbę stopniowego odstawienia leku i utrzymania jedynie terapii litem.

#### Piśmiennictwo

1. Benazzi F: Gender differences in bipolar-II disorder. Eur Arch Psychiatri Clin Neurosci. 2006. 256. 2. 67-71
2. Arnold LM, McElroy SL, Keck PE Jr: The role of gender in mixed mania. Compr Psychiatry. 2000. 41. 2. 83-87
3. Braunig P, Sarkar R, Effenberger S, Schoofs N, Krüger S: Gender differences in psychotic bipolar mania. Gend Med. 2009. 6. 2. 356-361
4. Leibenluft E: Women with bipolar illness: clinical and research issues. Am J Psychiatry. 1996. 153. 2. 163-173
5. Sharma V, Pope CJ: Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. J Clin Psychiat. 2012. 73.11.1447-1455

## Praktyka kliniczna

6. Goodwin FK, Jamison KR: Manic-depressive illness. Second Ed. Oxford University Press. Nowy Jork 2007. 184
7. Doyle K, Heron J, Berrisford G, Whitmore J, Jones L, Wainscott G, Oyebo F: The management of bipolar disorder in the perinatal period and risk factors for postpartum relapse. *Eur Psychiatry*. 2012. 27. 8. 563-569
8. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Remnick A, Zurick A, Cohen LS: Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*, 2007, 164,12, 1817-1824
9. Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B, Pennell PB, Baldessarini RJ: Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord*. 2008. 10.3. 432-436
10. Viguera AC, Nonacs R; Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ: Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*. 2000. 157.2. 179-184
11. Viguera AC, Cohen LJ, Tondo L, Baldessarini RJ: Protective effect of pregnancy on the course of lithium-responsive bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2002. 72.1. 107-108
12. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini R.J.: Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry*. 2011. 168.11. 1179-1185
13. Grof P, Robbins W, Alda M, Berghoefer A; Vojtechovsky M; Nilsson A; Robertson C.: Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000. 61. 1-2. 31-39
14. Vajda FJT, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ: Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta Neurol Scand*. 2013. 128. 228-234
15. Campbell E, Kennedy F, Irwin B, Morrison P, Delanty N, Hunt S, Craig J, Morrow J.: Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013. 84. 11. E2
16. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ: Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia*. 2013. 54. 1. 181-186
17. Weinstein MR: The international register of lithium babies. *Drug Inf J*. 1976. 10. 94-100
18. Weinstein MR; Goldfield M: Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1975. 132.5. 529-31
19. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, Donnenfeld AE, Rieder M, Santelli R, Smythe J: Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*. 1992. 29. 339. 8792. 530-533
20. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML: A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994. 12. 271.2. 146-50.
21. Gentile S: Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2012. 11. 3. 425-437
22. Bazire S: Psychotropic drug directory 2010. HealthComm UK. Aberdeen 2010. 277-287
23. Bazire S: Psychotropic drug directory 2010. HealthComm UK. Aberdeen 2010. 280-282
24. Wisner KL: The last therapeutic orphan: the pregnant woman. *Am J Psychiatry*. 2012. 169. 6. 554-556
25. Bulbul F, Copoglu US, Alpak G, Unal A, Demir B, Tastan MF, Savas HA: Electroconvulsive therapy in pregnant patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013. 35.6. 636-9
26. Bulut M, Bez Y, Kaya MC, Copoglu US, Bulbul F, Savas HA: Electroconvulsive therapy for mood disorders in pregnancy. *J ECT* 2013. 29.2. e19-20