LXXVI. ÉVFOLYAM 9. SZÁM 1203–1578. OLDAL 2026. április 29.

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTÉRIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

85/2026. (IV. 23.) Korm. rendelet az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól szóló 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet módosításáról 1204

1119/2026. (IV. 2.) Korm. határozat a Krónikus Betegségmenedzsment Program további finanszírozásához szükséges átcsoportosításról 1210

1130/2026. (IV. 9.) Korm. határozat a zalaegerszegi mentőállomás ideiglenes elhelyezéséhez szükséges források biztosításáról 1212

1133/2026. (IV. 9.) Korm. határozat a lengyeltóti mentőállomás fejlesztéséről 1213

III. RÉSZ
Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

12/2026. (IV. 17.) BM rendelet egyes gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásáról 1214

13/2026. (IV. 23.) BM rendelet az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet és a gyógyító-megelőző ellátás jogcímén az Egészségbiztosítási Alap terhére finanszírozható homogén betegségcsoportok kódolási és besorolási szabályairól szóló 10/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet módosításáról 1228

IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a krónikus bélelégtelenség kezeléséről és az otthoni parenterális táplálásról felnőttkorban 1412

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a perinatális időszak mentális megbetegedéseinek biológiai és farmakológiai kezeléséről (farmakoterápia a pre, peri- és posztnatális időszakban) 1483

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ pályázati felhívása közforgalmú gyógyszertár létesítésére 1576

VI. RÉSZ
A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ
Vegyes közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a perinatális időszak mentális megbetegedéseinek biológiai és farmakológiai kezeléséről (farmakoterápia a pre-, peri- és posztnatális időszakban)

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002340
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 év

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Pszichiátria Tagozat**
   Prof. Dr. Réthelyi János, pszichiátria, klinikai genetika, pszichoterápia, elnök, társszerző
2. **Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat**
   Dr. Nagy Anikó, gastroenterológia, csecsemő-gyermekgyógyászat, egészségbiztosítás, gyermeksürgősségi orvostan szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Prof. Dr. Kurimay Tamás, pszichiáter szakorvos, addiktológus, pszichoterapeuta, pszichiátriai rehabilitációs szakorvos, kiképző családpszichoterapeuta, diplomás szupervízor, kapcsolattartó, társszerző
Dr. Pelikán Anett, pszichiáter szakorvos, társszerző
Dr. Németh Tünde, csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvos, pszichoterapeuta szakorvos, társszerző
Danis Ildikó PhD, fejlődéspszichológus, alkalmazott egészségpszichológiai szakpszichológus, pár- és családterapeuta, integrált szülő-csecsemő konzulens, társszerző
Fenyves Tamás, klinikai szakpszichológus, pszichoterapeuta, társszerző
Dr. Szilágyi Petra Andrea, pszichiáter szakorvos, társszerző
Hortobágyi Ágnes, pszichológus, klinikai szakpszichológus-jelölt, PhD-hallgató, társszerző
Mező Gábor Máté, pszichológus, klinikai szakpszichológus-jelölt, társszerző
Szabó Georgina PhD, pszichológus, klinikai szakpszichológus-jelölt, társszerző
Grenda Zsófia, pszichológus, klinikai szakpszichológus, társszerző
Bereczné Babus Eszter, diplomás ápoló, integrált szülő-csecsemő konzulens, társszerző
Maczkó Anikó, diplomás ápoló, szülésznő, társszerző
Marfai Csabáné, szülésznő, társszerző
Herczeg-Táncsics Diana, diplomás ápoló, pszichiátriai szakápoló, társszerző
Dr. Tory Vera, csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvos, neonatológus, integrált szülő-csecsemő konzulens, társszerző
Dr. Várady Erzsébet csecsemő-gyógyász, neonatológus, IBCLC laktációs szaktanácsadó, társszerző
Prof. Dr. Hédervári-Heller Éva, gyermek és ifjúsági analitikus, integrált szülő-csecsemő/kisgyermek konzulens és terapeuta, szupervizor, társszerő

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Addiktológia Tagozat**
   Dr. Szemelyácz János, addiktológia, pszichoterápia, pszichiátria szakorvosa, elnök, véleményező
2. **Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcsere-betegségek Tagozat**
   Dr. Bedros J. Róbert, reumatológia és fizioterápia, belgyógyászat, hipertonológia, lipidológia, obezitológia szakorvosa, elnök, véleményező
3. **Gyermek-alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás)**
   Dr. Kovács Tamás, csecsemő-gyermekgyógyászat, csecsemő- és gyermekkardiológia, neonatológia szakorvosa, elnök, véleményező
4. **Gyermekpszichiátria és -addiktológia Tagozat**
   Dr. Nagy Péter, gyermek- és ifjúságpszichiáter szakorvos, elnök, véleményező
5. **Gyógyszerellátási gyógyszerészet Tagozat**
   Dr. Szűcs Attila, gyógyszerész, gyógyszerellátás- és gyógyszerügyi szervezés, kórházi gyógyszerészet, onkológiai gyógyszerészet, elnök, véleményező

6. **Háziorvostan Tagozat**
   Dr. Szabó János, háziorvostan, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan) szakorvosa, elnök, véleményező
7. **Humán reprodukciós Tagozat**
   Dr. Sipos Miklós, szülészet-nőgyógyászat, Szülészeti-nőgyógyászati ultrahang diagnosztika szakorvosa, elnök, véleményező
8. **Klinikai genetika Tagozat**
   Prof. Dr. Molnár Mária Judit, klinikai laboratóriumi genetika, neuropatológia, neurológia, pszichiátria, klinikai genetika, klinikai farmakológia szakorvosa, elnök, véleményező
9. **Kórházi klinikai gyógyszerészet Tagozat**
   Dr. Juhász Ákos, klinikai gyógyszerészet, gyógyszerész, gyógyszertár-üzemeltetés, -vezetés, elnök, véleményező
10. **Szülészet és nőgyógyászat Tagozat**
    Dr. Nagy Sándor, szülészet-nőgyógyászat, klinikai genetika, szülészeti-nőgyógyászati ultrahang diagnosztika szakorvosa, elnök, véleményező
11. **Igazságügyi orvostan, orvosszakértés biztosítási orvostan Tagozat**
    Dr. Szabados György, igazságügyi orvostan és egészségbiztosítás szakorvosa, egészségügyi szakjogász, elnök, véleményező
12. **Ápolási, szakdolgozói és Szülésznő Tagozat**
    Ujváriné Dr. Siket Adrienn, diplomás ápoló, egészségfejlesztési szakember, elnök, véleményező
13. **Dietetika, humán táplálkozás Tagozat**
    Gubicskóné Dr. Kisbenedek Andrea, dietetikus, elnök, véleményező
14. **Klinikai szakpszichológia és pszichoterapeuta klinikai szakpszichológus Tagozat**
    Dr. Kovács Péter, pszichoterápia, klinikai és mentálhigiéniai felnőtt szakpszichológus, elnök, véleményező
15. **Neonatológia Tagozat**
    Dr. Kiss Judit Klára, csecsemő-gyermekgyógyászat, neonatológia szakorvosa, elnök, véleményező
16. **Orvosi laboratórium Tagozat**
    Prof. Dr. Miseta Attila, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező
17. **Védőnő (területi, iskolai, kórházi, családvédelmi) Tagozat**
    Lőrinczi Orsolya Éva, védőnő, okleveles szakvédőnő – területi szakvédőnő specializáció (MSc), elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői:
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került(ek) bevonásra.
Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Szoptatást Támogató Nemzeti Bizottság
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
1. Házi Gyermekorvosok Országos Egyesülete
2. Magyar Védőnők Egyesülete
3. Magyar Pszichiátriai Társaság

Független szakértő(k):
Nem került(ek) bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot

képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: Pre-, peri- és posztnatális mentális zavarok biológiai farmakológiai kezelése.

Ellátási folyamat szakasza(i): Prevenció, szűrés, diagnosztika, terápia, biológiai és farmakológiai kezelés, rehabilitáció és követés.

Érintett ellátottak köre: Pszichoszociális krízisben lévő és/vagy mentális betegségben szenvedő anyák/apák gyermekeikkel való együttes integratív kezelése a pre-, peri- és posztnatális időszaktól kezdődően a korai szülő–gyermek kapcsolat alakulásának szenzitív periódusában (a gyermek 3–5 éves koráig) a másik szülő és a tágabb család bevonásával.

Érintett ellátók köre:

Szakterület:

0405 szülészet
0406 nőgyógyászat
0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat
0501 neonatológia
0502 PIC
1800 pszichiátria
1801 addiktológia
1804 pszichiátriai rehabilitáció
1805 pszichoterápia
1806 addiktológiai rehabilitáció
2300 gyermek- és ifjúságpszichiátria
2301 gyermek- és ifjúságpszichiátriai rehabilitáció
6301 háziorvosi ellátás
6302 házi gyermekorvosi ellátás
6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziorvosi ellátás
7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia
7104 pszichoterápia (szakpszichológusi ráépített szakképesítéssel)
7302 pszichiátriai szakápolás és mentálhigiéné
7303 csecsemő- és gyermekszakápolás
7308 szülésznői ellátás (intézeti)
7600 dietetika
7901 területi védőnői ellátás
7903 családvédelmi szolgálatnál nyújtott ellátás

Ellátási forma:

A1 alapellátás, alapellátás
A2 alapellátás, ügyeleti ellátás
J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás
J3 járóbeteg-szakellátás, jellemzően terápiás beavatkozást végző szakellátás
J7 járóbeteg-szakellátás, gondozás
J8 járóbeteg-szakellátás, nappali ellátás
F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
F5 fekvőbeteg-szakellátás, nappali kórházi ellátás

Progresszivitási szint: I., II., III. progresszivitási szint

Egyéb specifikáció: 1808 IZISZ pszichoginekológiai szakrendelés.

Szociális munkások, laktációs tanácsadók kompetenciájuknak megfelelően használhatják az egészségügyi szakmai irányelvet klienseik ellátása során, illetve az ellátó csoport tagjaként.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. **Fogalmak**

Ablaktálás: a szoptatott csecsemő elválasztása, újabb jelentés: a tejtermelés szupressziója. A kívánatos módszer a nem gyógyszeres ablaktálás, mely a mell ürítésének fokozatos csökkentésével és az anya megfelelő támogatásával éri el a tej elapadását.

Alacsony születési súly (Low Birth Weight; LBW): 2500 gramm alatti születési súly (gesztációs kortól függetlenül).

Apgar-érték: az újszülött születés utáni állapotának felmérése során az életjelenségeket (szívműködés, légzés, bőrszín, izomtónus, reflexek) 0–1–2 ponttal értékelik a születés utáni első és ötödik percben. Az Apgar-érték jó általános állapotú újszülött esetén 8–10 pont.

Anya–gyerek–apa egység (mother-baby-father unit): speciális perinatális pszichiátriai egység, ahol a szülés körüli mentális megbetegedésben szenvedő anyákat és gyermeküket, valamint családjukat szakképzett multidiszciplináris személyzet (interdiszciplináris együttműködésben) segíti és látja el a magas kockázatú időszakban.

Az anya–gyerek egység (Baby-Mother-Unit, BMU; Mother-Baby Unit, MBU): egy olyan bentfekvő egység/részleg, amely lehetővé teszi a krízisben lévő és/vagy pszichiátriai problémával küzdő anyának és gyermekének együttes felvételét. Legalább 4 ággyal rendelkezik, és elkülönül más kórházi osztályoktól. Az egységben a páciensek részére egy interdiszciplináris team áll rendelkezésre a hét minden napján, napi 24 órában. Az anya–gyerek **egységek** elősegítik a szoptatást, támogatást nyújtanak a gyermekgondozáshoz és -neveléshez, pszichoterápiát biztosítanak, a pozitív korai interakciók biztosítása és ösztönzése révén támogatják a kötődési biztonság megalapozását, valamint pszichoedukációval segítenek a meglévő betegség kezelésében és a későbbi epizódok megelőzésében. Az egységek továbbá érzelmi és szakmai támogatást nyújtanak az anyák partnereinek és a tágabb család tagjainak, valamint szociális szolgáltatásokat nyújtanak a csecsemő veszélyeztetettsége esetén. Az **egységbe** történő felvétel esetén lehetőség nyílik az anya pszichiátriai zavarainak kezelésére, valamint az anyai identitás erősítésére. A közös felvétel segít az anya–gyerek szeparációk és a kötődési problémák megelőzésében.

Brazelton-skála (Neonatal Behavioral Assessment Scale; NBAS): az újszülött viselkedésének, reflexeinek, interakciónak komplex értékelésére szolgáló mérőeszköz.

Ebstein-anomália: kongenitális szívfejlődési rendellenesség, a tricuspidális billentyű fejlődési zavarával, a jobb pitvar és kamra, a pitvari septum különböző súlyosságú érintettségével.

EPS (extrapyramidal symptoms): az antipszichotikum-kezelés mellékhatásaként jelentkező extrapiramidális tünetegyüttes (disztónia, akatízia, Parkinson-szindróma).

Eszközös szülésbefejezés: császármetszés, vákuum-extrakció, fogóműtét alkalmazásával befejezett szülés.

Extrém alacsony születési súly (Extreme Low Birth Weight; ELBW): 1000 gramm alatti születési súly.

Felezési idő (T1/2): az az időtartam, amely alatt a felszívódott hatóanyag mennyisége a felére csökken. Egy hatóanyag teljes kiürüléséhez általában 5–7 felezési idő szükséges.

Gesztációs kor szerinti alacsony születési súly (SGA – Small for gestational age): a gesztáció idejéhez képest alacsony születési súly. Mikor egy újszülött gesztációs kornak megfelelő születési súlya és/vagy hossza a 3-as vagy a 10-es percentilis alatt van, illetve, ha az újszülött gesztációs kornak megfelelő születési hossza és/vagy súlya kisebb –2 SD-nél.

Gesztációs korhoz képest nagy súly (Large for gestational age; LGA): a gesztáció idejéhez képest nagy súly, mikor az újszülött súlya a 90-es percentilis fölé esik. Okai lehetnek: anyai diabetes mellitus, anyai obesitas, veleszületett rendellenesség szindrómák (például Wiedemann–Beckwith-, Sotos-, Weaver- stb. szindróma).

Igen alacsony születési súly (Very Low Birth Weight; VLBW): 1500 gramm alatti születési súly.

Igen kis súlyú újszülött: 1000–1499 g közötti súlyú újszülött.

Igen-igen kis súlyú újszülött (Extreme Low Birth Weight; ELBW): kevesebb mint 1000 gramm súlyú újszülött.

IZISZ pszichoginekológiai szakrendelés: női hormonális ciklusokhoz, a perinatális időszakhoz, valamint a perimenopauzális időszakhoz köthető mentális zavarok komplex ellátása, amely magában foglalja a várandósságra való felkészítést, szülés körüli és a szülés utáni mentális zavarok kezelését a gyermek 3 éves életkoráig, valamint az anya mentális zavara mellett kialakuló regulációs zavarok kezelését a gyermek 5 éves koráig egyaránt.

Koraszülés, koraszülöttség: a 37. gesztációs hét előtt született újszülöttek.

NAS (Neonatal Adaptation Syndrome, Neonatal Abstinence Syndrome), NSWS (Neonatal Withdrawal Syndrome, Neonatal Serotonergic Syndrome, Neonatal SSRI Withdrawal Syndrome): a pszichofarmakont szedő várandós anyák újszülöttjeinél kialakuló idegrendszeri, vegetatív idegrendszeri, gyomor-bél és légzőszervi tünetekkel járó átmeneti tünetegyüttes (lásd PNAS).

Neonatális hipoglikémia: a neonatális hipoglikémia akkor fordul elő, ha a csecsemő vércukorszintje a normál érték alatt van. A diagnosztikai küszöbök nemzetközi szinten változnak.

Orális biohasznosulás: az orális biohasznosulás azt mutatja meg, hogy egy gyógyszer bevett dózisának mekkora része és milyen gyorsan jut el a szervezetben oda, ahol kifejtheti a hatását. Ez lehet közvetlenül a hatás helye, vagy egy olyan testfolyadék (például a vér), ahonnan a gyógyszer akadálytalanul elérheti a célpontjait.

Perinatális halál: amikor a halál a méhen belül a terhesség 24. hete után következett be, vagy ha a méhen belül elhalt magzat hossza a 30 cm-t vagy tömege az 500 g-ot eléri, vagy amikor a halál az újszülött megszületését követő 168 órán belül következik be, függetlenül az újszülött hosszától vagy tömegétől. [266]

Perinatális: a perinatális időszak a 22. betöltött terhességi héttől, a születést követő 7. nap végéig tart (WHO).

Peripartum aszfixia: a perinatális aszfixia a magzat elégtelen véráramlását és gázcseréjét jelenti a születés előtti, alatti vagy közvetlenül utáni időszakban.

Perinatális Intenzív Centrum – **PIC:** a koraszülöttek és beteg újszülöttek ellátását foglalja magába.

Placenta abrupció: a méhlepény idő előtti leválása azt jelenti, hogy a méhlepény túl korán, még a szülés előtt elválik a méhfaltól vérzés kíséretében. Részleges és teljes leválás történhet.

PNAS (Poor Neonatal Adaptation Syndrome): a várandósság alatt alkalmazott pszichofarmakonok esetén az újszülöttnél fellépő sajátos adaptációs zavar, melyet az angol szakirodalom rossz újszülöttkori adaptációs szindrómának – PNAS – nevez. A PNAS-ra jellemző tünetek hasonlóak antidepresszívumok, antipszichotikumok és benzodiazepinek alkalmazása esetén, és általában enyhe neurológiai, vegetatív, légzési és gyomor-bélrendszeri tünetek formájában jelentkeznek. A legtöbb tünet a megszületést követő 48 órán belül lép fel és általában 2–6 napos korig tart.

Posztnatális időszak: a szülést követő első év.

Posztpartum blues: a szülés után a kismamák jelentős részénél előforduló jóindulatú, átmeneti állapot, amely változó, nyomott hangulattal jellemezhető. A szülést követően maximum 10–14 napig tart.

Posztpartum/peripartum depresszió: a BNO-11 a várandósséghoz vagy szülés utáni időszakhoz kapcsolódó szindrómaként írja le (a szülés után körülbelül 6 héten belül kezdődik), mely jelentős mentális és viselkedési jellemzőkkel, leggyakrabban depressziós tünetekkel jár. A szindróma nem tartalmaz téveszméket, hallucinációkat vagy egyéb pszichotikus tüneteket.

A BNO-10 külön nem osztályozza a depressziótól, azonban nem meghatározott puerperiummal társuló mentális zavarként határozza meg, amely a szülést követő 6 héten belül jelentkezik. A DSM-5-ben (2013) major depressziós epizódként, a „szülés körüli (peripartum) kezdettel", úgynevezett jelölő megnevezéssel szerepel, ha a szülés körül, vagy a szülést követő 4 héten belül jelentkezik.

Posztpartum pszichózis: a szülést követően jelentkező pszichózis, amely lehet önálló tünetcsoport, vagy más mentális zavar (szkizofrénia, bipoláris zavar) talaján jelentkező pszichotikus állapot. A BNO-11 a várandósséghoz vagy gyermekágyi időszakhoz kapcsolódó szindrómaként határozza meg (többnyire kb. 6 héten belül a szülés után jelentkezik), amely jelentős mentális és viselkedési zavarral jár, beleértve a téveszméket, hallucinációkat vagy más pszichotikus tüneteket. A pszichotikus tünetek mellett jellemzően hangulati zavarok (depresszív és/vagy mániás) is jelen vannak. Ha a tünetek megfelelnek egy adott mentális zavar diagnosztikai követelményeinek, azt a diagnózist is kódolni kell.

Posztpartum poszttraumás stressz zavar (PTSD): a szülés utáni PTSD egy pszichés zavar, amely a szülés után jelentkezik, olyan traumás élményből alakul ki, amely a szülés előtt, alatt vagy röviddel utána történt. A traumatikusnak észlelt esemény gyakran szorongást vagy pánikszerű tüneteket okoz, és a traumát átélők állandó félelemben és veszélyben élhetnek. A PTSD más formáihoz hasonlóan a szülés utáni PTSD-ben szenvedő nők is gyakran akaratlanul visszaemlékeznek a traumatikus eseményekre, mely folyamatosan aktivizálja az átélt traumát.

Pre-eclampsia/eclampsia: a várandósság 20. hete után kialakuló magas vérnyomás és proteinürítés, többszervi elégtelenséghez, HELLP-szindrómához (hemolízis, májenzimek emelkedése, trombicitopénia) vezethet, az anyai halálozás kockázatával jár.

Prenatális: a szülés előtti időszakra vonatkozó jelző.

Pszichofarmakon: a központi idegrendszer működésére ható, mentális zavarok kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Relatív csecsemő dózis (Relative Infant Dose; RID): a csecsemő szervezetébe jutó napi gyógyszermennyiség az anya által elfogyasztott napi gyógyszermennyiséghez viszonyítva. A gyógyszermennyiségeket mg/kg/napban (milligramm per kilogramm per napban) adják meg. (RID: Dózis a csecsemő szervezetében mg/kg/nap, Dózis az anya szervezetében mg/kg/nap.) A 10% alatti relatív csecsemő dózis biztonságosnak mondható, de egyes gyógyszereknél (például fluconazole, metronidazole) 10% feletti dózis is biztonságosnak bizonyult.

Veleszületett rendellenesség (kongenitális anomália, major és specifikus malformáció, major/minor kongenitális malformációk): a magzati életben genetikai és/vagy külső környezeti tényezők hatására kialakuló, alaki (morfológiai), biokémiai vagy működési (funkcionális) zavar, amelyeket a születéskor (vagy prenatálisan, illetve születés után) észlelnek.

2. Fogalmak

AD: Antidepresszívum
ADHD: Attention-deficit/hyperactivity disorder, hiperaktivitás-figyelemzavar tünetegyüttes
AP: Antipszichotikum
ASD: Autism spectrum disorder, autizmus spektrumzavar
BE: Base excess, báziseltérés
BMI: Body mass index, testtömegindex
BNO: Betegségek nemzetközi osztályozása
BZD: Benzodiazepin
BZRA: Benzodiazepin receptor agonisták
CBCL: Child Behavior Checklist, gyermekviselkedési kérdőív
CPRS-R: Conners' Parent Rating Scale, szülői értékelő skála
CI: Confidence interval, konfidenciaintervallum
COPE: Centre of Perinatal Excelence; kiváló perinatális folyamatok központja
DLPFC: Dorzolaterális prefrontális kéreg
DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorders; A mentális zavarok diagnosztikai és statisztikai kézikönyve
EKG: Elektrokardiogram
EKT: Elektrokonvulzív terápia
EPS: Extrapyramidal symptoms, az antipszichotikum kezelés mellékhatásaként jelentkező extrapiramidális tünetegyüttes
EURAP: European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy
FDA: Food and drug administration; Amerikai élelmiszer- és gyógyszerellenőrző hatóság
FIS: Floppy infant syndrome
GDM: Gesztációs diabétesz mellitusz
HR: Hazard ratio, kockázati arány
IUGR: Intrauterine growth restriction, intrauterin növekedési retardáció
LAI: Long acting injectables, hosszú hatású injekciós antipszichotikumok
LGA: Large for gestational age, a gesztáció idejéhez képest nagy súly
NDRI: Noradrenaline–dopamine reuptake inhibitor, noradrenalin-dopamin visszavétel gátló
NEC: Necrotizing enterocolitis, nekrotizáló enterokolitisz
NICE: National Institute for Health and Care Excellence; Kiváló egészségért és ellátásért felelős Intézmény
NNGYK: Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
NNH: Number needed to harm, kezelt esetek száma, a nem kívánt hatás megjelenéséig
NNT: Number needed to treat, kezelni szükséges esetek száma, hogy a kívánt hatás megjelenjen
OR: Odds ratio, esélyhányados
PCOS: Polycystic ovary syndrome, policisztás ovárium szindróma
PIC: Koraszülött intenzív osztály, perinatális intenzív centrum. Koraszülöttek és beteg újszülöttek ellátását biztosító intenzív osztály
PMS: Premenstruációs szindróma
PTSD: Post-traumatic stress disorder; poszttraumás stressz zavar
PPD: Posztpartum depresszió
PPHN: persistent pulmonary hypertension, perzisztáló pulmonális hipertónia
PPP: Posztpartum pszichózis
PSSD: Post SSRI sexual disfunction, SSRI alkalmazáshoz köthető szexuális diszfunkció
RR: Relative risk, relatív kockázat
rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation, repetitív transzkraniális mágneses stimuláció
RVOTO: Right ventricular outflow tract obstruction, jobb kamrai kifolyási traktus obstrukció
SARI: Serotonin antagonist and reuptake inhibitors, szerotonin agonista és visszavétel gátló

SNRI: Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors; szelektív noradrenalin visszavétel gátlók
SRS-2: Social Responsiveness Scale, szociális válaszkészség skála
SSD: Szkizofrénia spektrumzavar
SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors; szelektív szerotonin visszavétel gátlók
TBS: Theta-burst stimulation, théta-frekvenciájú ingerlés
TCA: Triciklikus antidepresszívum
tACS: Transcranial alternating current stimulation, transzkraniális váltakozó áram ingerlés
tDCS: Transcranial direct current stimulation, transzkraniális egyenáram ingerlés
TDM: Therapeutic drug monitoring, terápiás gyógyszerszint-monitorozás
TeCA: Tetracyclic antidepressants, tetraciklikus antidepresszívum
TESD: Treatment-emergent sexual dysfunction, antipszichotikum-kezeléshez társuló szexuális diszfunkció
TNS: Trigeminal nerve stimulation, trigeminus ideg stimuláció
VSD: Ventricular septal defect, kamrai szeptum defektus
WHO: World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

3. Bizonyítékok szintje

Jelen irányelvben a NICE [CG192] [1] és COPE [2] besorolási rendszerét alkalmaztuk. A COPE [2] rendszert a farmakoterápiás ajánlások esetében, míg a NICE [1] rendszerét minden egyéb esetben.

A bizonyítékok szintje az alkalmazott vizsgálati elrendezés típusán (a vizsgálat megtervezésén, a vizsgálat minőségének behatároltságán, a konzisztencián, közvetlenségen és más megfontolásokon) alapszik, és a következő definíciókat használva osztályozzuk:

Bizonyíték szintje	Bizonyíték szintjének meghatározása
Magas	További vizsgálatok nem valószínű, hogy módosítanak a becsült hatékonyság bizonyosságán.
Közepes	További vizsgálatoknak fontos hatása lehet a becsült hatékonyság bizonyosságára, és megváltoztathatja a megállapításokat.
Alacsony	További vizsgálatoknak nagy valószínűséggel hatása lesz a becsült hatékonyság bizonyosságára, és valószínűleg megváltoztatja a megállapításokat.
Nagyon alacsony	Minden becsült hatékonyság bizonytalan.

4. Ajánlások rangsorolása

Jelen irányelvben a NICE [1] [CG192] és COPE [2] rangsorolási rendszerét alkalmaztuk. A szövegben használt szavak jelzik az ajánlások bizonyosságát (az ajánlások erősségét). A NICE [1] rendszer besorolási pontjai a következők:

Ajánlás rangsorolása	Ajánlás rangsorolásának magyarázata	Betűjel
Ajánlások, amelyeket használni kell/nem szabad – kötelező ajánlás	Amennyiben jogi kötelezettség miatt kell alkalmazni egy ajánlást, ott a „kell", illetve a „nem szabad" kifejezéseket használjuk. A súlyos következményekkel járó, illetve halálos kimenetelű beavatkozásoknál is ezt használjuk.	**K**
Ajánlások, amelyek ajánlatosak/nem ajánlatosak – „erős" ajánlások	„Ajánlatos", illetve „javasolt" szavakat használjuk, amennyiben biztosak vagyunk abban, hogy az ajánlás a páciensek nagy részének több jót okoz, mint kárt, és amely emellett költséghatékony is. „Nem ajánlatos, nem javasolt" kifejezéseket használjuk, amennyiben biztosak vagyunk benne, hogy a páciensnek nem válik előnyére valamilyen beavatkozás.	**E**
Ajánlások, amelyek használhatók – „gyenge"/mérsékelt ajánlások	A „megfontolandó" és „lehet" szavakat használjuk, amennyiben biztosak vagyunk abban, hogy az ajánlás a páciensek nagy részének több előnnyel jár, mint amennyi ártalmat okozhat, és emellett költséghatékonyak is, ugyanakkor más lehetőségek is lehetnek hasonlóan költséghatékonyak. Hogy melyik ajánlást követjük, az főleg a páciens preferenciáin múlik (nem úgy, mint az erős ajánlások), ezért a szakembereknek időt kell szánniuk, hogy a különböző opciókat átbeszéljék a pácienssel.	**M**

Az ausztrál COPE [2] alapján az ajánlások 4 típusa a következő:

Ajánlás rangsorolása		Ajánlás rangsorolásának magyarázata	Betűjel
Evidencián alapuló (EA) ajánlás az evidenciák szisztematikus áttekintésén alapul	**erős ajánlás**	Biztonsággal lehet alkalmazni a kívánt hatás elérése céljából, és ez a hatás felülírja a nemkívánatos hatást. Erős lehet az állítás akkor is, amikor egy nemkívánatos hatás biztosan felülírja a kívánatos hatást.	**EA/E**
	feltételes ajánlás	Nagyobb valószínűséggel várható a kívánt hatás, mint a nem kívánt hatás.	**EA/F**
Konszenzuson alapuló ajánlás		Az ajánlást a minőségi evidencia hiányában, nem elégséges bizonyítékok mellett alkalmazható.	**KA**
Szakértői vélemény/ praxispont		Az ajánlás tárgya nem szisztematikus evidenciák áttekintésén, hanem szakértői véleményen alapszik, és egy konszenzussal létrejövő folyamat végén kerül kialakításra.	**SzV**

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

A perinatális időszak magasabb kockázatot jelent egy nő életében az anyai mentális zavar megjelenésére és kiújulására, és ebben az időszakban nemcsak az anya, de a gyermek fejlődését, biztonságát és a család szempontjait is figyelembe kell vennünk az anyai mentális zavarok jelentőségének értékelése és megfelelő kezelése során.

Így a perinatális időszakban az anya kezelésének kockázatbecslése során mérlegelnünk kell minden olyan kezelési lehetőséget, ami az anyai mentális zavar tüneteit, a perinatális időszakra gyakorolt negatív hatását, ezzel együtt a gyermek fejlődésére is gyakorolt rövid és hosszú távú kockázatát csökkenti, és különösen a biológiai és farmakoterápiás kezelési lehetőségek mérlegelése során meg kell becsülnünk azok lehetséges kockázatát, előnyeit és prioritását az egyéb kezelési lehetőségekhez mérve is.

A perinatális depresszió felismerésének és megfelelő kezelésének aránya alacsony, így a szűrés, adekvát kezelés és utánkövetés kiemelt jelentőségű, mivel a prenatális és posztpartum időszakban is fontos kockázati tényező az anya és a magzat/gyermek szempontjából is, különösen a súlyos, rekurrens depresszió, szuicid veszély, a krónikus és terápiarezisztens esetek a perinatális időszakban és azt követően további kockázatot jelentenek.

A súlyos mentális zavarral (bipoláris zavar, szkizofrénia) élő nők a perinatális időszakban magas kockázati csoportba tartoznak. Esetükben a családtervezés, az anyai mentális egészség és a kezelés kockázatbecslése, a perinatális időszakban szoros, a társszakmák együttműködésével megvalósuló követés, a posztpartum időszakban és hosszabb távon a szülő–gyermek kapcsolat, családi működés és a gyermek fejlődésének utánkövetése kiemelt jelentőségű.

Amikor egy várandós nő kezeléséről döntünk, annak a lehetősége, hogy a gyógyszeres kezelés csökkenti az anyai zavar kedvezőtlen kimenetelének kockázatát, kevésbé kerül mérlegelésre, mint a magzati gyógyszerexpozíció lehetséges káros hatása, így az indokolt gyógyszeres kezelés elmaradása, vagy a kezelés megszakítása további kockázatot jelenthet azoknál a várandósoknál, akiknél a kezelés szükséges lenne [3].

A szoptatás időszakában az anya kezelése mellett a gyermek táplálásáról is döntést kell hoznunk, ebben figyelembe véve a korszerű csecsemőtáplálásra vonatkozó ajánlásokat és a szoptatás/anyatejes táplálás elmaradásának hátrányait az anya és gyermeke szempontjából is, ahogy a gyógyszeres kezeléssel, vagy annak elmaradásával járó következményeket.

Az ellátó szakemberek a témában való megfelelő tájékozottsága, naprakész ismeretei elengedhetetlenek, hogy az anyák és családjaik megfelelő információhoz jussanak, és ezáltal hozzák meg a kezeléssel kapcsolatos döntéseiket.

A 002180 azonosító számú, „A perinatális időszak mentális megbetegedéseiről" című irányelv részletesen ismerteti a perinatális időszakban előforduló zavarok leírását, ellátására, kezelésére vonatkozó ajánlásokat. Általános elvként érvényes, hogy amennyiben hatékony, elérhető és preferált, az alacsony és magas intenzitású intervenciók, pszichoterápiás módszerek jelentik az elsőként választandó kezelést. Jelen irányelvben a farmakoterápiára és egyéb, biológiai terápiás kezelési lehetőségekre vonatkozó információkat és ajánlásokat foglaltuk össze, amennyiben ezek kiegészítésként vagy önálló kezelésként indokolttá

válnak. Az ellátási folyamatban a farmakoterápia és egyéb, biológiai terápiás kezelési lehetőségek helyét, algoritmusát az 1. ábra: PIMM ellátás betegutak és ellátási protokoll [saját szerkesztés] **mutatja be.**

2. Felhasználói célcsoport

Az irányelv *célja*, hogy

- támogassa az egészségügyi szakembereket a bizonyítékokon alapuló ellátásban, valamint támogassa a gondozottak információkkal történő ellátását, a perinatális időszakban fellépő mentális zavarok farmakoterápiás és egyéb, biológiai terápiás kezelési lehetőségeiről,
- az egészségügyi szakmai irányelv gyakorlatba ültetésével a várandósság és szoptatás időszakában történő farmakoterápiás és egyéb, biológiai terápiás kezelési lehetőségek korszerű ismereteken alapuló mérlegelése, az anyai mentális zavar kezelésében a társszakmákkal való együttműködés, a megelőzés, felismerés és kezelés megvalósuljon, ezáltal a rövid és hosszú távú kimenetel javuljon,
- végül az ellátás során keletkező adatok megfelelő gyűjtésének, feldolgozhatóságának és kutatásának segítése.

Jelen dokumentáció az érintett szakemberek és intézmények részére útmutatóként szolgál, és tájékoztatja őket a perinatális időszakot érintő mentális betegségekkel kapcsolatos legújabb, bizonyítékokon alapuló ismeretekről:

- *alapellátásban*: háziorvos, házi gyermekorvos, védőnő,
- *járó- és fekvőbeteg-ellátásban:* szülészet-nőgyógyászat, pszichiátriai osztály, pszichiátriai rehabilitációs osztály, nappali kórház, pszichiátriai gondozó, gyermek-, koraszülött- és csecsemőosztály, perinatális ellátásra specializált szakambulancia, szociális munka,
- a feltételek megléte esetén telemedicinális ellátás kerül alkalmazásra, elsősorban kiegészítő, és/vagy konszekutív módszerként, illetve speciális helyzetben például Covid–19-járvány, önálló ellátásként is.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító:	001298
Cím:	A pre-, peri- és posztnatális mentális zavarok baba-mama-papa egységében történő kezeléséről
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2017. év, 4. szám, 1120–1168. oldal
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	NICE
Cím:	Antenatal and postnatal mental health Clinical management and service guidance
Megjelenés adatai:	2020
Elérhetőség:	https://www.nice.org.uk/guidance/cg192?unlid=5551https://www.nice.org.uk/guidance/cg192?unlid=5551
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	COPE
Cím:	Effective Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. 2023 Revision
Megjelenés adatai:	2023
Elérhetőség:	https://www.cope.org.au/wp-content/uploads/2023/06/COPE_2023_Perinatal_Mental_Health_Practice_Guideline.pdf
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	WHO
Cím:	Guide for integration of perinatal mental health in maternal and child health services
Megjelenés adatai:	2022
Elérhetőség:	https://www.who.int/publications/i/item/9789240057142

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Kalman, J. L., Burkhardt, G., Samochowiec, J., Gebhard, C., Dom, G., John, M., Kilic, O., Kurimay, T., Lien, L., Schouler-Ocak, M., Vidal, D. P., Wiser, J., Gaebel, W., Volpe, U., & Falkai, P./EPA
Cím:	Digitalising mental health care: Practical recommendations from the European Psychiatric Association
Megjelenés adatai:	European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists, 67(1), e4.
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2466
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	RISEUP-PPD
Cím:	Evidence-based clinical practice guidelines for prevention, screening and treatment of peripartum depression.
Megjelenés adatai:	2024
Elérhetőség:	https://riseupppd18138.com/wp-content/uploads/2024/04/riseup_doc_net_english_v05a.pdf
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Thibaut F, Chagraoui A, Buckley L, Gressier F, Labad J, Lamy S, Potenza MN, Rondon M, Riecher-Rössler A, Soyka M, Yonkers K.
Cím:	WFSBP * and IAWMH ** Guidelines for the treatment of alcohol use disorders in pregnant women
Megjelenés adatai:	The World Journal of Biological Psychiatry, 20(1), 17–50.
Elérhetőség:	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2018.1510185?scroll=top&needAccess=true

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002239
Cím:	A szakpszichológiai ellátásról
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2023. év, 6. szám 610–725. oldal
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek
Azonosító:	002218
Cím:	A dohányzásról való leszokás támogatásáról
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2024. év, 1. szám 251–332. oldal
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek
Azonosító:	002290
Cím:	A kannabisz és származékai által okozott mentális- és viselkedészavarokról
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2024. év, 18. szám 2442–2463. oldal
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek
Azonosító:	002287
Cím:	Az alkohol által okozott mentális zavarokról
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2024. év, 6. szám 1176–1225. oldal
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek
Azonosító:	002342
Cím:	A méhen belüli, élő várandósság megállapításáról és rizikóbesorolásáról a várandós gondozásba vétele céljából
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2025. év, 20. szám 2398–2415. oldal
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek

Azonosító:	002262
Cím:	Az egészségügyi ellátók feladatairól gyermekbántalmazás és elhanyagolás gyanúja esetén, felismerés, kezelés és megelőzés
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2024. év, 12. szám 1764–1847. oldal
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek
Azonosító:	002237
Cím:	A pszichoterápiás ellátásról
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2024. év, 6 szám 909–1043. oldal
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek
Azonosító:	002180
Cím:	A perinatális időszak mentális megbetegedéseiről
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2026. év, 3. szám 326–413. oldal
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A. A mentális zavarok perinatális kockázata – a farmakoterápia mérlegelésének szempontjai
A/1 Az antenatális depresszió perinatális kockázata
A/2 A bipoláris zavar perinatális kockázata
A/3 A szkizofrénia perinatális kockázata
B. Farmakoterápia a várandósság alatt
B/1 A várandósság farmakokinetikája
B/2 A gyógyszercsoportok kockázatának értékelése
C. Nem gyógyszeres biológiai terápiák
C/1. Non-invazív idegrendszeri stimuláció
C/2. Elektrokonvulzív terápia (EKT)
D. Farmakoterápia és szoptatás
D/1 Anyai mentális zavar a posztpartum időszakban
D/2 A szoptatás jelentősége
D/3 A szoptatással, csecsemőtáplálással kapcsolatos állásfoglalások
D/4 A farmakoterápia kockázatbecslése a szoptatás időszakában
D/5 A szoptatás felfüggesztése és az ablaktáció kérdése
D/6 Farmakoterápia indikálásának szempontjai a szoptatás időszakában
E. Együttkezelés és szoptatás
F. Szakápolói feladatok és kompetenciák

A. A mentális zavarok perinatális kockázata – a farmakoterápia mérlegelésének szempontjai

A/1 Az antenatális depresszió perinatális kockázata

Egy összefoglaló közlemény szerint az Egyesült Államokban az antenatális depresszió 49,9%-ban, míg a posztpartum depresszió 30,8%-ban kerül klinikai felismerésre. Antenatális depresszióval a nők 13,6%-a részesül kezelésben, 8,6% kap adekvát kezelést és 4,8% ér el teljes remissziót, míg posztpartum depresszióval 15,8% kap kezelést, és 6,3% adekvát kezelést, a teljes remisszió aránya pedig mindössze 3,2% [4].

A rekurrens és súlyos depresszióval a várandósság alatt a gyógyszeres kezelés megszakítását követő relapszus kockázata többs mint kétszeresen emelkedett (RR 2,30; 95% CI, 1,58–3,35) a kezelést folytató csoporthoz képest, míg az enyhe és középsúlyos depresszióval nem szignifikánsan emelkedett. A betegség kronicitása, a korábbi visszaesések száma, és az előzményben szereplő szuicid kísérlet a relapszus kockázatát előjelezheti [5].

Az antenatális depresszió kockázatai között szerepel a magzati fejlődés zavara, a magzati éretlenség, alacsony születési súly (LBW), prenatális és perinatális komplikációk, pre-eclampsia, placenta rendellenességek, spontán

abortusz lehetősége, továbbá az újszülött alacsonyabb Apgar-értéke és Brazelton-skála pontszáma, újszülöttkori regulációs zavara, gyermekkori magasabb BMI és mentális zavar kockázata, valamint az anyai alvászavar, szerhasználat, posztpartum depresszió, szoptatási problémák, és apai depresszió megjelenése [6], [7], [8].
Az antidepresszívumok várandósság alatti alkalmazásával kapcsolatban számos korábbi vizsgálat talált adverz hatást a magzati fejlődésre, a várandósság kimenetelére és a neonatális időszakra vonatkozóan, így a klinikai gyakorlatban a farmakoterápia kerülése, a tünetcsökkenés óvatos, gyógyszermentes kivárása, vagy a hirtelen gyógyszerelhagyás, esetleg a szubterápiás dózisok bevezetése és fenntartása tűnhetett biztonságosnak.
Az újabb vizsgálatok és metaanalízisek a korábbi eredményeket kritikusan is értékelik, az adverz hatások hátterében álló antidepresszívumok oki szerepét megkérdőjelezik, mivel úgy tűnik, az adverz hatások és a kedvezőtlen kimenetel hátterében egyéb tényezők szerepét is vizsgálnunk kell, amelyek a gyógyszer alkalmazását indokoló anyai mentális zavarhoz, az azzal összefüggő kockázathoz, magatartáshoz és életmódhoz, és egyéb ismeretlen tényezőkhöz társulnak. Így az antidepresszívum-expozíció oki szerepével és kockázatával összefüggő számos adverzitás felülírható lehetne, de a gyógyszerexpozícióval összefüggő kockázattal ennek ellenére is számolni kell [8].

A/2 A bipoláris zavar perinatális kockázata

A bipoláris zavar magas perinatális relapszus kockázatát több vizsgálat is igazolta.
Egy összefoglaló közlemény szerint a bipoláris zavar relapszus rizikója 71% fenntartó kezelés nélkül, míg a kezelés folytatásával 24%-ra csökken. A major depresszió esetében a visszaesés kockázata 68% fenntartó kezelés nélkül, és 31% annak folytatása mellett. A relatív kockázatcsökkenés a várandósság alatt folytatott profilaktikus farmakoterápiának köszönhetően 66% a bipoláris zavar és 54% a major depresszív zavar esetében [9].
Egy közelmúltbeli retrospektív populációs kohorsz vizsgálat szerint bipoláris I zavarral kezelt nők (436 nő, 919 várandósság, 762 születés, 118 magzati veszteség és 39 megszakított várandósság) adatai alapján a várandósság alatt 5,2%, míg posztpartum időszakban 30,1% volt a relapszus aránya. A szülést követően a relapszus kockázatának aránya 34,4%, a korai posztpartum időszakban (< 4 hét) 20,3%, magzati veszteség után 15,2%, míg a megszakított várandósság után 27,8%. A perinatális időszakban visszaeső nők kisebb arányban (OR 0,34; 95% CI 0,22–0,51) vállaltak második gyermeket, mint zavartalan várandósságot követően. A következő várandósság alkalmával a visszaesés kockázata tovább emelkedett (cOR 6,17; 95% CI 3,64–10,45) [10].
A bipoláris zavart összefüggésbe hozzák a várandósság kimenetelével, a magzati fejlődéssel és a neonatális időszakkal kapcsolatos adverz hatásokkal.
Egy populációs kohorsz vizsgálatban a bipoláris zavarral diagnosztizált várandósok farmakoterápiával kezelt (320 eset) és nem kezelt (554 eset) csoportját hasonlították össze a sem bipoláris zavarnak, sem gyógyszeres kezelésnek nem kitett várandósok csoportjával (331 263 eset). A vizsgált kimenetel a kongenitális malformációk, gesztációs diabétesz, SGA/LGA újszülött, koraszülés, a szülés módja és a neonatális morbiditás kockázata volt. A bipoláris zavar esetében a koraszülés, az eszközös szülésbefejezés, szülésindítás és császármetszés kockázata a kezelt és kezeletlen csoportban is magasabb volt, a kezeletlen bipoláris csoportban a kisebb fejkörfogat (aOR 1,68; 95% CI 1,07–2,62) és a neonatális hipoglikémia (aOR 1,51; 95% CI 1,04–2,43) vonatkozásában mutatkozott szignifikáns eltérés. A szerzők következtetése szerint a bipoláris zavarral együtt járó, a várandósság kimenetelére és a szülészeti szövődményekre vonatkozó emelkedett kockázat nem elsősorban a gyógyszeres kezeléssel függ össze, de a kezelés szerepe nem tisztázott, mivel a kezelt és kezeletlen csoport között a legtöbb kimenetelben nem volt szignifikáns különbség [11].
Egy metaanalízis szerint a bipoláris zavar perinatális kockázatai között a 18 vizsgálat kimeneteléből a peripartum aszfixia (OR 1,46; 95% CI 1,02–2,11), a várandósság alatti anyai stressz (OR 12,00; 95% CI 3,30–43,59), a szülészeti szövődmények (OR 1,41; 95% CI 1,18–1,69), és a 2500 gramm alatti születési súly (OR 1,28; 1,04–1,56) kockázata volt magasabb [12].

A/3 A szkizofrénia perinatális kockázata

A súlyos mentális zavarral élő szülők gyermekeinek egészségügyi kockázata magasabb. Egy regiszteralapú, 2 millió esetet maximum 30 éves utánkövetéssel feldolgozó kohorsz vizsgálat a szomatikus megbetegedések esetében 17%-os, a mortalitásban 31%-os emelkedést talált a szülői súlyos mentális zavarral összefüggésben [13]. Egy másik populációs kohorsz vizsgálat 5066 szkizofréniával élő nő gyermekét hasonlította össze 25 324 nem érintett anya gyermekeivel. A kockázati csoportban a krónikus testi (HR 1,18; 95% CI 1,08–1,28) és mentális (HR 1,77; 95% CI 1,44–2,18) betegségek kockázata magasabb volt [14]. Ennek hátterében a genetikai meghatározottság, pre- és

posztnatális szociális és környezeti meghatározók, a várandósság alatti anyai életmód, dohányzás, szerhasználat, táplálkozás, gesztációs szövődmények és komorbiditás (obezitás, hipertónia, diabétesz), peripartum komplikációk is állhatnak [13], [14].

A perinatális kockázati tényezők között az antipszichotikum-expozíció is szerepel, melynek önálló kockázatát az egyéb rizikótényezőktől, melyek a várandósság kimenetelére és a gyermek rövid és hosszú távú fejlődésére adverz hatással lehetnek differenciálni szükséges [15].

Egy metaanalízis szerint a magasabb, 35 év feletti anyai életkor (14,8%; RR 2,13; 95% CI 1,41–2,86), dohányzás (29,6%; RR 1,85; 95% CI 1,02–2,67), alacsonyabb antenatális vitaminbevitel (28,2%; RR 1,92; 95% CI 0,23–2,48) összefügg az anyai szkizofrénia perinatális kockázatával. Vizsgálatuk szerint a szkizofréniával élő nők körében a szülészeti szövődmények (45,8%; RR 2,08; 95% CI 1,04–6,14), vetélés (5,1%; RR 2,04; 95% CI 0,88–1,28), koraszülés (5,1%; RR 1,98; 95% CI 0,19–2,79) 7 alatti 5 perces Apgar-érték (6,5%; RR 2,22; 95% CI 0,56–8,84), IUGR (7,4%; RR 2,16; 95% CI 1,48–3,87), fejlődési rendellenességek (5,09%; RR 2,1; 95% CI 1,1–3,8) kockázata emelkedett. A várandósság alatti (6,9%; RR 3,89; 95% CI 1,04–7,3) és posztpartum pszichózis relapszusa (37,5%, RR 7,86; 95% CI 2,1–17,8), és a szülői funkcionalitás zavara (31%, RR 11,2; 95% CI 4,48–23,6) az átlagpopulációhoz képest kiugróan magasabb. Az anya-magzat kötődés és elköteleződés zavara összefügg az antipszichotikum kezelés és házastársi kapcsolat időtartamával, és a szkizofrénia negatív tüneteivel [16].

A szkizofréniával élő nők között az átlagpopulációhoz képest szignifikánsan magasabb kockázatot találtak a gesztációs diabétesz (9,2%), pre-eclampsia/eclampsia (4,8%), placenta abrupció (1%), tromboembóliás szövődmények (0,4%), koraszülés (9,1%), fejlődési rendellenességek (5,4%), 7 alatti 1 perces Apgar-érték (5,6%), SGA újszülött (10,5%), és neonatális mortalitás (0,3%) előfordulására egy metaanalízisben, 21253 esetben a várandósság kimenetelét elemezve [17].

A gyógyszeres kezelés elhagyásával összefüggő relapszus-kockázat, annak a rövid és hosszú távú szülői funkciókra és szülő–gyermek kapcsolati zavarra vonatkozó kockázata, és a gyógyszeres kezelés kockázatot csökkentő hatása megfontolandó [18].

B. Farmakoterápia a várandósság alatt

B/1 A várandósság farmakokinetikája

A várandósság alatt számos változás megy végbe a gyógyszerek felszívódása, eloszlása, metabolizmusa és kiválasztódása terén. A fehérjekötés, transzporterek, a máj enzimatikus aktivitása változik, a renális kiválasztódás fokozódik, a megoszlási térfogat nő. Ezek a változások a harmadik trimeszterre érik el a csúcsot, így a legnagyobb különbség a gyógyszerszintekben ebben az időszakban mérhető [19, 20].

1. táblázat. Antidepresszívumok átlagos anyai szérumszint változása a 3. trimeszterben (a várandósság előtti, vagy posztpartum szérumszinthez képest) a különböző vizsgálati adatokból Schoresanitis és mtsai .metaanalízise alapján [19]

Hatóanyag	Szérumszintváltozás aránya a 3. trimeszterben	Hatóanyag	Szérumszintváltozás aránya a 3. trimeszterben
Citaloprám	0,70 (0,23–2,15)	Szertralin	1,38 (0,34–3,04)
Eszcitaloprám	1,10 (0,58–1,91)	Venlafaxin	1,00 (0,32–3,17)
Fluoxetin	0,86 (0,09–2,61)	Klomipramin	0,52 (0,23–0,76)
Fluvoxamin	0,40 (0,38–0,41)	Imipramin	0,65 (0,63–0,68)
Paroxetin	0,82 (0,26–1,38)	Nortriptilin	0,50 (0,32–0,70)

Az anyai szérumszint változásában jelentős egyéni különbségek lehetnek, például a **szertralin** esetében a CYP2C19 enzim alacsony, vagy közepes aktivitása esetén a szérumszint a várandósság előrehaladtával a szülésig 51%-kal csökken, míg a normál aktivitás mellett közel azonos marad [21]. Más szerzők eredményei szerint a **szertralin** szérumszintje az első-második trimeszterben csökkenést, majd a harmadikban emelkedést mutatott [20].

A genetikailag is meghatározott gyógyszermetabolizmus (lassú és ultragyors metabolizálók), a transzporterek (például szerotonin-transzporter, SCL6A4 gén) eltérései, valamint a várandósság alatt a farmakokinetika és enzimatikus aktivitás változásai egyénileg meghatározók. A terápiás gyógyszerszint-monitorozás (TDM) által

az egyéni különbségek, változások, a terápiás hatékonyság és szükséges dózis és az adverz reakciók összefüggései követhetőek lehetnek [20], [21], [22].

1. A gyógyszerek placentán való átjutását befolyásoló tulajdonságok [23]

- Az anyai vér pH-ja befolyásolja az ionizáltság mértékét.
- A placenta vérátáramlása.
- Magzati-anyai koncentráció-grádiens.
- A placenta fázis I és II gyógyszer-metabolizáló enzimei.
- Molekulasúly [> 600 Da (Dalton) molekulasúly esetén a humán placentán történő transzfer részleges].
- Az ionizáltság mértéke (pKa).
- Kizárólag a nem-ionizált frakció terjed diffúzió útján. A jelentősen disszociált savas gyógyszermolekulák transzfere általában nem teljes.
- Zsíroldékonyság (a lipofil molekulák könnyen diffundálnak).
- A fehérjekötés mértéke (a nem-kötött gyógyszer diffundál, az acidózis csökkenti a nem-kötött frakciót).

A pszichofarmakonok lipidoldékony, nem ionizált, általában 600 Daltonnál kisebb molekulasúlyú hatóanyagok (de például a **kvetiapin** 883 Dalton), így passzív diffúzió útján juthatnak át a placentán, ennek a mértéke a placenta változásai miatt a harmadik trimeszterre a legnagyobb. Ezenfelül a placenta aktív, szabályozó szerepet tölt be a magzat gyógyszerexpozíciójának mértékében, transzporterei (P-glikoprotein, MRP, BCRP) és metabolizáló enzimei (például a gyógyszer-metabolizmusban is érintett CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4) által. Továbbá az orális biohasznosulás és felezési idő, szabad gyógyszerszint, anyai és magzati metabolizmus is meghatározó [24].

2. A magzati expozíció

Az intrauterin expozíció mértéke nem áll egyértelmű összefüggésben a magzatra gyakorolt hatással, például a perinatális adaptációs szindrómák (PNAS – részletesen lásd a következő pontban) esetében a felezési idő és a receptoraffinitás is szerepet játszhat, így a **paroxetin** relatív rövid felezési ideje és kolinerg hatása miatt okozhat tüneteket, míg a **fluoxetin** (és metabolitja) hosszú felezési ideje, felhalmozódása és toxicitása állhat az alkalmazásával gyakrabban összefüggő PNAS hátterében. A genetikai meghatározottság, az anya és a placenta metabolizáló enzimei, transzporterei is szerepet játszanak az egyéni különbségekben és a PNAS kockázatában [24].

Fontos megjegyezni, hogy az anyatejen keresztüli expozíció általában jelentősen kisebb az intrauterin expozíciónál, így a posztpartum időszakban a kockázat tovább csökken, az indokolt anyai gyógyszerszedés folytatása esetén a szoptatás rutinszerű korlátozása nem tűnik megalapozottnak.

Az antidepresszívumok közül a várandósság időszakában alacsony kockázatúnak tartott **szertralin** esetében a magzati köldökvér koncentrációjának aránya 0,3; míg 0,15–0,54 a **paroxetin**, 0,7–0,8 a **citaloprám** és 0,7–1,1 a **venlafaxin** esetében [22].

Más szerzők a **szertralin** esetében a magzati szérumszintet az anyai szérumszint 25–33%-ának mérték. A mérések az anyai és köldökvérből történtek a várandósság 21. és 31. hetében, a szülést követően, valamint a gyermek 48 órás életkorában, az anyák esetében pedig még posztpartum 1 hónappal [25].

Az alábbiakban közöljük a magzati gyógyszerexpozíció becsléséhez rendelkezésre álló adatokat **antidepresszívumok** és **antipszichotikumok** várandósság alatti alkalmazása esetén.

2. táblázat. Az antidepresszívumok farmakokinetikai paraméterei, a becsült magzati hatóanyag expozíció aránya (%), a magzati köldökvér és anyai szérumszint gyógyszer-koncentráció alapján [24]

Hatóanyag **Felezési idő** **Orális biohasznosulás**	**Hatóanyag expozíció** **(átlagérték)** **[középérték]**	**Metabolit expozíció** **(átlagérték)** **[középérték]**	**Hatóanyag** **Felezési idő** **Orális biohasznosulás**	**Hatóanyag expozíció** **(átlagérték)** **[középérték]**	**Metabolit expozíció** **(átlagérték)** **[középérték]**
Citaloprám 36 óra 80%	64–71% (54%)	51–69% (27%)	Venlafaxin 5 óra 92%	72% [41–111%]	56% [68–117%]
Eszcitaloprám 27–33 óra 80%	73% [71–91%]	70% [66–80%]	Duloxetin 10–12 óra > 70%	12%; 122% (egyéni)	n/a

Hatóanyag Felezési idő Orális biohasznosulás	Hatóanyag expozíció (átlagérték) [középérték]	Metabolit expozíció (átlagérték) [középérték]	Hatóanyag Felezési idő Orális biohasznosulás	Hatóanyag expozíció (átlagérték) [középérték]	Metabolit expozíció (átlagérték) [középérték]
Citaloprám 36 óra 80%	64–71% (54%)	51–69% (27%)	Venlafaxin 5 óra 92%	72% [41–111%]	56% [68–117%]
Fluoxetin 1–4 nap 80%	58–73% (7–25%)	63–71% (9–34%)	Klomipramin 19–37 óra > 80%	40% (50%)	5% (60%)
Fluvoxamin 15 óra 53%	8–78% (n/a)	n/a	Nortriptilin 16–19 óra 51%	68% (40%)	140% (240%)
Paroxetin 20 óra > 80%	46% [31%]	n/a			
Szertralin 26 óra > 80%	29–73% (16–38%)	29–63% (11–19%)			

3. táblázat. Az antidepresszívumok metabolizáló CYP450 enzimei [24]

CYP1A2 Fluvoxamin Duloxetin	CYP2B6 Szertralin Bupropion	CYP2C9 Fluoxetin Szertralin Venlafaxin
CYP2C19 Citaloprám Fluoxetin Szertralin Venlafaxin Klomipramin	CYP2D6 Citaloprám Eszcitaloprám Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Szertralin Venlafaxin Duloxetin Nortriptilin	CYP3A4 Citaloprám Eszcitaloprám Paroxetin Szertralin Venlafaxin Klomipramin Nortriptilin Bupropion Trazodon

4. táblázat. Magzati és anyai koncentráció hányadosok (F:M) a köldökvér és az anyai szérum-koncentrációk alapján antipszichotikumok esetében [25]

Hatóanyag	Medián [terjedelem] (1) Mértani közép [terjedelem] (2)	Esetszám	Hatóanyag	Medián [terjedelem] (1) mértani közép [terjedelem] (2)	Esetszám
Aripiprazol	0,49 [0,24–0,71] (2)	5	**Riszperidon, paliperidon**	0,40 [0,16–1,06] (2)	6
Dehidroaripiprazol	0,18	1	**Paliperidon**	0,53	1
Klozapin	0,64 [0,39–1,91] (2)	5	**Flupentixol**	0,23 [0,14–0,35] (2)	5
Norklozapin	0,29 [0,21–0,37] (2)	4	**Haloperidol**	0,70 (0,53) [0,08–1,26] (1)	12

Hatóanyag	Medián [terjedelem] (1) Mértani közép [terjedelem] (2)	Esetszám	Hatóanyag	Medián [terjedelem] (1) mértani közép [terjedelem] (2)	Esetszám
Olanzapin	0,53 (0,66) [0,08–1,68] (1)	17			
Kvetiapin	0,19 (0,17) [0,09–0,48] (1)	27			

3. PNAS (Poor Neonatal Adaptation Syndrome)

A várandósság alatt alkalmazott pszichofarmakonok esetén az újszülöttnél sajátos adaptációs zavar léphet fel, melyet az angol szakirodalom PNAS (Poor Neonatal Adaptation Syndrome) néven tart számon. A PNAS-ra jellemző tünetek hasonlóak az antidepresszívumok, antipszichotikumok és benzodiazepinek alkalmazása esetén és általában enyhe neurológiai, vegetatív, légzési és gyomor-bél rendszeri tünetek formájában jelentkeznek. A legtöbb tünet a megszületést követő 48 órán belül lép fel és 2–6 napos korig tart. Az **SSRI**-k, a **mirtazapin** és **venlafaxin** várandósság alatti alkalmazása esetén a szoptatásnak védő hatása lehet a PNAS kialakulásával szemben. Az antidepresszívum dózisa általában nem befolyásolja a PNAS kockázatát. A gyógyszertoxicitás és -megvonás szerepe a tünetek kialakulásában nehezen különíthető el, mert a tünetek hasonlóak és valószínűleg a toxicitás és megvonás kombinációja is lehetséges.

Az anyai pszichofarmakon expozíciónak kitett újszülötteket a megszületést követő 48–72 órában PNAS irányában meg kell figyelni, és ha a PNAS kialakult, az újszülött megfigyelését a tünetek megszűnéséig kell folytatni. A legtöbb esetben a tünetek enyhék és kezelés nélkül 6 napon belül oldódnak. Ritkán előforduló légzészavar, cianózis, hipoglikémia és görcsök miatt kerülhet sor perinatális intenzív centrumba történő felvételre.

A túlnyomórészt enyhe lefolyású PNAS esetén a bőr-bőrkontaktus szorgalmazása és a táplálás többszöri szoptatással, illetve kisebb adagú gyakoribb táplálással javasolt.

5. táblázat. A PNAS jellemzői [26]

	Toxicitás	Megvonás
A tünetek kezdete	Közvetlenül a megszületés után	A megszületést követő 8–48 órában
Gyógyszervérszint az újszülöttben	Magas	Alacsony
A gyógyszer felezési ideje	Hosszú	Rövid
A pszichofarmakon típusa	Antidepresszívumok Benzodiazepinek Antipszichotikumok Lítium Lamotrigin	Antidepresszívumok Benzodiazepinek Antipszichotikumok Lamotrigin
Gyakori tünetek	Agitáltság/irritábilitás/hosszan tartó sírás Tremor Myoclonia Légzési disztressz	
	Hipertermia és izzadás Hiperreflexia Hasmenés Rigiditás	Táplálási nehézség Hányás Alvási nehézség Csökkent és fokozott izomtónus

4. A perinatális farmakoterápiás kezelés általános szempontjai – ajánlások

Ajánlás1

A családtervezés során az anyai mentális zavar perinatális kockázatával és kezelési lehetőségeivel kapcsolatos tájékoztatásnak és döntéshozatalnak a várandósságot tervező nővel és hozzájárulásával, családjával közösen, lehetőség szerint egy kompenzált időszakban kell történnie. (SzV)

Ajánlás2

A farmakoterápiás kezelés alatt álló, várandósságot tervező vagy várandós nők esetében a farmakoterápia további indikálásakor vegyük figyelembe:

- **a betegség zajlását (időtartam, súlyosság, visszatérő epizódok),**
- **a korábbi farmakoterápiás választ és a gyógyszer elhagyásához köthető relapszus kockázatot,**
- **a gyógyszeres kezelés perinatális kockázatát,**
- **a nem gyógyszeres kezelési lehetőségeket,**
- **az aktuális súlyosságot és a tünetek, a relapszus funkcionalitásra, várandóssággal kapcsolatos egészségmagatartásra gyakorolt hatását. (SzV)**

Ajánlás3

A családtervezés során mentális zavarral élő, klinikailag egyensúlyban lévő, várandósságot tervező és a gyógyszert elhagyni kívánó nőknél a gyógyszer elhagyása fokozatosan, az egészségügyi dokumentációban rögzítve, szoros állapotkövetés mellett történjen. A fogantatás a gyógyszer elhagyása után 3–6 hónap dokumentált, tünetmentes időszakot követően javasolt. (SzV)

Ajánlás4

Várandósságot tervező vagy várandós nők farmakoterápiájának indikálása esetén szükséges tájékoztatást adni:

- **a magzati fejlődési rendellenességek, szülészeti szövődmények populációs átlagának kockázatáról, a szülői mentális zavar és társuló szövődmények, valamint a kezeletlen zavar perinatális kockázatáról,**
- **a gyógyszerelhagyás, gyógyszerváltás és relapszus kockázatáról,**
- **a javasolt farmakoterápia kockázatáról. (SzV)**

Ajánlás5

A perinatális időszakban farmakoterápia indikálása esetén a legalacsonyabb kockázatú szert terápiás dózisban, monoterápiában, a hatékonyságot követve alkalmazzuk. A várandósság alatti terápiás gyógyszerszint-monitorozás (TDM) ajánlott az egyéni gyógyszer-metabolizmus, farmakokinetikai változások, a terápiás hatékonysághoz szükséges dózis, valamint az adverz reakciók összefüggéseinek követése érdekében. (EA/E)

Ajánlás6

A várandósgondozás részeként a pszichiátriai kezelésnek és állapotkövetésnek az anyával, családjával és az érintett társszakmákkal egyeztetve kell történnie. (SzV)

Ajánlás7

A farmakoterápiás kezeléssel és az anyai mentális zavarral összefüggő kockázat, gesztációs szövődmények, a magzati fejlődés eltérései, szülészeti szövődmények és a perinatális adaptációs zavar magasabb kockázata miatt ennek a betegcsoportnak a várandósgondozás és a posztpartum időszak során fokozott figyelem, szűrővizsgálatok és követés javasolt. (SzV)

Ajánlás8

A súlyos anyai mentális zavar és a várandósság alatti pszichofarmakon expozíció perinatális kockázata miatt a szülés olyan intézményben kell, hogy történjen, ahol az újszülött perinatális intenzív centrumban történő obszervációja és ellátása elérhető, az anya és gyermeke együttkezelését, kapcsolattartását biztosítva. (EA/E)

B/2 A gyógyszercsoportok kockázatának értékelése

1. Antidepresszívumok

1.1. Fertilitás, szexuális diszfunkció

Az **SSRI**-k alkalmazásával összefüggésben a fertilitásra gyakorolt negatív hatás nem igazolt, asszisztált reprodukció idején történő alkalmazás esetén sem [27].
Az **SSRI** és **SNRI** csoport, valamint a **klomipramin** mellékhatásaként jelentkező szexuális diszfunkció gyakori mellékhatás, a **TCA** csoport egyéb hatóanyagai, és **mirtazapin, vortioxetin** magas dózisa mellett közepesen gyakori, **moklobemid**, **agomelatin**, **reboxetin** és **bupropion** esetében ritka [28].
A tünetek (csökkent libidó, genitális anesztézia, erektilis diszfunkció, ejakulációs zavarok, anorgazmia, szexuális anhedonia) ritkán hosszú távon is fennállhatnak (post SSRI sexual disfunction – PSSD), ennek hátterében összetett etiológia (neurobiológiai faktorok és kognitív mechanizmusok) interakciója feltételezhető, az antidepresszívum alkalmazással kizárólagos ok-okozati összefüggés nem egyértelmű [29], [30].

1.2. Teratogenitás

A major kongenitális malformációk előfordulása a normál populációban 2–4% közötti. [3].
Hazai adatok szerint 1980 és 2009 között 89 576 várandósság adatai alapján a kongenitális malformációk előfordulása 10,7/1000 élveszületés volt [31].

1.2.1. SSRI, SNRI, TCA csoport és összehasonlításuk
Az **SSRI**-k, elsősorban bizonyos hatóanyagok (**paroxetin**, **fluoxetin**) várandósság alatti alkalmazásához köthetően egyes vizsgálatok és metaanalízisek az első trimeszteri magzati gyógyszerexpozíció önálló kockázataként a major malformációk, ezen belül a kardiális, vagy egyéb, specifikus malformációk kismértékben emelkedett gyakoriságát mutatták [32], [33].
Egy populációs kohorsz vizsgálat 349 127 születés adatait elemezte a gyógyszerexpozíció mellett az anyai depressziót, és egyéb rizikótényezőket is figyelembe véve. Több, mint 2400 **TCA** (0,7%), 7600 **SSRI** (2,2%) monoterápia, 190 **SSRI és TCA** kombináció (0,05%) expozíciónak kitett újszülött, és 13 000 esetben diagnosztizált, de gyógyszeresen nem kezelt anyai depresszió (3,8%) esetét összehasonlítva, egyik betegcsoportban sem volt szignifikánsan emelkedett a major malformációk, szívfejlődési rendellenességek és a specifikus kardiális anomáliák kockázata a depresszióval nem diagnosztizált csoporthoz képest, míg a kezeletlen depressziós csoportban a fül-arc-nyak anomáliák kockázata (aOR 2,39; 95% CI 1,08–5,27), az **SSRI** és **TCA** kombináció expozíciója esetén pedig az idegrendszeri fejlődési anomáliák kockázata (aOR 4,57, 95% CI 1,10–19,06) volt emelkedett. A sem depressziónak, sem gyógyszerexpozíciónak kitett csoporthoz képest a **paroxetin** expozíció kockázata (aOR 1,78, 95% CI 1,09–2,88) emelkedett volt a szívfejlődési rendellenességekre (17:1200 eset), **citaloprám** esetében a húgyúti (aOR 2,07; 95% CI 1,10–3,92; 10:1946 eset) és emésztőrendszeri (aOR 2,60; 95% CI 1,07–6,32; 5:1946 eset) rendellenességekre, **szertralin** esetében a légzőrendszeri rendellenességekre (aOR 4,04, 95% CI 1,00–16,27; 5:757 eset), azonban a depresszióval diagnosztizált, gyógyszeresen nem kezelt csoporttal összehasonlítva csak a **paroxetin** esélyhányadosa (aOR 1,67; 95% CI 1,00–2,80) maradt emelkedett [34].
Négy populációs kohorsz vizsgálat alapján 1 996 519 eset adatait feldolgozó, a gyógyszerexpozíció mellett egyéb változók hatására is korrigált adatokat közlő metaanalízis szerint az első trimeszteri **SSRI** expozícióval összefüggő kardiális malformációk kockázata az alacsony dózist (aOR 1,06; 95% CI 0,94–1,18), a közepes dózist (aOR 1,12; 95% CI 0,93–1,34), és a magas dózist (aOR 0,96; 95% CI 0,69–1,35) szedő csoportban sem szignifikáns. A vizsgálat hatóanyagokkal – **paroxetin** (aOR 0,97; 95% CI 0,75–1,19), **szertralin** (aOR 1,00; 95% CI 0,81–1,20), **fluoxetin** (aOR 1,11; 95% CI 0,87–1,35), **citaloprám** (aOR 0,86; 95% CI 0,56–1,16) – járó kockázat sem volt magasabb [35].
Egy metaanalízisben a major kongenitális malformációk (pOR 1,23; 95% CI 1,10–1,38) és kardiális malformációk (pOR 1,28; 95% CI 1,11–1,47), ezen belül specifikus eltérések magasabb kockázatát írták le **paroxetin** expozíció esetén általában. Az egyéb antidepresszívum-expozícióhoz viszonyítva a major malformációk (pOR 1,66; 95% CI 1,09–2,53) és a kardiális malformációk (pOR 1,44; 95% CI 0,81–2,54) kockázatát, valamint az antidepresszívum-expozíciónak nem kitett esetekhez viszonyítva a major malformációk (pOR 1,19; 95% CI 1,05–1,35) és kardiális malformációk (pOR 1,23; 95% CI 1,06–1,43) kockázatát is emelkedettnek találták paroxetin expozíció mellett [36].

Egy antidepresszívum-expozíció kardiális malformációk kockázatára vonatkozó 64 389 gyógyszerexpozíció adatait feldolgozó retrospektív kohorsz vizsgálat szerint a depresszió diagnózisára és egyéb tényezőkre korrigált eredmények az esélyhányados (OR vö. aOR) csökkenését mutatták az **SSRI** (OR 1,25; 95% CI 1,13–1,38 és aOR 1,06; 95% CI 0,93–1,22), **TCA (**OR 0,98; 95% CI 0,72–1,32 és aOR 0,77; 95% CI 0,52–1,14), az **SNRI** csoportban (OR 1,51; 95% CI 1, 20–1,90 és aOR 1,20; 95% CI 0,9–1,57), **bupropion** expozíció esetén (OR 1,19; 95% CI 0,95–1,49 és aOR 0,92; 95% CI 0,69–1,22), és az egyéb antidepresszívumoknál (OR 1,46; 95% CI 1,16–1,83 és aOR 1,21; 95% CI 0,91–1,60). Nem találtak szignifikáns összefüggést a **paroxetin** alkalmazása és a jobb kamrai kifolyási traktus obstrukciót (RVOTO) okozó szívfejlődési rendellenességgel (aOR 1,07; 95% CI 0,59–1,93), valamint a **szertralin** alkalmazása és a kamrai szeptum defektusa (VSD) között (aOR 1,04; 95% CI 0,76–1,41) [37].

Egy 29 kohorsz vizsgálatot és 9 085 954 születés adatait feldolgozó metaanalízis alapján az **SSRI** expozíció relatív kockázata (RR) a major fejlődési rendellenességek esetében 1,11 (95% CI 1,03–1,19), a szívfejlődési rendellenességek esetében 1,24 (95% CI 1,11–1,37), a pszichiátriai diagnózisra korrigálva nem szignifikáns: RR 1,04 (95% CI 0,95–1,13) és 1,06 (95% CI 0,90–1,26). A **paroxetin** expozíció relatív kockázata a major kongenitális malformációkra 1,18 (95% CI 1,05–1,32), a pszichiátriai diagnózisra korrigálva 1,17 (95% CI 0,97–1,41), nem szignifikáns, míg a kardiális malformációk esetében a relatív kockázat 1,35 (95% CI 1,19–1,53), a korrigált érték pedig 1,27 (95% CI 0,89–1,80), nem szignifikáns [38].

Egy 5 337 223 várandósság adatait feldolgozó metaanalízis szerint az antidepresszívum-expozíció általában (OR 1,28; 95% CI 1,17–1,41), ezen belül az **SSRI** csoport (OR 1,25; 95% CI 1,15–1,37) és az **SNRI** csoport (OR 1,69; 95% CI 1,37–2,10) alkalmazása nagyobb esélyt jelent a kardiális malformációk megjelenésére a normál populációhoz viszonyítva, míg a **TCA csoport** (OR 1,02; 95% CI 0,82–1,25) esetében nem volt szignifikánsan emelkedett kockázat. A hatóanyagokat nézve az esélyhányados (OR) értéke 1,57 (95% CI 1,25–1,97) a **paroxetin**, 1,36 (95% CI 1,08–1,72) a **fluoxetin**, 1,29 (95% CI 1,14–1,45) a **szertralin,** 1,30 (95% CI 0,99–1,71) a **venlafaxin** és 1,23 (95% CI 1,01–1,49) a **bupropion** esetében. A **citaloprám** és **eszcitaloprám** esetében nem volt szignifikánsan emelkedett kockázat. Az egyéb, háttérben álló tényezőkre korrigált adatokat nem közöltek [39].

Egy az antidepresszívum-kezelést a várandósság alatt elhagyó, illetve folytató, **SSRI és nem-SSRI** típusú antidepresszívumok kockázatára vonatkozó retrospektív populációs kohorsz vizsgálat (1 138 515 születés, 45 590 antidepresszívum-expozíció, ebből 23 676 gyógyszert elhagyó és 21 914 a kezelést folytató eset, 16 429 **SSRI** monoterápia, 3700 **nem-SSRI** monoterápia és 1785 **SSRI és nem-SSRI** kombináció) szerint az anyai depresszióra és egyéb kockázati tényezőkre korrigált adatok alapján az antidepresszívum-expozíció nem járt együtt sem általában (aOR 1,03; 95% CI 0,94–1,14); sem az első trimeszteri expozíció esetén (aOR 1,10; 95% CI 0,94–1,30), sem az **SSRI** csoport (aOR 1,01; 95% CI 0,91–1,12), sem az egyéb antidepresszívumok (aOR 1,13; 95% CI 0,95–1,34) alkalmazása esetén a fejlődési rendellenességek emelkedett kockázatával [40].

Egy metaanalíziseket elemző közlemény lehetséges összefüggést mutat az első trimeszteri **paroxetin** expozíció és a major malformációk kockázata (OR 1,24; 95% CI 1,09–1,40) és a kardiális malformációk kockázata (OR 1,28; 95% CI 1,11–1,47) között [41].

1.2.2. SNRI csoport

A fent említett eredmények mellett egy összefoglaló közlemény szerint 3186 **venlafaxinnak** kitett újszülött esetében 107 esetben fordult elő major malformáció, a relatív kockázat 1,12 (95% CI 0,92–1,35), **duloxetin** esetében 16:668 az arány, a relatív kockázat 0,80 (95% CI 0,46–1,29) [42].

Egy regiszteralapú vizsgálatban (364 012 várandósság, 11 459 esetben ≥ 1 és 4015 esetben ≥2 kiváltott recept) a súlyos kardiális malformációk (PR 2,13; 95% CI 0,89–5,13; NNH 307), a kardiális malformációk (PR 1,73; 95% CI 1,08–2,77), és specifikus rendellenességek (hipopláziás balszívfél-elégtelenség – HLHS, PR 17,4; 95% CI 6,41–47,2; NNH 225) prevalencia arányát (PR) emelkedettnek találták a **venlafaxin** expozíció esetén, de az abszolút kockázat alacsony és egyéb kockázati tényezők szerepe is felmerül. Ugyanez a vizsgálat az **SSRI** expozíció, a súlyos kardiális malformációk (PR 1,09; 95% CI 0,52–2,30), és a kardiális malformációk (PR 1,38; 95% CI 1,00–1,92) között nem talált összefüggést [43].

A **duloxetin** perinatális kockázatára vonatkozó kohorsz vizsgálat 2500–3000 korai és 900–950 késői várandósság egyéb kockázati tényezőkre is korrigált adatai alapján a relatív kockázat (RR) major malformációk esetében 1,11 (95% CI 0,93–1,33), a kardiális malformációk esetében 1,29 (95% CI 0,99–1,68). A koraszülés kockázata 1,01 (95% CI 0,92–1,10) a korai és 1,19 (95% CI 1,04–1,37) a késői expozíció esetén, SGA kockázata 1,14 (95% CI 0,92–1,41) a korai és 1,20 (95% CI 0,83–1,72) a késői expozíció esetén [44].

Egy metaanalízis nem talált összefüggést az **SNRI**-k első trimeszteri alkalmazása és a major malformációk között sem az expozíciónak és nem kitett csoporttal (RR 1,07; 95% CI 0,94–1,22), sem az **SSRI** expozícióval (RR 1,12; 95%

CI 0,97–1,31), sem a gyógyszert nem szedő betegcsoporttal (RR 1,04; 95% CI 0,9–1,2) összehasonlítva. Az **SNRI** expozíció kockázata a kardiális malformációkra statisztikailag emelkedett volt (RR 1,33; 95% CI 1,15–1,53), de a különbség eltűnt, ha az **SSRI** expozíciónak kitett csoporttal (RR 1,1; 95% CI 0,85–1,43) és a gyógyszert nem szedő betegcsoporttal (RR 1,17; 95% CI 0,95–1,42) hasonlították össze az adatokat [45].

Egy kohorsz vizsgálat a várandósság alatti **atomoxetin** expozíció kockázatát elemezte egészségügyi adatbázisok alapján (Skandináv országok: 2003–2017 között 368 eset, USA: 2001–2013 között 622 eset). Az expozícióval összefüggő szignifikáns kockázatemelkedést nem találtak (major malformációk: PR 0,99; 95% CI 0,74–1,34; kardiális malformációk: PR 1,34; 95% CI 0,86–2,09; végtagfejlődési malformációk: PR 0,90; 95% CI 0,38–2,16) [46].

1.2.3. NDRI csoport

A **bupropion** esetében is felmerült a kardiális malformációk emelkedett kockázata. Egy nagy esetszámú vizsgálatban 8856 expozíciónak kitett várandósság, ebből 6691 esetben első trimeszteri expozíció adatait elemezve nem találtak összefüggést a szívfejlődési rendellenességekkel, a relatív kockázat 0,92 (95% CI 0,69–1,22) volt [37]. Egy összefoglaló közlemény szerint a **bupropion** expozíció nem jár a fejlődési rendellenességek magasabb kockázatával [47].

1.2.4. SARI csoport

Egy prospektív multicentrikus kohorsz vizsgálatban a **trazodon** (221 eset) és **SSRI** (869 eset) expozíció kockázatát értékelték. A **trazodon** expozíciónak kitett csoportban a major fejlődési rendellenesség gyakorisága a populációs átlag alatti volt (0,6%), az **SSRI** csoportban sem emelkedett (2,6%), hasonlóan a korábbi vizsgálatokhoz [48] magasabb kockázat nem igazolódott. Az egyéb vizsgált kimenetelek között a koraszülés kockázata (35–36. hét) enyhén emelkedett (13,5% vs. 8,3%), a magzati veszteség, várandósság terminálása, alacsonyabb születési súly és SGA vonatkozásában nem volt különbség a két csoport között. A neonatális komplikációk előfordulása is hasonló volt, a **trazodon** esetében 21%, míg az **SSRI** csoportban 17% [49].

1.2.5. TeCA csoport

A **mirtazapin** kockázatát egy regiszteralapú kohorsz vizsgálatban elemezték 1945 expozíciónak kitett várandósság adatai alapján. A major kongenitális malformációk előfordulása 3,5% volt, míg az expozíciónak nem kitett csoportban 4,3% (OR 0,81; 95% CI 0,55–1,20), az egyéb vizsgált kimenetelek között a spontán abortusz (HR 1,04%, 95% CI 0,91–1,20), halvaszületés (HR 0,88%, 95% CI 0,34–2,29) és neonatális halálozás (HR 0,60%, 95% CI 0,18–2,02) kockázatát sem találták emelkedettnek [50]. Két összefoglaló közlemény sem talált emelkedett kockázatot a kongenitális malformációkra. A késői várandósságban történő **mirtazapin** expozíció mellett a neonatális adaptációs zavar előfordulása 19–55% közötti [51], [52].

1.3. Várandósság kimenetele, szövődményei, magzati fejlődés, szülészeti és neonatális szövődmények

1.3.1. Koraszülés, császármetszés, születési súly

Egy az antidepresszívum-kezelést a várandósság alatt elhagyó, illetve folytató, **SSRI és nem-SSRI** típusú antidepresszívumok kockázatára vonatkozó retrospektív populációs kohorsz vizsgálat (1 138 515 születés, 45 590 antidepresszívum-expozíció, ebből 23 676 gyógyszert elhagyó és 21 914 a kezelést folytató eset, 16 429 SSRI monoterápia, 3700 nem-SSRI monoterápia és 1785 SSRI és nem-SSRI kombináció) szerint a koraszülés (32–37. hét, aOR 1,43; 95% CI 1,33–1,55), alacsony születési súly (1500–2499 g, aOR 1,28; 95% CI 1,17–1,41), neonatális adaptációs zavar (aOR 2,59; 95% CI 1,87–3,59) és neonatális ellátási igény (aOR 1,52; 95% CI 1,44–1,60) kockázata enyhén emelkedett az antidepresszívum-kezelést folytató csoportban.

Az **SSRI** monoterápia csoportban a nagyon korai (28–32. hét, aOR 0,98; 95% CI 0,66–1,45) és közepesen késői koraszülés (32–37. hét aOR 0,98; 95% CI 0,84–1,13) kockázata nem emelkedett, míg a **nem-SSRI** monoterápia esetében a koraszülöttségre mindkét csoportban magasabb esélyt (aOR 1,86; 95% CI 1,33–2,59 és aOR 2,08; 95% CI 1,84–2,35) találtak. A **nem-SSRI** monoterápia az érettség, alacsony születési súly (1500–2499 g) és neonatális ellátási igény szempontjából is enyhén emelkedett kockázattal járt az **SSRI** monoterápiához viszonyítva, míg a neonatális adaptációs szindrómában nem volt különbség.

A súlyos szövődmények, extrém koraszülöttség és extrém alacsony születési súly (ELBW), fejlődési rendellenességek esetében egyik csoport kockázata sem volt emelkedett.

A szerzők a **nem-SSRI** típusú hatóanyag alkalmazás magasabb kockázata esetében a háttérben álló anyai mentális zavar súlyosságának nagyobb kockázatát valószínűsítik. Bár a súlyosságot nem mérték, de a várandósság alatt is

folytatott kezelés, a **nem-SSRI** típusú gyógyszerre váltás a perzisztáló tünetek, elégtelen terápiás válasz esetében, valamint a teljes várandósság alatt szükséges gyógyszeres kezelés a súlyossággal összefügghetnek [40].

Egy metaanalíziseket elemző közlemény lehetséges összefüggést mutat a koraszülés és a várandósság alatti antidepresszívum-expozíció között az anyai mentális zavar (eOR 1,62; 95% CI 1,24–2,12), valamint a depresszió (eOR 1,65; 95% CI 1,34–2,02) diagnózisa esetén, illetve a születési súly (SGA újszülött) (eOR 1,50; 95% CI 1,19–1,90) és az **SSRI** expozíció között depresszió diagnózisa esetén [41].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálat szerint a várandósság előtt antidepresszívumot szedő csoportnál és a várandósság előtt és alatt is antidepresszívumot szedő csoportnál is magasabb a császármetszés (aOR 1,19; 95% CI 1,12–1,27 és aOR 1,38; 95% CI 1,28–1,48) és a koraszülés (aOR 1,12; 95% CI 0,99–1,26 és aOR 1,72; 95% CI 1,52–1,95) kockázata, míg az SGA újszülöttek aránya (aOR 0,94; 95% CI 0,78–1,15 és aOR 0,91; 95% CI 0,16–1,25) nem emelkedett. Az alacsony születési súly (aOR 1,15; 95% CI 1,00–1,33 és aOR 1,18; 95% CI 0,99–1,41), 7 alatti APGAR-érték (aOR 1,16; 95% CI 0,80–1,69 és aOR 1,24; 95% CI 0,79–1,93) és PIC-ellátási igény (aOR 1,51; 95% CI 1,17–1,95 és aOR 1,55; 95% CI 1,14–2,11) mindkét csoportban kissé magasabb volt, de a koraszülöttségre korrigált értékek a várandósság előtt antidepresszívumot szedő csoport esetében maradtak emelkedettek. A kezelést folytató csoportban a várandósság alatt már nem kezelt csoporthoz képest magasabb volt a hyperemesis (aOR 1,93; 95% CI 1,60–2,32), a császármetszés (aOR 1,17; 95% CI 1,06–1,29) és koraszülés (aOR 1,53; 95% CI 1,28–1,81) előfordulása [53].

Az antidepresszívum-expozíció és a várandósság kimenetelének összefüggéseit elemző metaanalízis alapján a depresszió gyógyszerexpozíciótól függetlenül (OR 1,6; 95% CI 1,2–2,1) és gyógyszeres kezelés nélkül (OR 2,2; 95% CI 1,7–3,0) is kockázatot jelent a koraszülésre, és a kezeléstől függetlenül az alacsonyabb Apgar-értékre (OR 1,5; 95% CI 1,3–1,7). Az **SSRI** kezelés emelkedett kockázatot jelent a koraszülésre a depresszió klinikai tüneteivel, vagy diagnózisával (OR 1,6; 95% CI 1,0–2,5) és attól függetlenül (OR 1,9; 95% CI 1,2–2,8), és az utóbbi csoportban az alacsonyabb Apgar-értékre (OR 1,7; 95% CI 1,1–2,8). A depresszió a kezeléstől függetlenül és az SSRI expozíció is kockázati tényezőt jelent [54].

1.3.2. Pre-eclampsia és posztpartum anyai vérzés

Míg a posztpartum vérzéses szövődmények etiológiája összetett és gyakorisága emelkedik [55], értékelnünk kell az antidepresszívum-expozícióhoz és az anyai zavar és annak perinatális rizikótényezőihez köthető peripartum vérzéses szövődmények kockázatát.

A pre-eclampsia és a posztpartum vérzés antidepresszívum kezeléshez társuló kockázatát egy retrospektív kohorsz vizsgálatban 15 041 várandósság adatai alapján elemezték. 5 csoportba sorolták a nőket: 1. alacsony dózisú expozíció (10 mg/nap **fluoxetin** ekvivalens dózis) az első trimeszterben csökkentéssel, vagy elhagyással (13. hét után 60%, 27. hét után 71% gyógyszermentes). 2. alacsony dózisú fenntartó kezelés (20 mg/nap **fluoxetin** ekvivalens dózis), 3. közepes dózis (40 mg/nap **fluoxetin** ekvivalens dózis) első trimeszteri csökkentéssel, vagy elhagyással (13. hét után 61%, 27. hét után 82% gyógyszermentes), 4. közepes dózisú (40 mg/nap **fluoxetin** ekvivalens dózis) fenntartó kezelés, 5. nagy dózisú (75 mg/nap **fluoxetin** ekvivalens dózis) fenntartó kezelés.

A pre-eclampsia előfordulása az első csoportban 8,2%, a harmadik csoportban 8,4% volt, hasonlóan a gyógyszert nem szedő, depresszióval diagnosztizált csoporthoz (8,5%), valamint a szorongással diagnosztizált, gyógyszermentes csoporthoz (8,2%). A közepes dózisú (11%) és nagy dózisú (12,5%) fenntartó kezelést kapó csoportban a kockázat enyhén emelkedett volt a gyógyszermentes csoportokhoz képest, míg az alacsony fenntartó dózist szedő (9,5%) csoportban nem volt különbség. Az alacsony, közepes és nagy dózisú fenntartó kezelést folytató csoportban dózisfüggő kockázatemelkedés volt megfigyelhető (aRR 1,17; 95% CI 1,01–1,34; aRR 1,31; 95% CI 1,12–1,54; aRR 1,41; 95% CI 1,05–1,90).

A posztpartum vérzés előfordulása az első csoportban 2,7% volt, a gyógyszert nem szedő, depresszióval diagnosztizált csoportban 3,4%, a szorongással diagnosztizált, gyógyszermentes csoportban 2,7%, míg az alacsony és közepes fenntartó dózisoknál 3,7% és 3,8%, a nagy dózisú fenntartó kezelést kapó csoportban pedig 7,3%. Az alacsony, közepes és nagy dózisú fenntartó kezelést folytató csoportban dózisfüggő kockázatemelkedés volt megfigyelhető (aRR 1,32; 95% CI 1,05–1,66; aRR 1,35; 95% CI 1,03–1,78; aRR 2,51; 95% CI 1,69–3,71).

Az SSRI monoterápiára szűkítve a pre-eclampsia kockázata (RR 1,28; 95% CI 0,81–2,01) és a posztpartum vérzés kockázata (RR 1,50; 95% CI 0,73–3,08) volt a nagy dózisú fenntartó kezelést kapó csoportban az első csoporthoz képest.

A szerzők a pre-eclampsia kockázatát az összes vizsgált csoportban magasabbnak találták (8,2–12,5%), ami a populációs átlaghoz (4,6%) képest emelkedett, a posztpartum vérzés aránya 2,7–7,3%, a populációs átlaghoz (3–6%) hasonló. Az egyéb, háttérben álló tényezőkre korrigált adatok szerint a kezelt és kezeletlen depresszió pre-eclampsia és posztpartum vérzés kockázata is hasonló volt, de a nagy dózisú kezelést folytató csoportban

emelkedett, a szerzők a kockázat dózisfüggő emelkedése mellett a háttérben álló zavar szerepét és súlyosságával való összefüggését is felvetik [56].

Egy metaanalízis az **SSRI** expozícióval összefüggésben a gesztációs hipertónia és/vagy pre-eclampsia kockázatát emelkedettnek találta (pRR 1,43; 95% CI 1,15–1,78 és RR tartomány 0,96–4,86), a depresszió/szorongás súlyosságát, az SSRI-dózist és egyéb kockázati tényezők hatását nem értékelték [57].

Egy regiszteralapú kohorsz vizsgálat (31 159 várandósság) szerint a posztpartum vérzés előfordulása 7% (18 520/265 080) az átlagpopulációban, 7,6% (2150/28 390) a pszichiátriai zavarral diagnosztizált nők esetében és 9,1% (781/8551) a **SSRI** kezeléshez társulóan. Az egyéb tényezőkre, az anyai, magzati és gesztációs kockázatra és szövődményekre korrigált esélyhányados (aOR) a pszichiátriai diagnózis esetében 1,07 (95% CI 1,01–1,12), az **SSRI** kezeléshez társulóan 1,33 (95% CI 1,23–1,45) volt az átlagpopulációhoz képest [58].

Az **SSRI** és **SNRI (venlafaxin)** kezeléshez társuló posztpartum vérzés és a gyógyszerszint összefüggését elemezték egy leíró megfigyeléses vizsgálatban, 43 esetben. Ebből 19 esetben a vérszint terápiás tartományban volt, míg 24 esetben szubterápiás tartományban. A posztpartum vérzés 30%-ban fordult elő, ebből 9,3% az első és 20,7% a második csoportban (OR 0,4444; 95% CI 0,1120–1,764). A szerzők szerint a rutinszerű dóziscsökkentés nem csökkenti a vérzéses szövődmények kockázatát, a terápiás gyógyszerszint monitorozásának jelentőségére hívják fel a figyelmet [59].

A **duloxetin** perinatális kockázatára vonatkozó kohorsz vizsgálat 2500–3000 korai és 900–950 késői várandósság egyéb kockázati tényezőkre is korrigált adatai alapján a pre-eclampsia kockázata 1,12 (95% CI 0,96–1,31) a korai és 1,04 (95% CI 0,80–1,35) a késői expozíció esetén, míg a posztpartum vérzésé 1,53 (95% CI 1,08–2,18) [44].

Egy összefoglaló közlemény szerint a késői várandósságban (főként a szülést megelőző 30 napban) történő antidepresszívum kezelés a posztpartum anyai vérzésre kismértékben emelkedett kockázatot jelent, melynek hátterében egyéb, az anyai indikációval összefüggő tényezők szerepe nem tisztázott. A posztpartum vérzés kockázatának csökkentése érdekében nem javasolják az antidepresszívum elhagyását, amennyiben annak alkalmazása indokolt [60].

1.3.3. Gesztációs diabétesz

Egy retrospektív kohorsz vizsgálat szerint az antidepresszívum alkalmazás mellett előforduló gesztációs diabétesz a hisztamin H1 receptor affinitással függ össze, 6647 várandósságból az antidepresszívumot nem szedők között 1,3%-ban, az alacsony H1 receptor affinitású antidepresszívum **(SSRI: szertralin, fluoxetin, paroxetin, citaloprám, eszcitaloprám, fluvoxamin; SNRI: venlafaxin, duloxetin, TCA: klomipramin)** expozíciós csoportban (814 eset) 1,1%-ban (RR 0,69, 95% CI 0,31–1,56), míg a magas H1 receptor affinitású **(amitriptilin, trimipramin, maprotilin, nortriptilin, mianszerin, mirtazapin, doxepin, nefazodon)** csoportban (76 eset) 3,9%-ban fordul elő GDM, bármely antidepresszívummal összefüggésben pedig 1,4%-ban (RR 0,87; 95% CI 0,42–1,79) [61].

Egy metaanalízis szerint a GDM kockázata emelkedett azt antidepresszívum (RR 1,20; 95% CI 1,11–1,30), ezen belül az **SSRI** (RR 1,13; 95% CI 1,05–1,23) kezelés esetén, azonban a korrigált, egyéb tényezőket is figyelembe vevő adatok szerint sem az antidepresszívum (RR 1,13; 95% CI 1,00–1,28) sem az **SSRI** (RR 1,09; 95% CI 0,99–1,19) kezeléssel összefüggésben nincs szignifikáns kockázatemelkedés. A hatóanyagokra lebontott kockázat emelkedett volt az **amitriptilin** (RR 1,52; 95% CI 1,25–1,84) és a **venlafaxin** (RR 1,29; 95% CI 1,11–1,50), és nem szignifikáns a **szertralin** (RR 1,09; 95% CI 0,89–1,32), a **fluoxetin** (RR 0,92; 95% CI 0,69–1,22), a **paroxetin** (RR 1,11; 95% CI 0,93–1,32) és a **citalopram** (RR 1,08; 95% CI 0,93–1,25) esetében [62].

1.3.4. Perzisztáló pulmonális hipertónia (PPHN)

Az **SSRI/SNRI** expozíció kockázatát elemző, 156 978 esetet feldolgozó metaanalízis szerint az expozíciónak kitett újszülöttek között a PPHN incidenciája 2,9/1000 eset, az expozíciónak nem kitett újszülötteknél 1,8/1000 eset, míg a populációs átlag 2–6/1000 eset. A várandósság bármelyik trimeszterében történő expozíció esetén az esélyhányados 1,82 (95% CI 1,31–2,54), míg a 20. hét utáni expozíció esetén 2,08 (95% CI 1,44–3,01). A legkisebb kockázatot a **szertralin** expozícióval összefüggésben találták [63].

Egy retrospektív populációs kohorszvizsgálat alapján 29 822 antidepresszívum-expozíciónak kitett várandósságból 79 esetben, 0,26%-ban (2,6/1000 eset), míg az expozíciónak nem kitett újszülötteknél 0,13%-ban (1,3/1000 eset) fordult elő PPHN. A várandósság alatt bármikor történő antidepresszívum (aOR 1,29; 95% CI 0,95–1,74), SSRI (aOR 1,16; 95% CI 0,83–1,61), **venlafaxin** (aOR 1,15; 95% CI 0,56–2,36), egyéb antidepresszívum (aOR 1,55, 95% CI 1,01–2,38) expozíciót korai és késői csoportra bontva is vizsgálták. A várandósság 20. hetében, vagy azelőtti expozíció esetén az esélyhányados 0,8 (95% CI 0,51–1,25), míg a 20. hét után 2,01 (95% CI 1,32–3,05) volt. A késői expozíció esetén az SSRI csoporthoz (aOR 1,36; 95% CI 0,95–1,95) képest az egyéb antidepresszívumok

kockázata (aOR 2,56; 95% CI 1,54–4,25) magasabb volt, a **venlafaxin** késői expozíciójának kockázata (aOR 1,45; 95% CI 0,67–3,12) az **SSRI** csoporthoz hasonló. Az anyai zavarra és kockázati tényezőire is korrigálták az adatokat, a kockázatkülönbség (aRD) a 20. hét utáni antidepresszívum-expozíció esetén 1,3/1000 eset (95% CI 0,2–2,4), az abszolút kockázat alacsony (417–5000 késői antidepresszívum-expozíciónak kitett várandósságra jut 1 eset), a 20. hét utáni **SSRI** expozíció esetén 0,5/1000 eset (95% CI –0,1–1,0) és **venlafaxin** expozíció esetén 0,6/1000 eset (95% CI –0,9–2,1), a 20. hét utáni **nem-SSRI** expozíció esetén 2,0/1000 eset (95% CI 0,4–3,6) [64].

Egy az antidepresszívum-kezelést a várandósság alatt elhagyó, illetve folytató, **SSRI és nem-SSRI** típusú antidepresszívumok kockázatára vonatkozó retrospektív populációs kohorsz vizsgálatban (1 138 515 születés, 45 590 antidepresszívum-expozíció, ebből 23 676 gyógyszert elhagyó és 21 914 a kezelést folytató eset, 16 429 **SSRI** monoterápia, 3700 **nem-SSRI** monoterápia és 1785 SSRI és nem-SSRI kombináció) a PPHN kockázatát nem találták emelkedettnek (aOR 1,26; 95% CI 0,86–1,87 és aRD 0,1; 95% CI 0,0–0,1) a kezelést folytató csoportban [40].

Az antidepresszívum-expozícióval összefüggő perzisztáló pulmonális hipertónia abszolút kockázata 0,2–0,3% közötti. A PPHN kockázati tényezői között szerepel az anyai mentális zavar és komplex kockázata, az obezitás, gesztációs diabétesz, dohányzás és császármetszés [3]. Az átlagpopulációban a súlyos PPHN 0,2%-ban fordul elő [65].

1.3.5. Perinatális adaptációs zavarok

A szakirodalomban több néven is találkozhatunk a gyógyszerexpozícióhoz köthető újszülöttkori adaptáció eltéréseivel (NAS – neonatal abstinence syndrome, PNA/PNAS – poor neonatal adaptation / syndrome, postnatal adaptation syndrome, NSWS – neonatal SSRI withdrawal syndrome).

Gyakori tünetek: hypoglycaemia, hypothermia, hypotonia, tachycardia, hypertensio, szapora légzés, respirációs distressz, táplálási zavarok, nagyfokú súlyesés, letargia, csökkent aktivitás, reszketés, remegés, izomrángás, csökkent/fokozott izomtónus, rohamok, nyugtalanság, éles sírás, irritabilitás, alvászavar.

Egy metaanalízis szerint az antidepresszívum-expozíció esetén a PNAS megjelenésének esélye emelkedett (OR 5,07; 95% CI 3,25–7,90), ahogy a respirációs distressz (OR 2,20; 95% CI 1,81–2,66) és a tremor (OR 7,89; 95% CI 3,33–18,73) magasabb előfordulása is szignifikáns [66], [67].

A neonatális adaptációs zavarok kockázata emelkedett, átlagosan 30% körüli az intrauterin antidepresszívum (és anxiolitikum) expozíciónak, különösen a terminushoz közel, illetve **paroxetinnek** és **fluoxetinnek** kitett újszülötteknél. Az incidencia 13,8–71,4% közötti, attól függően, milyen tüneteket értékelnek a szindróma jeleként [3].

a. SSRI és nem-SSRI

Egy az antidepresszívum-kezelést a várandósság alatt elhagyó, illetve folytató, **SSRI és nem-SSRI** típusú antidepresszívumok kockázatára vonatkozó retrospektív populációs kohorsz vizsgálat (1 138 515 születés, 45 590 antidepresszívum-expozíció, ebből 23 676 gyógyszert elhagyó és 21 914 a kezelést folytató eset, 16 429 SSRI monoterápia, 3700 nem-SSRI monoterápia és 1785 SSRI és nem-SSRI kombináció) a neonatális adaptációs zavar (aOR 2,59; 95% CI 1,87–3,59) és neonatális ellátási igény (aOR 1,52; 95% CI 1,44–1,60) kockázata enyhén emelkedett az antidepresszívum-kezelést folytató csoportban.

A **nem-SSRI** monoterápia a neonatális ellátási igény szempontjából enyhén emelkedett kockázattal járt az **SSRI** monoterápiához viszonyítva, míg a neonatális adaptációs szindrómában nem volt különbség [40].

b. SSRI, SNRI, bupropion, egyéb antidepresszívumok

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban az **SSRI-** (1014 eset), **SNRI-csoport** (80 eset), **bupropion** monoterápia (118 eset), illetve a kombinált antidepresszívum (20 eset) és egyéb antidepresszívum (22 eset) harmadik trimeszteri expozíciója esetén a perinatális adaptációs zavar kockázatát értékelték. Az **SSRI (paroxetin, szertralin)** dózisfüggő, magas dózis (átlagosan ajánlott napi dózis legalább kétszerese) esetén magasabb a PNAS kockázata (RR 2,29; 95% CI 1,17–4,48), mint az átlagos dózis alkalmazásakor. Egyéb szignifikáns különbséget a csoportok között nem igazoltak [68].

1.3.6. Neonatális intenzív ellátás

Egy prospektív populációs kohorsz vizsgálat (741 040 újszülött, 17 736 SSRI expozíció) szerint a várandósság alatt **SSRI** expozíciónak kitett újszülöttek perinatális intenzív centrumba történő felvétele gyakoribb (aOR 1,5; 95% CI 1,4–1,5), a várandósság alatti késői expozíció kockázata pedig a korai expozícióhoz képest is emelkedett (aOR 1,6; 95% CI 1,5–1,8). A késői **SNRI** (OR 2,7; 95% CI 2,0–3,5) és **TCA** (OR 2,6; 95% CI 1,7–3,4) expozíció esetén is magasabb volt a kockázata korai expozícióhoz képest [69].

Egy másik kohorsz vizsgálat szerint a depresszió miatt nem kezelt nők újszülöttjeinek csoportjához képest a várandósság előtt antidepresszívumot szedő nők újszülöttjei (OR 1,51; 95% CI 1,17–1,95), és a várandósság előtt és alatt is antidepresszívumot szedő nők újszülöttjei (OR 1,55; 95% CI 1,14–2,11) is nagyobb eséllyel szorulnak neonatális intenzív ellátásra [53].

Egy összefoglaló közlemény szerint az újszülöttkori specializált ellátás igénye az **SSRI** expozíciónak kitett újszülöttek csoportjában magasabb a depresszióval diagnosztizált, de gyógyszerrel nem kezelt (OR 2,64; 95% CI 1,58–4,44) és a kontroll (OR 1,74; 95% CI 1,43–2,11) csoportokhoz képest [70].

1.4. Rövid és hosszú távú fejlődés

A várandósság alatti anyai antidepresszívum-alkalmazás és a gyermek autizmus spektrumzavarának kockázatát elemző metaanalízis a kohorsz (2 839 980 eset, fRR 0,97; 95% CI 0,79–1,19) és esetkontrollált vizsgálatok (117 737 eset, fOR 1,26; 95% CI 0,98–1,62), valamint az expozíciónak nem kitett testvérekre is kontrollált vizsgálatok (RR 0,99; 95% CI 0,81–1,22) alapján nem talált szignifikáns kockázatemelkedést [71].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálat az ASD és ADHD kockázatának emelkedését találta az első trimeszteri antidepresszívum, 84%-ban **SSRI** expozíció esetén a normál populációhoz viszonyítva. Az ASD (HR 2,0; 95% CI 1,8–2,3) és az ADHD (HR 2,2; 95% CI 2,0–2,4) kockázata is magasabb volt az expozíciónak nem kitett csoporthoz képest. A testvérekkel összehasonlítva, a várandóssággal összefüggő, anyai és apai kockázati tényezőket figyelembe véve sem az ASD (HR 0,8; 95% CI 0,6–1,1), sem az ADHD (HR 1,0; 95% CI 0,8–1,3) kockázata nem volt szignifikáns, mely a genetikai tényezők, családi, környezeti hatások szerepére hívja fel a figyelmet [72].

Az anyai depresszióval, a korábbi gyógyszeres kezeléssel, súlyossággal, a kezelés indikációjával összefüggő, és ezek miatt emelkedett perinatális kockázat szerepét, a politerápiában alkalmazott hatóanyagok további kockázatát figyelembe vevő vizsgálatok, valamint az utódra direkt nem ható apai gyógyszeres kezelést és az indikációval járó genetikai kockázat, családi, környezeti faktorok szerepét is feltáró és az expozíciónak nem kitett testvérekkel összehasonlító vizsgálati elrendezések elősegítik, hogy az intrauterin gyógyszerexpozíció önálló kockázatát meg lehessen ítélni a hosszú távú kimenetel szempontjából [73].

Egy szisztematikus áttekintés az ASD (40 585:3 585 686 eset) és az ADHD (52 313:2 765 723 eset) kockázatát, az intrauterin antidepresszívum-expozíció, az anyai betegség, megelőző gyógyszeres kezelés, apai gyógyszeres kezelés és az expozíciónak nem kitett testvérek kockázatának összefüggését elemezte.

Az ASD esetében az expozíciónak kitett csoportban (RaRR 1,53; 95% CI 1,31–1,78) a kockázat emelkedett volt, ahogy a várandósság előtti anyai antidepresszívum kezelés (RaRR 1,48; 95% CI 1,29–1,71) és a várandósság előtti apai antidepresszívum kezelés (RaRR 1,29; 95% CI 1,08–1,53) esetében is magasabb kockázat látszott az expozíciónak nem kitett esetekhez képest. A várandósság alatti anyai expozíció (RaRR 1,18; 95% CI 0,91–1,52) a kezelést nem kapó, de az előzményben szereplő anyai affektív zavarhoz képest és a testvérvizsgálatok (RaRR 0,96; 95% CI 0,65–1,42) alapján sem járt magasabb kockázattal.

Az ADHD kockázata az intrauterin expozíció (RaRR 1,38; 95% CI 1,13–1,69), a várandósság előtti anyai gyógyszerszedés (RaRR 1,38, 95% CI 1,14–1,69), az apai expozíció (RaRR 1,71; 95% CI 1,31–2,23) esetén is emelkedett volt az expozíciónak nem kitett csoporthoz képest, míg a várandósság alatti anyai expozíció (RaRR 0,98; 95% CI 0,77–1,24) a kezelést nem kapó, de az előzményben szereplő anyai affektív zavarhoz képest, és a testvérvizsgálatok (RaRR 0,88; 95% CI 0,70–1,11) adatai szerint sem emelte a kockázatot [74].

Az antidepresszívum-expozíciónak és az anyai depressziónak kitett gyermekeknél a korai időszakban átmeneti késés lehetséges a motoros fejlődésben. Hosszú távon az idegrendszeri fejlődés, érzelmi, szorongásos zavarok, internalizáló magatartászavar, érzelemszabályozás és társas fejlődés, kamaszkori depresszió, későbbi pszichiátriai zavarok kockázatát illetően az antenatális és posztpartum depresszió hatása mellett a gyógyszeres kezelés kockázatára vonatkozó adatok ellentmondásosak. A szerotonin a HPA-tengely működésében, így a stressz-válasz szabályozásában, glükokortikoid rendszeren keresztüli modulációjában és az epigenetikai változásokon keresztül is szerepet játszik, ezáltal a kamaszkori **pszichiátriai** zavarok kialakulásában az **SSRI** expozíció szerepe felmerül, de úgy tűnik, a várandósság alatti SSRI expozíció nem növeli a gyermek magatartászavarának kockázatát, ha az anyai hangulatzavart, a nem kezelt, vagy nem megfelelően kezelt anyai betegség kockázatát is figyelembe vesszük [75], [76].

A korábban intrauterin **SSRI** expozíciónak kitett gyermekek 6–17 éves korban történő vizsgálata (44 anya 54 gyermeke) során az internalizáló/externalizáló magatartást (CBCL), ADHD (CPRS-R), ASD (SRS-2) tüneteit mérték fel. A vizsgálat nem igazolta a gyógyszerexpozíció kockázatát a neurodevelopmentális fejlődésre, az eltérések (internalizáló/externalizáló magatartás, figyelem) az anyai depresszióval mutattak összefüggést [77].

1.5. Az antidepresszívumok perinatális kockázatának összefoglalása

Az antidepresszívumok alkalmazásával összefüggésben a fertilitásra gyakorolt negatív hatás nem ismert, a szexuális diszfunkció (hatástani csoportonként és hatóanyagonként eltérő mértékben) lehetséges mellékhatás.
Az antidepresszívumok alkalmazásával összefüggésben a major malformációk, elsősorban a kardiális malformációk kis mértékben emelkedett kockázata felmerül. A fejlődési rendellenességek enyhén emelkedett kockázatának hátterében álló okok nem egyértelműek, a gyógyszerexpozíció önálló, egyéb tényezőktől független kockázata nem megerősített, különösen, ha az indikációt, a háttérben álló mentális zavarral járó kockázatot is figyelembe vesszük.
Az **SSRI** csoportban egyik hatóanyag sem tekinthető teratogénnek, de a paroxetin magasabb kockázata a vizsgálatokban, metaanalízisekben és az ajánlásokban is visszatérően szerepel.
Az egyéb hatástani csoportba tartozó hatóanyagok alkalmazása a várandósság alatt ritkább, így az ismert expozíció esetszáma is alacsonyabb. Sem az **SNRI**, sem az **NDRI**, sem a **TCA** csoport hatóanyagai, sem a **trazodon** és **mirtazapin** esetében nem mutatkozik kontraindikációt jelző emelkedett kockázat. Néhány hatóanyaggal kapcsolatban (például **agomelatin**, **reboxetin**, **vortioxetin**) alig áll rendelkezésünkre a kockázatbecslést segítő adat.
Az antidepresszívumok alkalmazásával kapcsolatban, az anyai indikációval is összefüggésben a koraszülés, császármetszés, súlyfejlődés eltérései, neonatális ellátási igény, gesztációs hipertónia, pre-eclampsia, posztpartum anyai vérzés kockázata enyhén emelkedett lehet. A legtöbb kimenetelben a gyógyszerexpozícióhoz köthető kockázat a populációs átlaghoz és az alapbetegséggel összefüggő rizikóhoz képest klinikailag nem jelentősen emelkedett, a pre-eclampsia és posztpartum anyai vérzés esetében dózisfüggő kockázatemelkedés lehetséges.
A gesztációs diabétesz kockázata az antidepresszívumok magas hisztamin H1 receptor affinitása esetén emelkedett.
A perzisztáló pulmonális hipertónia (PPHN) abszolút kockázata az antidepresszívum-expozícióval összefüggésben alacsony, 0,2–0,3% közötti. A késői várandósságban történő és a **nem-SSRI** csoportba tartozó hatóanyag expozíció jelentik ezen belül a magasabb kockázatot. Az **SSRI** csoport és elsősorban a **szertralin** kockázata alacsony, az anyai indikáció és a gesztációs, peripartum szövődmények is hozzájárulnak a magasabb kockázathoz.
Az antidepresszívum kezelés emelkedett kockázatot jelent a perinatális adaptációs zavar kialakulására, a szindróma az expozíciónak kitett újszülötteket 30%-ban érinti. Az intrauterin antidepresszívum (és pszichofarmakon) expozíciónak kitett újszülöttek megfigyelése szükséges.
A hosszú távú idegrendszeri fejlődés zavaraival összefüggésben az antenatális és posztpartum depresszió hatása és a gyógyszeres kezelés önálló kockázata nehezen különválasztható, a szülői betegség, genetikai kockázat, családi, környezeti faktorok szerepét is figyelembe kell vennünk. Az anyai tünetek negatív hatása, különösen a súlyos és/vagy krónikus tünetek kockázata a gyógyszeres kezelés indokoltságát támasztja alá.

1.6. A perinatális antidepresszívum kezelés általános szempontjai – ajánlások

A perinatális időszakban történő antidepresszívum-kezelés indikálásánál és a hatóanyag kiválasztásánál vegyük figyelembe a perinatális farmakoterápiás kezelés általános szempontjainál szereplő ajánlásokat.

Ajánlás9
A perinatális depresszió szűrése és hatékony kezelése szükséges, figyelembe véve a fel nem ismert és nem megfelelően kezelt középsúlyos/súlyos, illetve rekurrens depresszió anyára, gyermekre és a családra vonatkozó kockázatát. (SzV)

Ajánlás10
Az antidepresszívumok várandósság alatti alkalmazásához és az anyai mentális zavarhoz társuló kockázati tényezők miatt a magzati fejlődés, a várandósság és kimenetele, a peripartum időszak és a neonatális adaptáció követése, az eltérések szűrése és kezelése a társszakmákkal együttműködésben javasolt. (SzV)

Ajánlás11
Amennyiben az anyai depresszió és szorongásos zavarok farmakoterápiás kezelése indokolt a várandósság alatt, monoterápia és az SSRI csoport az elsőként választandó a paroxetin és fluoxetin lehetséges magasabb kockázatának mérlegelése mellett. Ineffektivitás/intolerancia esetén figyelembe kell vennünk, hogy a depresszió kezelésében egyik antidepresszáns hatástani csoportba tartozó hatóanyag sem tekinthető teratogénnek, vagy magas perinatális kockázat miatt kerülendő hatóanyagnak, de az egyes hatóanyagok

perinatális kockázatáról eltérő mértékben állnak rendelkezésünkre információk. A hatóanyag választásnál mérlegelni kell az anyai társbetegségeket és a várandósság kockázati tényezőit és szövődményeit is. (EA/E)]

Ajánlás12
A várandósság alatti antidepresszívum-expozíció esetén az újszülött megfigyelése szükséges a perinatális adaptációs zavar kockázata miatt. (EA/E)]

2. Antipszichotikumok

2.1. Fertilitás, szexuális diszfunkció

Az antipszichotikumok az adenohipofízis laktotrop sejtjeinek D2-receptor gátlásán keresztül prolaktin felszabadulást, hiperprolaktinémiát okozhatnak, ez elsősorban az **első generációs antipszichotikumok**, valamint **riszperidon**, **paliperidon** mellett figyelhető meg. Nőknél a luteális fázis rövidülése, anovuláció, cikluszavar, amenorrhoea jelentkezhet, valamint az ösztrogén, férfiaknál a tesztoszteron termelődés csökkenése, hipogonadizmus és infertilitás alakulhat ki nők és férfiak esetében is. A tünetek súlyosságától és a relapszus-kockázattól függően dóziscsökkentés, -váltás, vagy -elhagyás lehetséges. Az **aripiprazol**, **kvetiapin**, **olanzapin**, **klozapin, brexpiprazol és a cariprazin** esetében a hiperprolaktinémia kockázata alacsony.
Fogamzóképes korú, várandósságot tervező nők esetében az antipszichotikum-választásnál a mellékhatások között a hiperprolaktinémia kockázatát is figyelembe kell venni, illetve antipszichotikum szedése esetén az infertilitás hátterében a gyógyszer-indukált hiperprolaktinémiát kizárni [78].
Az antipszichotikumok a dopaminerg, szerotonerg, alfa1-adrenerg, hisztaminerg és kolinerg transzmisszión, valamint a hiperprolaktinémián és hipogonadizmuson keresztül is hatással lehetnek a szexuális funkciókra. Egy a kezeléssel járó szexuális diszfunkció (TESD – treatment-emergent sexual dysfunction) és az antipszichotikum-alkalmazás összefüggéseit elemző metaanalízis szerint az **első generációs antipszichotikumok**, valamint a **riszperidon**, **paliperidon** esetében gyakori, míg a többi **második generációs** szernél ritkább az előfordulása, illetve dózisfüggően is jelentkezik és a kezelés folytatása mellett spontán oldódhat. Amennyiben a gyógyszerváltásra kerül sor, az **aripiprazol**, **olanzapin**, **kvetiapin** alkalmazását javasolják [79].

2.2. Teratogenitás

Az antipszichotikumok teratogén kockázatára vonatkozó nagy esetszámú (1 341 715 várandósság) populációs kohorsz vizsgálatban az első trimeszterben 9258 **második generációs** (1756 **aripiprazol**, 1394 **olanzapin**, 4221 **kvetiapin**, 1566 **riszperidon**, 697 **ziprazidon**) és 733 **első generációs antipszichotikumot** szedő várandós esetében a major malformációk és kardiális malformációk előfordulását elemezték.
A **második generációs AP** csoportban a relatív kockázat (RR) 1,36 (95% CI 1,24–1,50), pszichiátriai indikációra korrigálva 1,12 (95% CI 1,02–1,23) és egyéb tényezőket is figyelembe véve 1,05 (95% CI 0,96–1,16), az **első generációs** csoportban a relatív kockázat 1,17, a korrigált érték pedig 1,00 és 0,90 (95% CI 0,62–1,31). Kardiális malformációk esetén a **második generációs** csoport relatív kockázata 1,40 (95% CI 1,19–1,64), pszichiátriai indikációra korrigálva 1,15 (95% CI 0,98–1,35) és az egyéb tényezőket is figyelembe véve 1,06 (95% CI 0,90–1,24), az **első generációs** csoportban az értékek: 1,18 (95% CI 0,64–2,18); 0,94 (95% CI 0,49–1,80); 0,75 (95% CI 0,39–1,43).
A **második generációs** csoport hatóanyagainak önálló kockázatát vizsgálva egyedül a **riszperidon** esetében látszott magasabb kockázat az általános fejlődési rendellenességekkel (RR 1,56; 95% CI 1,26–1,94; korrigált RR 1,31; 95% CI 1,05–1,63; és 1,26; 95% CI 1,02–1,56) és a kardiális malformációkkal (RR 1,60; 95% CI 1,12–2,30; korrigált RR 1,39; 95% CI 0,96–2,01 és 1,26; 95% CI 0,88–1,81) összefüggésben.
Az antipszichotikum expozíció nem volt összefüggésbe hozható sem általában, sem hatóanyagonként a major vagy kardiális malformációk emelkedett kockázatával, kivéve a **riszperidont**, ahol a mentális és szomatikus kockázati tényezők figyelembevétele mellett is enyhén emelkedett kockázat mutatkozott [80].
Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban 1 235 950 várandósságból 4508 antipszichotikum, 1030 **első generációs** és 3478 **második generációs antipszichotikum** expozíciónak a korai időszakban (a fogantatás előtt 30 nappal, vagy az első trimeszterben) kitett esetet dolgoztak fel és hasonlítottak össze a teratogén ágensnek nem kitett várandósságokkal (22 540 eset).
A **második generációs** csoportban **kvetiapin** (2618 eset), **olanzapin** (413 eset), **riszperidon** (242 eset), **aripiprazol** (220 eset) és **klozapin** (106 eset) expozíció fordult elő.

Az expozíciónak nem kitett esetekhez viszonyítva a major malformációk kockázata nem volt emelkedett sem az **első generációs** csoport (OR 0,82; 95% CI 0,56–1,20), sem a **második generációs** csoport (OR 0,92; 95% CI 0,72–1,19) esetében, de a hatóanyagokat külön vizsgálva az **olanzapin** esetében a major malformációk kockázata kétszeresen emelkedett volt (OR 2,12; 95% CI 1,19–3,76).

Az **első és második generációs antipszichotikum** csoport között a major malformációk általános kockázatában, sem csoportonként, sem a hatóanyagonkénti összehasonlításban nem volt különbség, itt az **olanzapin** szignifikánsan magasabb kockázata sem látszott.

A specifikus malformációk kockázata nem volt emelkedett a **második generációs** csoportban sem az **első generációs** csoporthoz, sem az expozíciónak nem kitett csoporthoz viszonyítva. Az **olanzapin** kockázata a váz-izomrendszeri malformációkra emelkedett volt (aOR 3,71; 95% CI 1,35–10,1) az expozíciónak nem kitett kontrollcsoporthoz képest, valamint emelkedett volt, de nem szignifikánsan az **első generációs antipszichotikum** expozíciós csoporthoz képest. A korábbi vizsgálatokban az **olanzapin** teratogén kockázata nem merült fel. A szerzők felvetik az **olanzapin** kezeléshez társuló glükóz metabolizmus zavarát, a nem kontrollált hiperglikémia és diabétesz teratogén kockázatát, bár diabéteszre korrigálták a vizsgálati adatokat. Felmerül továbbá az egyéni metabolizmus, illetve anyai mentális zavar és az azzal összefüggő kockázat, mivel az **első generációs antipszichotikum** csoporttal összehasonlítva a vázizomrendszeri rendellenességek kockázata nem volt szignifikánsan emelkedett, illetve ezek a fejlődésbeli eltérések különfélék voltak. Ugyanez a vizsgálat a korábban kardiovaszkuláris malformációkkal összefüggésbe hozott **riszperidon** esetében a teratogén kockázatot nem igazolta (aOR 0,46; 95% CI 0,13–1,66) [81].

Az első trimeszteri antipszichotikum expozíció major és specifikus kongenitális malformációkkal összefüggő kockázatát elemezték egy retrospektív kohorsz vizsgálatban. 6 455 324 gyógyszerexpozíciónak nem kitett, 21 751 **második generációs**, valamint 6371 **első generációs antipszichotikum** expozíciónak kitett várandósságból az antipszichotikumot nem szedő csoportban a major malformátiók előfordulása 2,7% (95% CI 2,7%–2,8%), a **második generációs antipszichotikum** csoportban 4,3% (95% CI 4,1%–4,6%) és az **első generációs antipszichotikumot** szedő csoportban 3,1% (95% CI 2,7%–3,5%) volt, az antipszichotikum expozíció és a fejlődési rendellenességek magasabb kockázata között összefüggést nem találtak. Emelkedett kockázatot az **olanzapin** (3110 expozíció) expozíció és a szájpadhasadék előfordulására (aRR 2,1; 95% CI 1,1–4,3) találtak, a kockázat monoterápiára szűkítve (aRR 1,1; 95% CI 0,4–2,8) nem emelkedett, az anyai mentális zavarra szűkítve (aRR 2,6; 95% CI 1,2–5,4) igen, az oki összefüggés kérdéses. Valamint lehetséges, de statisztikailag bizonytalan kockázatemelkedést találtak a **második generációs antipszichotikum** csoport és a gasztroszkízis (aRR 1,5; 95% CI 0,8–2,6; monoterápia: aRR 1,61; 95% CI 0,91–2,83; anyai mentális zavar: aRR 1,34; 95% CI 0,70–2,58), illetve az idegrendszeri fejlődés eltérései (aRR 1,9; 95% CI 1,1–3,0; monoterápia: aRR 1,88; 95% CI 1,12–3,18; anya mentális zavar: aRR 2,01; 95% CI 1,19–3,39), valamint a **klórpotixén** és a szívfejlődési rendellenességek (aRR 1,6; 95% CI ,0–2,7; monoterápia: aRR 1,52; 95% CI 0,84–2,74; anyai mentális zavar: aRR 1,72; 95% CI 0,95–3,11) esetében. Összességében az intrauterin antipszichotikum expozíció nem mutatott jelentős összefüggést a fejlődési rendellenességek kockázatának növekedésével [82].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban 503 158 várandósság, ebből 1252 antipszichotikumot (297 **első generációs** és 868 **második generációs** készítményt) szedő várandós adatait elemezve a major malformációk 7,3%-ban fordultak elő az antipszichotikum expozíciónak kitett csoportban, 5,1%-ban az expozíciónak nem kitett és 6,0%-ban a gyógyszert elhagyó csoport esetében. Az expozícióval összefüggő előfordulási gyakoriság emelkedett (PR 1,23; 95% CI 1,01–1,50) volt a gyógyszermentes csoporthoz viszonyítva, azonban nem szignifikáns a gyógyszert elhagyókhoz képest (PR 1,14; 95% CI 0,88–1,48) és az expozíciónak nem kitett testvérekhez képest sem (PR 1,08; 95% CI 0,47–2,49). Ez a tendencia volt megfigyelhető a kardiális malformációk kockázatát a gyógyszert nem szedő (PR 1,18; 95% CI 0,77–1,80) és elhagyó (PR 1,10; 95% CI 0,65–1,52) csoporttal összehasonlítva, valamint a gyógyszercsoportok és a hatóanyagok kockázatát vizsgálva is. Az antipszichotikumok önálló teratogén kockázata nem bizonyítható [83].

13 vizsgálat és 261 238 várandósság adatai alapján készült szisztematikus áttekintés és 6 vizsgálat metaanalízise az antipszichotikumok alkalmazása esetén általában (aRR 1,23; 95% CI 0,96–1,58), a **második generációs antipszichotikum** csoportban (aRR 1,35; 95% CI 0,73–2,47), valamint az első és második trimeszteri expozíció esetén (aRR 1,05; 95% CI 0,96–1,15) sem talált szignifikánsan emelkedett kockázatot a teratogenitás szempontjából az expozíciónak nem kitett csoporthoz képest [84].

Az új hatóanyagok, **brexpiprazol, cariprazin** alkalmazásáról nem áll rendelkezésünkre a várandósság alatti expozícióról vizsgálat. A **lurazidon** esetében egy kis esetszámú vizsgálatban 2293 várandósságot, 134 **lurazidon**, 264 **kvetiapin** expozíciót és 886 kontroll esetet vizsgálva a major malformációk előfordulása 2,19% volt a **lurazidon**,

1,85% a **kvetiapin** expozíció, és 1,77% a kontrollcsoport esetében. A kockázat nem szignifikáns a **lurazidon** (OR 1,24; 95% CI 0,36–4,32) és a **kvetiapin** (OR 1,04; 95% CI 0,38–2,85) expozíció esetében sem. Egyik hatóanyaggal kapcsolatban sem merült fel major teratogén kockázat [85].

Egy 22 vizsgálat alapján készült hálózati metaanalízis a vizsgálat hatóanyagai közül a **kvetiapin** (18 545 eset, OR 1,19; 95% CI 1,01–1,39), **aripiprazol** (4523 eset, OR 1,3; 95% CI 1,1–1,65), **olanzapin** (OR 1,33; 95% CI 1,11–1,65), **riszperidon** (OR 1,43; 95% CI 1,18–1,78) statisztikailag enyhe, szignifikáns emelkedést talált a major malformációk kockázatára, klinikailag alacsony jelentőséggel (OR < 1,5), míg a **ziprazidon** (729 eset, OR 1,13; 95% CI 0,72–1,734), **lurazidon** (137 eset, OR 0,995; 95% CI 1,19–3,11) és **haloperidol** (188 eset, OR 1,26; 95% CI 0,89–1,75) mellett, bár alacsony esetszám alapján nem emelkedett a kockázat [86].

2.3. Várandósság kimenetele, szövődményei, magzati fejlődés és szülészeti szövődmények

2.3.1. Gesztációs diabétesz

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban 1 543 334 várandósság adatai alapján, az **aripiprazol** (1924 eset), **ziprazidon** (673 eset), **kvetiapin** (4533 eset), **riszperidon** (1824 eset) és **olanzapin** (1425 eset) alkalmazásával összefüggésben a gesztációs diabétesz előfordulását elemezték a gyógyszeres kezelést a várandósság első 140 napjában folytatók csoportját összehasonlítva a gyógyszert a várandósság előtt elhagyók csoportjával. A korrigált relatív kockázat a következőképp alakult: 4,8% és 4,5% (aRR 0,82; 95% CI 0,50–1,33) az **aripiprazolt**, 4,2% és 3,8% (aRR 0,76; 95% CI 0,29–2,00) a **ziprazidont**, 6,4% és 4,1% (aRR 1,09; 95% CI 0,70–1,70) a **riszperidont** szedők csoportjában, egyik sem emelkedett. Míg mérsékelten emelkedett, 7,1% és 4,1% a (aRR 1,28; 95% CI 1,01–1,62) a **kvetiapint** és emelkedett, 12,0% és 4,7% (aRR 1,61; 95% CI 1,13–2,29) az **olanzapint** szedők csoportjában, dózisfüggő kockázatemelkedéssel. Az abszolút kockázat a kezelést folytató csoportban 4,2–12,0%, míg a kezelést megszakító csoportban 3,8–4,7% volt. A kezelést folytatók körében több társbetegség fordult elő, és hosszabb ideig szedtek antipszichotikumot a fogamzás előtti időszakban. A várandósság első 20 hetében az **olanzapin** és a **kvetiapin** szedésének folytatása esetén a korábban diabétesszel nem diagnosztizált nők esetében nagyobb kockázat mutatkozott a gesztációs diabétesz kialakulására [87].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban két adatbázisban (Egyesült Királyság és Hong Kong) diabétesz miatt korábban nem kezelt nők adatait elemezték, akiknél az első várandósság előtt antipszichotikumot indikáltak, majd a várandósság kezdetétől folytatták, vagy a várandósság alatt elhagyták a gyógyszert. 3114 várandós adatai alapján a kezelést folytatók között gesztációs diabétesz átlagosan 5,49%-ban fordult elő, az első adatbázisban (Egyesült Királyság) 2351 esetből 2,55% GDM (aOR 0,73; 95% CI 0,43–1,25), a második adatbázisban (Hong Kong) 763 esetből 14,55% GDM (aOR 1,16; 95% CI 0,78–1,73). A kezelést folytatók és megszakítók között nem találtak szignifikáns különbséget a GDM előfordulásában [88].

Egy metaanalízisben 6213 esetben az antipszichotikum kezelést folytató, 6836 esetben a kezelést megszakító csoport, valamint 1 677 087 kezelést nem kapó kontroll GDM kockázatát vizsgálták. A relatív kockázat a kezelést folytató csoport esetében is szignifikánsan magasabb (RR 1,63; 95% CI 1,20–2,22 és aRR 1,3; 95% CI 1,023–1,660) emelkedett a nem kezelt csoporthoz képest. A korai expozíció (első-második trimeszter) (RR 1,42; 95% CI 1,07–1,89) és a várandósság alatt bármikor történő expozíció (RR 2,533; 95% CI 1,73–3,71) kockázata is szignifikánsan magasabb. Az antipszichotikumot folytató és abbahagyó csoport között nem volt különbség a korrigált kockázatot jelző közleményekben (aRR 0,78; 95% CI 0,28–2,16), míg a nem korrigált kockázat 1,55-szor (95% CI 1,187–2,034) magasabb a kezelés folytatása esetén. A vizsgálati elrendezés, dohányzás, alkoholfogyasztás, gesztációs kor és a GDM között nem találtak összefüggést, bár korábbi vizsgálatok alapján ez felmerül, valamint a várandósság előtti magasabb BMI kockázata is. Mivel a GDM kockázata a kezelés megszakítása esetén is magasabb maradt, a súlyos mentális zavarral összefüggő metabolikus kockázati tényezőkre, az obezitás és a glükóz metabolizmus eltéréseinek összefüggésére, a metabolikus eltérések korai szűrésére, monitorozására, a testsúllyal, életmóddal összefüggő rizikótényezők csökkentésére hívják fel a figyelmet, a GDM kockázata miatt a kezelés megszakítását nem javasolják [89].

Egy prospektív kohorsz vizsgálatban összefüggést találtak (205 eset, 180 antipszichotikumot szedő és 25 kezelést megszakító várandós) az antipszichotikumot szedők magasabb GDM kockázata (**FGA** csoportban hétszeres, **SGA** csoportban ötszörös), valamint a családi anamnézisben előforduló diabétesz, és magas BMI között [90].

2.3.2. A várandósság szövődményei, kimenetele, neonatális szövődmények

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban 1576 esetben **első generációs antipszichotikumot**, 4225 esetben **második generációs antipszichotikumot** szedő és 22 125 esetben antipszichotikumot nem szedő várandós csoportját hasonlították össze.

A **második generációs AP** csoportban a gesztációs diabétesz (OR 1,43; 95% CI 1,25–1,65); és a koraszülés (OR 1,29; 95% CI 1,03–1,62) kockázata emelkedett volt az expozíciónak nem kitett csoporthoz képest. A terhességi hipertóniában nem volt különbség.

Az újszülöttek LGA kockázata a **második generációs AP** csoportban emelkedett az antipszichotikumot nem szedő csoporthoz (OR 1,57; 95% CI 1,14–2,16), és az **első generációs AP** csoporthoz (OR 1,89; 95% CI 1,20–2,99) viszonyítva is.

A császármetszés kockázata a **második generációs AP** csoportban mindkét csoporthoz képest emelkedett (OR 1,35; 95% CI 1,18–1,53; és OR 1,25; 95% CI 1,03–1,51). Súlyos szövődmények, halvaszületés, extrém koraszülöttség (32. hét előtt) kockázata nem emelkedett, valamint a diabéteszt, koraszülés, újszülöttkori komplikációk kockázatában a két antipszichotikum csoport között nem volt különbség.

Az antipszichotikum szedők között a dohányzás 2,5–3-szor magasabb, valamint a **második generációs AP** csoportban az obezitás is gyakoribb (45,5% vs. 32,8%) volt a gyógyszert nem szedőkhöz képest.

A **második generációs AP** csoportban az újszülöttkori komplikációk: alacsony 1 (aOR 1,40; 95% CI 1,15–1,70) és 5 perces (aOR 1,82; 95% CI 1,38–2,39) Apgar, neonatális intenzív ellátási igény (aOR 1,46; 95% CI 1,27–1,68), több, mint 7 napig tartó hospitalizáció (aOR 1,52; 95% CI 1,27–1,82) esélye magasabb volt az antipszichotikum expozíciónak nem kitett újszülöttekhez képest. A **második generációs antipszichotikum** expozíció magasabb kockázatát az adverz kimenetellel kapcsolatban a glükóz metabolizmus zavarával hozták összefüggésbe [91].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban 1 307 487 újszülöttből 2677 (0,2%) várandósság alatti antipszichotikum expozíció és kontrollcsoportként 34 492 (2,6%) várandósság előtt/után kezelt, valamint antipszichotikummal soha nem kezelt anya újszülöttjének perinatális kockázatát összehasonlítva a gyógyszerexpozíciónak kitett csoportban a gesztációs diabétesz, koraszülés, SGA újszülött, császármetszés, anyai dohányzás és obezitás magasabb arányú volt a két másik csoporthoz viszonyítva.

A pre-eclampsia, perinatális halálozás és LGA újszülött kockázatában nem volt szignifikáns különbség antipszichotikum expozíció esetén.

A gyógyszerexpozícióval összefüggő neonatális ellátási igényének kockázata korai (aRR 1,5; 95% CI 1,3–1,7) és késői (aRR 1,8; 95% CI 1,6–2,0) expozíció esetén is magasabb az expozíciónak nem kitett újszülöttekhez képest, illetve 1,3-szer (95% CI 1,1–1,4) és 1,5-szer (95% CI 1,4–1,7) magasabb a várandósságon kívül antipszichotikumot szedő csoporthoz viszonyítva.

A neonatális tünetek közül szignifikáns volt a megvonásos tünetek (1,3%; RR 17,7; 95% CI 9,6–32,6), a neurológiai tünetek gyakorisága (1,8%; RR 3,4; 95% CI 2,4–5,7) és a PPHN előfordulása (1,0%; RR 2,1; 95% CI 1,4–3,1). Az NNH érték 18 a neonatális ellátási igény, 139 a neurológiai eltérések és 227 a PPHN esetében.

A major és kardiális malformációk kockázatában nem találtak különbséget a csoportok között [92].

Egy 2145 nőt bevonó prospektív kohorsz vizsgálat, 193 **második generációs antipszichotikum** és 191 **SSRI/SNRI** expozíció esetében a perinatális kimenetel, koraszülés, születési súly, perinatális intenzív ellátási igény, PNAS és EPS kockázatát vizsgálta a születést követő első hónapban.

A **második generációs antipszichotikum** csoportban az újszülöttek 32,6%-a, az **SSRI/SNRI** csoportban 34,6%-a mutatott legalább egy PNAS tünetet, leggyakrabban légzészavart, táplálási nehezítettséget. Kettő vagy több tünet a **második generációs antipszichotikum** csoportban az újszülöttek 7,3%-ánál, az **SSRI/SNRI** csoportban 8,4%-nál fordult elő. Abnormális izommozgás (EPS) előfordulása a **második generációs antipszichotikum** csoportban 2,6%, az **SSRI/SNRI** csoportban 3,7% volt. A neonatális intenzív ellátási igény 17,6% volt az **antipszichotikum** és 22% az **SSRI/SNRI** csoportban, míg a populációs átlag 10–15%. Az anyával történő hazabocsátás, az AP csoportban 83,4%, az **SSRI/SNRI** csoportban 86,4% volt.

A gyógyszerexpozíció mellett a neonatális adaptációs zavar további rizikófaktorként a magas anyai BMI (az AP csoportban 27,9; az **SSRI/SNRI** csoportban 25,4), a várandósság alatti dohányzás az AP csoportban magasabb az **SSRI/SNRI** csoporthoz képest (13,5% vs. 3,2%), míg az alkoholfogyasztás az **SSRI/SNRI** csoportban kétszeres gyakorisággal fordult elő az AP csoporthoz képest (30,3% vs. 16,2%). A császármetszés az AP csoportban 48,7%, az **SSRI/SNRI** csoportban 31,4%, míg a populációs átlagban 30%. A gesztációs diabéteszt és hipertóniát nem vizsgálták. Statisztikai összehasonlításra vonatkozó adatokat nem közöltek.

A szerzők a perinatális kimenetel, koraszülés, születési súly, EPS, neonatális intenzív ellátási igény, elhúzódó hospitalizáció vonatkozásában nem találtak különbséget a két csoport között. A PNAS hasonló előforduló gyakoriságát a két betegcsoport között a hasonló patomechanizmussal összefüggően feltételezik [93].

A szkizofrénia spektrumzavar (SSD) kockázatát értékelő metaanalízis és populációs kohorsz vizsgálat (18 vizsgálat, 37 214 330 szülés, 42 926 SSD anya) szerint összefüggés látszik a szülészeti/neonatális adverz eseményekkel (pRR 1,12–2,10), úgymint: placenta-rendellenességek, szülésindítás, császármetszés, magzati distressz, halvaszületés, koraszülés, SGA, alacsony születési súly, alacsony Apgar-érték, neonatális és újszülöttkori halálozás. A kohorsz vizsgálat (466 358 anya, 804 SSD anya) alapján a nem korrigált vizsgálati elrendezéshez képest a vizsgált kimenetelek kockázata több kimenetelben sem szignifikáns, kivéve: a több, mint 7 napos kórházi tartózkodás (OR 1,76; 95% CI 1,33–2,34), koraszülés (< 37. hét, OR 1,48; 95% CI 1,09–2,00) és neonatális ellátási igény (OR 1,65; 95% CI 1,35–2,01) kockázatát. A kezelt és nem kezelt SSD csoportot összehasonlítva a neonatális ellátási igény (OR 1,75; 95% CI 1,23–2,52) magasabb, egyéb kimenetelben nem volt eltérés. Az SSD-vel összefüggő szülészeti és neonatális szövődmények sokkal inkább az anyai komorbiditással, szerhasználattal, és egyéb kockázati tényezőkkel, mintsem az antipszichotikum alkalmazással magyarázhatók. A szerzők az anyai betegséggel összefüggő rizikótényezők felmérésére és csökkentésére hívják fel a figyelmet [94].

2.4. Rövid és hosszú távú fejlődés

Egy metaanalízis az antipszichotikum (és **lítium**, lásd később) neurodevelopmentális kockázatát elemezte az expozíciónak kitett gyermekek esetében.

Az antipszichotikum expozíció a preklinikai (állatkísérletes) vizsgálatok többségében együtt járt a neurodevelopmentális fejlődés zavarával (fejlődésbeli mérföldkövekben elmaradás, reflexek, motoros aktivitás zavara, csökkent agytömeg), míg a humán klinikai vizsgálatok eredményei nem egységesek, és a módszertani különbségek, valamint a változó utánkövetési idő miatt nehezen értelmezhetők. Két utánkövetéses vizsgálat alapján 6 hónapos korban az idegrendszeri fejlődés átmeneti késését, neuromotoros deficit kockázatát 1,63-szor (95% CI 1,22–2,19) emelkedettnek találták az intrauterin antipszichotikum expozíciónak kitett gyermekeknél, az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy sem gyógyszerexpozíciónak, sem az anyai mentális zavar komplex kockázatának nem kitett csoporttal való összehasonlításban a genetikai prediszpozíció, az anyai betegség várandósságra, szülői funkciókra gyakorolt hatása nem mérhető, így a gyógyszerexpozíció hatása nem különíthető el egyértelműen az egyéb kockázati tényezőktől [95].

Egy születési kohorsz vizsgálatban az intrauterin antipszichotikum expozíció és neurodevelopmentális zavarok (ASD, ADHD, tanulási zavarok, beszéd és nyelvi készség zavarai, koordinációs zavarok, intellektuális deficit, magatartászavarok) összefüggését vizsgálták hosszú távú, legfeljebb 14 év utánkövetéssel.

2 034 883 gyógyszerexpozíciónak nem kitett várandósság és 19 804 esetben a várandósság első felében, valamint 9551 esetben a várandósság második felében 1 vagy több antipszichotikumot szedő várandós állami egészségügyi ellátásban, valamint 1 306 408 gyógyszermentes, 1972 esetben a várandósság első felében, 1214 esetben a várandósság második felében 1 vagy több antipszichotikumot szedő, magán ellátásban kezelt várandós adatait hasonlították össze.

Míg a nyers adatok emelkedett kockázatot mutattak a neurodevelopmentális zavarokra (HR 1,91; 95% CI 1,79–2,03) a várandósság második felében történő gyógyszerexpozíció esetében, addig az egyéb, befolyásoló tényezőkre korrigálva szignifikáns eltérés nem látszott (paHR 1,08; 95% CI 1,01–1,17). A szerzők következtetése szerint a neurodevelopmentális eltérések olyan anyai jellegzetességekkel hozhatók összefüggésbe, amit nem a prenatális antipszichotikum expozíció okoz.

Az **aripiprazol** alkalmazása mellett a neurodevelopmentális zavarok (paHR 1,36; 95% CI 1,14–1,63), az autizmus spektrumzavar (paHR 1,49; 95% CI 0,91–2,47), ADHD (paHR 1,36; 95% CI 0,98–1,89), beszéd és nyelvi készség zavara (paHR 1,61; 95% CI 1,28–2,02) és a magatartászavar (paHR 1,63; 95% CI 1,18–2,26) emelkedett kockázatát találták. A várandósság első felében (paHR 1,45; 95% CI 1,20–1,74) és második felében (paHR 1,48; 95% CI 1,11–1,99) történő expozíció között nem volt különbség, valamint dózisfüggő kockázatemelkedés sem látszott. A szerzők felvetik az indikációval, súlyossággal, a betegséggel járó genetikai, környezeti tényezőkkel, valamint az alacsony prolaktinszint következtében a szoptatás arányának csökkenésével való összefüggést.

Az antipszichotikum expozíció nem jár a neurodevelopmentális fejlődési zavar emelkedett kockázatával, az **aripiprazol** alkalmazással konzisztens, enyhén emelkedett kockázat további vizsgálatokat igényel [96].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban 4 324 086 gyermek adatai alapján az ADHD és autizmus spektrumzavar kockázatát vizsgálták a várandósság alatti antipszichotikum expozícióval összefüggésben, figyelembe véve az anyai mentális zavart és egyéb lehetséges, befolyásoló tényezőket. 15 466 esetben azonosítottak intrauterin antipszichotikum expozíciót, 41,9% csak az első trimeszterben, 21,7% csak a második/harmadik trimeszterben, 36,4% a teljes várandósság alatt. A 10 éves utánkövetés során 72 257 gyermeket diagnosztizáltak ADHD-vel, 38 674 gyermeket autizmus spektrumzavarral. Míg a nyers adatok az intrauterin antipszichotikummal összefüggő, emelkedett kockázatot mutattak (ADHD: HR 2,28; 95% CI 2,08–2,49 és ASD: HR 2,12; 95% CI 1,86–2,41), a korrigált kockázati arány nem volt szignifikáns az ADHD (aHR 1,10; 95% CI 1,00–1,27) és az ASD (aHR 1,12; 95% CI 0,97–1,29) esetében sem, a várandósság alatti expozíció sem növelte a kockázatot (ADHD: aHR 0,74; 95% CI 0,62–0,87; ASD: aHR 0,88; 95% CI 0,70–1,10) a várandósság előtt antipszichotikumot szedők csoportjával összehasonlítva. A testvérpár analízis szerint sem emelte a gyógyszerexpozíció az ADHD (aHR 1,14; 95% CI 0,79–1,64) és az ASD (aHR 1,34; 95% CI 0,75–2,39) kockázatát. Az adatok a gyógyszerexpozícióval összefüggő kockázatemelkedést nem igazoltak [97].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban 9011 gyermek adatait értékelték, akiknél a fogantatása előtt az anya antipszichotikumot szedett, majd a várandósság alatt folytatta, vagy abbahagyta a kezelést, valamint az antipszichotikumot szedő apák csoportjára is kontrollálták az adatokat. Szignifikáns különbség egyik összehasonlításban sem volt. Az antipszichotikumot szedő anyák gyermekei 11%-ban kaptak pszichiátriai diagnózist az utánkövetés során (aHR 1,10; 95% CI 0,93–1,30). Az antipszichotikumot elhagyó anyák gyermekeinél ez 9,9% volt. Az antipszichotikummal kezelt apák gyermekeinek csoportjához képest sem volt emelkedett az anyai expozíció kockázata (aHR 1,05; 95% CI 0,89–1,24). Az egyéb vizsgált kimenetelben sem volt szignifikáns különbség: érzelmi zavarok (aHR 1,32; 95% CI 0,99–1,76), neurotikus, stresszel összefüggő és szomatoform zavarok (aHR 1,08; 95% CI 0,79–1,50), egyéb pszichiátriai zavarok (aHR 1,07; 95% CI 0,90–1,26), ASD (aHR 0,83; 95% CI 0,53–1,29), ADHD (aHR 0,85; 95% CI 0,62–1,15). A szerzők nem találtak magasabb kockázatot az antipszichotikum expozícióval összefüggésben az anyai betegség által jelentett kockázaton túl. Nem javasolják az antipszichotikum rutinszerű leállítását, amennyiben annak szedése klinikailag indokolt [98].

Egy szisztematikus áttekintésben a prenatális antipszichotikum expozíció neurodevelopmentális kockázatát értékelték (motoros fejlődés, pszichiátriai zavarok, ADHD, ASD, iskolai teljesítmény, kognitív, társas, érzelmi fejlődés). Az átmeneti megkésett fejlődés mellett a hosszú távú neurodevelopmentális kockázat nem igazolt [99].

2.5. Hosszú hatású injekciós antipszichotikumok (long acting injectables – LAI)

A retard szuszpenziós injekció formájában alkalmazott antipszichotikumok biztonságáról a várandósság alatt kevés adat áll rendelkezésre. Egy rövid klinikai útmutatóban az előzményben szereplő non-adherencia, gyakori hospitalizáció, akut ellátás és kezelés visszatérő, magas kockázata, társuló szerhasználat, posztpartum relapszus magas kockázata esetén és kontraindikáció hiányában tájékozott beleegyezés mellett a LAI kezelés folytatásának megfontolását javasolják [100].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban 36 LAI expozíciónak kitett várandósság adatainak elemzése alapján a kongenitális malformációk aránya 5,7% (2 eset) volt, a populációs átlaghoz képest a gesztációs diabétesz, terhességi hipertónia, neonatális ellátási igény, a várandósság alatti pszichiátriai felvétel és gyermekvédelmi intézkedések magasabb előfordulása mellett, ennek a csoportnak a magasabb perinatális kockázatára és multidiszciplináris gondozási igényére hívják fel a figyelmet [101].

LAI expozíciónak kitett 77 várandósság adatait feldolgozó összefoglaló közlemény alapján az indikáció szkizofrénia (43 eset, 58,1%), szkizoaffektív zavar (8 eset, 10,8%), bipoláris zavar (5 eset, 6,8%), pszichotikus és affektív zavar (18 eset, 24,3%) volt.

A hatóanyagok az SGA (47 eset, 61%) csoportban **aripiprazol** (26 eset, 33,8%), **paliperidon** (14 eset, 18.2%), **riszperidon** (6 eset, 7,8%), **olanzapin** (1 eset, 1,3%), az **első generációs AP** (30 eset, 39%) csoportban **zuklopentixol** (14 eset, 18,2%), **flupentixol** (9 eset, 11,7%), **flufenazin** (5 eset, 6,5%), és **haloperidol** (2 eset, 2,6%) voltak. Emellett 59,7%-ban (46 eset) a várandósok más orális készítményt is alkalmaztak.

Az értékelt kimenetelek: várandósság alatti relapszus (15 eset, 19,5%), posztpartum relapszus (7 eset, 9,1%), gesztációs diabétesz (9 eset, 11,7%, 2 eset **első generációs AP**, 7 eset **második generációs AP**), hypertonia (5 eset, 6,5%, **első generációs AP**), 37. hét előtti koraszülés (11 eset, 14,3%), 2500 gramm alatti születési súly (7 eset, 9,5%, **második generációs AP**), többszörös fejlődési rendellenesség (1 eset, 1,3% **fluphenazin**), neurológiai tünetek (4 eset, 5,2% FGA), perinatális intenzív/koraszülött osztályos felvétel (21 eset, 28,4%, 14 **első generációs AP**,

7 **második generációs AP**), császármetszés (24 eset, 31,2%), vetélés/spontán abortusz (2 eset, 2,6%, **aripiprazol**), halvaszületés (1 eset, 1,3%, Down-szindróma, nem gyógyszer okozta) voltak.
A szerzők hangsúlyozzák, hogy az esetleírások áttekintése alapján a kontrollcsoport hiánya és a többféle pszichofarmakon expozíció miatt egyértelmű ok-okozati következtetés nem vonható le. Kiemelik a megfelelő tünetkontroll, relapszus-prevenció arányát (49 eset, 63,6%) és a gesztációs diabétesz előfordulását (9 eset, 11,7%), valamint, hogy várandósság esetén a LAI kezelés fenntartása, vagy orális készítményre történő átállás egyéni mérlegelést igényel, figyelembe véve a gyógyszer elhagyásához köthető relapszus kockázatot [102].

2.6. Az antipszichotikumok perinatális kockázatának összefoglalása

Az **első generációs antipszichotikumok**, valamint a **második generációs** csoportból elsősorban a **riszperidon**, **paliperidon** mellékhatásaként hiperprolaktinémia, infertilitás és szexuális diszfunkció jelentkezhet.
Az **antipszichotikumok** nem tekinthetők teratogénnek. Az **első és második generációs antipszichotikum** csoporttal és hatóanyagaival kapcsolatban is felmerült a fejlődési rendellenességek enyhén emelkedett kockázata, de ha a mentális zavarra és társuló rizikófaktorokra, rejtett tényezők kockázatára korrigált adatokat veszünk figyelembe, a gyógyszerexpozíció kockázata csökken, vagy nem szignifikáns.
A várandósság alatti antipszichotikum alkalmazás esetén, különösen a **második generációs** csoport és a várandósság első 20 hetében folytatott **olanzapin** és **kvetiapin** kezelés mellett a korábban diabétesszel nem kezelt nők gesztációs diabétesz kockázata magasabb, továbbá az anyai mentális zavar, a családi anamnézisben előforduló diabétesz, és a várandósság előtti magasabb BMI is kockázatot jelent.
Az anyai alapbetegséggel, különösen a súlyos mentális zavarral, és az azzal összefüggő metabolikus kockázattal, életmóddal, valamint az antipszichotikum szedéssel (különösen az **olanzapin**, **kvetiapin** és **riszperidon**) összefüggő obezitás, glükóz metabolizmus zavara miatt a metabolikus eltérések értékelése, korai szűrése és kezelése szükséges, mivel ezek az eltérések a várandósság kimenetele és a magzati fejlődés szempontjából a perinatális időszakban kockázatot jelentenek.
A koraszülés, császármetszés, születési súly eltérései, alacsonyabb Apgar-érték és neonatális intenzív ellátási igény esélye emelkedett az anyai betegséggel és a prenatális antipszichotikum alkalmazással összefüggésben, a perinatális adaptációs zavarok előfordulása 30% körüli, hasonlóan az antidepresszívumokhoz.
Az intrauterin antipszichotikum expozíciót követően a gyermek motoros fejlődésének átmeneti késése lehetséges. A neurodevelopmentális fejlődés zavara, későbbi mentális zavar kockázata az anyai betegséghez köthetően a gyógyszerexpozíciótól függetlenül emelkedett, az eltérések vélhetően anyai jellegzetességekkel hozhatók összefüggésbe, nem pedig az intrauterin antipszichotikum expozíció önálló kockázatával.

2.7. A perinatális antipszichotikum kezelés általános szempontjai – ajánlások

A perinatális időszakban történő antipszichotikum kezelés indikálásánál és a hatóanyag kiválasztásánál vegyük figyelembe a perinatális farmakoterápiás kezelés általános szempontjainál szereplő ajánlásokat.

Ajánlás13
Az antipszichotikum kezelés várandósság előtti vagy alatti leállítása nem javasolt, amennyiben alkalmazása az anyai mentális zavar miatt klinikailag indokolt és a relapszus magas kockázata fennáll. A perinatális időszakban történő antipszichotikum kezelés indikálásánál és a hatóanyag kiválasztásánál vegyük figyelembe a perinatális farmakoterápiás kezelés általános szempontjainál szereplő ajánlásokat. Továbbá vegyük figyelembe, hogy az antipszichotikumok nem tekinthetők teratogénnek, de az egyes hatóanyagok perinatális kockázatáról eltérő mértékben állnak rendelkezésünkre információk. A hatóanyag választásnál mérlegelni kell az anyai társbetegségeket, a várandósság kockázati tényezőit és szövődményeit is. (EA/E)]

Ajánlás14
Az antipszichotikumok várandósság alatti alkalmazásához és az anyai mentális zavarhoz társuló kockázati tényezők miatt a magzati fejlődés, a várandósság és kimenetelének követése, az eltérések szűrése és kezelése a társszakmákkal szoros együttműködésben javasolt. (SzV)

Ajánlás15
A várandósság alatt alkalmazott antipszichotikum kezelés esetén az anyai metabolikus státusz, BMI követése, a gesztációs diabétesz korai szűrése és az eltérések kezelése szükséges. (EA/E)

Ajánlás16
Az antipszichotikumok első trimeszteri alkalmazása esetén a 12. héten, illetve a 18–20. héten genetikai ultrahang vizsgálat szükséges a fejlődési rendellenességek szűrésére. (SzV)

Ajánlás17
A várandósság alatti antipszichotikum kezelés esetén az újszülött megfigyelése szükséges a perinatális adaptációs zavar kockázata miatt. (EA/E)

Ajánlás18
A gyermek rövid és hosszú távú fejlődésének követése, az eltérések szűrése az anyai mentális zavar és az intrauterin antipszichotikum expozíció lehetséges kockázata miatt is indokolt. (SzV)

3. Fázisprofilaktikumok

3.1. Fertilitás, szexuális diszfunkció

A bipoláris zavar önmagában (OR 3,02; 95% CI 1,09–8,36) és hosszú távú **valproát** kezelés esetén (OR 3,89; 95% CI 1,13–13,37) magasabb kockázatot jelent a policisztás ovárium szindróma (PCOS) kialakulására, amit az életkor (OR 0,37; 95% CI 0,14–0,95) és az inzulinrezisztencia index (OR 1,73; 95% CI 1,10–12,71) is befolyásol [103].
Az **antikonvulzív fázisprofilaktikumok** szedése szignifikánsan emeli a PCOS kockázatát. A legnagyobb kockázatot a **valproát** (OR 6,86; 95% CI 2,92–24,07) alkalmazása jelenti, ezt követi az **oxkarbamazepin** (OR 4,30; 95% CI 0,40–49,49) és **karbamazepin** (OR 3,28; 95% CI 0,99–12,64), míg a **lamotrigin** (OR 1,99; 95% CI 0,16–10,30) mellett a legkisebb a kockázat [104].
Bipoláris zavarral élők körében vizsgálták a kezeléssel összefüggő szexuális diszfunkciót, fél év tünetmentességet követően 114 esetben. A **lítium** és a **benzodiazepinnel** kombinált kezelés esetében a szexuális diszfunkció, szexuális vágy csökkenésének kockázata nagyobb, mint a monoterápiában alkalmazott **valproát** vagy **lamotrigin** esetében. A **lítium** és fázisprofilaktikum, vagy **benzodiazepin** kombináció esetében az orgazmus zavarai voltak gyakoribbak, **lítium** monoterápia esetén a szexuális készenlét alacsonyabb. Az idősebb életkor és a női nem is összefüggött a szexuális funkció zavaraival [105].

3.2. Teratogenitás

3.2.1. Valproát
A valproát teratogén hatóanyagnak tekintendő.
2018. március 21. óta az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (EMA) tiltja a **valproát** felírását fogamzóképes korú nőknek, akik epilepsziában és bipoláris affektív zavarban szenvednek a teratogenitás és az idegfejlődési zavar magas kockázata miatt. Kivétel csak akkor tehető, ha semmilyen más hatékony terápiás megoldás nem elérhető. Erről tájékoztatni szükséges az egészségügyi dolgozókat és a fogamzóképes korú nőket is.
Az 1980-as évek óta gyűlnek az adatok a különféle malformációk jelentősen emelkedett arányáról és kockázatáról. Az 1990-es évek óta említik a velőcsőzáródás zavarát, a 2000-es évek óta az egyéb specifikus malformációk kockázatát is. Két közelmúltbeli metaanalízis is megerősíti a magas kockázatot, az elsőben 59 vizsgálat eredményei alapján **valproát** monoterápia esetében a major malformációk kockázatát 2,3-szor, a specifikus malformációk (szájpadhasadék, kardiális, urogenitális, váz- és izomrendszeri eltérések) kockázatát 2–3-szor, míg a velőcsőzáródási rendellenességekét 7-szer emelkedettnek találták. Az egyéb antiepileptikumokhoz képest a **valproát** 2–7-szeresre növeli a fejlődési rendellenességek kockázatát, és a **lamotrigin** jelenti a legalacsonyabb kockázatot [106]. A második metaanalízis (93 vizsgálat) szerint a major malformációk esélyhányadosa 2,93 (95% CI 2,36–3,69), a specifikus malformációk közül a hypospadiasis (OR 2,58; 95% CI 1,24–5,76), az ajak- és szájpadhasadék (OR 3,26; 95% CI 1,38–5,58), dongaláb (OR 3,26; 95% CI 1,43–8,25), valamint a minor malformációk (OR 17,76; 95% CI 1,60–633,30) kockázata is magasabb a várandósság alatti **valproát** expozícióhoz köthetően [107].

Az első trimeszteri expozíció esetén 600 mg napi **valproát** dózis alatt alacsonyabb a fejlődési rendellenességek kockázata (5%), míg 1000 mg napi dózis felett 10,4%. A major malformációk között szerepelnek a velőcsőzáródási rendellenességek, kardiális malformárciók, orofacialis, urogenitális, váz-izomrendszeri eltérések, agyfejlődési zavarok, valamint a spontán vetélés és alacsony születési súly. Az intrauterin, nem csak első trimeszteri expozícióval összefüggő eltéréseket (diszmorfiás arcvonások, IUGR, idegrendszeri fejlődés késése, verbális IQ csökkenése) összefoglalva „magzati valproát spektrum zavar" néven is említik. A prenatális alkalmazással összefüggő neurodevelopmentális fejlődés zavarai között a motoros, kognitív, nyelvi fejlődés, intellektuális és tanulási képességek károsodásával, az ADHD és az autizmus spektrumzavar emelkedett gyakoriságával is számolnunk kell. A **folsav** szupplementáció preventív hatása kérdéses, expozíció esetén napi 4–5 mg anyai dózis javasolható [108].

Az apai **valproát** kezelés kockázatára hívja fel egy engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat, mely szerint a fogantatást megelőző 3 hónapban **valproát** monoterápiát alkalmazó apák gyermekeinek emelkedett a kockázata a neurodevelopmentális fejlődés zavarára a **lamotrigin** és **levetiracetam** monoterápiához képest [109], míg egy retrospektív kohorsz vizsgálat (1 235 353 gyermek, 1336 apai valproát expozíció) a major fejlődési rendellenességek (aRR 0,89; 95% CI 0,67–1,18) és a neurodevelopmentális fejlődési zavar, ADHD, ASD, intellektuális fejlődés (aHR 1,10; 95% CI 0,88–1,37) kockázatát az apai expozícióval összefüggésben nem találta magasabbnak [110].

A **valproát** kezelés lehetséges alternatívájaként a bipoláris zavar akut és profilaktikus kezelésében az antipszichotikumok közül a **kvetiapin**, **olanzapin** (a metabolikus kockázat figyelembevételével) és **aripiprazol** (az elégtelen tejtermelés kockázatának figyelembevételével), valamint az akut fázisban **haloperidol**, a fázisprofilaktikumok közül bipoláris depresszióban **lamotrigin**, valamint az akut és profilaktikus kezelésben a **lítium** (az Ebstein anomália alacsony abszolút kockázatának, az anyai és magzati/neonatális toxicitás kockázatának figyelembevétele, magzati szűrés és kontroll mellett) alkalmazását, valamint a lehetséges teratogén kockázat miatt a **karbamazepin** kerülését ajánlja egy összefoglaló közlemény [111].

Fázisprofilaktikumra váltás esetén a **lamotrigin** biztonságosabb alkalmazása mellett szól, hogy a **lamotrigin** ≤ 325 mg/nap dózisához képest a **valproát** ≤ 650 mg/nap (OR 2,70; 95% CI 1,67–4,38), > 650–1450 mg/nap (OR 4,72; 95% CI 3,11–7,18) és > 1450 mg/nap (OR 13,52; 95% CI 7,73–23,64) dózisokban is szignifikánsabb magasabb kockázattal jár [112].

3.2.2. Karbamazepin

Egy hosszmetszeti követéses kohorsz vizsgálat (EURAP regiszter) 7355 várandósság adatait elemezte: a major malformációk előfordulása emelkedett volt a **karbamazepin** (5,5%; 107:1957 eset) és a **valproát** expozícióhoz köthetően (10,3%; 142:1381 eset), míg a **lamotrigin** expozíciónál nem szignifikáns (2,9%; 74:2514 eset). A **karbamazepin** ≤ 700 mg/nap dózisban (OR 1,71; 95% CI 1,12–2,61) és > 700 mg/nap dózisban (OR 2,68; 95% CI 1,71–4,19) is szignifikánsan magasabb kockázattal jár a 325 mg/nap dózisú **lamotrigin** expozícióhoz képest, dózisfüggő kockázatemelkedéssel (> 700 mg/nap vs. ≤ 700 mg/nap: OR 1,56; 95% CI 1,03–2,37). A **valproát** kezeléssel összehasonlítva (> 700 mg/nap **karbamazepin** vs. ≤ 650 mg/nap **valproát**) nem volt emelkedett kockázat (OR 0,99; 95% CI 0,60–1,65) [112].

A major malformációk kockázatát a **karbamazepinnel** összefüggésben egy korábban említett metaanalízisben is enyhén emelkedettnek (OR 1,37; 95% CI 1,10–1,71) találták, specifikus malformációkkal nem látszott összefüggés [107].

Egy ausztrál várandósregiszter 20 évnyi adatait elemezve a szerzők hasonló következtetésre jutottak a **valproát** (RR 5,22; 95% CI 2,11–12,95) teratogén kockázatát megerősítve, valamint a **karbamazepin** (RR 2,07; 95% CI 0,80–5,33) teratogén kockázatát felvetve. A **karbamazepin** expozíció a specifikus malformációk közül a húgyúti rendszer fejlődési zavaraival állt összefüggésben. A **lamotrigin** (RR 1,75; 95% CI 0,66–4,55) teratogén kockázata alacsony. A monoterápia kockázata dózisfüggő lehet, a politerápia akkor jár emelkedett kockázattal, ha a kombinációban **valproát** vagy **topiramát** szerepel. A magas kockázat hátterében genetikai tényezők hatását is feltételezik. A várandósság előtti **folsav** szupplementáció a kockázatot nem csökkenti [113].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálat (1 886 825 várandósság, 2997 **lamotrigin**, 913 **valproát**, 517 **topiramát**, 512 **karbamazepin**) is hasonló eredményekre jutott a **valproát** (spina bifida OR 19,4; 95% CI 8,6–43,5, és szívfejlődési rendellenességek, szájpadhasadék, anorektális atrézia, hipospadiázis) és **topiramát** (ajakhasadék OR 6,8; 95% CI 1,4–20,0) magas teratogén kockázatával kapcsolatban, míg a **karbamazepinnel** és **lamotriginnel** nem járt együtt specifikus rendellenesség emelkedett kockázata [114].

A **karbamazepin** expozícióval a spina bifida kockázata egy összefoglaló közlemény szerint 2–10-szer magasabb lehet, bár az abszolút kockázat alacsony, 0,2–1% közötti, a teratogén kockázat emelkedett lehet, a **valproátnál** kisebb, de a **lamotriginnél** magasabb, és dózisfüggő kockázatemelkedés lehetséges [115].

3.2.3. Lamotrigin

Egy korábban idézett metaanalízis (22 vizsgálat) szerint a **lamotrigin** expozíció teratogén kockázata (OR 1,21; 95% CI 0,86–1,64) nem szignifikáns [85], egy másik idézett metaanalízis (93 vizsgálat, 6290 esetben **lamotrigin** expozíció) szerint sem a major malformációk (OR 0,96; 95% CI 0,72–1,25), sem a kardiális malformációk (OR 0,55; 95% CI 0,32–0,95) kockázata nem emelkedett az intrauterin expozíció esetén [107].

Egy hosszmetszeti követéses kohorsz vizsgálat (EURAP regiszter) 7355 várandósság adatait elemezte: a major malformációk előfordulása a **lamotrigin** expozíciónál 2,9% (74:2514 eset) nem szignifikáns. A **lamotrigin** 325 mg/nap feletti anyai dózisnál a major malformációk kockázata emelkedhet a ≤ 325 mg/nap dózissal összehasonlítva (OR 1,68; 95% CI 1,01–2,80), míg ugyanez a dózis a > 700 mg/nap dózisú **karbamazepinhez** képest (OR 0,63; 95% CI 0,38–1,05) és a ≤ 650 mg/nap dózisú **valproáthoz** képest (OR 0,62; 95% CI 0,36–1,09) alacsonyabb kockázattal jár [112].

Az antiepileptikum csoport perinatális kockázatáról szóló összefoglaló közlemény szerint a **lamotrigin** alkalmazása a várandósság alatt alacsony kockázatú, teratogén és neurodevelopmentális kockázat nem igazolt, illetve a dózisfüggő kockázatemelkedés sem [116].

Egy antiepileptikum monoterápiát összehasonlító retrospektív kohorsz vizsgálat a **lamotrigin** expozíció (8339 eset) mellett a major malformációk korrigált kockázatát nem találta emelkedettnek (aRR 0,97; 95% CI 0,87–1,08) az expozíciónak nem kitett várandósok csoportjához viszonyítva. A kockázat a **valproát** expozíciónál (2031 eset) 2,05-szor (95% CI 1,70–2,46), a **topiramát** alkalmazásával (509 eset) 1,81-szor (95% CI 1,26–2,60) emelkedett volt, és dózisfüggő emelkedést mutatott. A **karbamazepin** (2674 eset; aRR 0,91; 95% CI 0,72–1,15), **oxcarbazepin** (1,313 eset; aRR 1,09; 95% CI 0,83–1,44) és a **levetiracetam** (1,040 eset; aRR 0,78; 95% CI 0,53–1,13) expozícióval összefüggésben nem találtak szignifikáns kockázatemelkedést [117].

A terápiás hatékonyság követése és a vérszint monitorozása a várandóssággal járó farmakokinetikai változások, a **lamotrigin** metabolizmus és clearance fokozódása, a vérszint lehetséges csökkenése miatt szükséges [118].

3.2.4. Lítium

A **lítium** perinatális alkalmazása a kongenitális malformációk, különösen az Ebstein-anomália kockázata miatt a klinikai gyakorlatból kiszorult. Erről az eltérésről először 1973-ban számoltak be, akkor 118 **lítiumexpozíció**nak kitett várandósságból 13 esetben regisztrált perinatális veszteség, 9 kongenitális malformáció, köztük 2 esetben Ebstein-anomália miatt a várandósság alatti **lítium**alkalmazás kockázatára hívták fel a figyelmet, majd a regiszter további bővülésével 225 esetből 18 alkalommal, 8%-ban jeleztek major malformációt és Ebstein anomáliát, a kockázat a populációs átlaghoz képest jelentősen emelkedettnek tűnt [119], [120].

Ezt az eredményt a későbbiekben nem tudták megerősíteni, és utólagosan több metodológiai problémát találtak a vizsgálatban.

Egy populációs kohorsz-vizsgálatban 1 325 563 várandósság adatait elemezték **lítium**- és **lamotrigin**expozícióval összefüggésben, az adatokat az egyéb, háttérben álló tényezőkre is korrigálva.

Szívfejlődési rendellenesség a **lítiumexpozíció**nak kitett újszülöttek 2,41%-ánál fordult elő (16:663 eset), **lamotrigin-**expozíciónál 1,39%-ban (27:1945 eset) és a gyógyszerexpozíciónak nem kitett újszülötteknél 1,15%-ban (15 251:1 322 955 eset).

A **lítium** kockázata dózisfüggőnek bizonyult. A korrigált relatív kockázat átlagos dózis mellett 1,65-szor (95% CI 1,02–2,68) emelkedett. Dózis-tartományok szerint vizsgálva 600 mg/nap **lítiumexpozíció** alatt a kockázat nem emelkedett (aRR 1,11; 95% CI 0,46–2,64), 601–900 mg/nap között emelkedő, de nem szignifikáns (aRR 1,60; 95% CI 0,67–3,80), és 900 mg/nap dózis felett szignifikáns (aRR 3,22; 95% CI 1,47–7,02).

A jobb kamrai kifolyási traktus obstrukciót (RVOTO) okozó defektus kockázata 2,66-szor (95% CI 1,00–7,06) magasabb volt a **lítiumexpozíció**hoz köthetően, összehasonlítva az expozíciónak nem kitett esetekkel (0,60% vs. 0,18%; 6/1000 vs. 1,8/1000 eset), és a **lamotrigin** expozíciós csoporthoz képest is magasabb volt. Az első trimeszteri **lítiumexpozíció** a szívfejlődési rendellenességek (jobb kamrai kifolyási traktus obstrukció, így az ezzel járó Ebstein-anomália) enyhén emelkedett kockázatával járhat, bár a kockázat alacsonyabb, mint a korábbi adatok mutatták és összességében a relatív kockázat alacsony, valamint dózisfüggőnek tűnik [121].

Az első trimeszteri **lítiumexpozíció** kongenitális malformációkkal összefüggő kockázatát egy metaanalízisben (6 kohorszvizsgálat, 21 397 eset bipoláris, vagy major depressziós zavar) enyhén emelkedettnek találták (aOR 1,71; 95% CI 1,07–2,72). A 727 **lítiumexpozíció**nak kitett várandósság, ebből 654 első trimeszteri expozíció mellett 7,4%-ban fordult elő, míg a 20 957 hangulatzavarral diagnosztizált kontrollcsoportban 4,3%-ban. A kardiális malformációkkal nem találtak összefüggést (aOR 1,54; 95% CI 0,64–3,70), Ebstein-anomália a vizsgált csoportban nem fordult elő [122].

Egy metaanalízis a **lítiumexpozíció**t elemezte a spontán abortusz, koraszülés, alacsony születési súly (LBW), major malformációk és kardiális malformációk kockázatával kapcsolatban. A spontán abortusz kockázata magasabb volt (OR 3,77; 95% CI 1,15–12,39) a kontrollcsoporthoz képest, de nem volt szignifikáns, amikor a bipoláris zavarral diagnosztizált, de gyógyszerexpozíciónak nem kitett csoporttal hasonlították össze (OR 2,46; 95% CI 0,56–10,77). A koraszülés és az alacsony születési súly (LBW) egyik csoporttal összehasonlítva sem volt magasabb.

A major fejlődési rendellenességek kockázata az első trimeszteri expozíció esetén magasabb volt az expozíciónak nem kitett teljes (átlagpopuláció és bipoláris zavarral diagnosztizált) kontrollcsoporttal (OR 1,81; 95% CI 1,35–2,41), valamint a bipoláris zavarral diagnosztizált, de gyógyszerexpozíciónak nem kitett csoporttal (OR 1,75; 95% CI 1,23–2,48) összehasonlítva, és a populációs átlaghoz képest is (OR 2,03; 95% CI 1,03–3,99). A kardiális malformációkat tekintve a kockázat az expozíciónak nem kitett teljes kontrollcsoporthoz (OR 1,96; 95% CI 1,28–3,00), a bipoláris zavarral diagnosztizált gyógyszermentes csoporthoz (OR 1,75; 95% CI 1,08–2,84) és a populációs átlaghoz (OR 3,99; 95% CI 1,19–13,43) viszonyítva is magasabb volt. A relapszus prevencióban a **lítium** hatékonynak bizonyult a gyógyszert nem szedő betegcsoporthoz viszonyítva (OR 0,16; 95% CI 0,03–0,89; NNT 3). A prevalencia alacsony, 4,1% a major malformációk (NNH 33) és 1,2% a kardiális malformációk (NNH 71) esetében [123].

Egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis szerint a lítiumexpozíció bármelyik trimeszterben összefügg a kardiális (OR 1,89, 95% CI 1,37–2,61; $p < 0,001$) és egyéb malformációk (OR 1,84, 95% CI 1,21–2,82; $p = 0,005$), a koraszülés (OR 1,99; 95% CI 1,42–2,78; $p < 0,001$), LGA újszülött (OR 2,40; 95% CI 1,73–3,33; $p < 0,001$) kockázatával, míg az első trimeszteri expozíció a kardiális (OR 1,82, 95% CI 1,26–2,62; $p = 0,001$) és egyéb malformációk (OR 2,32, 95% CI 1,22–4,40; p 0,010) kockázatával [124].

Egy új metaanalízis szerint az első trimeszteri **lítiumexpozíció** (major malformáció eOR 1,97; 95% CI 1,38–2,79; kardiális malformáció eOR 1,88; 95% CI 1,26–2,81), és a várandósság alatt bármikor fennálló **lítiumexpozíció** (major malformáció eOR 1,94; 95% CI 1,19–3,17; kardiális malformáció eOR 1,84, 95% CI 1,21–2,78) a major malformációk és a kardiás malformációk magasabb kockázatára is gyenge (Class IV) evidenciát mutat [41].

3.3. Várandósság kimenetele, szövődményei, magzati fejlődés, szülészeti és neonatális szövődmények

3.3.1. Antiepileptikumok

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban a pre-eclampsia, placentaleválás, növekedésbeli elmaradás (IUGR) és koraszülés kockázatát értékelték a **lamotrigin, valproát, topiramát, karbamazepin, oxkarbamazepin és lítium** alkalmazásához köthetően. 1 472 672 várandósságból 10 575 esetben történt expozíció (monoterápia) és 917 esetben kombinált kezelés. A várandósság előtt 3 hónappal a gyógyszert elhagyók, a 20. hétig, és a 20. hét után is folytatók csoportjait hasonlították össze. A kezelést folytatók kockázata a korrigált adatok szerint egyik kimenetelben sem volt magasabb (aRR 0,89–1,16) [125].

3.3.2. Lítium

A preeclampsia, gesztációs diabétesz, magzati distressz, posztpartum vérzés, császármetszés, koraszülés, alacsony születési súly (LBW), SGA újszülöttek kockázatát nem találták magasabbnak a korábban idézett metaanalízisben. Az újszülöttek kórházi ellátásának kockázatát a **lítiumexpozíció**val összefüggésben emelkedettnek (OR 1,62 95% CI 1,12–2,33) találták [122].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálat a **lítiumexpozíció** és a várandósság kimenetelével összefüggő kockázatot elemezte 854 017, köztük 434 (0,05%) **lítiumot** szedő várandós között. A koraszülés aránya (aRR 2,64; 95% CI 1,82–3,82) és az LGA újszülöttek (aRR 2,64; 95% CI 1,91–3,66) kockázata emelkedett volt az expozíciónak kitett csoportban. A kardiális malformációk előfordulása (aRR 3,17; 95% CI 1,64–6,13) volt. Ha a **lítiumexpozíció**nak kitett csoportot a pszichiátriai zavarral (bipoláris zavar, szkizofrénia, pszichotikus zavarok) diagnosztizált, de **lítiumot** nem szedő csoporttal hasonlították össze (9140 eset) a kockázat emelkedett maradt koraszülés (aRR 2,34; 95% CI 1,55–3,56), LGA újszülött (aRR 2,28; 95% CI 1,61–3,23), neonatális hipoglikémia 1.59 (1,01, 2,49), kardiális malformációk (aRR 3,01; 95% CI 1,38–6,53) kimenetelekben. Ez az összefüggés látszott azokkal összehasonlítva is, akik a **lítiumot** a várandósság előtt elhagyták (871 eset), a koraszülés (aRR 2,08; 95% CI 1,20–3,59), LGA újszülött (aRR 1,86; 95% CI 1,10–3,13), kardiális malformációk (aRR 2,99; 95% CI 1,10–8,10), valamint a neonatális hipoglikémia (aRR 2,72; 95% CI 1,47–5,04) kockázata is emelkedett volt. Az abszolút kockázat a fenti kimenetelekben alacsony [126].

Egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis szerint a lítiumexpozíció bármelyik trimeszterben összefügg a koraszülés (OR 1,99; 95% CI 1,42–2,78; p < 0,001) és LGA újszülött (OR 2,40; 95% CI 1,73–3,33; p < 0,001) kockázatával [124].

3.3.3. Lítiumkezelés és neonatális szindrómák, toxicitás és relapszus kockázata

Egy korábbi vizsgálat (10 vizsgálatba bevont és 32 szakirodalmi eset) szerint a 0,64 mmol/L feletti anyai vérszint a neonatális komplikációk (központi idegrendszeri, neuromuszkuláris eltérések, alacsonyabb Apgar-érték és elhúzódó neonatális kórházi tartózkodás) magasabb kockázatával jár, ezért a szülés előtti napokban (24–48 órával) a dózis csökkentése, átmeneti felfüggesztése javasolt [127].

Egy 113 várandósság (85 anya) adatait elemző retrospektív kohorsz vizsgálat szerint a lítium vérszintje az első trimeszterben (–24%; 95% CI –15 – –35%), és a második trimeszterben (–36%; 95% CI –27 – –47%) csökkent, a harmadik trimeszterben (–21%; 95% CI –13 – –30%) és a posztpartum időszakban (+9%; 95% CI +2 – +15%) emelkedett. A 34. hétig rendszeres, a 34. héttől heti, a posztpartum időszak első két hetében heti kétszeri vérszint-ellenőrzést javasolnak a vesefunkció követése mellett, komplikációk (pre-eclampsia, folyadékvesztés, vesefunkció zavara, koraszülés) esetén pedig gyakrabban. A posztpartum időszakban a relapszus magas kockázata miatt a terápiás szint (> 0,8 mmol/L) elérését javasolják [128]. Emellett a 20. héten magzati szívultrahang, a szülés előtt és 24 órával utána lítiumszint-ellenőrzés, valamint a köldökzsinórvérből lítium-, TSH- és T4-mérést is javasolnak. A fenntartó kezelés nélküli posztpartum magas relapszus kockázata (65%) miatt a szerzők itt is a terápiás lítiumszint elérését és heti kétszeri ellenőrzést tartanak indokoltnak, továbbá dóziscsökkentést a posztpartum 3. hónap után csak akkor, ha az előzményben fenntartó kezelés nélkül egyensúlyban lévő bipoláris zavar, illetve izolált posztpartum pszichózis/mániás epizód szerepel [129].

Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban a várandósság utolsó hetében és a posztpartum első héten mért **lítium**szint, illetve a neonatális **lítium**szint összefüggését elemezték 233 anyai és 29 újszülött vérszintjének adataiból. Az újszülöttek vérszintje az anyai vérszinttel szorosan korrelált. Nem találtak összefüggést a neonatális vérszint és a szülés körüli komplikációk, koraszülöttség, születési súly, 1 és 5 perces Apgar-érték, a köldökvér pH-értéke, BE-értéke, az újszülöttkori hospitalizáció és a neonatális szövődmények között. Felvetik, hogy a korábbi vizsgálatban látott eltérések a 0,64 mmol/L feletti csoportba sorolt újszülöttek esetében a magas/toxikus vérszinttel függhettek össze. Saját vizsgálatukban az átlagos **lítium**szint szülés előtt 0,73 mmol/L, szülés után 0,70 mmol/L volt, toxikus szintet sem az anyáknál, sem az újszülötteknél nem mértek. A szerzők nem javasolják a **lítium** rutinszerű csökkentését a szülés előtt a posztpartum visszaesés magas kockázata miatt, amennyiben nincs a toxicitás kockázatát növelő körülmény, excesszív folyadékvesztés, vesefunkciós zavar. A szülés utáni első 2 napon javasolnak lítiumszint-meghatározást, majd heti vagy kétheti ellenőrzést, a posztpartum relapszus megelőzése érdekében a 0,8–1,0 mmol/L közötti vérszint elérését. Mivel enyhe és átmeneti komplikáció az expozíciónak kitett újszülöttek 48,3%-ánál előfordult, a születést követő 5 napban fokozott megfigyelést javasolnak [130].

3.4. Rövid és hosszú távú fejlődés

3.4.1. Valproát

A neurodevelopmentális fejlődés zavarának dózisfüggő kockázatemelkedését (800–1000 mg/nap dózisok felett) egy összefoglaló közlemény (15 vizsgálat) szerint a vizsgálatok jelentős része alátámasztja, az eltérések az intellektuális, motoros fejlődés, nyelvi készségek, és társas viselkedés, autisztikus jegyek terén mutatkoznak, míg a lamotrigin adverz hatása nem igazolt [131].

A prenatális alkalmazással összefüggő neurodevelopmentális fejlődés zavarai között a motoros, kognitív, nyelvi fejlődés, intellektuális és tanulási képességek károsodásával, viselkedészavar, ADHD és az autizmus spektrumzavar emelkedett gyakoriságával is számolnunk kell a közelmúltbeli szakirodalmi áttekintés szerint [132].

3.4.2. Karbamazepin

A karbamazepin expozíció hosszú távú neurodevelopmentális kockázata a valproáténál alacsonyabb, átmeneti fejlődésbeli késés mellett konzekvens és súlyos eltérések nem mutatkoznak [131], [133].

3.4.3. Lamotrigin

Az **antiepileptikum** monoterápia (81%-ban **lamotrigin** expozíció) és politerápia neurodevelopmentális hatását, elsősorban az ADHD kockázatát értékelő metaanalízis a **lamotrigin** alkalmazását 1779 eset alapján alacsony kockázatúnak találta, míg a **valproáttal** kombinált terápiában emelkedettnek (OR 9,97; 95% CI 1,82–49,4), és

a **valproát** monoterápia szintén nagyobb eséllyel járt az expozíciónak kitett utód neurodevelopmentális fejlődési zavarával (OR 6,05; 95% CI 1,65–24,53) epilepsziás betegcsoportban. Az esélyhányados 0,84 (95% CI 0,59–1,19) és 1,63 (95% CI 0,41–6,06) között változott a **lamotrigin** monoterápia esetében, az ADHD kockázata nem emelkedett [134].

A **lamotrigin** neurodevelopmentális kockázata értékelhető és alacsony, a legtöbb vizsgálat nem igazolt klinikailag szignifikáns eltérést az expozíció hosszú távú kimenetelével kapcsolatban egy összefoglaló közlemény szerint a globális és specifikus kognitív képességek, ASD és ADHD, motoros fejlődés, érzelmi- és magatartászavarok, iskolai teljesítmény kimeneteleket vizsgálva [135].

Egy populációs kohorsz vizsgálat epilepszia indikációval alkalmazott monoterápia és kombinált farmakoterápia neurodevelopmentális kockázatának elemzése során a **lamotrigin** monoterápiával összefüggésben nem talált emelkedett kockázatot a 8 éves korig diagnosztizált autizmus spektrumzavar, intellektuális elmaradás és egyéb neurodevelopmentális zavarokra, míg a **valproát**, **topiramát** és a kombinált kezelések egy része magasabb kockázattal járt [136].

A pszichiátriai indikációval alkalmazott **lamotrigin** monoterápia sem az autizmus spektrumzavar (HR 1,02; 95% CI 0,83–1,26), sem az intellektuális elmaradás (HR 1,24; 95% CI 0,87–1,77), sem az ADHD (HR 1,01, 95% CI 0,85–1,20) kockázatát nem növeli egy 3 182 773 esetszámú, ebből 17 495 antiepileptikum expozíció, 5974 **lamotrigin** expozíció esetét értékelő retrospektív kohorszvizsgálat szerint [137].

Míg a **valproát** expozíció mellett az ASD kockázata 2–4-szer, az intellektuális elmaradás kockázata 2–5-ször magasabb, a **lamotrigin** expozíció a posztnatális idegrendszeri fejlődés szempontjából biztonságos hatóanyag egy 43 vizsgálatot elemző összefoglaló közlemény szerint [138].

3.4.4. Lítium

Egy korábban említett metaanalízis a **lítium** és antipszichotikumok neurodevelopmentális kockázatával kapcsolatban az antipszichotikum expozícióhoz hasonlóan a preklinikai vizsgálatokban a neurodevelopmentális fejlődés zavarával (fejlődésbeli mérföldkövekben elmaradás, reflexek, motoros aktivitás zavara, csökkent agytömeg) való összefüggését talált, míg három klinikai vizsgálat alapján a neurodevelopmentális fejlődés zavarát a **lítium**expozíciónak nem kitett testvérekhez és normál populációhoz képest nem találták gyakoribbnak, de a hosszú távú kimenetelről kevés adat áll rendelkezésre [95].

Egy prospektív kohorszvizsgálatban 56 intrauterin **lítium**expozíciónak kitett 6–14 éves gyermek idegrendszeri fejlődését, komplex neuropszichológiai funkcióit és IQ pontszámát hasonlították össze 43, expozíciónak nem kitett kontroll eredményeivel, az eredményeket az anyai **lítium**szinttel összefüggésben is értékelték és az anyai betegségre és annak súlyosságára is korrigálták, nem találtak szignifikáns eltérést [139].

Bipoláris spektrumzavarral diagnosztizált anyák 8–14 éves gyermekeinek (63 eset) MR vizsgálatával a központi idegrendszer strukturális eltéréseit elemezték, 30 esetben a várandósság alatt lítiumexpozíciónak kitett gyermeket 33 kontrollal összehasonlítva, további kontrollcsoportként használva egy másik vizsgálat 3243 esetét, ahol sem anyai bipoláris zavar, sem lítiumexpozíció nem állt fenn. Az első két csoport között szignifikáns strukturális különbséget nem találtak, a szubkortikális szürkeállomány térfogatának csökkenésére mutatkozott nem szignifikáns tendencia. A lítiumexpozíciós csoportnál a második kontrollcsoporthoz képest szubkortikális szürke- és kortikális fehérállomány térfogatcsökkenést találtak. Az expozíciónak nem kitett csoportban a kortikális szürkeállomány térfogatnövekedése és a kortikális fehérállomány térfogatcsökkenése látszott a második kontrollcsoporthoz képest [140].

3.5. Fázisprofilaktikumok kockázatának összefoglalása

A bipoláris zavar és az **antiepileptikum** csoportba tartozó fázisprofilaktikumok, elsősorban a **valproát** alkalmazása a policisztás ovárium szindróma (PCOS) emelkedett kockázatával járhat. A fázisprofilaktikum kezelés mellett szexuális diszfunkció előfordulhat.

A fázisprofilaktikumok közül a **karbamazepin** alkalmazása emelkedett kockázatot, míg a **valproát** alkalmazása ellenjavallatot jelent a várandósság alatti expozíciónak kitett gyermeknél kialakuló major malformációk és neurodevelopmentális eltérések miatt, valamint a fogantatás időszakában az apai **valproát** expozíció lehetséges kockázata is fennáll.

A **valproát** kezelés lehetséges alternatívájaként a bipoláris zavar akut és profilaktikus kezelésében az antipszichotikumok közül a **kvetiapin**, **olanzapin** (a metabolikus kockázat figyelembevételével) és **aripiprazol** (az elégtelen tejtermelés kockázatának figyelembevételével), valamint az akut fázisban **haloperidol**,

a fázisprofilaktikumok közül bipoláris depresszióban **lamotrigin**, valamint az akut és profilaktikus kezelésben a **lítium** (az Ebstein anomália alacsony abszolút kockázatának, az anyai és magzati/neonatális toxicitás kockázatának figyelembevételével, magzati szűrés és kontroll mellett) jöhet szóba.

A **lamotrigin** alacsony kockázata és a várandósság időszakában biztonságos alkalmazhatósága mellett egyre több adat szól, az első trimeszteri expozícióhoz köthető teratogén kockázat nem látszik. Dózisfüggő (> 325 mg/nap) kockázatemelkedés felmerül, ugyanakkor az ennél magasabb dózisú **lamotrigin** kockázata is kisebb a ≤ 650 mg/nap dózisú **valproát** és > 700 mg/nap dózisú **karbamazepin** kockázatához képest.

A hosszú távú kimenetellel és neurodevelopmentális fejlődéssel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok alapján a kockázat alacsony, az intrauterin expozíció összefüggése specifikus neurodevelopmentális eltéréssel nem igazolt.

A l**amotrigin** várandósság alatti alkalmazása esetén a szérumszint csökkenése várható, a terápiás hatékonyság és az anyai szérumszint monitorozása javasolt.

A **lítium** alkalmazása az első trimeszterben együtt járhat a major malformációk és kardiális malformációk enyhén emelkedett kockázatával, bár a kockázat alacsonyabb, mint a korábbi adatok mutatták és összességében a relatív kockázat alacsony, valamint a koraszülés, LGA újszülött, neonatális adaptációs szindróma kockázata is enyhén emelkedett.

Az intrauterin **lítium**expozíciónak kitett gyermekek hosszú távú neurodevelopmentális kimeneteléről kevés adat áll rendelkezésre.

A várandósság a **lítium** alkalmazására abszolút kontraindikációt nem jelent, a bipoláris zavar magas relapszus kockázata és az epizódok súlyossága, pszichotikus epizódok, magas szuicid kockázat esetén a lítium-reszponderek esetében a kezelés folytatása megfontolandó.

A kockázat-előny becslésben a **lítium** profilaxis a relapszus prevencióban hatékony, a kockázatot jelentősen csökkenti a rövid és hosszú távú magzati fejlődésre gyakorolt adverz hatáshoz képest.

Az anyai vérszint monitorozása a terápiás hatékonyság követése, és az anyai és magzati vérszint szoros összefüggése miatt is indokolt.

Amennyiben a **lítium**kezelés folytatása a lehetséges alternatíva, a **lítium**szint ellenőrzése a várandósság alatt havonta, illetve a 34. héttől hetente szükséges. A szülés előtti napokban a **lítium** dózisának csökkentése megfontolandó, a posztpartum visszaesés magas kockázatát is szem előtt tartva.

A 18–20. héten magzati szívultrahang, szülés előtt és 24 órával utána az anya lítiumszintjének ellenőrzése, valamint a köldökzsinórvérből lítium, TSH- és T4-mérés és neonatális EKG-vizsgálat javasolt.

Mivel a neonatális adaptáció zavara, enyhe és átmeneti neonatális komplikációk (központi idegrendszeri, kardiális, hepatikus, renális, légzőrendszeri és pajzsmirigy funkciót érintő eltérések) az újszülötteknél előfordulhatnak, a születést követően az újszülött fokozott megfigyelése javasolt.

Posztpartum az első két hétben heti kétszeri vérszint ellenőrzés szükséges a vesefunkció követése mellett, komplikációk (pre-eclampsia, folyadékvesztés, vesefunkció zavara, koraszülés) esetén gyakrabban. A posztpartum időszakban a relapszus magas kockázata miatt a terápiás szint elérése javasolt.

Bipoláris zavar esetén a posztpartum visszaesés kockázata a fenntartó kezelés mellett is emelkedett, az anya szoros állapotkövetése az első 4 hétben javasolt.

3.6. A perinatális fázisprofilaktikum kezelés általános szempontjai – ajánlások

A perinatális időszakban történő fázisprofilaktikum kezelés indikálásánál és a hatóanyag kiválasztásánál vegyük figyelembe a perinatális farmakoterápiás kezelés általános szempontjainál szereplő ajánlásokat.

Ajánlás19

A valproát fogamzóképes korú nőknél indokolt esetben fogamzásgátlás mellett alkalmazható, míg a várandósság alatt a magzati teratogenitás eltérések miatt ellenjavallt. A valproát 10%-ban valproát embriopátiát okozhat (velőcsőzáródási rendellenességek 1–2%, ajak- és szájpadhasadék, faciális diszmorfia, szívrendellenességek). A valproát hatóanyagú gyógyszer alkalmazása alatt igazolt várandósságot és magzati expozíciót jelenteni kell az NNGYK és a készítményt forgalmazó cég gyógyszerbiztonsági részlege felé [141]**.**

Alkalmazása mellett igazolt várandósság esetén a valproátot fokozatosan el kell hagyni, vagy más alacsony kockázatú hatóanyagra váltani és nagy dózisú (4–5 mg/nap) folsav szupplementációt indítani.

Vegyük figyelembe, hogy a fogantatást megelőző 3 hónapban az apai valproát kezelés is kockázatot jelenthet a gyermek fejlődésneurológiai zavarainak kialakulására. (EA/E)

Ajánlás20

Az antiepileptikumok fázisprofilaktikumként történő alkalmazása a perinatális időszakban monoterápiában és kombinációban is kockázatot jelenthet a magzati teratogenitás és neurodevelopmentális eltérések miatt, ezért:

- **a valproát alkalmazása kontraindikált,**
- **a karbamazepin alkalmazása kerülendő,**
- **a lamotrigin alacsony, esetlegesen dózisfüggően emelkedő (> 325 mg/nap anyai dózis) kockázatot jelent,**
- **fázisprofilaktikumként pszichiátriai indikációval antiepileptikum adása várandósságot tervező és várandós nőnek akkor javasolt, ha más kezelési módok nem hatékonyak, vagy nem tolerálhatóak.**
- **A várandósság alatt a lamotrigin clearance fokozódása, a peripartum és posztpartum időszakban a toxicitás és relapszus kockázata miatt szérumszint-monitorozás szükséges. (EA/F)**

Ajánlás21

Fázisprofilaktikumok első trimeszteri alkalmazása esetén a 12. héten, illetve a 18–20. héten genetikai ultrahang vizsgálat szükséges a fejlődési rendellenességek szűrésére. (SzV)

Ajánlás22

Magas relapszus kockázatú, súlyos, pszichotikus epizódokkal, magas szuicid kockázattal járó bipoláris és szkizoaffektív zavar fennállása esetén a lítium-reszponderek esetében mérlegeljük az alacsonyabb perinatális kockázatú hatóanyagra történő váltást és a lítium alkalmazásának folytatását is. (KA)

Ajánlás23

A várandósság alatti lítium kezelés esetén az anyai lítiumszint ellenőrzése havonta, illetve a 34. héttől hetente, valamint a peripartum időszakban a toxicitás és a relapszus kockázata miatt a szülés előtt és szülés után, a posztpartum első két hétben hetente kétszer szükséges. Az intrauterin lítiumexpozíciónak kitett újszülött pajzsmirigy funkciójának és szérum lítiumszintjének ellenőrzése a köldökzsinórvérből, valamint neonatális EKG-vizsgálata is indokolt. (KA)

Ajánlás24

A szülés előtti napokban a lítium dózisának csökkentése az anyai vérszinttől függően megfontolandó, a posztpartum visszaesés magas kockázatát is szem előtt tartva. (SzV)

Ajánlás25

Az első trimeszteri lítiumexpozíciónak kitett magzatoknál a 12. és 18–20. héten genetikai ultrahang és a 18–20. héten magzati szívultrahang vizsgálat, és monitorozás a toxicitás kizárására, valamint az első 5 életnapban az újszülött fokozott megfigyelése javasolt. (SzV)

Ajánlás26

A szérum lítiumszint meghatározása várandósság alatt és a peripartum időszakban az anyánál (és az újszülöttnél) szövődmények, adverz hatás, vagy toxicitás gyanúja esetén azonnal indokolt. (EA/E)

Ajánlás27

A fázisprofilaktikumok várandósság alatti alkalmazásához és az anyai mentális zavarhoz társuló kockázati tényezők miatt a magzati fejlődés, a várandósság és kimenetelének követése, az eltérések szűrése és kezelése a társszakmákkal szoros együttműködésben javasolt. (SzV)

Ajánlás28

A várandósság alatti fázisprofilaktikum kezelés esetén az újszülött megfigyelése szükséges a perinatális adaptációs zavar kockázata miatt. (EA/E)

Ajánlás29

A posztpartum visszaesés kockázata a bipoláris zavar fenntartó kezelése mellett is emelkedett, az anya követése az első 4 hétben fokozottan javasolt. (SzV)

Ajánlás30
A gyermek rövid és hosszú távú, neurodevelopmentális fejlődésének követése az anyai mentális zavarral és a fázisprofilaktikum-expozícióval összefüggésben is indokolt. (SzV)

4. Benzodiazepinek (BZD) és benzodiazepin receptor agonisták (BZRA/Z-szerek)

Egy metaanalízis szerint a várandósság alatti **benzodiazepin** expozíció nemzetközi aránya 1,9%-ra tehető. Míg Kelet Európában a várandósok 14,0%-a alkalmaz **benzodiazepineket** a várandósság alatt, addig Dél Európában 3,8%, Közép- és Dél-Amerikában 2,3%, Észak Amerikában 1,8%, Afrikában 1,5%, Északnyugat Európában 1,2% és Ázsiában 0,9%.
A fogantatás előtti időszakhoz képest nőtt az arány (0,9%-ról 1,9%-ra), poszpartum pedig csökkent (0,5%-ra). Az első trimeszterben a várandósok 0,5%-a, a második trimeszterben 0,3% és a harmadik trimeszterben 3,1% alkalmazott ilyen típusú gyógyszereket. A hatóanyagok között a leggyakoribb a **lorazepám** (1,5%) és az imidazopyridinek csoportjába tartozó **zolpidem** (1%) volt, majd az **oxazepám** (0,7%), **diazepam** és **klonazepám** (0,3%), a legritkább pedig az **alprazolám** és **temazepam** (0,1%) volt használata volt [142].
A **benzodiazepinek** alkalmazása az elsőként választandó szerek közül már a szorongásos zavarok kezelésében is kiszorul, a rövid távú biztonságos alkalmazhatóságot követően a 4 hétnél hosszabb kezelés nem ajánlott, fennáll a tolerancia, dependencia kockázata [143], várandósoknál a tartós szedés, a hosszú felezési idejű hatóanyagok és a harmadik trimeszteri kezelés esetén továbbá a FIS (floppy infant syndrome) és a neonatális absztinencia szindróma kockázata. Megfelelő indikáció, elsősorban szorongás és alvászavar esetén rövid távú (kevesebb, mint 4 hét) kezelésként, a rövid felezési idejű készítmények preferenciájával a várandósság alatt is szerepük lehet [3], [144].

4.1. Fertilitás, szexuális diszfunkció

A **benzodiazepinek** alkalmazása mellett szexuális diszfunkció (csökkent libidó, erektilis diszfunkció) esetei ismertek [145].

4.2. Teratogenitás, a várandósság kimenetele, szövődményei, magzati fejlődés és szülészeti és neonatális szövődmények

Egy 2019-es retrospektív kohorsz vizsgálat az első trimeszteri **benzodiazepin** expozíciót összefüggésbe hozta a kongenitális malformációk különböző típusaival (OR 2,7–4,1), bár az elemzett esetek száma alacsony volt, 93 esetben történt **benzodiazepin** expozíció, a 11 614 várandósság 0,8%-ában [146].
Egy összefoglaló közlemény és metaanalízis a **benzodiazepin** expozíció teratogén kockázatát elemezte. A kongenitális malformációk esélyhányadosa 1,13 (95% CI 0,99–1,30) volt, 5195 expozíciónak kitett újszülött között 222 esetben, míg 4331 első trimeszteri expozícióból 181 esetben (OR 1,08; 95% CI 0,93–1,25) fordult elő. A különbség nem volt szignifikáns sem a major malformációk gyakoriságában, sem a kardiális malformációkra szűkítve (OR 1,27; 95% CI 0,98–1,65), míg a kombinált **antidepresszívum** és **benzodiazepin** kezelés esetében a kongenitális malformációk enyhén emelkedett (OR 1,40; 95% CI 1,09–1,80) kockázatát találtak [147].
Egy norvég populációs kohorsz vizsgálat a **benzodiazepinek** és **BZRA/Z-szerek** expozíciójának hatását elemezte a várandósság kimenetelére, koraszüléssel, születési súllyal és gesztációs korral, fejkörfogattal, 5 és 7 perces Apgar-értékkel, és a neonatális respirációs distressz kockázatával való összefüggésére. Az adatok egyéb kockázati tényezőkre, például szerhasználat, anyai szorongás és depresszió is korrigálták.
82 038 várandósság, ebből 679 (0,8%) expozíciónak kitett eset alapján a koraszülés kockázatát 1,41-szor (95% CI 1,03–1,94) emelkedettnek találták. A koraszülés kockázata a korai expozíció esetén a relatív kockázat 0,64 (95% CI 0,36–1,12), a középidős várandósságnál 1,33-szor (95% CI 0,69–2,55) és a késői expozícióval összefüggésben 2,17-szor (95% CI 1,23–3,83) volt emelkedett. A születési súly átlagosan 79 g-mal volt alacsonyabb, a korai expozíció esetén 25,8 g-mal, középidőben 82,2 g-mal és a késői expozícióhoz köthetően 107,2 g-mal. A gesztációs kort átlagosan 2,1 nappal alacsonyabbnak találták, a korai várandósság alatti expozícióval összefüggésben a különbség 0,3 nap, a középidős expozíció esetén –1,8 nap és a késői expozíciónál –3,1 nap volt. Az egyéb vizsgált kimenetellel, Apgar-értékkel és respirációs distresszel sem találtak összefüggést. A szerzők az eltérések klinikai relevanciáját alacsonynak találták [148].
A **benzodiazepin** expozíció és a spontán abortusz (OR 1,86; 95% CI 1,43–2,42), indukált abortusz (OR 2,04; 95% CI 1,23–3,40), koraszülés (OR 1,96; 95% CI 1,25–3,08), alacsony születési súly (LBW) (OR 2,24; 95% CI 1,41–3,88) és

gesztációs kor (–0,49 hét), alacsonyabb 5 perces Apgar-érték (OR 2,19; 95% CI 1,94–2,47), perinatális intenzív ellátási igény (OR 2,61; 95% CI 1,64–4,14) esélyét szignifikánsan magasabbnak találta egy metaanalízis, ezek közül a perinatális intenzív ellátási igény volt klinikailag is jelentős [149].

A **BZRA/Z-szerek** teratogén kockázatát elemezte egy közelmúltbeli metaanalízis. Az első trimeszteri expozíció esetében nem találtak szignifikáns kockázatemelkedést (OR 0,87; 95% CI 0,56–1,36). A koraszülés (OR 1,49; 95% CI 1,19–1,86), alacsony születési súly (LBW) (OR 1,51; 95% CI 1,27–1,78) és az SGA újszülött (OR 1,34; 95% CI 1,22–1,48) kockázat enyhén emelkedett volt. A születési súly, gesztációs kor, újszülöttkori respirációs zavarok, Apgar-érték is perinatális intenzív ellátás vonatkozásában nem állt elég adat rendelkezésre [150].

Egy brit retrospektív kohorsz vizsgálat a **benzodiazepin** expozíció és a kongenitális malformációk, érettség, születési súly, Apgar-érték és a több, mint 3 hónapig tartó anyai pszichiátriai kezelés összefüggését vizsgálata, szignifikáns összefüggést csak az utóbbival találtak (OR 2,58; 95% CI 1,71–3,91) [151].

A neonatális adaptációs szindróma és a **benzodiazepin** expozíció, valamint egyéb tényezők szerepének elkülönítését nehezíti, hogy a **benzodiazepineket** gyakran kombinációban, például **antidepresszívumokkal** együtt alkalmazzák. A **benzodiazepin** expozícióval is összefüggő PNAS körülbelül 3-ból 1 újszülöttet érinthet, a gyakoriság hasonló az **antidepresszívum** kezeléssel járó kockázathoz, átlagosan 20–40% közötti [3], [152], [153].

4.3. Rövid és hosszú távú fejlődés

Egy populációs kohorsz vizsgálat 36 086 gyermek, köztük 283 (anyai szorongás/depresszió: 134 eset, alvászavar: 60 eset, fájdalommal összefüggő zavar: 89 eset) intrauterin **benzodiazepin** expozíciónak kitett gyermek utánkövetése (6, 18, 36 hó, 5, 7 és 8 év) alapján az anyai mentális zavarra és tünetekre korrigálva nem talált összefüggést a finommotoros mozgás eltérései, az ADHD kockázata és a várandósság során bármikor történő **benzodiazepin**, vagy **BZRA/Z-szerek** expozíciója között, míg az anyai szorongás/depresszió miatt késői várandósság alatti expozíció esetében a motoros fejlődés és kommunikáció klinikailag nem releváns eltérései 5 éves korban kimutathatóak voltak [61].

Egy összefoglaló közlemény szerint a **benzodiazepin** és **BZRA/Z-szerek** expozíciója és a motoros, érzelmi, intellektuális fejlődés eltéréseivel összefüggés lehetséges, a vizsgálatok heterogenitása, az indikáció, expozíciós idő, az egyéb, háttérben álló tényezők hatása, a csoporton belüli hatóanyagok különbözősége, a talált eltérések kérdéses klinikai jelentősége miatt ok-okozati összefüggést nehéz megállapítani [154].

Egy populációs kohorsz vizsgálatban a várandósság alatt **benzodiazepin** expozíciónak kitett gyermekek (2281 eset) hosszú távú kimenetelét vizsgálták. Az ADHD enyhén emelkedett kockázata a szorongásos zavar diagnózissal, és a várandósság előtt valaha történt **benzodiazepin** alkalmazással korrelált, míg a várandósság alatti expozíció esetén az autizmus spektrumzavar (HR 1,40; 95% CI 1,13–1,73) és ADHD (HR 1,15; 95% CI 0,94–1,40), első trimeszteri expozíció esetén pedig az autizmus spektrumzavar (HR 1,43; 95% CI 1,09–1,89) és ADHD (HR 1,29; 95% CI 1,00–1,68) enyhén emelkedett kockázata látszott, azonban ez a kockázat eltűnt, ha az expozíciónak nem kitett testvérekkel hasonlították össze az adatokat [155], [156].

4.4. Benzodiazepinek kockázatának összefoglalása

A **benzodiazepinek** és **benzodiazepin receptor agonisták (BZRA/Z-szerek)** kongenitális malformációkat, valamint a neurodevelopmentális fejlődés eltéréseit okozó hatása nem bizonyított.

A spontán abortusszal, koraszüléssel, születési súllyal, érettséggel kapcsolatos negatív kimenetel kockázata enyhén emelkedett, de klinikailag nem szignifikáns.

A harmadik trimeszteri alkalmazáshoz köthetően a neonatális adaptáció enyhe és átmeneti zavara és a perinatális intenzív ellátási igény emelkedett lehet, a PNAS előfordulása 20–40% közötti.

Megfelelő indikációval, elsősorban szorongás és alvászavar esetén kevesebb, mint 4 hétig tartó kezelésként, a rövid felezési idejű készítmények preferenciájával alkalmazhatóak.

4.5. A perinatális anxiolitikum kezelés általános szempontjai – ajánlások

A perinatális időszakban történő benzodiazepin (és BZRA/Z-szerek) kezelés indikálásánál és a hatóanyag kiválasztásánál vegyük figyelembe a perinatális farmakoterápiás kezelés általános szempontjainál szereplő ajánlásokat.

Ajánlás31

Figyelembe kell venni, hogy a várandósság bármely időszakában a benzodiazepinek (és BZRA/Z-szerek) alkalmazása a legkisebb hatékony terápiás dózisban, rövid ideig (kevesebb, mint 4 hétig), rövid felezési idejű hatóanyagot választva, elsősorban szorongás és alvászavar átmeneti, vagy egyéb zavarok kiegészítő kezelésére korlátozott. A benzodiazepinek növelik a megszületés után az újszülöttnél jelentkező hypotonia, légzési, etetési nehézségek előfordulását, hypothermia kockázatát, ezért a neonatológusokat tájékoztatni javasolt a kezelésről. (SzV)

Ajánlás32

A tartósan, több mint 4 héten túl benzodiazepint szedő, várandósságot tervező nők és várandósok esetében az indikáció és a kezelési lehetőségek újraértékelése indokolt. A benzodiazepin kezelés megszakításakor jelentkező megvonásos tünetegyüttes kockázata miatt tartós szedés esetén a várandósság alatt is lassú dóziscsökkentés, fokozatos elhagyás lehet szükséges szoros anyai és magzati állapotkövetés mellett. (SzV)

Ajánlás33

A várandósság alatt benzodiazepin monoterápiában, vagy kombinációban történő harmadik trimeszteri alkalmazása esetén a szülést követően az újszülött fokozott obszervációja javasolt a neonatális adaptációs zavar, neonatális absztinencia kockázata miatt. (EA/E)

5.1. Az ADHD kezelésében alkalmazott hatóanyagok

A **metilfenidát** várandósság alatti alkalmazásával összefüggésben a kardiális malformációk enyhén emelkedett kockázata több vizsgálat alapján felmerült [47] [157].

Egy regiszteralapú vizsgálat az ADHD kezelésében alkalmazott hatóanyagok első trimeszteri expozíciójának teratogén kockázatát elemezte. 364 012 várandósságból 569 esetben (0,16%) történt expozíció, ebből 473 esetben (83%) **metilfenidát**, 88 esetben (15%) **atomoxetin** hatóanyaggal. Az egyéb kockázati tényezőkre korrigált adatok alapján nem találtak szignifikáns összefüggést sem az **atomoxetin** expozíció (PR 1,15; 95% CI 0,49–2,69), sem a **metilfenidát** expozíció (PR 1,04; 95% CI 0,70–1,55) és a major fejlődési rendellenességek között, míg a **metilfenidát** esetében a kardiális malformációk (12 eset, PR 1,65; 95% CI 0,89–3,05; NNH 92), ezen belül a kamrai szeptumdefektusok (PR 2,74; 95% CI 1,03–7,28), és a súlyos kardiális malformációk (PR 2,59; 95% CI 0,98–6,90) esetében emelkedett kockázat látszott [158].

Egy összefoglaló közlemény és 10 vizsgálat alapján készült metaanalízis 16 621 481 várandós, köztük 30 830 ADHD-val diagnosztizált eset adatait feldolgozva a várandósság alatti **metilfenidát**, vagy **atomoxetin** expozíció kockázatát elemezte. A fejlődési rendellenességek kockázata nem volt magasabb az expozíciónak nem kitett betegcsoporthoz (OR 1,14; 95% CI 0,83–1,55) és a populációs átlaghoz (OR 1,19; 95% CI 0,93–1,53) képest. A magzati veszteség kockázata sem volt emelkedett az expozíciónak kitett betegcsoporthoz (OR 1,15; 95% CI 0,82–1,62) és a populációs átlaghoz képest (OR 0,98; 95% CI 0,77–1,25). Szignifikáns különbséget az expozíciónak nem kitett betegcsoport és a populációs átlag között sem találtak (fejlődési rendellenesség: OR 1,23; 95% CI 0,58–2,63; magzati veszteség: OR 0,84; 95% CI 0,66–1,07) [159].

Egy összefoglaló közlemény szerint az ADHD kezelésében alkalmazott hatóanyagok kockázata klinikailag nem látszik jelentősnek a várandósság kimenetelével, magzati fejlődéssel és a neonatális szövődményekkel (pre-eclampsia, alacsony születési súly, koraszülés, neonatális adaptáció zavara és intenzív ellátási igény) összefüggésben, a statisztikailag enyhén emelkedett kockázat hátterében a gyógyszerexpozíció önálló kockázata kérdéses. A szerzők az **amfetaminszármazékok**, a **metilfenidát**, az **atomoxetin** és **bupropion** perinatális alkalmazásának kockázatát a limitált mennyiségben rendelkezésre álló adatok alapján nem tartják emelkedettnek a magzati fejlődés eltéréseivel és a várandósság kimenetelével összefüggésben, és felhívják a figyelmet a nem hatékony kezelés és tünetfelerősödés negatív hatására a várandósságra és a posztpartum időszakra [160].

A hosszú távú és neurodevelopmentális kimenetellel kapcsolatban egy dán, majd egy svéd regiszteralapú populációs kohorsz vizsgálat, és a kettő metaanalízise történt. A dán adatok 1 068 073 eset, ebből 898 gyógyszeres kezelést (**metilfenidát**, **amfetamin**, **dexamfetamin**, **liszdexamfetamin** és **atomoxetin**) folytató és 1270 a gyógyszeres kezelést a várandósság előtt megszakító anya gyermekeinek az anyai pszichiátriai zavarra és szociodemográfiai tényezőkre korrigált adatait összehasonlítva sem a neurodevelopmentális fejlődési zavar (HR 0,97, 95% CI 0,81–1,17), sem a specifikus altípusok esetében nem talált a gyógyszerexpozícióhoz köthető emelkedett kockázatot. A svéd vizsgálat 861 650 várandósság adatai alapján (2011 gyógyszeres kezelés folytató

és 3917 kezelést megszakító anya), az anyai pszichiátriai zavarra és szociodemográfiai tényezőkre korrigált adatok szerint sem a neurodevelopmentális fejlődési zavarok (HR 0,95, 95% CI 0,82–1,11), sem az ADHD (HR 0,92, 95% CI 0,78–1,08), sem az autizmus spektrumzavar (HR 0,86, 95% CI 0,63–1,18) kockázata nem volt emelkedett. A két vizsgálat adatai alapján készült metaanalízis szerint sem a neurodevelopmentális fejlődési zavar (HR 1,00, 95% CI 0,83–1,20), sem az altípusok kockázata nem emelkedett [161], [162].

5.2. Az ADHD kezelésében alkalmazott hatóanyagok kockázatának összefoglalása

A rendelkezésre álló adatok alapján – a várandósság alatti alkalmazással összefüggően – a kongentiális malformációk kockázata nem emelkedett, a **metilfenidát** alkalmazásával a kardiális malformációk enyhén emelkedett kockázata lehetséges.
A várandósság kimenetelével, magzati fejlődéssel, szülészeti szövődményekkel, neonatális adverz hatásokkal és a neurodevelopmentális fejlődés zavarával összefüggő, gyógyszerexpozícióhoz köthető klinikailag jelentős kockázat nem látszik. További adatok gyűjtése szükséges.

C. Nem gyógyszeres biológiai terápiák

C/1. Non-invazív idegrendszeri stimuláció

A prefrontális kéreg (DLPFC) mágneses, vagy elektromos ingerlésén, a neuromoduláción, neuroplaszticitáson keresztül ható stimulációs technikák perinatális alkalmazhatóságáról két összefoglaló közlemény az **rTMS** (repetitív transzkraniális mágneses stimuláció) kezelést mind az antenatális, mind a posztpartum időszakban hatékonynak és biztonságosnak találta, mellékhatásként fejfájást, izomfájdalmat, szédülést, gasztrointesztinális tüneteket jeleztek az anyák, illetve koraszülés fordult elő a kezelt csoportban. Ennek a kezeléssel való esetleges összefüggése további vizsgálatot igényel. A **TBS**-ről (théta-frekvenciájú ingerlés) kevés adat áll rendelkezésre.
Transzkraniális elektromos stimulációs módszerek – **tDCS** (transzkraniális egyenáram ingerlés), **tACS** (transzkraniális váltakozó áram ingerlés), **TNS** (trigeminus ideg stimuláció) – közül főleg a **tDCS**-sel kapcsolatban voltak eredmények.
Az esetszám egyelőre alacsony, de a terápiás válasz, a remissziós ráta és az alacsony kiesés biztató. A módszerektől a terápiás hatékonyság mellett a kedvező anyai és magzati kimenetelt, a szoptatás időszakában történő alkalmazhatóságot várnánk [163].
A módszert az irányelveknek és standardoknak megfelelően szükséges alkalmazni [164].

C/2. Elektrokonvulzív terápia (EKT)

A rendelkezésre álló adatok alapján az indikáció major depresszió, bipoláris zavar, szkizofrénia spektrumzavar olyan formáiban merült fel, ahol súlyos, életveszélyes pszichotikus tünetek, katatónia vagy magas szuicid kockázat állt fenn, illetve terápiarezisztencia, vagy a farmakoterápia magas kockázata volt jelen [165] Bár a tüneti javulás rövidtávú elérésében hatékonynak bizonyul, alkalmazása mellett számos adverz hatásról is beszámolnak, melyek kezelhetőek, enyhék-középsúlyosak, de esetileg súlyosak is lehetnek, az egyértelmű ok-okozati összefüggés nem minden esetben igazolt. Az antepartum időszakban a magzati aritmia, uterus kontrakciók, fenyegető koraszülés és koraszülés, elhúzódó rohamok, status epilepticus, hypoxia, magzati fejlődési eltérések és magzati veszteség szerepel az esetleírásokban. Az adverz hatások kockázata egy felkészült team közreműködése, szoros anyai és magzati monitorozás (vérnyomás, szívfrekvencia, oxigenizáció), a vena cava kompresszió kerülése, tokolitikumok és alacsony kockázatú anesztetikumok alkalmazása, a beavatkozás előtt nőgyógyászati vizsgálat (méhnyak állapota, vérzés) mellett csökkenthető [166], [167], [168], [169].
Egy retrospektív populációs kohorsz vizsgálatban a súlyos mentális zavar miatt a várandósságuk alatt **EKT** kezelésben részesülő nők összehasonlítása történt a saját csoportjukkal egy másik várandósság alatt, amikor **EKT**-t nem alkalmaztak, valamint egy-egy hasonló, **EKT** kezelést kapó nem várandós és várandós, egyéb osztályos kezelésre szoruló kontrollcsoporttal. 95 nő 97 várandóssága került az **EKT** csoportba. A terápiás válasz a kontrollhoz képest hasonló volt (74% vs. 65%; OR 1,61; 95% CI 0,79–3,27). Az **EKT** kezeléssel időben szorosan összefüggő koraszülés és súlyos adverz hatás nem jelentkezett, de az **EKT** csoportban magasabb volt a koraszülés (OR 2,33;

95% CI 1,15–4,73) és az újszülöttek 7 alatti 5 perces Apgar-értéke (OR 3,68; 95% CI 1,58–8,55) a kontrollcsoporthoz képest, a saját csoport másik várandósságával összehasonlítva nem volt különbség [170].
Az **EKT** alkalmazása a várandósság alatt kizárólag szoros magzati monitorozás (magzati szívfrekvencia CTG általi követése), várandósokra specializált aneszteziológiai, valamint az anya és magzat kezelésére specializált team és ellátás hozzáférhetősége mellett lehetséges [2].

Ajánlás34
A perinatális depresszió kezelésében a non-invazív idegrendszeri stimulációs kezelés hatékonysága nem megerősített, más, bizonyítottan hatékony kezelési mód javasolt. (KA)

Ajánlás35
A súlyos, terápiarezisztens, életet veszélyeztető perinatális anyai affektív és pszichotikus mentális zavarok kezelésében az EKT indikációja, a kezeléssel járó adverz hatások anyai és magzati kockázata egyénileg mérlegelendő. Amennyiben az EKT kezelés indikációja fennáll a kezelés hazai szabályozásának történő megfelelés szerint, a kezelés során szoros magzati monitorozás, a várandósok ellátására, az anyai és magzati szövődmények kezelésére specializált ellátás feltételeinek és az ezt biztosító teamnek rendelkezésre kell állniuk. (KA)

D. Farmakoterápia és szoptatás

D/1 Anyai mentális zavar a posztpartum időszakban

Mentális zavarral élő nőknél a várandósság és a szülést követő 6 hónap alatt relapszus vagy rosszabbodás gyakrabban következik be [26]. (Lásd: jelen irányelv „A. A mentális zavarok perinatális kockázata – a farmakoterápia mérlegelésének szempontjai" fejezetét)
A korábban mentális zavarral nem diagnosztizált anyák hosszmetszeti populációs vizsgálata szerint az Egyesült Államokban egészségügyi adatbázis alapján 2007–2019 között posztpartum depresszió 28%-ban, posztpartum szorongás 25%-ban, PTSD 6%-ban, bipoláris zavar 3%-ban, szkizofrénia/pszichotikus zavar 1%-ban fordult elő új diagnózisként. Prenatális depresszió esetén a posztpartum szorongásos zavar 2,5-szer, a posztpartum depresszió 4,1-szer volt gyakoribb [171].
A posztpartum depresszió és a szoptatás között korábban egyirányú kapcsolatot feltételeztek, miszerint a posztpartum depresszió ahhoz vezet, hogy kevesebben kezdik el és korábban hagyják abba a szoptatást. Újabb vizsgálatok azt vetik fel, hogy az összefüggés kétirányú; a posztpartum depresszió csökkenti a szoptatási mutatókat, a nem szoptatás viszont növelheti a posztpartum depresszió kockázatát és a szoptatás depresszió esetén segítheti a gyorsabb felépülést [172], [173].
Egy retrospektív kohorsz vizsgálat 80 882 anya-csecsemő páros adatait elemzve arra a megállapításra jutott, hogy a késői várandósságban (28. hét után) **antidepresszívum** alkalmazása esetén a szoptatás megkezdése ritkább, de a szoptatás időtartamában és kizárólagosságában, a túlnyomó szoptatás (szoptatás folyadékkiegészítéssel), vagy bármilyen mértékű szoptatás arányában nincs különbség 6 hónapos korban a gyógyszert nem szedő, mentális zavarnak kitett anyákhoz képest.
Az **antidepresszívum** posztnatális folytatása esetében nem volt különbség, míg a posztnatális új beállítás, vagy a gyógyszerszedés újrakezdése esetén a túlnyomó szoptatás (RR 0,37; 95% CI 0,22–0,61), illetve bármilyen arányú szoptatás (RR 0,49; 95% CI 0,42–0,56) jóval ritkább volt, így a szoptatás elhagyása (RR 2,64; 95% CI 2,07–3,37) jelentősen gyakoribb.
A szerzők a betegcsoport edukációjára, a szoptatás támogatásának jelentőségére hívják fel a figyelmet [174].
A PNAS (lásd a Farmakoterápia a várandósság alatt fejezetben) esetében az intrauterin antidepresszívum-expozíció (**SSRI**-k, a **mirtazapin** és **venlafaxin**) esetén a szoptatás csökkentheti az újszülöttkori PNAS kialakulásának kockázatát [26].

Ajánlás36
Az anyai lelki egészség zavaraival, a mentális zavar tüneteivel kölcsönhatásban megjelenő szoptatási problémák, a szoptatási gyakorlattal, a szoptatás támogatásával összefüggő kérdések, a pótlás és a szoptatásbarát eszközök használata, a tejtermelés fenntartása és a szoptatáshoz való visszatérés, valamint

az ablaktálás és az elválasztás kérdése laktációs szaktanácsadó bevonását indokolhatja. Pszichofarmakon adása melletti szoptatás esetén a szoptatás folytatásáról vagy módosításáról pszichiáter, gyermekgyógyász, neonatológus vagy szülész-nőgyógyász szakorvos hozhat döntést, szükség esetén multidiszciplináris egyeztetés keretében. (SzV)

D/2 A szoptatás jelentősége

A szoptatás a csecsemőtáplálás optimális módja, biológiai standard, amihez minden más táplálási módot mérünk. Biztosítja az optimális növekedést és fejlődést. Rövid és hosszú távú védőhatása van mind a gyermeknél, mind az anyánál számos betegséggel szemben.

A szoptatott csecsemőknél, azokkal a csecsemőkkel összehasonlítva, akiket nem szoptatnak, vagy korán elválasztanak, az alábbi csecsemő és gyermekkori fertőzések, betegségek ritkábban fordulnak elő ***(felsorolás nem teljes)***:

– heveny középfülgyulladás
– alsó légúti és gyomor-bélrendszeri fertőzések
– a koraszülötteket érintő NEC (nekrotizáló enterokolitisz).

A szoptatott csecsemőknél továbbá (felsorolás nem teljes):

– csökken a hirtelen, váratlan csecsemőhalál kockázata
– ritkábban alakul ki gyermekkori leukémia,
– túlsúlyosságnak/elhízásnak és a 2-es típusú diabétesznek kisebb a valószínűsége későbbi életkorban.

A szoptatásnak pozitív hatása van a gyermek kognitív funkcióira és pszichoszociális fejlődésére, az anya-gyermek kötődésre is.

Az anyánál a szoptatással eltöltött időtartam arányában csökken a mellrák és petefészekrák kockázata. A hosszabb ideig szoptató anyáknál a posztmenopauzális időszakban kialakuló magas vérnyomás, cukorbetegség továbbá szív- és érrendszeri betegség ritkábban fordul elő. A jótékony hatás sok esetben a szoptatás kizárólagosságával és időtartamával arányos mértékű [175].

D/3 A szoptatással, csecsemőtáplálással kapcsolatos állásfoglalások

A WHO és számos szakmai szervezet a kizárólagos szoptatást az élet első hat hónapjában javasolja, majd a hozzátáplálás fokozatos bevezetése mellett a szoptatás folytatását 2 éves korig. A jelenleg érvényben lévő hazai ajánlás és az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia ajánlása a kizárólagos szoptatást hat hónapos kor körüli ideig ajánlja, majd a hozzátáplálás bevezetése mellett a szoptatás folytatását legalább egy éves korig, illetve azon túl mindaddig, amíg azt az anya és a gyermek kívánják [176].

Hazánkban a szoptatást külön rendelet támogatja, legújabban a Szoptatást Támogató Nemzeti Bizottság létrejöttével [260].

D/4 A farmakoterápia kockázatbecslése a szoptatás időszakában

Fejlesztő teamünk tapasztalata, hogy a hazai gyakorlatban sajnálatos módon elterjedt a pszichofarmakonok bevezetése esetén, hogy posztpartum nem javasolják a szoptatás elkezdését, illetve a már szoptató anyánál leállítják a szoptatást, megbeszélés és mérlegelés nélkül.

Magyarországon az anyák 98%-a elkezd szoptatni. Tekintetbe véve a szoptatás jótékony hatásait, az érvényben lévő csecsemőtáplálási ajánlásokat, továbbá azt a tényt, hogy a pre-, peri- és postnatális mentális zavarok összességükben gyakran fordulnak elő (lásd a bevezetésben ismertetett adatokat) és gyógyszeres kezelésük szükségessé válhat, azoknak az anyáknak, akiknél felmerül és indokolt a pszichofarmakonok alkalmazása, a megfelelő és legfrissebb információt kell kapniuk a kezelési lehetőségekkel és annak a szoptatásra vonatkozó hatásaival kapcsolatban, a kezelési lehetőségekről történő tájékoztatásuk és tájékozott beleegyezésük mellett.

A szoptatás jelentőségével és a kezelési lehetőségek összefüggéseivel kapcsolatos tájékoztatást már a családtervezés, korai várandósság időszakában érdemes megtenni [177].

A szoptatás időszakában az anyai mentális zavar kezelésének tervezésénél, szoptató illetve szoptatni szándékozó édesanyával és a közvetlen hozzátartozóival közösen mérlegelni kell:

– a kezeletlen anyai betegség kockázatát,
– a kezelési lehetőségeket, és a kezelés várható jótékony hatását,

– a gyógyszeres kezelés és expozíció kockázatát a szoptatott gyermekre, figyelembe véve a gyermek életkorát, érettségét, súlyát, egészségi állapotát, vese- és májműködés érettségét,
– a szoptatás komplex jótékony hatását, elmaradásának vagy elhagyásának hátrányait az anya és a gyermek szempontjából is,
– a szoptatás felfüggesztése esetén a szoptatáshoz való visszatérés lehetőségét,
– a gyógyszer hatását a laktációra, a biztonságos alkalmazásáról rendelkezésre álló információkat az anya-gyermek páros szempontjából is,
– az anya és hozzátartozói által preferált táplálási módot,
– és mindezek figyelembevételével meghozni a döntést.

Ajánlás37
A laktáció időszakában az anyai lelki egészség zavarainak gyógyszeres kezelése során értékeljük a szoptatás lehetőségét, a gyermek anyatejen keresztüli gyógyszerexpozíciójának kockázatát és a gyógyszer biztonságos alkalmazhatóságáról rendelkezésre álló adatokat. Emellett a korszerű csecsemőtáplálásra vonatkozó szakmai irányelveket és ajánlásokat, az anya által preferált táplálási módot, valamint a szoptatás (és anyatejes táplálás) komplex jelentőségét, elmaradásának hátrányát is figyelembe kell vennünk. (SzV)

D/5 A szoptatás felfüggesztése és az ablaktáció kérdése

A prolaktinszint gyógyszeres csökkentésének a tejbelövellést megelőzően lehet jelentősége, a későbbiekben a tejtermelődés mechanizmusa az emlő telítettségével, illetve kiürülésével függ össze, így az emlő stimulációjának csökkenése, illetve hiánya elegendő lehet, ugyanakkor figyelni kell a szoptatás hirtelen felfüggesztésének lehetséges következményeire (túltelítődés, mastitis és szövődményei).
A **bromocriptin** alkalmazása a lehetséges súlyos mellékhatások miatt a nemzetközi gyakorlatból kiszorult, a tej elapasztásának menedzsmentjére a tejbelövellés előtt, illetve a már fenntartott tejtermelés esetében hazai ajánlást is találunk [178], [179].

Ajánlás38
Amennyiben az anya kezelése során a tejtermelés felfüggesztése válik szükségessé, a gyógyszeres ablaktáció nem minden esetben indokolt. A prolaktin mediálta tejbelövellést követően az emlő telítettsége és a tej kiürülése szabályozza a folyamatot, így a szoptatás elhagyásakor az emlő stimulációjának csökkenése, illetve hiánya a tejtermelés csökkenéséhez vezet. Szülész-nőgyógyász, laktációs szaktanácsadó bevonása javasolható. (SzV)

D/6 Farmakoterápia indikálásának szempontjai a szoptatás időszakában

1. A biztonságos alkalmazhatóság mérlegelése

A gyógyszerekhez mellékelt ismertetők a szoptatással kapcsolatos információ szempontjából nem mindig tekinthetők naprakészen megbízható forrásnak, figyelembe véve a szakirodalomban időközben megjelent adatokat; gyakran jelzik, hogy a gyógyszer nem ajánlható a szoptatás alatt, ami arra utalhat, hogy a gyógyszer a szoptató anyánál kerülendő, vagy szedése esetén a szoptatást abba kell hagyni. A figyelmeztetések nem szükségszerűen alapulnak megfigyelt vagy jelentett káros mellékhatások, gyakran a gyártó defenzív céljait szolgálják [180].
Az FDA kivezette a korábban érvényben lévő A, B, C, D és X kategóriák használatát. 2015. június 30-tól egy új besorolás („labeling rule") lépett életbe, amely kitér a fogantatás, várandósság és laktáció időszakában történő alkalmazás kockázatára, az adatok összefoglalásával és az egészségügyi ellátók döntéshozatalát és javaslatát segítő információkkal [181].
Minden alkalommal, amikor döntést kell hoznunk a szoptató anyának adott gyógyszerelés bevezetéséről, tisztában kell lennünk a csecsemőbe jutó gyógyszer mennyiségét befolyásoló tényezőkkel és a gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatos szisztémás adatgyűjtés eredményeivel (lásd a gyógyszercsoportok részletes ismertetésénél).
A szoptató anya által alkalmazott gyógyszerek esetén az újszülött anyatejen keresztüli gyógyszerexpozícióját meghatározza:

1. A gyógyszer adásának módja és farmakokinetikája
   – a gyógyszer felszívódása per os adott gyógyszerek esetén,
   – felezési ideje (választási lehetőség esetén rövid felezési idejű gyógyszer preferált, ugyanis a hosszú felezési idejű gyógyszereknek általában magasabb a koncentrációja a tejben),
   – mennyi idő alatt éri el a legmagasabb koncentrációját a szérumban,
   – disszociációs állandó, milyen volumenben oszlik el a gyógyszer,
   – a gyógyszer molekula nagysága, az ionizáció mértéke,
   – a tej és a plazma pH-ja,
   – a gyógyszer víz- és zsíroldékonysága, kötődése a plazmafehérjékhez.

2. A csecsemőbe jutó gyógyszermennyiséget meghatározó faktorok
   – mennyi tej termelődik és mennyi tejet fogyaszt,
   – kolosztrumot vagy érett női tejet kap,
   – milyen a gyógyszer koncentrációja a tejben,
   – milyen mértékben ürítette ki a csecsemő a mellet az előző szopás alkalmával (a zsírdús hátsó tejben a zsíroldékony gyógyszerek felhalmozódhatnak),
   – milyen az újszülött metabolizmusa – hogyan szívódik fel, bomlik le és választódik ki a gyógyszer.

Általában elmondható, hogy nagy molekulasúlyú, magas fehérjekötődésű és alacsony zsíroldékonyságú gyógyszerek nem mennek át klinikailag jelentős mennyiségben a tejbe. A gyengén alkalikus vegyületek könnyebben jutnak be a tejbe, mivel a tej pH-ja a plazmában mért pH-értéknél alacsonyabb.

A legtöbb gyógyszer passzív diffúzió útján jut át a sejtmembránokon. A gyógyszerek koncentrációja a tejben plazma-koncentrációjuk függvényében változik. Ezért javasolják, hogy a szoptatás a gyógyszer bevétele előtt történjen, amikor az anya tejében a legalacsonyabb a gyógyszer koncentrációja. A legtöbb pszichofarmakon alkalikus vegyület és magas a zsíroldékonyságuk, ezért könnyen átmennek a tejbe.

A következő mutatókat használata terjedt el:

– tej/plazma aránya: transzlaktális passzázs mértékét mutatja egy adott időpontban és nem utal a csecsemőbe jutó gyógyszer mennyiségére. Értéke állandóan változik attól függően, hogy mennyi idő telt el a gyógyszer bevétele óta. Az 1 alatti M/P arány arra utal, hogy a gyógyszerből kis mennyiség megy át a tejbe.
– relatív csecsemődózis: az anyai dózis százalékában kifejezve, vagyis a csecsemőbe jutó gyógyszer dózisa az anyának adott gyógyszer mennyiségének hány százaléka, a testsúly-kg-ra eső dózis százalékában.
  Kiszámításához ismerni kell az anya és csecsemő testsúlyát, az adott időszakban elfogyasztott anyatej mennyiségét, a gyógyszer koncentrációját a tejben, továbbá az anyai gyógyszerdózist. Ha ez az érték 10% felett van, ez aggodalomra adhat okot és a szoptatott csecsemő szoros monitorizálása ajánlott.
  Ha az anya olyan gyógyszert kap, ami terápiás céllal a csecsemőnek is adható, ki lehet számítani, hogy a csecsemő a számára adható gyógyszer ajánlott dózisához viszonyítva milyen gyógyszeradagot kap meg az anyatejjel.
– A gyógyszerkoncentráció mérése a csecsemő szérumában. A legpontosabb módszer, de a mindennapi gyakorlatban nem valósítható meg.

Az alacsony relatív dózis azonban nem mindig jelenti, hogy az anyai gyógyszernek nincs hatása a szoptatott csecsemőre. A 2 hónapnál fiatalabb csecsemőknek és a koraszülötteknek éretlenek a máj- és vesefunkciói és ezáltal a gyógyszer metabolizmusa csökkent mértékű. A vér-agy gát ugyancsak éretlen, ami fokozza a lipophil gyógyszerek bejutását az agyba. A kifejezettebb gyógyszerhatásra az újszülött betegsége esetén is számítani lehet. A gyógyszerek metabolizmusa során keletkezhetnek olyan metabolitok, melyek gyógyszeraktivitást mutatnak és akár a gyógyszerénél hosszabb a felezési idejük.

A gyógyszerhatások megítélése a szoptatott csecsemőben kisszámú esetfeldolgozáson és esettanulmányokon alapul. Sok esetben az újabb gyógyszereket azért nem ajánlják, mert a laktáció során történő adagolás biztonságosságára vonatkozó adatok hiányoznak vagy hiányosak. A pszichofarmakonok esetén általában nincs elegendő adat a gyógyszerek esetleges hosszú távú hatásaira és a gyermek fejlődésére vonatkozóan [182].

Az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia arra hívja fel a figyelmet, hogy a gyógyszerek legnagyobb része nem választódik ki klinikailag szignifikáns mennyiségben az anyatejbe, és ha alacsony koncentrációban meg is jelenik a tejben, az esetek nagyobb részében nem jelent kockázatot a csecsemő számára. Az ezzel kapcsolatos információk elérhetőek az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet honlapján [183], mely folyamatosan frissül (lásd a gyógyszercsoportok részletes ismertetésénél).

Az újszülött, illetve csecsemő megfigyelése a szoptató anya pszichofarmakon-kezelése esetén strukturált, célzott és arányos megközelítést igényel, amelynek célja a lehetséges gyógyszerhatások, mellékhatások, illetve a **PNAS** tüneteinek időben történő felismerése, anélkül, hogy ez indokolatlan anya–gyermek szeparációhoz vezetne.

3. Az újszülött/csecsemő megfigyelése az alábbi fő területekre terjed ki:
   - általános állapot, éberség, tónus,
   - táplálási képesség (szopás hatékonysága, etethetőség),
   - alvás–ébrenlét ritmusa,
   - neurológiai jelek (remegés, ingerlékenység, hypotonia/hypertonia),
   - vegetatív tünetek (légzés, hőmérséklet, bőrszín),
   - gastrointestinalis tünetek (hányás, hasmenés),
   - súlygyarapodás, hidratáltság.

A megfigyelés során különös figyelmet kell fordítani a PNAS-ra jellemző tünetekre, valamint az adott gyógyszer(ek) ismert vagy feltételezett mellékhatásaira.
Intézeti ellátásban (szülészeti osztály, PIC): az első 48–72 órában fokozott megfigyelés javasolt. A megfigyelés önmagában nem indikáció az anya és az újszülött elkülönítésére, amennyiben az újszülött általános állapota stabil.
Otthoni ellátásban: a születést vagy a gyógyszeres expozíció kezdetét követő első 1–2 hétben célzott, rendszeres ellenőrzés szükséges, a klinikai állapot függvényében, a gyermek-háziorvos és a védőnő együttműködésében.

4. Feladat- és kompetenciamegosztás
   - Intézeti ellátásban a kezelőorvos és a szakdolgozók feladata a megfigyelés megszervezése, a tünetek értékelése és dokumentálása.
   - A szakdolgozók feladatait és kompetenciáit az irányelv F. fejezete és annak melléklete részletezi.
   - Otthoni ellátásban az újszülött/csecsemő ellenőrzését a gyermek-háziorvos a védőnővel együttműködve végzi.
   - Az anya számára gyógyszert rendelő szakorvos feladata a szoptató anya szóbeli és dokumentált tájékoztatása a lehetséges mellékhatásokról, valamint arról, hogy panasz, megváltozott viselkedés észlelése esetén kinek és milyen módon jelezzen.
   - A szülő – megfelelő tájékoztatást követően – aktív résztvevője lehet a megfigyelésnek, és jogosult a szokatlan tünetek észlelésére és jelzésére. A szülői megfigyelés nem helyettesíti, hanem kiegészíti az egészségügyi szakemberek által végzett ellenőrzést.

5. Dokumentálni szükséges:
   - az anyai gyógyszerszedés tényét és típusát,
   - az újszülött/csecsemő megfigyelésének szempontjait,
   - észlelt tüneteket vagy azok hiányát,
   - a szülő tájékoztatását,
   - szükség esetén a további ellátásra vonatkozó döntéseket.

Szokatlan panasz vagy tünet megjelenésekor soron kívüli orvosi vizsgálat válhat szükségessé, az ellátási szintnek megfelelően.

Ajánlás39
A szoptató anya gyógyszerszedése, pszichofarmakonok alkalmazása esetén az újszülöttet/csecsemőt a lehetséges gyógyszerhatások és mellékhatások szempontjából meg kell figyelni. Ez akkor is szükséges, ha a gyógyszert biztonságosnak ítélik. Az anyai gyógyszerszedésről a védőnőt, illetve a házi gyermekorvost tájékoztatni kell. Szokatlan panasz, tünet megjelenésekor soron kívüli orvosi vizsgálat válhat szükségessé. (SzV)

2. A pszichofarmakonok besorolása a laktáció időszakában

A laktáció alatt a gyógyszerek alkalmazásának biztonságáról több adatbázis és kockázati besorolás áll rendelkezésre.

2.1. E-lactancia

Kompatibilis, biztonságos, legjobb választás – Valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos – Korlátozottan kompatibilis, nem biztonságos – Inkompatibilis, nagyon veszélyes (a korábbi nagyon alacsony – alacsony – magas – nagyon magas kockázati csoportok helyett) kategóriákba sorolja a hatóanyagokat, részletezi a vizsgálati eredményeket referenciákkal, elérhetőek a farmakokinetikai paraméterek és alternatívákat is ajánl. Az első kategória esetében a szoptatás folytatható, a másodiknál a hatóanyag alkalmazása körültekintést igényel és a gyermek monitorozása is ajánlott, a harmadik esetében a hatóanyag kiürülése (5–7 felezési idő) után folytatható a szoptatás és anyatejes táplálás, míg az utolsó esetében a hatóanyag alkalmazása mellett a szoptatást meg kell szakítani. Részletesen az e-lactancia honlapján: [184].

2.2. Hale's Medications & Mothers' Milk

Thomas W. Hale rendszeresen frissülő besorolása 5 kategóriát különböztet meg: [185]
L1 – kompatibilis/alkalmazható: nagy esetszámú megfigyelés, vagy kontrollált vizsgálat nem mutatott adverz hatást.
L2 – várhatóan kompatibilis: alacsony esetszámú adat, de nincs adverz hatás, vagy az alkalmazással összefüggő kockázat csekély.
L3 – kompatibilitás lehetséges: nincs kontrollált vizsgálati adat, vagy nincs fenyegető kockázat, vagy új hatóanyag; akkor alkalmazható, ha a lehetséges előnyök meghaladják a gyermekre vonatkozó kockázatot.
L4 – lehetséges kockázat/veszély: a gyermekre, vagy a tejtermelésre bizonyított adverz hatással lehet, de az anyai előnyök miatt ennek ellenére az alkalmazása elfogadható.
L5 – kockázatos/veszélyes: az alkalmazás ismert és szignifikáns kockázattal jár, a szoptató anyáknál történő alkalmazás kockázata a szoptatás előnyeit egyértelműen meghaladja. Alkalmazása szoptató anyáknál kontraindikált.

2.3. Pontrendszer a pszichofarmakonok besorolására

A pszichofarmakonok biztonsági kategóriákba sorolására dolgozott ki Uguz [186] egy pontrendszert, amely számszerűen mérhető adatok és releváns szempontok alapján értékeli a hatóanyagokat.
Egy hatóanyag maximális pontszámot abban az esetben kap, ha:

1. Az expozíció hatása több mint 200 esetben ismert.
2. A relatív csecsemődózis legalább 15 mérés alapján nem nagyobb, mint 2%.
3. Az újszülöttek szérumszintje az esetek több mint 50%-ában méréshatár alatti.
4. Adverz esemény maximum 2%-ban fordult elő.
5. Nem ismert súlyos adverz hatás.

A rendelkezésre álló esetszám, a relatív csecsemődózis és a csecsemő gyógyszerintjének értéke, az adverz események előfordulási gyakorisága és súlyossága alapján kapott pontszámok szerint 5 biztonsági kategóriába sorolja a hatóanyagokat.

1. Nagyon jó biztonság (8,6–10,0): Biztonságos, adverz hatás kockázata nagyon alacsony, a szoptatás alatti alkalmazása magasan elfogadott.
2. Jó biztonság (7,1–8,5): Biztonságos, adverz hatás kockázata alacsony, a szoptatás alatti alkalmazása elfogadott.
3. Közepes biztonság (5,1–7,0): Az adverz hatás kockázata mérsékelt, súlyos, életveszélyes kockázat nincs, a szoptatás alatti alkalmazása lehetséges.
4. Alacsony biztonság (3,1–5,0): Nem áll elég adat rendelkezésre, vagy az adverz hatás kockázata relatív magas. Elővigyázatosság mellett alkalmazható a laktáció alatt, amennyiben egy biztonságosabb szer nem hatékony, vagy nem tolerálható, és a lehetséges előnyök meghaladják az alkalmazás kockázatát.
5. Nagyon alacsony biztonság (< 3,0): Nincs adat, vagy nagy mértékű a csecsemő gyógyszerexpozíciója, vagy az adverz hatások kockázata. A szoptatás időszakában az alkalmazás nem ajánlott.

2.4. Drugs and Lactation Database (LactMed®)

A **Bethesda** (MD): National Institute of Child Health and Human Development rendszeresen frissülő adatbázisa [183], a biztonság és kockázatok összefoglalásával, részletes szakirodalmi adatokkal és hivatkozásokkal.
A fentiek alapján részletezzük az egyes hatóanyagokkal kapcsolatos információkat.

3. A gyógyszercsoportok kockázatának értékelése

3.1. Antidepresszívumok

6. táblázat. Antidepresszívumok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [1] [184], [2] [185], [3] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Agomelatin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	n.a.	n.a.	0,06–0,07% [1]	1–2
Amitriptilin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,0 közepes biztonság	4% [1] 1,08–2,8% [2]	31–46
Nortriptilin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,0 közepes biztonság	1,6% [1] 1,7–3,36% [2]	16–90
Brexanolon	kompatibilis, biztonságos	L2	n.a.	0,7–2% [1] 1–2% [2]	9
Bupropion	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	4,0 alacsony biztonság	0,14–1,4% [1] 0,11–1,99% [2]	8–24
Citaloprám	kompatibilis, biztonságos	L2	8,0 jó biztonság	3,6–18,3% [1] 3,56–5,37% [2]	35–36
Klomipramin	kompatibilis, biztonságos	L2	4,5 alacsony biztonság	1,3–3% [1] 2,8% [2]	12–37
Duloxetin	kompatibilis, biztonságos	L3	5,0 alacsony biztonság	0,3–1% [1] 0,12–1,12% [2]	8–17
Eszcitaloprám	kompatibilis, biztonságos	L2	5,5 közepes biztonság	1,7–9% [1] 5,2–7,9% [2]	27–32
Eszketamin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	n.a.	n.a.	7–12
Fluoxetin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L2	6,5 közepes biztonság	3–20,0% [1] 1,6–14,6% [2]	96–144
Fluvoxamin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,0 közepes biztonság	0,3–1,6% [1] 0,3–1,4% [2]	15,6
Imipramin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,0 közepes biztonság	2,4% [1] 0,1–4,4% [2]	8–16
Mianszerin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	n.a.	n.a.	0,5–1,4% [1]	21–61
Mirtazapin	kompatibilis, biztonságos	L3	5,5 közepes biztonság	0,6–4,4% [1] 1,6–6,3% [2]	20–40
Moklobemid	kompatibilis, biztonságos	L4	n.a.	2,5–5,3% [1] 3,4% [2]	1–2
Paroxetin	kompatibilis, biztonságos	L2	9,0 nagyon jó biztonság	2–5% [1] 1,2–2,8% [2]	15–33
Reboxetin	kompatibilis, biztonságos	n.a.	n.a.	1,4–2,5% [1]	12,5

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Szertralin	kompatibilis, biztonságos	L2	9,5 nagyon jó biztonság	0,003% [1] 0,4–2,2% [2]	24–26
Trazodon	kompatibilis, biztonságos	L2	4,0 alacsony biztonság	0,1–0,96% [1] 1,06–2,8% [2]	5–13
Venlafaxin **Dezvenlafaxin**	kompatibilis, biztonságos	L2 L3	7,0 közepes biztonság	2,7–10,1% [1] 6,85–10,89% [2] 1,5–7,8% [1] 5,9–9,3% [2]	5 11
Vortioxetin	kompatibilis, biztonságos	L3	n.a.	1,1–1,7% [1] 1,22–1,85% [2]	66
Zuranolon	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L2	n.a.	0,36% [1]	19,7–24,6

3.1.1. SSRI csoport

A legtöbb adat az SSRI-k, ezek közül is a **szertralin**, **paroxetin**, illetve a **citaloprám** és **fluoxetin** alkalmazásával kapcsolatban gyűlt össze. A **szertralin** és **paroxetin** mellett szól az alacsony relatív csecsemődózis, az adverz események alacsony kockázata, illetve, hogy a besorolási rendszerek egybehangzóan biztonságosnak tartják az alkalmazásukat. A **citaloprám** esetében a relatív csecsemődózis magasabb, de az adverzitás kockázata alacsony. Az SSRI-k alkalmazása a szoptatás időszakában nem kontraindikált, de a **fluoxetin** a magas relatív csecsemődózisa, az újszülöttkori adverzitás emelkedett kockázata miatt csak indokolt esetben javasolt [186].

A **szertralin** alkalmazása mellett az expozíció alacsony az anyatejen keresztül, és általában a csecsemő gyógyszerszintje méréshatár alatti, a gyengén aktív metabolit (**norszertralin**/**dezmetilszertralin**) alacsony szintje kimutatható. A legtöbb szakértői ajánlás a **szertralin** alkalmazását ajánlja a szoptatás időszakában [187], [188], de koraszülöttek esetében az éretlen metabolizmus miatt az akkumuláció és a PNAS-jellegű tünetek kialakulásának kockázata fennáll [189].

A **paroxetin** az anyatejben alacsony szinten, és az alkalmazása mellett szoptatott csecsemő szérumában méréshatár alatt jelenik meg. Az első és harmadik trimeszterben történő alkalmazás mellett az adverz hatás magasabb kockázata (lásd: Farmakoterápia a várandósság alatt) lehetséges, míg a laktáció időszakában az alkalmazását alacsony kockázatúnak minősítik [188]. Az újszülött megfigyelése (nyugtalanság, irritabilitás, táplálási zavar, elégtelen súlygyarapodás) javasolt [190].

A **citaloprám** anyatejbe történő kiválasztódása magasabb lehet [191], de alkalmazása mellett szoptatott csecsemők szérumszintje alacsony. Egyéni különbségek lehetnek, egyes esetekben az expozíció (a fluoxetinhez hasonlóan) emelkedett lehet, de az adverz hatás kockázata alacsony [192], [193]. A csecsemő dózisa és szérumszintje összefügghet az anya és a csecsemő genetikailag meghatározott metabolikus adottságaival. Néhány esetben aluszékonyságot, nyugtalanságot jelentettek, míg az 1 éves követés alapján a fejlődéssel kapcsolatos adverzitás nem jelentkezett [194].

A **citaloprám** alkalmazása nem indokolja a szoptatás mérlegelés nélküli korlátozását. A szoptatás időszakában történő alkalmazásával kapcsolatban az ajánlások nem egységesek, de ha a várandósság alatt az anya **citaloprámot** szedett, és más antidepresszívum nem volt hatékony, a szoptatás időszakában történő gyógyszerváltást általában nem ajánlják. Az alacsonyabb relatív csecsemődózisú hatóanyagok alkalmazása inkább ajánlott, főleg újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén. Az újszülöttek megfigyelése javasolt, mivel aluszékonyság, nyugtalanság, irritabilitás, táplálási nehézség és a súlygyarapodás zavara előfordulhat, főként a korai időszakban, kizárólagosan szoptatott csecsemőknél és pszichofarmakonok kombinált alkalmazása esetében [194].

Az **eszcitaloprám** alkalmazásáról kevesebb adat áll rendelkezésre, eszerint 20 mg napi dózisig az anyatejbe történő kiválasztódás alacsony, adverz hatás nem várható, főleg 2 hónapnál idősebb csecsemő esetében. Az **eszcitaloprám** alkalmazása a szoptatás időszakában nem indokolja a szoptatás elhagyását. Az alkalmazása során bizonytalan ok-okozati összefüggésű adverz hatást (necrotizáló enterocilitis, epileptiform roham párhuzamos bupropion alkalmazás mellett) esetileg jelentettek, a csecsemő megfigyelése az esetleges adverz hatások (aluszékonyság,

nyugtalanság, izgatottság, táplálási nehezítettség és elégtelen súlygyarapodás) kockázata, főként fiatalabb, kizárólagosan szoptatott csecsemőnél és kombinált gyógyszeres kezelés mellett indokolt [195].

A **fluoxetin** alkalmazása ellentmondásos a szoptatás időszakában [196], [186], de alkalmazása esetén a szoptatás felfüggesztése nem indokolt, különösen, ha az anya a várandósság alatt is szedte, vagy más hatóanyag nem volt effektív. Az anyatejbe az SSRI csoportból a legnagyobb százalékban választódhat ki, hosszú felezési idejű, aktív metabolitja (norfluoxetin) a csecsemők szérumában 2 hónapos korig, vagy még tovább is kimutatható. Alkalmazása koraszülötteknél és újszülötteknél nagyobb kockázatot jelent. Az esetleges adverz hatások (kólika, nyugtalanság, aluszékonyság, táplálási nehézség, elégtelen súlygyarapodás) megfigyelése szükséges [197].

A **fluvoxamin** alkalmazásáról kevesebb adat áll rendelkezésre, eszerint napi 300 mg dózisig az anyatejben alacsony koncentrációban jelenik meg, a legtöbb esetben a csecsemő szérumában nem kimutatható, adverz hatás kockázata alacsony, főleg 2 hónaposnál idősebb csecsemők esetében. Az esetleges adverz hatások (hasmenés, hányás, alvászavar, nyugtalanság) megfigyelése szükséges [198].

3.1.2. SNRI csoport

A **venlafaxinról** kisebb esetszám áll rendelkezésre, a hatóanyag és aktív metabolitja esetében a relatív csecsemődózis magasabb, a 10%-os biztonsági határ körüli érték is lehet, de az adverz hatás kockázata alacsony [186]. Alkalmazása esetén az újszülöttek, koraszülöttek megfigyelése szükséges (szedatív mellékhatás, lassult súlygyarapodás) [199]. A szoptatás a várandósság alatti expozíciót követően az újszülöttnél a PNAS és diszkontinuációs szindróma lezajlását enyhítheti [26].

A **duloxetinről** kevés adat áll rendelkezésre, ennek alapján a relatív csecsemődózis alacsony [186]. **Duloxetin** alkalmazása esetén a szoptatás nem kontraindikált, de kedvezőbb egy olyan készítmény választása, amelyről több adat áll rendelkezésre, különösen újszülöttek és koraszülöttek esetén. Az újszülöttnél monitorozni kell az esetleges adverz hatásokat (aluszékonyság, táplálási zavar, súlygyarapodás eltérései, fejlődési fázisok késése) [200].

3.1.3. Triciklikus antidepresszívumok

A korábban elterjedt alkalmazása ellenére az SSRI csoporthoz képest kevesebb adat áll rendelkezésre a szoptatás alatti alkalmazás kockázatról. Szedatív mellékhatás, táplálási nehezítettség előfordulhat az **amitriptilin** alkalmazása esetében, bár a relatív csecsemődózis alacsony [186]. Az expozíció és az adverz hatás kockázata alacsony, főleg 2 hónaposnál idősebb csecsemő esetében [201]. A **klomipramin** szoptatás alatti alkalmazásáról szintén kevés adat áll rendelkezésre, biztonságosabb szer választása ajánlott. A relatív csecsemődózis alacsony, a várandósság alatt alkalmazása esetén a szoptatás ellenére az anyatej alacsonyabb gyógyszerintje miatt az újszülöttnél megvonásos szindróma kialakulhat [202].

3.1.4. MAO Inhibitorok

A **moklobemid** alkalmazásáról kevés adat áll rendelkezésre, 900 mg alatt az anyatej gyógyszerszintje és a relatív csecsemődózis alacsony, bár adverz reakciót nem jelentettek, újszülöttek és koraszülöttek esetében biztonságosabb szer választandó, valamint alkalmazása esetén az újszülött megfigyelése szükséges [203].

3.1.5. Egyéb antidepresszívumok

A kis esetszám mellett rendelkezésre álló adatok szerint a **mirtazapin** kiválasztódása az anyatejbe alacsony, a szoptatás korlátozása nem indokolt, egyértelműen az alkalmazással összefüggő adverzitás, illetve súlyos adverz hatás nem ismert, a növekedés és viselkedés általános megfigyelése javasolt a kizárólagosan szoptatott csecsemőknél [204]. A szoptatás a várandósság alatti expozíciót követően az újszülöttnél a PNAS lezajlását enyhítheti [26].

A **bupropion** alkalmazásáról kevés adat áll rendelkezésre, 300 mg alatti dózisban alkalmazva várhatóan alacsony koncentrációban jelenik meg az anyatejben és az adverzitás kockázata is alacsony, indokolt esetben alkalmazása nem oka a szoptatás megszakításának. SSRI-vel kombinált alkalmazása esetén a csecsemő megfigyelése a mellékhatások (hányás, hasmenés, nyugtalanság, reszketés, szedatív hatás, görcsküszöb csökkenése) kockázata miatt szükséges [205].

A **trazodonról** kevés adat áll rendelkezésre, ennek alapján a relatív csecsemődózis és az adverz hatás kockázata is alacsony, különösen 100 mg dózis alatt, lefekvés előtt alkalmazva, 2 hónaposnál idősebb csecsemő esetében [206].

Az **agomelatin** sem az L-kategóriák, sem a pontrendszer szerinti besorolásban nem szerepel, aluszékonyságot, átmeneti fejlődésbeli elmaradást egy-egy esetben jelentettek, alkalmazása esetén bevételt követő 4 órában

a szoptatás felfüggesztését javasolják [207]. A szülést követő hetekben, a tejtermelődés prolaktin-hatáshoz köthető fázisában a tejtermelést csökkentheti [208].

A **mianszerin** alkalmazásáról szintén kevés adat áll rendelkezésre, 60 mg alatti dózisban alkalmazva, 2 hónapnál idősebb csecsemő esetében várhatóan alacsony az adverz hatás kockázata, a csecsemő megfigyelése szükséges [209]. A szedatív hatás és a kevés rendelkezésre álló adat miatt biztonságosabb hatóanyagok alkalmazása ajánlott, főleg újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén [210].

A **vortioxetin** farmakokinetikai tulajdonságai (magas plazmafehérje-kötés és megoszlási térfogat) alapján az anyatejbe történő kiválasztódása alacsony. Prolaktinszint-emelkedés és galaktorrhoea lehetséges [211]. Bár kevés adat áll rendelkezésre, ezek alapján a relatív csecsemődózis alacsony és adverz hatás nem ismert, alkalmazása esetén a szoptatás nem ellenjavallt [212].

A **reboxetin** alkalmazásáról nagyon kevés adat áll rendelkezésre, 10 mg alatti dózisban alkalmazva várhatóan a relatív csecsemődózis és adverz hatás is kockázata alacsony, a csecsemő megfigyelése szükséges [213], a szoptatás időszakában ismerten alacsonyabb kockázatú hatóanyag választása javasolt [214].

3.1.6. Új antidepresszívumok

Brexanolon egy szintetikus neuroszteroid, amely a progeszteron metabolitját, az allopregnanolon hatását „utánozza", a GABA-A receptor modulátoraként hat. Hatása 24 órán belül érvényesül, és a hatástartomány 7 nap. Ez volt az első szer, amit az FDA a közepes és súlyos posztpartum depresszió kezelésére regisztrált 2019-ben az Egyesült Államokban. Európában még nincs forgalomban [215].

A **brexanolon** alacsony anyatejbe történő kiválasztódása és orális biohasznosulása miatt a szoptatott gyermeknél megjelenő adverz hatás kockázata alacsony, alkalmazása mellett a szoptatás nem ellenjavallt, az anyánál jelentkező szedatív hatás miatt az infúzió idejére segítő gondozó jelenléte szükséges [216], [217], [218].

A **zuranolon** hasonló hatásmechanizmusú, szintetikus neuroszteroid, az Egyesült Államokban a posztpartum depresszió kezelésére engedélyezett szájon át, naponta egyszer adható kapszula formájában, este kell bevenni. A gyógyszert 14 napon keresztül kell alkalmazni, és önmagában vagy a beteg által már szedett egyéb antidepresszáns kezelés kiegészítéseként is használható. A mellékhatások közé tartozik a szédülés, fáradtság, álmosság, hasmenés, megfázásszerű tünetek és húgyúti fertőzések. A zuranolon 2025. szeptember 17-én kapott az egész Európai Unióra érvényes forgalomba hozatali engedélyt. [219] Bár egyes ajánlások szerint nem feltétlenül indokolt a szoptatás felfüggesztése, a zuranolon kis mennyiségben átjut az anyatejbe. Egyelőre kevés adat van arra nézve, hogy a gyógyszer hogyan befolyásolja az anyatejtermelést vagy a szoptatott csecsemőket. A szoptatás, a zuralonon szedése alatti felfüggesztése után folytatható. [220].

Az **eszketamin** alkalmazásáról a szoptatás időszakában kevés adat áll rendelkezésre, a szoptatott gyermekre és laktációra gyakorolt adverz hatása ennek alapján nem ismert. Alkalmazása lehetőleg kerülendő, amennyiben a szoptatás ideje alatt alkalmazzák, a szoptatott gyermeket meg kell figyelni (szedáció, táplálás és súlygyarapodás zavarának kockázata) [221], [222].

Ajánlás40

A szoptatás időszakában antidepresszívum kezelés anyai indikációja esetén az elsőként választandó az SSRI csoport, ezen belül a szertralin és paroxetin. Érett, egészséges, jól fejlődő gyermek szoptatása esetén az adverz hatás kockázata alacsony, a szoptatás felfüggesztése a kezelés mellett nem indokolt. (EA/E)

Ajánlás41

Az egyéb antidepresszívumok alkalmazása a szoptatás időszakában egyénileg mérlegelendő. (SzV)

Ajánlás42

Antidepresszívumok alkalmazása mellett a szoptatott gyermek megfigyelése az esetleges adverz hatás hatóanyagonként változó kockázata miatt szükséges. (SzV)

3.2. Antipszichotikumok

7. táblázat. Antipszichotikumok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [1] [184], [2] [185], [3] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Amiszulprid	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	2,0 nagyon alacsony biztonság	1,8–10,7% [1] 4,21%–6,41% [2]	12
Aripiprazol	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	2,5 nagyon alacsony biztonság	0,7–4,8% [1] 0,7%–6,44% [2]	75–95
Klorpromazin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	6,0 közepes biztonság	0,05–0,2% [1] 0,3% [2]	30
Klorprotixen	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	n.a.	3,5 alacsony biztonság	0,086% [1] n.a. [2]	8–12
Klozapin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	1,0 nagyon alacsony biztonság	1,0–1,5% [1] 1,33–1,4% [2]	4–12
Flupentixol	kompatibilis, biztonságos	L3	3,5 alacsony biztonság	0,6–0,7% [1] 0,7–1,75% [2]	35–61
Haloperidol	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	5,0 alacsony biztonság	1–12% [1] 0,2–12% [2]	10–38
Olanzapin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,5 jó biztonság	0,3–4% [1] 0,28–2,24% [2]	21–54
Kvetiapin	kompatibilis, biztonságos	L2	5,5 közepes biztonság	0,1–0,43% [1] 0,02–0,1% [2]	6–7
Riszperidon	kompatibilis, biztonságos	L2	4,5 alacsony biztonság	2,8–4,3% [1] 2,8–9,1% [2]	20
Paliperidon	kompatibilis, biztonságos	L3	4,5 alacsony biztonság	1–4,7% [1] n.a. [2]	23
Trifluoperazin	kompatibilis, biztonságos	L4	1,5 nagyon alacsony biztonság	0% [1] n.a. [2]	10–24
Ziprazidon	kompatibilis, biztonságos	L2	3,5 alacsony biztonság	< 0,3% [1] 0,07–1,2% [2]	6–7
Zuklopentixol	kompatibilis, biztonságos	L3	4,0 alacsony biztonság	0,3% [1] 0,4–1,55% [2]	20

3.2.1. Első generációs antipszichotikumok

Az **első generációs antipszichotikumok** szoptatás idején történő alkalmazásáról kevés adat áll rendelkezésre, biztonságos alkalmazhatóságuk az alacsony esetszám miatt nem megerősített, amennyiben alkalmazásukra sor kerül, a csecsemő megfigyelése és a szoptatás korlátozása indokolt lehet.

A **haloperidol** esetében a relatív csecsemődózis a 10%-ot meghaladhatja, a csecsemő expozíciója klinikailag szignifikáns lehet, adverz hatásokat (aluszékonyság, táplálási nehezítettség, pszichomotoros fejlődés késése) is megfigyeltek. Biztonságos alkalmazhatósága kérdéses, az esetszám alacsony, a napi 10 mg-os anyai dózis alatti alkalmazás esetén a kockázat relatív alacsony, de az alkalmazás mellett történő szoptatás esetén az újszülött megfigyelése szükséges, különösen, ha kombinációban kerül sor az alkalmazására [223], [224].

A **flupenthixol** relatív csecsemődózisa alacsony, napi 4 mg, vagy tartós hatású injekcióban 2 hetente 40 mg anyai dózisban alkalmazva az expozíció várhatóan alacsony, adverz hatás nem ismert, de az esetszám nagyon alacsony [225].

A **zuklopentixol** napi 50 mg alatti, vagy tartós hatású injekció formájában 2 hetente 72 mg alatti anyai dózis alkalmazása mellett az expozíció alacsony, rövid távú adverz hatás nem ismert, a hosszú távú hatásról nincs adat [226].

3.2.2. Második generációs antipszichotikumok

Az **olanzapin** napi 20 mg alatti anyai dózis alkalmazása esetén az anyatejbe történő kiválasztódás alacsony, a csecsemő szérumszintje méréshatár alatti. A hosszú távú fejlődéssel kapcsolatban sem találtak eltérést, de az ezt megerősítő esetszám alacsony. Az ajánlásokban egybehangzóan elsőként választandó szerként szerepel a szoptatás időszakában az **antipszichotikumok** között. Szedatív mellékhatást leírtak, a csecsemő pszichomotoros fejlődésének megfigyelése, különösen kombinációban történő alkalmazás esetén ajánlott [196], [186], [227], [228].

A **kvetiapinról** kevesebb adat áll rendelkezésre, de az alacsony csecsemődózis a biztonságos alkalmazhatóság mellett szól. Napi 400 mg anyai dózis alatt alkalmazva az anyatejbe kevesebb, mint 1% választódik ki, az adverz hatás kockázata alacsony és a hosszú távú fejlődésre vonatkozó kockázat sem látszik, így a szoptatás időszakában első-, vagy második vonalbeli szerként szerepel [196], [186], [227]. A szoptatás időszakában alkalmazva a szoptatott csecsemőnél az aluszékonyság és a gyermek fejlődése megfigyelést igényel [229].

A **riszperidon** relatív csecsemődózisa az előzőekhez képest magasabb, jelenleg kevés adat áll rendelkezésre, de ezek alapján napi 6 mg anyai dózis alatt az expozíció alacsonynak látszik. Adverz hatást (aluszékonyság, növekedésbeli elmaradás, izgatottság, tremor, kóros izommozgások, légzésdepresszió) jelentettek az expozíciónak kitett újszülötteknél. A szoptatás melletti biztonságos alkalmazhatósága kérdéses, alkalmazása esetén a szoptatott gyermeknél a mellékhatások megfigyelése szükséges, újszülöttek és koraszülöttek esetében pedig másik, biztonságosabb hatóanyag választása javasolt. A hosszú távú kimenetelről sem áll elegendő adat rendelkezésre, így a **riszperidon** kevésbé ajánlott a szoptatás időszakában. Aktív metabolitja, a **paliperidon** önálló alkalmazásáról a szoptatás időszakában nem áll adat rendelkezésre [196], [186], [227], [230].

A **klozapin** alkalmazása a szoptatás időszakában az alacsony relatív csecsemődózis ellenére a gyermeknél lehetséges adverz hatások (szedatív hatás, agranulocitózis) miatt több szerző szerint nem ajánlott [196], [186], [227], [231], [232].

Az **amisulprid** a magas relatív csecsemődózis és a klinikailag szignifikáns expozíció és adverz hatások kockázata miatt nem javasolt, főként újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén [186], [227], [233].

A **ziprazidon** biztonságos alkalmazásáról alig áll adat rendelkezésre, ennek alapján a relatív csecsemődózis alacsony, de adverz hatások (aluszékonyság, irritabilitás, táplálási nehezítettség, tremor, kóros izommozgások) előfordulhatnak [186], [234].

Az **aripiprazol** anyatejbe történő kiválasztódása napi 15 mg-os anyai dózisig alacsony, de kevés adat áll rendelkezésre. Farmakokinetikai tulajdonságai (alacsony orális biohasznosulás, nagy megoszlási térfogat, nagy molekulasúly, magas plazmafehérje-kötés) alapján az expozíció kockázata alacsony, azonban a parciális dopamin receptor agonista hatás miatt a prolaktinszint csökkenésen keresztül a tejtermelést negatívan befolyásolhatja. Elégtelen tejtermelést, az expozíciónak kitett gyermeknél súlyesést, súlygyarapodás lassulását megfigyelték. A szoptatott gyermek súlygyarapodásának, megfelelő anyatej- és folyadékbevitelének követése javasolt. Az egyéb gyógyszeres kezelési lehetőségek értékelése javasolt, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén [235], [236].

A **brexpiprazol**, **cariprazin**, **loxapin** szoptatás alatti alkalmazásáról nem áll adat rendelkezésünkre. A **cariprazin** és metabolitjainak magas plazmafehérje kötődése miatt az anyatejbe történő kiválasztódása feltételezhetően alacsony [237]. Az **aripiprazol**, **brexpiprazol** és **cariprazin**, mint parciális dopamin receptor agonisták a tejtermelést csökkenthetik [238].

Ajánlás43

A szoptatás időszakában antipszichotikum alkalmazás anyai indikációja esetén az elsőként választandó az olanzapin és kvetiapin. Érett, egészséges, jól fejlődő gyermek szoptatása esetén az adverz hatás kockázata alacsony, a szoptatás felfüggesztése, korlátozása a kezelés mellett nem indokolt. (EA/E)

Ajánlás44
Az egyéb hatóanyagok alkalmazása a szoptatás időszakában egyénileg mérlegelendő. Aripiprazol alkalmazása esetén vegyük figyelembe, hogy expozíció kockázata 15 mg/nap anyai dózis alatt alacsony, azonban a parciális dopamin receptor agonista hatás miatt a tejtermelést csökkentheti.
Alacsony anyai dózisú riszperidon (< 6 mg/nap), vagy haloperidol (< 10 mg/nap) alkalmazása esetén vegyük figyelembe, hogy az expozíció alacsony, de az adverz hatás az elsőként választandó hatóanyagokhoz képest gyakoribb. (KA)

Ajánlás45
A szoptatás a klozapin mellett a súlyos adverz hatások kockázata miatt, és az amisulprid mellett a csecsemő klinikailag szignifikáns expozíciója, valamint az adverz hatások emelkedett kockázata miatt nem javasolt. (EA/F)

Ajánlás46
Az antipszichotikumok alkalmazása mellett a szoptatott gyermek megfigyelése az esetleges adverz hatás hatóanyagonként változó kockázata miatt szükséges. (SzV)

3.3. Fázisprofilaktikumok

8. táblázat Fázisprofilaktikumok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [(1)] [184] [(2)] [185] [(3)] [186].

Hatóanyag	E-lactancia [(1)]	L-kategória [(2)]	Uguz biztonsági profil [(3)]	RID (%) [(1,2)]	T½ (óra) [(1,2)]
Karbamazepin	kompatibilis, biztonságos	L2	5,5 közepes biztonság	0,8–8,3% [(1)] 3,8–5,9% [(2)]	12–54
Lamotrigin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L2	5,5 közepes biztonság	5–21% [(1)] 6,62–18,27% [(2)]	12–59
Lítium	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L4	4,0 alacsony biztonság	3,5–24,7 [(1)] 0,87–7,29% [(2)]	18–36
Oxkarbazepin	kompatibilis, biztonságos	L3	3,5 alacsony biztonság	1,7–9% [(1)] n.a. [(2)]	2–9
Valproát	kompatibilis, biztonságos	L4	6,5 közepes biztonság	1–5% [(1)] 0,99%–5,6% [(2)]	8–20

3.3.1. Valproát
A **valproát** relatív csecsemődózisa alacsony, a csecsemők szérumszintje alacsony, vagy méréshatár alatti. A rendelkezésre álló adatok szerint a szoptatás időszakában alkalmazva a rövid és hosszú távú növekedésre és fejlődésre gyakorolt egyértelmű adverz hatása nem valószínű (ellentétben a várandósság alatti alkalmazással, ahol a magas teratogén és neurodevelopmentális kockázat miatt alkalmazása ellenjavallt, lásd a Farmakoterápia a várandósság alatt fejezetben). Az expozíciónak kitett újszülötteknél egyértelmű adverz hatás nem ismert, thrombocitopénia, anémia, alopecia, valamint a hepatotoxicitás elméleti lehetősége miatt ennek a kockázatával számolni kell [239], [240]. A valproát alkalmazása egyes szerzők szerint a szoptatás időszakában a lamotriginnél, vagy karbamazepinnél biztonságosabb [186], de mivel a várandósság alatt kontraindikált, posztpartum alkalmazhatósága kérdéses.

3.3.2. Karbamazepin
A relatív csecsemődózisa a 10%-ot elérheti, a hatóanyag és aktív metabolitjai az anyatej mellett a csecsemő szérumában is kimutatható. Alkalmazását (elsősorban epilepszia indikációval) nem tartják kontraindikáltnak a szoptatás időszakában, de adverz hatások (aluszékonyság, szoptatási nehézség, májfunkció zavara, megvonási tünetek) előfordulhatnak, így alkalmazása esetén a csecsemő fokozott megfigyelése (sárgaság, aluszékonyság,

súlygyarapodás és fejlődés eltérései), a szoptatott gyermeknél karbamazepinszint, májfunkció és vérkép ellenőrzése megfontolandó [241], [242].

3.3.3. Lamotrigin

A **lamotrigin** relatív csecsemődózisa a 20%-ot is elérheti, ennek ellenére adverz hatás a szoptatott csecsemőnél nem jellemző sem a rövid, sem a hosszú távú szomatikus és idegrendszeri fejlődésre vonatkozóan, alkalmazása a szoptatás alatt nem ellenjavallt. Alacsony-közepes (50–400 mg) dózistartományban az alkalmazását biztonságosnak tartják [243]. 150 mg alatti dózis esetén az újszülött szérumszintje méréshatár alatti, szoros monitorozás nem szükséges. Egyéb esetben az újszülöttek megfigyelése (apnoe, kiütések, aluszékonyság, szoptatási probléma) ajánlott, eltérések esetén a szérumszint ellenőrzése szükséges, bőrtünetek esetén a szoptatás felfüggesztése is. Az anyai dózis emelése előtt és azt követően a csecsemő trombocitaszámának és májfunkciójának ellenőrzése javasolt [244].

3.3.4. Lítium

A **lítium** szoptatás időszakában történő biztonságos alkalmazhatósága ellentmondásos.

A relatív csecsemődózis magas lehet, és a szoptatott gyermek expozíciójának mértékében jelentős, egyéni különbségek lehetnek, az adverz hatások és az intoxikáció kockázata fennáll. Ugyanakkor egyes szerzők szerint az abszolút kontraindikáció sem jelenthető ki érett, egészséges, jól fejlődő csecsemők esetében, különösen 2 hónapos életkor felett, lítium monoterápia mellett, míg az újszülöttkor és a koraszülöttség, a folyadékvesztés és kiszáradás kockázatot jelent, valamint a várandósság alatti alkalmazás a posztpartum időszakban fennálló anyai és újszülöttkori toxicitás kockázata miatt is szoros klinikai és laboratóriumi követést indokol [245].

A **lítium** szedése mellett szoptató anyák csecsemőinél a relatív magas **lítiumexpozíció** ellenére adverz hatást nem jeleztek az esetek egy részében [246], de a pajzsmirigy- és vesefunkció átmeneti eltérését is megfigyelték [247]. Figyelembe véve a nefrotoxicitás kockázatát, az újszülöttkori vesén keresztüli kiválasztás éretlenségét és a dehidráció kockázatát, egyes szerzők a **lítium** szedése mellett nem javasolják a szoptatást [126], [248].

Más szerzők – bár kis esetszámú vizsgálatok alapján – a várandósság alatt alkalmazott **lítium** kezelés folytatását a szoptatás időszakában lehetségesnek találják [227], [249]. A placentán keresztüli, lényegében teljes átjutáshoz képest kizárólagos szoptatás mellett is csökken a **lítiumexpozíció** [249]. Egy vizsgálat szerint a születéshez képest az első hónapra 44%-kal, a harmadik hónapra 60%-kal csökkent az újszülöttek szérumszintje. A szerzők a születéskor az anya és az újszülött **lítium**szintjének, valamint az újszülött vese- és pajzsmirigyfunkciójának ellenőrzését, majd meghatározott rendszerességgel az újszülöttnél **lítium**szint és vesefunkció ellenőrzést javasolnak, a születést követően az 1–5. nap, majd 7–11. nap között, valamint 30 és 60 nappal, majd 6 hónapos korig havonta [246]. Más szerzők az első hét kizárólagos szoptatás után javasolnak az újszülöttnél **lítium**szint, vese- és pajzsmirigyfunkció ellenőrzést, majd 4 hetente, amíg a szoptatás tart. Amennyiben az első hét után 0,1 mmol/l alatti az újszülött **lítium**szintje, nem javasolnak ellenőrzést, ha a növekedése és fejlődése eltérést nem mutat és az anya vérszintje stabil [250].

Az újszülöttkori, illetve a későbbi adverz hatások kockázata az expozíció mértékével összefüggést mutat, a magas expozíciónak kitett (a születéskori szérum **lítium**szint ≥ 0,6 mmol/L) csoportban a neonatális szövődmények 85,7%-ban, a 2–4 hetes utánkövetés során 28,6%-ban fordultak elő, míg az alacsony expozíciónak kitett (a születéskori szérum **lítium**szint < 0,6 mmol/L) csoportban ez neonatálisan 41,2%, a követés során pedig 11,8% volt [249].

A biztonságos alkalmazás elengedhetetlen feltétele, hogy az anya megbízhatóan tudja értékelni a csecsemő állapotát, gyermekorvosi követés és laborvizsgálat elérhető legyen.

Alkalmazása a csecsemő és az anya gyógyszerszintjének, valamint a csecsemő esetében is a vese- és pajzsmirigyműködés ellenőrzését teszi szükségessé klinikai tünetek (megváltozott viselkedés, nyugtalanság, táplálási nehézség, dehidráció, fertőzések) esetén, illetve rendszeresen is [245].

Ajánlás47

Az antiepileptikumok fázisprofilaktikumként történő alkalmazása a szoptatás időszakában egyénileg mérlegelendő. (SzV)

Ajánlás48

Lamotrigin alkalmazása esetén vegyük figyelembe, hogy napi 150 mg anyai dózis mellett érett, egészséges, jól fejlődő gyermek szoptatása esetén az adverz hatások kockázata alacsony. Adverz hatás gyanúja

esetén a gyermek lamotrigin szérumszintjének ellenőrzése szükséges, bőrtünetek esetén a szoptatás felfüggesztése is. Az anyai dózis emelése előtt és azt követően a gyermek trombocitaszámának és májfunkciójának ellenőrzése javasolt. (EA/F)

Ajánlás49
A magas relapszus kockázatú, súlyos, pszichotikus epizódokkal, magas szuicid kockázattal járó bipoláris és szkizoaffektív zavar fennállása esetén a várandósság alatt alkalmazott lítium kezelés folytatása mellett a szoptatás lehetősége egyénileg mérlegelendő. (SzV)

Ajánlás50
Lítium anyai alkalmazása esetén vegyük figyelembe, hogy a szoptatott gyermeknél az expozíció mértékével emelkedik az adverz hatások és a toxicitás kockázata, a koraszülöttség, újszülöttkor, a veseműködés éretlensége és a dehidráció további kockázatot jelent. A szoptatás időszakában alkalmazott lítium kezelés szoros együttműködést kíván az anyától és a társszakmáktól. A gyermek megfigyelése, a vese- és pajzsmirigyfunkció, valamint a lítium szérumszint ellenőrzése szükséges az anyánál és a gyermeknél egyaránt. (EA/F)

Ajánlás51
A fázisprofilaktikumok alkalmazása mellett a szoptatott gyermek megfigyelése az esetleges adverz hatás hatóanyagonként változó kockázata miatt szükséges. (SzV)

3.4. Anxiolitikumok és hipnotikumok

9. táblázat. Benzodiazepinek laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [(1)] [184], [(2)] [185], [(3)] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [(1)]	L-kategória [(2)]	Uguz biztonsági profil [(3)]	RID (%) [(1,2)]	T½ (óra) [(1,2)]
Alprazolám	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	5,5 közepes biztonság	3,3–9,3% [(1)] 8,5% [(2)]	12–15
Klonazepám	kompatibilis, biztonságos	L3	4,5 alacsony biztonság	1,6–,6% [(1)] 2,8% [(2)]	18–50
Diazepám	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	4,5 alacsony biztonság	4–14,7% [(1)] 0,88–7,14% [(2)]	43 (36–200)
Lorazepám	kompatibilis, biztonságos	L3	6,0 közepes biztonság	1–4,3% [(1)] 2,6–2,9% [(2)]	12
Midazolam	kompatibilis, biztonságos	L2	7,5 jó biztonság	1–2% [(1)] 0,63% [(2)]	1,5–2,5

10. táblázat. Z-szerek laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [(1)] [184], [(2)] [185], [(3)] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [(1)]	L-kategória [(2)]	Uguz biztonsági profil [(3)]	RID (%) [(1,2)]	T½ (óra) [(1,2)]
Zolpidem	kompatibilis, biztonságos	L3	0,5 nagyon alacsony biztonság	0,004–2,4% [(1)] 2,12–2,79% [(2)]	1,4–4,8
Zopiklon	kompatibilis, biztonságos	L2	6,0 közepes biztonság	0,54–1,3% [(1)] 1,5% [(2)]	4–5

3.4.1. Anxiolitikumok

A benzodiazepin csoportból az anxiolitikumok közül a **lorazepám** alkalmazása látszik a rendelkezésre álló adatok, esetszám, alacsony relatív csecsemődózis alapján a leginkább biztonságosnak, az expozícióval összefüggő adverz

eseményeket sem jelentettek [186]. Az átlagos anyai dózis mellett az anyatejbe történő kiválasztódás és az adverz reakció kockázata alacsony [251].
Az **alprazolám** alkalmazása a kisebb esetszám és az adverz hatás (szedatív hatás) magasabb kockázata miatt kevésbé kedvező, hasonlóan a **klonazepám** és **diazepám** alkalmazásához [186]. Amennyiben rendszeres alkalmazás szükséges, rövid felezési idejű és aktív metabolittal nem rendelkező szer (**lorazepám**) ajánlott. A **benzodiazepinek** alkalmazása során a csecsemő megfigyelése (aluszékonyság, táplálási nehézség, elégtelen súlygyarapodás) javasolt [252].

3.4.2. Hipnotikumok

A **midazolám, zopiklon** és **zolpidem** esetében is alacsony relatív csecsemődózisra és az adverz hatások alacsony kockázatára számíthatunk, a legkevesebb adat a **zolpidemre** vonatkozóan van, így biztonságos alkalmazása kevéssé megerősített. Az adverz hatások (szedatív hatás, táplálási nehezítettség és elégtelen súlygyarapodás) megfigyelése a gyermeknél szükséges [186], [253], [254].

Ajánlás52

A szoptatás időszakában a szorongás és alvászavar átmeneti, illetve kiegészítő kezelésére benzodiazepinek közül a rövid felezési idejű és aktív metabolittal nem rendelkező szer (lorazepám) ajánlott. Érett, egészséges, jól fejlődő gyermek szoptatása esetén az adverz hatás kockázata alacsony, a szoptatás felfüggesztése a kezelés mellett nem indokolt. (SzV)

Ajánlás53

A benzodiazepinek és BZRA/Z-szerek alkalmazása mellett a szoptatott gyermek megfigyelése az esetleges adverz hatás hatóanyagonként változó kockázata miatt szükséges. (SzV)

3.5. Az ADHD kezelésében alkalmazott hatóanyagok

11. táblázat. Az ADHD kezelésében alkalmazott hatóanyagok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [(1)] [184], [(2)] [185], [(3)] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [(1)]	L-kategória [(2)]	Uguz biztonsági profil [(3)]	RID (%) [(1,2)]	T½ (óra) [(1,2)]
Metilfenidát	kompatibilis, biztonságos	L2	n.a.	0,3% [(1)] 0,19–0,4% [(2)]	1,4–4,2
Liszdexamfetamin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	n.a.	5,7 (4–10,6)% [(1)] 1,8–6,3% [(2)]	6,8–11
Atomoxetin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L4	n.a.	n.a. [(1)] 0,18–0,52% [(2)]	3,6–21 (5,2)

Metilfenidát

Kevés adat áll rendelkezésre. A relatív csecsemődózis igen alacsony, a hatóanyag szoptatott gyermek szérumában nem kimutatható, nagyon alacsony. Alkalmazása a laktációt befolyásolhatja a prolaktinszint csökkenésén keresztül. Alkalmazása mellett a szoptatás megszakítása nem indokolt, a szoptatott gyermek megfigyelése (táplálási zavar, súlyfejlődés, nyugtalanság, irritabilitás, alvászavar) szükséges. [185], [255], [256].

Liszdexamfetamin

Kevés adat áll rendelkezésre. Plazmafehérje kötődése alacsony, a relatív csecsemődózis magas lehet, a 10%-ot meghaladhatja. Alkalmazása a laktációt befolyásolhatja a prolaktinszint csökkenésén keresztül. Alkalmazása a szoptatott gyermeknél adverz hatások kockázatával jár, a szoptatással való kompatibilitása jelenleg kérdéses. A szoptatott gyermek megfigyelése (táplálási zavar, súlyfejlődés, nyugtalanság, irritabilitás, alvászavar) szükséges [256], [257].

Atomoxetin
Kevés adat áll rendelkezésre. A felezési idő az egyéni metabolizmus szerint változó, a relatív csecsemődózis alacsony. Alkalmazása mellett a szoptatás megszakítása nem indokolt. A szoptatott gyermek megfigyelése (agitáltság, szedáció) szükséges. Biztonságosabb alternatíva, különösen koraszülöttek és újszülöttek szoptatása esetén megfontolandó [185], [258], [259].

E. Együttkezelés és szoptatás

Az anyai mentális zavar, különösen a súlyos epizódok megjelenése, relapszusa esetén indokolt lehet a hospitalizáció, a gyermekkel (és családdal) való kapcsolattartás, együttkezelés mérlegelése.
Amennyiben ez az anya-gyermek páros átmeneti, bizonyos mértékű szeparációjával is jár, a szoptatástámogatás lehetősége befolyásolja a szoptatás megkezdését és fenntartását, ezáltal rövid és hosszú távú kimenetelét.
A teljes szeparáció, az anya önálló hospitalizációja megfosztja az anyát és gyermekét az akut szakaszban és a felépülés fázisában is lehetséges, támogatottan biztonságos együttléttől, ezzel együtt a szoptatás és anyatejes táplálás is kérdésessé válik.
Amennyiben sem az anya-gyermek páros együttkezelése, sem az időszakos együttlétek biztosítása nem megvalósítható, az anya táplálással kapcsolatos preferenciájának figyelembevételével, laktációs szaktanácsadó bevonásával mérlegeljük a tejtermelés felépítésének, fenntartásának lehetőségeit a szoptatáshoz való visszatérés érdekében.

Ajánlás54
A posztpartum anyai mentális zavar hospitalizációt indokló kezelése során a gyermekkel való kapcsolattartás és együttkezelés a szoptatás rövid és hosszú távú sikeres kimenetele érdekében is javasolt. (SzV)

Ajánlás55
Amennyiben a posztpartum anyai mentális zavar miatt történő hospitalizáció idejére az anya-gyermek páros együttkezelése, vagy időszakos együttléte nem biztosítható, mérlegeljük a tejtermelés felépítésének, fenntartásának lehetőségét. Laktációs szaktanácsadó bevonása javasolt. (SzV)

Ajánlás56
Ablaktált, vagy anyatejet biztosítani nem tudó anyák újszülöttjeinek a helyi anyatejgyűjtő állomásról donor anyatej beszerzése mérlegelendő. (SzV)

F. Szakápolói feladatok és kompetenciák a perinatális mentális zavarok biológiai és farmakológiai kezelésében

A perinatális időszak mentális zavarainak biológiai és farmakológiai kezelése multidiszciplináris ellátási folyamat. Ennek során a szakápolók és szülésznők (szülésznő, csecsemőápoló, pszichiátriai szakápoló), valamint integrált szülő–csecsemő konzulens szakdolgozók szerepe kiemelt a betegbiztonság, a korai felismerés, a terápiás együttműködés és az anya–csecsemő kapcsolat támogatása szempontjából.
Az anya és a gyermek kezelésének koordinálása a kezelőorvos(ok) feladata, aki meghatározza a szükséges bevonandó szakembereket és a teammunkát. A team megbeszélésein az érintett szakemberek referálnak, így biztosítható a gondozási folyamat összehangolása és a betegút folyamatos követése. [261]

Ajánlás57
A perinatális időszak mentális megbetegedéseinek biológiai és farmakológiai kezelése során a szakápolók (csecsemőápoló, pszichiátriai szakápoló) és szülésznők, valamint integrált szülő–csecsemő konzulensek tevékenységüket az ápolási folyamat keretein belül kell megvalósítaniuk, mely magában foglalja a szükségletek, valamint az ápolási diagnózis meghatározását, a tervezést, a megvalósítást és az eredmények értékelését, valamint a visszacsatolást. (K) [263, 264]

Ajánlás58

Az ápolási folyamat minden lépését dokumentálni szükséges az egészségügyi szolgáltató sajátosságaihoz, működési rendjéhez illeszkedő dokumentációs rendszerben:

A dokumentáció speciális részei lehetnek:

- **Ápolási-gondozási megfigyelő lap** (saját szerkesztés) *XI. Melléklet fejezet 1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok pontja,*
- **Megfigyelő lap** (saját szerkesztés) *XI. Melléklet fejezet 1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok pontja,*
- **pszichés állapot megfigyelési lap,**
- **gyógyszerhatás–mellékhatás észlelőlap,**
- **folyadék- és táplálási lap,**
- **anya–gyermek interakciós megfigyelő lap. (K)** [266]

Ajánlás59

Az Ajánlás57-ben megállapított keretrendszeren belül a szakápolókra és szülésznőkre, valamint integrált szülő–csecsemő konzulensre vonatkozó kompetenciahatárokat és ahhoz társuló felelősségi köröket a hatályos jogszabályi és az egészségügyi szolgáltató szakmai környezetének figyelembevételével meg kell határozni és írásban rögzíteni. (K) [262, 263, 266]

Ajánlás60

A szisztematikus betegmegfigyelésnél kiemelt figyelmet kell fordítani a biológiai és farmakológiai kezelés specifikumából adódóan a következők monitorizálására, és dokumentálására:

- **a pszichés státusz változása (például affektus, viselkedés, kommunikáció),**
- **krízishelyzetek megjelenése (például pszichotikus tünetek, ön-/csecsemőveszélyeztetés gyanúja),**
- **táplálkozás és folyadékbevitel,**
- **gyógyszerszedés és azok lehetséges mellékhatásai,**
- **szoptatás esetén a szoptatott újszülött/csecsemőnél lehetséges gyógyszerhatások, mellékhatásainak és adaptációs tünetek,**
- **adherencia. (K**) [263]

Ajánlás61

A perinatális időszak mentális megbetegedéseinek biológiai és farmakológiai kezelése során az alábbi alapvető feladatokat kell figyelembe venni.

Biológiai (nem gyógyszeres) intervenciók támogatása:

- alvás–pihenés támogatása, regeneráció elősegítése,
- könnyű fizikai aktivitás ösztönzése,
- egyszerű stresszcsökkentő/relaxációs technikák támogatása,
- anya–csecsemő kapcsolat és korai interakciók, kötődést segítő gyakorlatok támogatása,
- edukáció és pszichoedukáció, stigmacsökkentés, partner/család bevonása a lehetőségek szerint.

Farmakoterápia biztonságának támogatása:

- adherencia elősegítése,
- a tájékozott együttműködés (edukáció). **(K)**

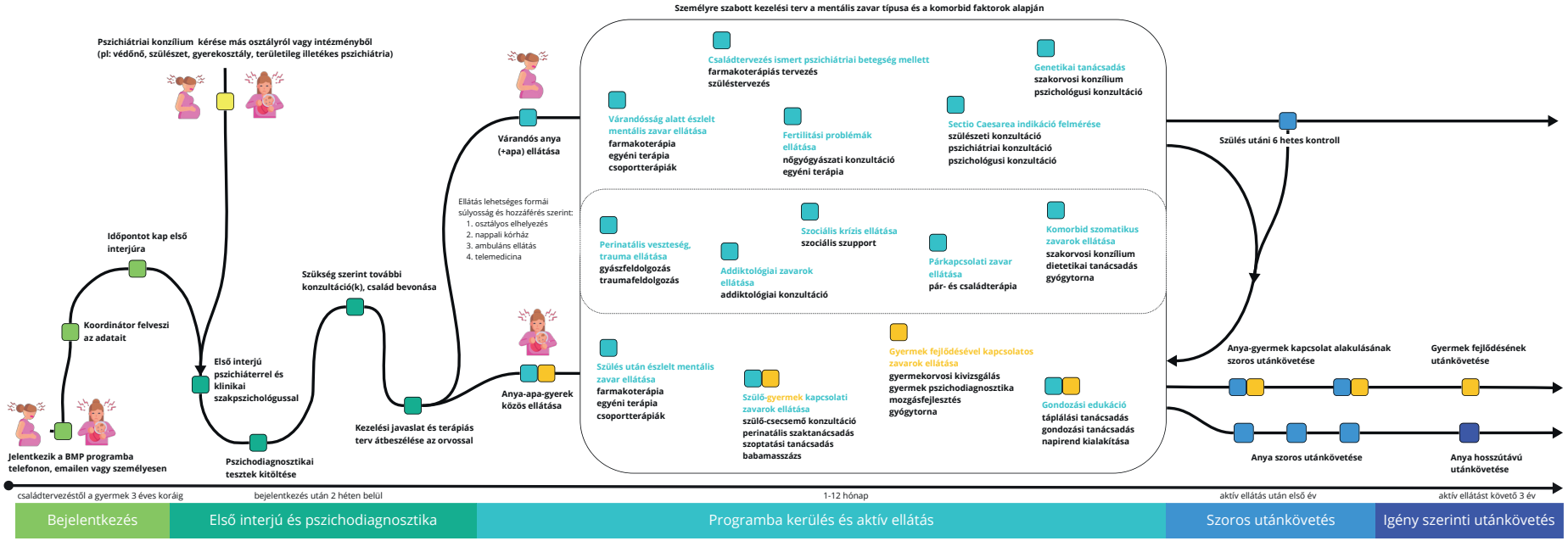
Ajánlás62

Gyermekosztályos és végzett ápolási tevékenységek során figyelemmel kell lenni arra, hogy a gyermekosztályon/anya–gyerek egységben történő ellátás célja nem a gyermek átvétele, hanem az anya kompetenciájának megerősítése, a gyermek jelzéseinek felismerése és értelmezése, valamint az anya–gyermek kapcsolat támogatása. Főbb – de nem kizárólagos – dokumentált tevékenységek lehetnek:

- **anya–gyermek interakciók megfigyelése,**
- **integrált szülő–csecsemő–kisgyermek konzultáció alkalmazása,**
- **teamtagok folyamatos tájékoztatása az anya és a gyermek állapotáról. (K)** [265]

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák)

1. ábra. PIMM ellátás betegutak és ellátási protokoll [saját szerkesztés]



VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Az ellátók kompetenciája a 12–15. számú áttekintő táblázatban került összefoglalásra.

12. táblázat. Bejelentkezés, első interjú és pszichodiagnosztika fázisa: [saját szerkesztés]

Ellátás	Feladatok	Ellátók kompetenciája
Bejelentkezések fogadása, adminisztráció, koordináció	– e-mail és telefon fogadása – kapcsolatfelvétel – időpont-előjegyzés – anamnézis lekérdezése – állapotfelmérő tesztek kiadása – dokumentálás Medworksben – BMP adminisztrációs feladatok – BMP koordinációs feladatok	Program adminisztrátor
Diagnosztikus első interjú	– exploráció – anamnézis – heteroanamnézis – kezelési terv kialakítása – terápiás javaslat	Pszichiáter
Pszichodiagnosztika	– exploráció – pszichodiagnosztikai tesztek felvétele – pszichodiagnosztikai tesztek kiértékelése – pszichodiagnosztikai vélemény	Klinikai szakpszichológus

13. táblázat. Programba kerülés és aktív ellátás fázisa: [saját szerkesztés]

Ellátás	Feladatok	Ellátók kompetenciája
Szülés előtt, körül és után észlelt mentális zavar alapellátása	– esetvezetés, farmakoterápia – csoportterápiák – egyéni terápia/szupport	Pszichiáter Klinikai szakpszichológus Klinikai szakpszichológus
Családtervezés ismert pszichiátriai betegség mellett	– farmakoterápiás tervezés – szüléstervezés	Pszichiáter Szülész szakorvos
Fertilitási problémák kezelése	– nőgyógyászati konzultáció – pszichiátriai konzultáció – egyéni terápia	Nőgyógyász szakorvos Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Genetikai tanácsadás	– szakorvosi konzílium – pszichiátriai konzultáció – pszichológusi konzultáció	Genetikus szakorvos Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Sectio Caesarea indikáció felmérése	– szülészeti konzultáció – pszichiátriai konzultáció – pszichológusi konzultáció	Szülész szakorvos Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Párkapcsolati zavar ellátása	– pár- és családterápia	Pár- és családterapeuta
Addiktológiai zavarok ellátása	– addiktológiai konzultáció	Addiktológiai konzultáns, Addiktológus
Perinatális veszteség, trauma ellátása	– gyásztanácsadás – traumafeldolgozás	Gyásztanácsadó EMDR terapeuta Klinikai szakpszichológus

Ellátás	Feladatok	Ellátók kompetenciája
Szociális krízis ellátása	– szociális szupport – esetmenedzsment, kapcsolattartás	Szociális munkás Védőnő Szociális munkás
Komorbid szomatikus zavarok ellátása	– szakorvosi konzílium – gyógytorna – dietetikai tanácsadás	Konzíliárus szakorvos Gyógytornász Dietetikus
Anya kórházi fekvőbeteg-alapellátása	– anya ápolása	Szakápoló
Anya nappali kórházi alapellátása	– szakdolgozói intervenciók	Szakápoló
Újszülött (és kísérője) kórházi fekvőbeteg-alapellátása	– gyermek elhelyezése – kísérő(k) elhelyezése – tejkonyhai ellátás – kísérő élelmezése	Csecsemőgondozó Védőnő
Újszülött gondozása és gondozási edukáció	– táplálási tanácsadás – gondozási tanácsadás – napirendi tanácsadás – tágabb család edukációja	Gyerekszakápoló Szoptatási tanácsadó Védőnő
Gyermek fejlődésével kapcsolatos zavarok ellátása	– gyermekorvosi vizsgálat – gyermek pszichodiagnosztika – gyógytorna	Gyermekorvos Gyermekpszichológus Gyógytornász Védőnő
Szülő-gyermek kapcsolati zavarok ellátása	– szülő-csecsemő konzultáció – perinatális szaktanácsadás – gyermekpszichológiai tanácsadás – szoptatási tanácsadás – babamasszázs	Szülő-csecsemő konzulens Perinatális szaktanácsadó Gyermekpszichológus Szoptatási tanácsadó Babamasszőr Védőnő Szociális munkás

14. táblázat. Utánkövetési fázis [saját szerkesztés]

Ellátás	Feladatok	Ellátók kompetenciája
Szülés utáni 6 hetes kontrollvizsgálat	– kontrollvizsgálat – pszichológiai felmérés	Szülész szakorvos Klinikai szakpszichológus
Anya szoros utánkövetése	– kontrollvizsgálat – pszichológiai szupport	Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Anya hosszú távú utánkövetése	– kontrollvizsgálat – pszichológiai szupport	Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Anya-gyermek kapcsolat alakulásának szoros utánkövetése	– szülő-csecsemő konzultáció	Szülő-csecsemő konzulens Védőnő
Gyermek fejlődésének utánkövetése	– kontrollvizsgálat	Gyermekorvos Védőnő

15. táblázat. Betegellátáshoz kapcsolódó további feladatok [saját szerkesztés]

Feladat	Ellátók kompetenciája
Szupervízió	Szupervízor Ellátásban részt vevő szakemberek
Team megbeszélés	Ellátásban részt vevő szakemberek
Esetkonferencia	Ellátásban részt vevő szakemberek, gyermek-háziorvos, védőnő, szociális munkás

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Tárgyi feltételek

Szűrőeszközök (EPDS, PHQ-9, GAD-7), valamint a hatályos jogszabályok alapján a szükséges infrastruktúra.

Szervezési feltételek

A már meglévő multidiszciplináris együttműködés megerősítése: alapellátás, védőnők, szülészet, pszichiátria, klinikai szakpszichológia, pszichoterápia, szülő-csecsemő konzultáció, neonatológia, gyermekgyógyászat, addiktológia, szociális munka területei között, amelyek elérhetővé teszik a:

– rendszeres szűrést, felismerést és utánkövetést,
– gyorsan elérhető pszichiátriai konzíliumot és döntéstámogatást.

Célszerű a telemedicina alkalmazása biztonságos platform biztosításával speciális helyzetekben vagy kiegészítőként.

Elősegítő tényezők

Folyamatosan rendelkezésre álló szakmai irányelvek, az érvényes irányelvek folyamatos frissítése, az egészségügyi szolgáltatók helyi viszonyait figyelembe vevő protokollok, amelyek

– biztosítják a korszerű ismereteket,
– alapjait képezik az interdiszciplináris betegellátás platformjának,
– a szoptatás és gyógyszeres kezelés összehangolását segítő protokollok elkészítését támogatják.

Célszerű – tekintettel az auditkritériumokban megfogalmazott módszertani auditkritériumokra –, a rendszeres adatgyűjtés, monitorozás, valamint a szupervízió.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A perinatális időszakban a kezeléssel kapcsolatos döntéshozatalt a gyógyszeres kezelés káros hatásaitól, mellékhatásaitól és a stigmatizációtól való félelem is negatívan befolyásolja, ezáltal a magas kockázati csoportba tartozó páciensek kezelésének megszakadása vagy elmaradása, és a szoptatás indokolatlan korlátozása további összetett kockázatot ró a családra és a társadalomra.

A gyógyszeres kezelés lehetőségével és kockázatával kapcsolatos tájékozottság javítása az ellátottak és ellátók körében is fontos, úgy a várandósság, mint a laktáció időszakában.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem kerültek meghatározásra.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

1. Ápolási-gondozási megfigyelő lap (saját szerkesztés)

2. Megfigyelő lap (saját szerkesztés)

2.3. Táblázatok

1. táblázat: Antidepresszívumok átlagos anyai szérumszint változása a 3. trimeszterben (a várandósság előtti, vagy posztpartum szérumszinthez képest) a különböző vizsgálati adatokból Schoresanitis és mtsai metaanalízise alapján [19]

2. táblázat: Az antidepresszívumok farmakokinetikai paraméterei, a becsült magzati hatóanyag expozíció aránya (%), a magzati köldökvér és anyai szérumszint gyógyszer-koncentráció alapján [24]

3. táblázat: Antidepresszívumok metabolizáló CYP450 enzimei [24]

4. táblázat: Magzati és anyai koncentráció hányadosok (F:M) a köldökvér és az anyai szérum koncentrációk alapján antipszichotikumok esetében [25]

5. táblázat: A PNAS jellemzői [26]

6. táblázat: Antidepresszívumok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [(1)] [184], [(2)] [185], [(3)] [186]

7. táblázat: Antipszichotikumok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődozis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével **[(1)]** [184], [(2)] [185], [(3)] [186]

8. táblázat: Fázisprofilaktikumok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével **[(1)]** [184], [(2)] [185], [(3)] [186]

9. táblázat: Benzodiazepinek laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével **[(1)]** [184], [(2)] [185], [(3)] [186]

10. táblázat: Z-szerek laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével **[(1)]**.[184], [(2)] [185], [(3)] [186]

11. táblázat: Az ADHD kezelésében alkalmazott hatóanyagok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [(1)] [184], [(2)] [185], [(3)] [186]

12. táblázat: Bejelentkezés, első interjú és pszichodiagnosztika fázisa [saját szerkesztés]

13. táblázat: Programba kerülés és aktív ellátás fázisa [saját szerkesztés]

14. táblázat: Utánkövetési fázis [saját szerkesztés]

15. táblázat: Betegellátáshoz kapcsolódó további feladatok [saját szerkesztés]

2.4. Algoritmusok

1. ábra: PIMM ellátás betegutak és ellátási protokoll [saját szerkesztés]

2.5. Egyéb dokumentum

Nem került meghatározásra

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok

Az alábbiakban az egészségügyi szakmai irányelv ajánlásaihoz tartozó auditkritériumok kerülnek meghatározásra. Ezek segítségével ellenőrizhető, hogy az irányelv alkalmazása megfelelően történik-e (külső indikátorok), valamint javaslatokat adnak a szolgáltatók számára saját tevékenységük eredményességének nyomon követésére (belső indikátorok).

Módszertani ajánlás a gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok meghatározásához:

Ajánlás17

A várandósság alatti antipszichotikum kezelés esetén az újszülött megfigyelés szükséges a perinatális adaptációs zavar kockázata miatt. (EA/E)

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (külső):

1. A vizsgált esetek hány százalékában történt dokumentált újszülött-megfigyelés perinatális adaptációs zavar kockázata miatt?

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (belső):

2. Hány várandós nő részesült antipszichotikum kezelésben a terhesség alatt?
3. Hány esetben észleltek adaptációs zavart az újszülöttnél?
4. Hány újszülött esetében vált szükségessé további orvosi beavatkozás vagy intenzív ellátás?
5. Milyen gyakran történt konzultáció gyermekgyógyásszal vagy neonatológussal az érintett újszülöttek esetében?

Ajánlás19

A valproát fogamzóképes korú nőknél indokolt esetben fogamzásgátlás mellett alkalmazható, míg a várandósság alatt a magzati teratogenitás eltérések miatt ellenjavallt. A valproát 10%-ban valproát embriopátiát okozhat (velőcsőzáródási rendellenességek 1–2%, ajak- és szájpadhasadék, faciális diszmorfia, szívrendellenességek). A valproát hatóanyagú gyógyszer alkalmazása alatt igazolt várandósságot és magzat expozíciót jelenteni kell az NNGYK és a készítményt forgalmazó cég gyógyszerbiztonsági részlege felé [141].

Alkalmazása mellett igazolt várandósság esetén a valproátot fokozatosan el kell hagyni, vagy más, alacsony kockázatú hatóanyagra váltani és nagy dózisú (4–5 mg/nap) folsav szupplementációt indítani.

Vegyük figyelembe, hogy a fogantatást megelőző 3 hónapban az apai valproát kezelés is kockázatot jelent a gyermek fejlődésneurológiai zavarainak kialakulására. (EA/E)

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (külső):

1. Hány várandósságot igazoltak a valproát alkalmazása alatt, és ezek közül hány esetet jelentettek a gyógyszerbiztonsági részleg felé?

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (belső):

2. Hány fogamzóképes korú nő részesült valproát terápiában fogamzásgátlás mellett?
3. Hány esetben történt dokumentált tájékoztatás a valproát teratogén kockázatairól a fogamzóképes korú nők számára?
4. Hány esetben történt a valproát fokozatos elhagyása vagy alacsony kockázatú alternatív terápiára való áttérés várandósság esetén?
5. Hány nő részesült nagy dózisú (4–5 mg/nap) folsav szupplementációban a valproát expozíció igazolása után?
6. Hány esetben történt az apai valproát kezelés dokumentált értékelése és konzultáció a lehetséges kockázatokról?

Ajánlás31

Figyelembe kell venni, hogy a várandósság bármely időszakában a benzodiazepinek (és BZRA/Z-szerek) alkalmazása a legkisebb hatékony terápiás dózisban, rövid ideig (kevesebb, mint 4 hétig), rövid felezési idejű hatóanyagot választva, elsősorban szorongás és alvászavar átmeneti, vagy egyéb zavarok kiegészítő kezelésére korlátozott. A benzodiazepinek növelik a megszületés után az újszülöttnél jelentkező hypotonia, légzési, etetési nehézségek előfordulását, hypothermia kockázatát, ezért a neonatológusokat tájékoztatni javasolt a kezelésről. (SzV)

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (külső):

1. A vizsgált esetek hány százalékában vették figyelembe a várandósság bármely időszakában, hogy a benzodiazepinek (és BZRA/Z-szerek) alkalmazása a legkisebb hatékony terápiás dózisban, rövid ideig (kevesebb mint 4 hétig), rövid felezési idejű hatóanyagot választva, elsősorban szorongás és alvászavar átmeneti, vagy egyéb zavarok kiegészítő kezelésére korlátozódik.

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (belső):

2. Hány várandós nő kapott benzodiazepint vagy Z-szert a terhesség alatt?
3. Mennyi volt az átlagos kezelési időtartam (4 héten belül maradt-e)?
4. Milyen indikációval írták fel a benzodiazepineket vagy Z-szereket (szorongás, alvászavar stb.)?
5. Milyen százalékban alkalmaztak rövid felezési idejű hatóanyagot?
6. Hány esetben történt dokumentált konzultáció pszichiáterrel vagy más szakemberrel a gyógyszeres kezelés szükségességéről?
7. Hány esetben volt szükség a kezelés leállítására vagy módosítására a mellékhatások vagy egyéb kockázatok miatt?

Ajánlás39

A szoptató anya gyógyszerszedése, pszichofarmakonok alkalmazása esetén az újszülöttet/csecsemőt a lehetséges gyógyszerhatások és mellékhatások szempontjából meg kell figyelni. Ez akkor is szükséges, ha a gyógyszert biztonságosnak ítélik. Az anyai gyógyszerszedésről a védőnőt, illetve a házi gyermekorvost tájékoztatni kell. Szokatlan panasz, tünet megjelenésekor soron kívüli orvosi vizsgálat válhat szükségessé. (SzV)

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (külső):

1. A vizsgált esetek hány százalékában figyelték meg az újszülöttet és csecsemőt a lehetséges gyógyszerhatások és mellékhatások szempontjából a szoptató anya gyógyszerszedése, pszichofarmakonok alkalmazása esetén?

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (belső):

2. Hány szoptató anya kapott pszichofarmakon terápiát?
3. Hány esetben történt dokumentált tájékoztatás a védőnő és/vagy a házi gyermekorvos felé az anyai gyógyszerszedésről?
4. Hány újszülöttet/csecsemőt monitoroztak gyógyszerhatások és mellékhatások szempontjából?
5. Hány esetben jelentkeztek szokatlan panaszok vagy tünetek a csecsemőnél?
6. Hány esetben vált szükségessé soron kívüli orvosi vizsgálat az anyai gyógyszerszedés kapcsán?

Ajánlás40

A szoptatás időszakában antidepresszívum kezelés anyai indikációja esetén az elsőként választandó az SSRI csoport, ezen belül a szertralin és paroxetin. Érett, egészséges, jól fejlődő gyermek szoptatása esetén az adverz hatás kockázata alacsony, a szoptatás felfüggesztése a kezelés mellett nem indokolt. (EA/E)

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (külső):

1. A vizsgált esetek hány százalékában választották első vonalbeli szerként az SSRI csoportot (különös tekintettel a szertralinra és paroxetinre)?

Alkalmazás mutatói, auditkritériumok (belső):

2. Hány szoptató anya részesült antidepresszívum kezelésben?
3. Hány esetben történt a szoptatás felfüggesztése antidepresszívum kezelés miatt?
4. Milyen mellékhatásokat figyeltek meg az újszülötteknél/csecsemőknél az anyai SSRI-kezelés mellett?
5. Hány esetben történt dokumentált konzultáció pszichiáterrel vagy gyermekorvossal a gyógyszeres kezelés beállítása előtt?

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Pszichiátria Tagozat elnöke által meghatározott a fejlesztő munkacsoport tagjai folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő publikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. Amennyiben a tudományos bizonyítékokban vagy az ellátókörnyezetben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztőcsoport kezdeményezheti az irányelv idő előtti felülvizsgálatát.

IX. IRODALOM

[1.] NICE. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. London: NICE; 2014 (updated 2020). Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg192.

[2.] Centre of Perinatal Excellence (COPE). Revised Perinatal Clinical Practice Guidelines. 2023. Available from: https://www.cope.org.au/health-professionals/review-of-new-perinatal-mental-health-guidelines/.

[3.] Eleftheriou G, Zandonella Callegher R, Butera R, De Santis M, Cavaliere AF, Vecchio S, et al. Consensus panel recommendations for the pharmacological management of pregnant women with depressive disorders. Int J Environ Res Public Health 2023;20(16):6565.

[4.] Cox EQ, Sowa NA, Meltzer-Brody SE, Gaynes BN. The perinatal depression treatment cascade: baby steps toward improving outcomes. J Clin Psychiatry 2016;77(9):1189–1200.

[5.] Bayrampour H, Kapoor A, Bunka M, Ryan D. The risk of relapse of depression during pregnancy after discontinuation of antidepressants: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2020;81(4):19r13134.

[6.] Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016;73(8):826–837.

[7.] Dagher RK, Bruckheim HE, Colpe LJ, Edwards E, White DB. Perinatal depression: challenges and opportunities. J Womens Health (Larchmt) 2021;30(2):154–159.

[8.] Stewart AL, Payne JL. Perinatal depression: a review and an update. Psychiatr Clin North Am 2023;46(3):447–461.

[9.] Stevens AWMM, Goossens PJJ, Knoppert-van der Klein EAM, Draisma S, Honig A, Kupka RW. Risk of recurrence of mood disorders during pregnancy and the impact of medication: a systematic review. J Affect Disord 2019;249:96–103.

[10.] Gilden J, Poels EMP, Lambrichts S, Vreeker A, Boks MPM, Ophoff RA, et al. Bipolar episodes after reproductive events in women with bipolar I disorder: a study of 919 pregnancies. J Affect Disord 2021;295:72–79.

[11.] 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:e7085.

[12.] Shintani AO, Rabelo-da-Ponte FD, Marchionatti LE, Watts D, Ferreira de Souza F, Machado CDS, et al. Prenatal and perinatal risk factors for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2023;144:104960.

[13.] Ranning A, Benros ME, Thorup AAE, Davidsen KA, Hjorthøj C, Nordentoft M, et al. Morbidity and mortality in the children and young adult offspring of parents with schizophrenia or affective disorders: a nationwide register-based cohort study in 2 million individuals. Schizophr Bull 2020;46(1):130–139.

[14.] Vigod SN, Ray JG, Cohen E, Wilton AS, Saunders NR, Barker LC, et al. Maternal schizophrenia and the risk of a childhood chronic condition. Schizophr Bull 2022;48(6):1252–1262.

[15.] Abel KM. Fetal antipsychotic exposure in a changing landscape: seeing the future. Br J Psychiatry 2013;202(5):321–323.

[16.] Matevosyan NR. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study. Arch Gynecol Obstet 2011;283(2):141–147.

[17.] Tang W, Zhou LJ, Zhang WQ, Jia YJ, Hu FH, Chen HL. Adverse perinatal pregnancy outcomes in women with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2023;262:156–167.

[18.] Breadon C, Kulkarni J. An update on medication management of women with schizophrenia in pregnancy. Expert Opin Pharmacother 2019;20(11):1365–1376.

[19.] Schoretsanitis G, Spigset O, Stingl JC, Deligiannidis KM, Paulzen M, Westin AA. The impact of pregnancy on the pharmacokinetics of antidepressants: a systematic critical review and meta-analysis. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2020;16(5):431–440.

[20.] Leutritz AL, van Braam L, Preis K, et al. Psychotropic medication in pregnancy and lactation and early development of exposed children. Br J Clin Pharmacol 2023;89(2):737–750.

[21.] Stika CS, Wisner KL, George AL Jr, Avram MJ, Zumpf K, Rasmussen-Torvik LJ, et al. Changes in sertraline plasma concentrations across pregnancy and postpartum. Clin Pharmacol Ther 2022;112(6):1280–1290.

[22.] Koren G, Ornoy A. Clinical implications of selective serotonin reuptake inhibitors–selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors pharmacogenetics during pregnancy and lactation. Pharmacogenomics 2018;19(14):1139–1145.

[23.] Burkey BW, Holmes AP. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. J Pediatr Pharmacol Ther 2013;18(3):247–258.

[24.] Ewing G, Tatarchuk Y, Appleby D, Schwartz N, Kim D. Placental transfer of antidepressant medications: implications for postnatal adaptation syndrome. Clin Pharmacokinet 2015;54(4):359–370.

[25.] Heinonen E, Blennow M, Blomdahl-Wetterholm M, Hovstadius M, Nasiell J, Pohanka A, et al. Sertraline concentrations in pregnant women are steady and the drug transfer to their infants is low. Eur J Clin Pharmacol 2021;77(9):1323–1331.

[26.] Kieviet N, Dolman KM, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn? Neuropsychiatr Dis Treat 2013;9:1257–1266.

[27.] Sylvester C, Menke M, Gopalan P. Selective serotonin reuptake inhibitors and fertility: considerations for couples trying to conceive. Harv Rev Psychiatry 2019;27(2):108–118.

[28.] Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction. Med J Aust 2020;212(7):329–334.

[29.] Peleg LC, Rabinovitch D, Lavie Y, Rabbie DM, Horowitz I, Fruchter E, et al. Post-SSRI sexual dysfunction (PSSD): biological plausibility, symptoms, diagnosis, and presumed risk factors. Sex Med Rev 2022;10(1):91–98.

[30.] Tarchi L, Merola GP, Baccaredda-Boy O, Arganini F, Cassioli E, Rossi E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors, post-treatment sexual dysfunction and persistent genital arousal disorder: a systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2023;32(10):1053–1067.

[31.] Ács N, Mátrai Á, Kaposi A. First data from the new, unified database of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities. J Matern Fetal Neonatal Med 2021;34(17):2887–2892.

[32.] Uguz F. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital anomalies: a systematic review of current meta-analyses. Expert Opin Drug Saf 2020;19(12):1595–1604.

[33.] Desaunay P, Eude LG, Dreyfus M, Alexandre C, Fedrizzi S, Alexandre J, et al. Benefits and risks of antidepressant drugs during pregnancy: a systematic review of meta-analyses. Paediatr Drugs 2023;25(3):247–265.

[34.] Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. BJOG 2014;121(12):1471–1481.

[35.] Wang SY, Yang L, Wang L, Gao L, Xu B, Xiong Y. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital heart defects: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Heart Assoc 2015;4(5):e001681.

[36.] Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2016;81(4):589–604.

[37.] Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. N Engl J Med 2014;370(25):2397–2407.

[38.] Gao SY, Wu QJ, Sun C, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. BMC Med 2018;16(1):205.

[39.] De Vries C, Gadzhanova S, Sykes MJ, Ward M, Roughead E. A systematic review and meta-analysis considering the risk for congenital heart defects of antidepressant classes and individual antidepressants. Drug Saf 2021;44(3):291–312.

[40.] Rommel AS, Momen NC, Molenaar NM, Agerbo E, Bergink V, Munk-Olsen T, et al. Antidepressant use during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes: a comprehensive investigation of previously identified associations. Acta Psychiatr Scand 2022;145(6):544–556.

[41.] Fabiano N, Wong S, Gupta A, et al. Safety of psychotropic medications in pregnancy: an umbrella review. Mol Psychiatry 2025;30:327–335.

[42.] Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: a systematic review. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016;118(1):32–36.

[43.] Kolding L, Ehrenstein V, Pedersen L, Sandager P, Petersen OB, Uldbjerg N, et al. Antidepressant use in pregnancy and severe cardiac malformations: Danish register-based study. BJOG 2021;128(12):1949–1957.

[44.] Huybrechts KF, Bateman BT, Pawar A, Bessette LG, Mogun H, Levin R, et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study. BMJ 2020;368:m237.

[45.] Lou ZQ, Zhou YY, Zhang X, Jiang HY. Exposure to selective noradrenaline reuptake inhibitors during the first trimester of pregnancy and risk of congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. Psychiatry Res 2022;316:114756.

[46.] Bröms G, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Bateman BT, Kristiansen EB, Einarsdóttir K, et al. Atomoxetine in early pregnancy and the prevalence of major congenital malformations: a multinational study. J Clin Psychiatry 2023;84(1):22m14430.

[47.] Ornoy A, Koren G. The effects of drugs used for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on pregnancy outcome and breastfeeding: a critical review. Curr Neuropharmacol 2021;19(11):1794–1804.

[48.] Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A, Matsui D, Johnson Y, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. Can J Psychiatry 2003;48(2):106–110.

[49.] Dao K, Shechtman S, Diav-Citrin O, George N, Richardson JL, Rollason V, et al. Reproductive safety of trazodone after maternal exposure in early pregnancy: a comparative ENTIS cohort study. J Clin Psychopharmacol 2023;43(1):12–19.

[50.] Ostenfeld A, Petersen TS, Pedersen LH, Westergaard HB, Løkkegaard ECL, Andersen JT. Mirtazapine exposure in pregnancy and fetal safety: a nationwide cohort study. Acta Psychiatr Scand 2022;145(6):557–567.

[51.] Smit M, Dolman KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation: a systematic review. Eur Neuropsychopharmacol 2016;26(1):126–135.

[52.] Ostenfeld A, Lyngholm S, Christensen SE, Petersen TS, Andersen JT, Westergaard HB, et al. Mirtazapine in pregnancy and lactation: a systematic review of adverse outcomes. Acta Psychiatr Scand 2025;151(1):6–32.

[53.] Wolgast E, Lilliecreutz C, Sydsjö G, Bladh M, Josefsson A. The impact of major depressive disorder and antidepressant medication before and during pregnancy on obstetric and neonatal outcomes: a nationwide population-based study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021;257:42–50.

[54.] Vlenterie R, van Gelder MMHJ, Anderson HR, Andersson L, Broekman BFP, Dubnov-Raz G, et al. Associations between maternal depression, antidepressant use during pregnancy, and adverse pregnancy outcomes: an individual participant data meta-analysis. Obstet Gynecol 2021;138(4):633–646.

[55.] Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, Hutcheon JA, Kramer MS, Liston RM, et al. Temporal trends in postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage in Canada from 2003 to 2010. J Obstet Gynaecol Can 2014;36(1):21–33.

[56.] Palmsten K, Chambers CD, Wells A, Bandoli G. Patterns of prenatal antidepressant exposure and risk of preeclampsia and postpartum haemorrhage. Paediatr Perinat Epidemiol 2020;34(5):597–606.

[57.] Gumusoglu SB, Schickling BM, Vignato JA, Santillan DA, Santillan MK. Selective serotonin reuptake inhibitors and preeclampsia: a quality assessment and meta-analysis. Pregnancy Hypertens 2022;30:36–43.
[58.] Skalkidou A, Sundström-Poromaa I, Wikman A, Hesselman S, Wikström AK, Elenis E. SSRI use during pregnancy and risk for postpartum haemorrhage: a national register-based cohort study in Sweden. BJOG 2020;127(11):1366–1373.
[59.] Perrotta C, Giordano F, Colombo A, Carnovale C, Castiglioni M, Di Bernardo I, et al. Postpartum bleeding in pregnant women receiving SSRIs/SNRIs: new insights from a descriptive observational study and an analysis of data from the FAERS database. Clin Ther 2019;41(9):1755–1766.
[60.] Bobo WV, Moore KM, Betcher HK, Larish AM, Stoppel CM, VandeVoort JL, et al. The association of antidepressants in late pregnancy with postpartum hemorrhage: systematic review of controlled observational studies. J Child Adolesc Psychopharmacol 2024;34(10):428–446.
[61.] Lupattelli A, Barone-Adesi F, Nordeng H. Association between antidepressant use in pregnancy and gestational diabetes mellitus: results from the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2022;31(2):247–256.
[62.] Wang XY, Ying XH, Jiang HY. Antidepressant use during pregnancy and the risk for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2023;36(1):2162817.
[63.] Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2019;220(1):57.e1–57.e13.
[64.] Munk-Olsen T, Bergink V, Rommel AS, Momen N, Liu X. Association of persistent pulmonary hypertension in infants with the timing and type of antidepressants in utero. JAMA Netw Open 2021;4(12):e2136639.
[65.] Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. Pediatr Crit Care Med 2010;11(2 Suppl):S79–S84.
[66.] Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Eady A, Tomlinson G, Dennis CL, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2013;74(4):e309–e320.
[67.] Wang J, Cosci F. Neonatal withdrawal syndrome following late in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Psychother Psychosom 2021;90(5):299–307.
[68.] Brumbaugh JE, Ball CT, Crook JE, Stoppel CJ, Carey WA, Bobo WV. Poor neonatal adaptation after antidepressant exposure during the third trimester in a geographically defined cohort. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes 2023;7(2):127–139.
[69.] Nörby U, Forsberg L, Wide K, Sjörs G, Winbladh B, Källén K. Neonatal morbidity after maternal use of antidepressant drugs during pregnancy. Pediatrics 2016;138(5):e20160181.
[70.] Kautzky A, Slamanig R, Unger A, Höflich A. Neonatal outcome and adaption after in utero exposure to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2022;145(1):6–28.
[71.] Zhou XH, Li YJ, Ou JJ, Li YM. Association between maternal antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder: an updated meta-analysis. Mol Autism 2018;9:21.
[72.] Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernandez-Diaz S, Almqvist C, et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. JAMA 2017;317(15):1553–1562.
[73.] Besag FMC, Vasey MJ. Should antidepressants be avoided in pregnancy? Drug Saf 2023;46(1):1–17.
[74.] Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. BMC Med 2018;16(1):6.
[75.] Ornoy A, Koren G. SSRIs and SNRIs (SRI) in pregnancy: effects on the course of pregnancy and the offspring: how far are we from having all the answers? Int J Mol Sci 2019;20(10):2370.
[76.] Hutchison SM, Mâsse LC, Pawluski JL, Oberlander TF. Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and other antidepressant exposure effects on anxiety and depressive behaviors in offspring: a review of findings in humans and rodent models. Reprod Toxicol 2019; 99:80–95.
[77.] Cohen LS, Rhodes SM, Claypoole LD, Góez-Mogollón L, Sosinsky AZ, Moustafa D, et al. Neurobehavioral follow-up of children exposed to selective serotonin reuptake inhibitors in utero. Ann Clin Psychiatry 2022;34(3):197–206.

[78.] Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, Horton CC, Girma E, Kaye AD, et al. Hyperprolactinemia, clinical considerations, and infertility in women on antipsychotic medications. Psychopharmacol Bull 2021;51(2):131–148.

[79.] Montejo AL, de Alarcón R, Prieto N, Acosta JM, Buch B, Montejo L. Management strategies for antipsychotic-related sexual dysfunction: a clinical approach. J Clin Med 2021;10(2):308.

[80.] 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):938–946.

[81.] Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, Kiuru-Kuhlefelt S, Saastamoinen L, Malm H. Second-generation antipsychotic use during pregnancy and risk of congenital malformations. Eur J Clin Pharmacol 2021;77(11):1737–1745.

[82.] Huybrechts KF, Straub L, Karlsson P, Pazzagli L, Furu K, Gissler M, et al. Association of in utero antipsychotic medication exposure with risk of congenital malformations in Nordic countries and the US. JAMA Psychiatry 2023;80(2):156–166.

[83.] Liu X, Kolding L, Momen N, Gasse C, Pedersen LH. Maternal antipsychotic use during pregnancy and congenital malformations. Am J Obstet Gynecol MFM 2023;5(6):100950.

[84.] Wang Z, Brauer R, Man KKC, Alfageh B, Mongkhon P, Wong ICK. Prenatal exposure to antipsychotic agents and the risk of congenital malformations in children: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2021;87(11):4101–4123.

[85.] Cohen LS, Church TR, Freeman MP, Gaccione P, Caplin PS, Kobylski LA, et al. Reproductive safety of lurasidone and quetiapine: update from the National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications. J Womens Health 2023;32(4):452–462.

[86.] Wang E, Liu Y, Wang Y, Han X, Zhou Y, Zhang L, et al. Comparative safety of antipsychotic medications and mood stabilizers during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. CNS Drugs 2025;39(1):1–22.

[87.] Park Y, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Patorno E, et al. Continuation of atypical antipsychotic medication during early pregnancy and the risk of gestational diabetes. Am J Psychiatry 2018;175(6):564–574.

[88.] Wang Z, Man KKC, Ma T, Howard LM, Wei L, Wong ICK, et al. Association between antipsychotic use in pregnancy and the risk of gestational diabetes: population-based cohort studies from the United Kingdom and Hong Kong and an updated meta-analysis. Schizophr Res 2021; 229:55–62.

[89.] Kucukgoncu S, Guloksuz S, Celik K, Bahtiyar MO, Luykx JJ, Rutten BPF, et al. Antipsychotic exposure in pregnancy and the risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2020;46(2):311–318.

[90.] Kulkarni J, Gurvich C, Gilbert H, Worsley R, Li Q, Karimi L. The use of first- and second-generation antipsychotic drugs and the potential to develop gestational diabetes mellitus among perinatal patients with psychosis. Schizophr Res 2023; 254:22–26.

[91.] Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, Lahesmaa-Korpinen AM, Saastamoinen L, Nurminen ML, et al. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications. Eur J Clin Pharmacol 2020;76(1):107–115.

[92.] Heinonen E, Forsberg L, Nörby U, Wide K, Källén K. Neonatal morbidity after fetal exposure to antipsychotics: a national register-based study. BMJ Open 2022;12(6):e061328.

[93.] Viguera AC, McElheny SA, Caplin PS, Kobylski LA, Rossa ET, Young AV, et al. Risk of poor neonatal adaptation syndrome among infants exposed to second-generation atypical antipsychotics compared to antidepressants: results from the National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications. J Clin Psychiatry 2023;84(1):22m14492.

[94.] Chan JKN, Lee KCK, Correll CU, So YK, Chan CY, Wong CSM, et al. Adverse obstetric and neonatal outcomes associated with maternal schizophrenia-spectrum disorders and prenatal antipsychotic use: a meta-analysis of 37,214,330 pregnancy deliveries and a propensity-score weighted population-based cohort study assessing confounder dependency of risk estimates. Mol Psychiatry 2025;30(3):954–967.

[95.] Poels EMP, Schrijver L, Kamperman AM, Hillegers MHJ, Hoogendijk WJG, Kushner SA, et al. Long-term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2018;27(9):1209–1230.

[96.] Straub L, Hernández-Díaz S, Bateman BT, Wisner KL, Gray KJ, Pennell PB, et al. Association of antipsychotic drug exposure in pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders: a national birth cohort study. JAMA Intern Med 2022;182(5):522–533.

[97.] Hálfdánarson Ó, Cohen JM, Karlstad Ø, Cesta CE, Bjørk MH, Håberg SE, et al. Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a Nordic cohort study. Evid Based Ment Health 2022;25(2):54–62.

[98.] Momen NC, Robakis T, Liu X, Reichenberg A, Bergink V, Munk-Olsen T. In utero exposure to antipsychotic medication and psychiatric outcomes in the offspring. Neuropsychopharmacology 2022;47(3):759–766.

[99.] Kaplan CA, Poels EMP, van den Heuvel MI, Bijma HH, Bergink V, Rommel AS, et al. Systematic review: antipsychotic medication in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2025;S0890-8567(25)00211-4. (Advance online publication.)

[100.] Reinstein SA, Cosgrove J, Malekshahi T, Deligiannidis KM. Long-acting injectable antipsychotic use during pregnancy: a brief review and concise guide for clinicians. J Clin Psychiatry 2020;81(6):20ac13597.

[101.] Nguyen T, Frayne J, Watson S, Lebedevs T, Teoh S, Galbally M. Long-acting injectable antipsychotic treatment during pregnancy: outcomes for women at a tertiary maternity hospital. Psychiatry Res 2022;313:114614.

[102.] Pejčić AV, Stefanović SM, Milosavljević MN, Janjić VS, Folić MM, Folić ND, et al. Outcomes of long-acting injectable antipsychotics use in pregnancy: a literature review. World J Psychiatry 2024;14(4):582–599.

[103.] Liu J, Teng Z, Xie H, Yuan H, Liu M, Chen J, et al. Prevalence and characteristics of polycystic ovarian syndrome in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2023;340:387–395.

[104.] Guo J, Liu Y, Kong L, Sun Y, Lu Z, Lu T, et al. Comparison of the probability of four anticonvulsant mood stabilizers to facilitate polycystic ovary syndrome in women with epilepsies or bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry 2023;14:1128011.

[105.] García-Blanco A, García-Portilla MP, Fuente-Tomás L, Batalla M, Sánchez-Autet M, Arranz B, et al. Sexual dysfunction and mood stabilizers in long-term stable patients with bipolar disorder. J Sex Med 2020;17(5):930–940.

[106.] Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: a systematic review and cumulative meta-analysis. Clin Pharmacol Ther 2015;98(4):417–441.

[107.] Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Med 2017;15(1):95.

[108.] Ornoy A, Echefu B, Becker M. Valproic acid in pregnancy revisited: neurobehavioral, biochemical and molecular changes affecting the embryo and fetus in humans and in animals: a narrative review. Int J Mol Sci 2023;25(1):390.

[109.] Sanofi. Information on post authorization safety study regarding potential risk of neurodevelopmental disorders in children whose fathers were treated with valproate. 2024. Available from: https://www.sanofi.com/assets/dotcom/pages/docs/our-company/social-impact/responsible-business-values/information-on-sodium-valproate/information-on-Post-Authorization-Safety-Study-April-15-2024.pdf

[110.] Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW. Valproate use during spermatogenesis and risk to offspring. JAMA Netw Open 2024;7(6):e2414709.

[111.] Fitzgerald I, Bayraktar I, Eiden B, Gittins R, Magni E, Humbert-Claude M, et al. Comparative efficacy and safety of alternatives to sodium valproate in the management of bipolar affective disorder in people of child-bearing age: a narrative review by the European Society of Clinical Pharmacy's mental health specialist interest group. Int J Clin Pharm 2025;10.1007/s11096-025-01919-x. (Advance online publication.)

[112.] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol 2018;17(6):530–538.

[113.] Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie MJ. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. Seizure 2019;65:6–11.

[114.] Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. Neurology 2019;93(2):e167–e180.

[115.] Kaplan YC, Demir O. Use of phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, levetiracetam, lamotrigine and valproate in pregnancy and breastfeeding: risk of major malformations, dose-dependency, monotherapy vs polytherapy, pharmacokinetics and clinical implications. Curr Neuropharmacol 2021;19(11):1805–1824. [116.] Marxer CA, Rüegg S, Rauch MS, Panchaud A, Meier CR, Spoendlin J. A review of the evidence on the risk of congenital malformations and neurodevelopmental disorders in association with antiseizure medications during pregnancy. Expert Opin Drug Saf 2021;20(12):1487–1499.

[117.] Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, Bjørk MH, Leinonen MK, Nørgaard M, et al. Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations. Ann Neurol 2023;93(3):551–562.
[118.] Pa B, G SS, Thomas G, Kp A. Dosage optimization of lamotrigine in pregnancy: a pharmacometric approach using modeling and simulation. J Clin Pharmacol 2022;62(12):1557–1565.
[119.] Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and pregnancy. I. Report from the Register of Lithium Babies. Br Med J 1973;2(5859):135–136.
[120.] Weinstein MR. Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period. In: Johnson FN, editor. Handbook of Lithium Therapy. Dordrecht: Springer; 1980. p. 289–302.
[121.] Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, et al. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. N Engl J Med 2017;376(23):2245–2254.
[122.] Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. Lancet Psychiatry 2018;5(8):644–652.
[123.] Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, Zaninotto L, Miola A, Anastasia A, et al. Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. Am J Psychiatry 2020;177(1):76–92.
[124.] Callovini T, Montanari S, Bardi F, Barbonetti S, Rossi S, Caso R, et al. Obstetric outcomes in women on lithium: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med 2024;13(16):4872.
[125.] Cohen JM, Huybrechts KF, Patorno E, Desai RJ, Mogun H, Bateman BT, et al. Anticonvulsant mood stabilizer and lithium use and risk of adverse pregnancy outcomes. J Clin Psychiatry 2019;80(4):18m12572.
[126.] Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. Int J Bipolar Disord 2018;6(1):26.
[127.] Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. Am J Psychiatry 2005;162(11):2162–2170.
[128.] Wesseloo R, Wierdsma AI, van Kamp IL, Munk-Olsen T, Hoogendijk WJG, Kushner SA, et al. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. Br J Psychiatry 2017;211(1):31–36.
[129.] Hastie R, Tong S, Hiscock R, Lindquist A, Lindström L, Wikström AK, et al. Maternal lithium use and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a Swedish population-based cohort study. BMC Med 2021;19(1):291.
[130.] Molenaar NM, Poels EMP, Robakis T, Wesseloo R, Bergink V. Management of lithium dosing around delivery: an observational study. Bipolar Disord 2021;23(1):49–54.
[131.] Haskey C, Galbally M. Mood stabilizers in pregnancy and child developmental outcomes: a systematic review. Aust N Z J Psychiatry 2017;51(11):1087–1097.
[132.] Ornoy A, Echefu B, Becker M. Valproic acid in pregnancy revisited: neurobehavioral, biochemical and molecular changes affecting the embryo and fetus in humans and in animals: a narrative review. Int J Mol Sci 2023;25(1):390.
[133.] Bromley RL, Bluett-Duncan M. Neurodevelopment following exposure to antiseizure medications in utero: a review. Curr Neuropharmacol 2021;19(11):1825–1834.
[134.] Vaccaro C, Shakeri A, Czaplinski E, Eltonsy S. New-generation antiepileptic drugs during pregnancy and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder: a scoping review. J Popul Ther Clin Pharmacol 2020;27(4):e1–e18.
[135.] Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: a systematic review. Epilepsia 2021;62(8):1765–1779.
[136.] Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. JAMA Neurol 2022;79(7):672–681.
[137.] Madley-Dowd P, Ahlqvist VH, Forbes H, Rast JE, Martin FZ, Zhong C, et al. Antiseizure medication use during pregnancy and children's neurodevelopmental outcomes. Nat Commun 2024;15(1):9640.
[138.] Honybun E, Cockle E, Malpas CB, O'Brien TJ, Vajda FJ, Perucca P, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes following in utero exposure to antiseizure medication: a systematic review. Neurology 2024;102(8):e209175.
[139.] Poels EMP, Schrijver L, White TJH, Roza SJ, Zarchev MG, Bijma H, et al. The effect of prenatal lithium exposure on the neuropsychological development of the child. Bipolar Disord 2022;24(3):310–319.

[140.] Poels EMP, Kamperman AM, Bijma HH, Honig A, van Kamp IL, Kushner SA, et al. Brain development after intrauterine exposure to lithium: a magnetic resonance imaging study in school-age children. Bipolar Disord 2023;25(3):181–190.
[141.] National Institute of Pharmacy and Nutrition (OGYÉI). Valproate – DHPC 2018. Available from: https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/dhcp/Valproat_DHPC%2020180718.pdf
[142.] Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, Hoogendijk WJG, Mulder CL, Luik AI, et al. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2020;269:18–27.
[143.] Brandt J, Bressi J, Lê ML, Neal D, Cadogan C, Witt-Doerring J, et al. Prescribing and deprescribing guidance for benzodiazepine and benzodiazepine receptor agonist use in adults with depression, anxiety, and insomnia: an international scoping review. EClinicalMedicine 2024;70:102507.
[144.] Pallanti S. The role of benzodiazepines in common conditions: a narrative review focusing on lormetazepam. Int Clin Psychopharmacol 2024;39(3):139–147.
[145.] Hosseinzadeh Zoroufchi B, Doustmohammadi H, Mokhtari T, Abdollahpour A. Benzodiazepines-related sexual dysfunctions: a critical review on pharmacology and mechanism of action. Rev Int Androl 2021;19(1):62–68.
[146.] Tinker SC, Reefhuis J, Bitsko RH, Gilboa SM, Mitchell AA, Tran EL, et al. Use of benzodiazepine medications during pregnancy and potential risk for birth defects: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. Birth Defects Res 2019;111(10):613–620.
[147.] Grigoriadis S, Graves L, Peer M, Mamisashvili L, Dennis CL, Vigod SN, et al. Benzodiazepine use during pregnancy alone or in combination with an antidepressant and congenital malformations: systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2019;80(4):18r12412.
[148.] Huitfeldt A, Sundbakk LM, Skurtveit S, Handal M, Nordeng H. Associations of maternal use of benzodiazepines or benzodiazepine-like hypnotics during pregnancy with immediate pregnancy outcomes in Norway. JAMA Netw Open 2020;3(6):e205860.
[149.] Grigoriadis S, Graves L, Peer M, Mamisashvili L, Ruthirakuhan M, Chan P, et al. Pregnancy and delivery outcomes following benzodiazepine exposure: a systematic review and meta-analysis. Can J Psychiatry 2020;65(12):821–834.
[150.] Grigoriadis S, Alibrahim A, Mansfield JK, Sullovey A, Robinson GE. Hypnotic benzodiazepine receptor agonist exposure during pregnancy and the risk of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2022;146(4):312–324.
[151.] Knobbe H, Damer EA, Edens MA, Nij Bijvank BSWA, Hemels MAC, Ter Horst PGJ. Maternal and neonatal outcomes after benzodiazepine and benzodiazepine agonist exposure during pregnancy in women with mental disorders. Br J Clin Pharmacol 2023;89(10):3005–3015.
[152.] Wu HN, Liang Y, Li LL, Jiang HY, Xu LL. The safety of benzodiazepines and related drugs during pregnancy: an updated meta-analysis of cohort studies. Arch Gynecol Obstet 2024;310(1):45–54.
[153.] Wang X, Xu J, Mo Y, Wang L. Association between gestational hypnotic benzodiazepine receptor agonist exposure and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. Arch Womens Ment Health 2024;10.1007/s00737-024-01516-3.
[154.] Wang X, Zhang T, Ekheden I, Chang Z, Hellner C, Hasselström J, et al. Prenatal exposure to benzodiazepines and Z-drugs and risk of adverse neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2022;137:104647.
[155.] Chan AYL, Gao L, Howard LM, Simonoff E, Coghill D, Ip PY, et al. Maternal benzodiazepines and Z-drugs use during pregnancy and adverse birth and neurodevelopmental outcomes in offspring: a population-based cohort study. Psychother Psychosom 2023;92(2):113–123. [156.] Andrade C, Varadharajan N, Bascarane S, Menon V. Gestational exposure to benzodiazepines or Z-hypnotics and neurodevelopmental disorders in offspring: systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2024;150(2):65–77.
[156.] Andrade C, Varadharajan N, Bascarane S, Menon V. Gestational exposure to benzodiazepines or Z-hypnotics and neurodevelopmental disorders in offspring: systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2024;150(2):65–77.
[157.] Huybrechts KF, Bröms G, Christensen LB, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, et al. Association between methylphenidate and amphetamine use in pregnancy and risk of congenital malformations: a cohort study from the International Pregnancy Safety Study Consortium. JAMA Psychiatry 2018;75(2):167–175.

[158.] Kolding L, Ehrenstein V, Pedersen L, Sandager P, Petersen OB, Uldbjerg N, et al. Associations between ADHD medication use in pregnancy and severe malformations based on prenatal and postnatal diagnoses: a Danish registry-based study. J Clin Psychiatry 2021;82(1):20m13458.
[159.] di Giacomo E, Confalonieri V, Tofani F, Clerici M. Methylphenidate and atomoxetine in pregnancy and possible adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2024;7(11):e2443648.
[160.] Scoten O, Tabi K, Paquette V, Carrion P, Ryan D, Radonjic NV, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pregnancy and the postpartum period. Am J Obstet Gynecol 2024;231(1):19–35.
[161.] Bang Madsen K, Larsson H, Skoglund C, Liu X, Munk-Olsen T, Bergink V, et al. In utero exposure to methylphenidate, amphetamines and atomoxetine and offspring neurodevelopmental disorders: a population-based cohort study and meta-analysis. Mol Psychiatry 2025; doi:10.1038/s41380-025-02968-4.
[162.] Bang Madsen K, Robakis TK, Liu X, Momen N, Larsson H, Dreier JW, et al. In utero exposure to ADHD medication and long-term offspring outcomes. Mol Psychiatry 2023;28(4):1739–1746.
[163.] Pacheco F, Guiomar R, Brunoni AR, Buhagiar R, Evagorou O, Roca-Lecumberri A, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation in decreasing depression symptoms during the peripartum period: a systematic review. J Psychiatr Res 2021;140:443–460.
[164.] Laurin A, Nard N, Dalmont M, Bulteau S, Bénard C, Bonnot O, et al. Efficacy and safety of transcranial electric stimulation during the perinatal period: a systematic literature review and three case reports. J Clin Med 2022;11(14):4048.
[165.] Rogers JP, Oldham MA, Fricchione G, Northoff G, Ellen Wilson J, Mann SC, et al. Evidence-based consensus guidelines for the management of catatonia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2023;37(4):327–369.
[166.] Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. Psychosom Med 2009;71(2):235–242.
[167.] Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Høie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. Arch Womens Ment Health 2015;18(1):1–39.
[168.] Rose S, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Electroconvulsive therapy in pregnancy: safety, best practices, and barriers to care. Obstet Gynecol Surv 2020;75(3):199–203.
[169.] Cipolla S, Catapano P, Messina M, Pezzella P, Giordano GM. Safety of electroconvulsive therapy (ECT) in pregnancy: a systematic review of case reports and case series. Arch Womens Ment Health 2024;27(2):157–178.
[170.] Arnison T, Rask O, Nordenskjöld A, Movahed Rad P. Safety of and response to electroconvulsive therapy during pregnancy: results from population-based nationwide registries. Acta Psychiatr Scand 2023;doi:10.1111/acps.13623.
[171.] Ahrens KA, Palmsten K, Lipkind HS, Pfeiffer M, Gelsinger C, Ackerman-Banks C. Mental health within 24 months after delivery among women with common pregnancy conditions. J Womens Health 2023;32(7):787–800.
[172.] Pope CJ, Mazmanian D, Bédard M, Sharma V. Breastfeeding and postpartum depression: assessing the influence of breastfeeding intention and other risk factors. J Affect Disord 2016;200:45–50.
[173.] Butler MS, Young SL, Tuthill EL. Perinatal depressive symptoms and breastfeeding behaviors: a systematic literature review and biosocial research agenda. J Affect Disord 2021;283:441–471.
[174.] Grzeskowiak LE, Saha MR, Nordeng H, Ystrom E, Amir LH. Perinatal antidepressant use and breastfeeding outcomes: findings from the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. Acta Obstet Gynecol Scand 2022;101(3):344–354.
[175.] Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet 2016;387(10017):475–490.
[176.] World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: WHO; 2003. American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012;129(3):e827–e841.
[177.] Sprague J, Wisner KL, Bogen DL. Pharmacotherapy for depression and bipolar disorder during lactation: a framework to aid decision making. Semin Perinatol 2020;44(3):151224.
[178.] Várady E, Tóth Z. A szoptató anya segítése speciális helyzetekben I. A laktáció szupressziója: Ablaktálás. II. Várandósság és szoptatás. Magyar Nőorv L 2011;74(6):10–15.

[179.] Sénat MV, Sentilhes L, Battut A, Benhamou D, Bydlowski S, Chantry A, et al. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;202:1–8.
[180.] Meltzer-Brody S, Jones I. Optimizing the treatment of mood disorders in the perinatal period. Dialogues Clin Neurosci 2015;17(2):207–218.
[181.] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Pregnancy and lactation labeling for drugs—final rule. Silver Spring, MD: FDA; 2014. Available from: https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule
[182.] Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. Lancet 2014;384(9956):1775–1788.
[183.] National Center for Biotechnology Information. StatPearls: Perinatal Depression. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/
[184.] e-Lactancia. Available from: https://www.e-lactancia.org/
[185.] Hales Meds. Available from: https://www.halesmeds.com/
[186.] Uguz F. A new safety scoring system for the use of psychotropic drugs during lactation. Am J Ther 2021;28(1):e118–e126.
[187.] Cuomo A, Maina G, Neal SM, De Montis G, Rosso G, Scheggi S, et al. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. Expert Opin Drug Saf 2018;17(7):719–725.
[188.] Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: an international review. Aust N Z J Psychiatry 2018;52(4):320–327.
[189.] National Institute of Child Health and Human Development. Sertraline. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.
[190.] National Institute of Child Health and Human Development. Paroxetine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.
[191.] Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, Franz C, Gründer G, Paulzen M. Antidepressants in breast milk: comparative analysis of excretion ratios. Arch Womens Ment Health 2019;22(3):383–390.
[192.] Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. Am J Psychiatry 2004;161(6):1066–1078.
[193.] Pogliani L, Baldelli S, Cattaneo D, Pileri P, Clementi E, Cetin I, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors' passage into human milk of lactating women. J Matern Fetal Neonatal Med 2019;32(18):3020–3025.
[194.] National Institute of Child Health and Human Development. Citalopram. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.
[195.] National Institute of Child Health and Human Development. Escitalopram. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.
[196.] Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. Acta Psychiatr Scand Suppl 2015;(445):1–28.
[197.] National Institute of Child Health and Human Development. Fluoxetine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.
[198.] National Institute of Child Health and Human Development. Fluvoxamine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.
[199.] National Institute of Child Health and Human Development. Venlafaxine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[200.] National Institute of Child Health and Human Development. Duloxetine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[201.] National Institute of Child Health and Human Development. Amitriptyline. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[202.] National Institute of Child Health and Human Development. Clomipramine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2022.
[203.] National Institute of Child Health and Human Development. Moclobemide. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[204.] National Institute of Child Health and Human Development. Mirtazapine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[205.] National Institute of Child Health and Human Development. Bupropion. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.

[206.] National Institute of Child Health and Human Development. Trazodone. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2022.
[207.] National Institute of Child Health and Human Development. Agomelatine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2023.
[208.] e-Lactancia. Agomelatine. Available from: https://e-lactancia.org/breastfeeding/agomelatine/product/ (accessed 25 February 2025).
[209.] National Institute of Child Health and Human Development. Mianserin. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[210.] e-Lactancia. Mianserin hydrochloride. Available from: https://e-lactancia.org/breastfeeding/mianserin-hydrochloride/product/ (accessed 25 February 2025).
[211.] e-Lactancia. Vortioxetine hydrobromide. Available from: https://e-lactancia.org/breastfeeding/vortioxetine-hydrobromide/product/ (accessed 27 July 2025).
[212.] National Institute of Child Health and Human Development. Vortioxetine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[213.] National Institute of Child Health and Human Development. Reboxetine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[214.] e-Lactancia. Reboxetine mesylate. Available from: https://e-lactancia.org/breastfeeding/reboxetine-mesylate/product/ (accessed 27 July 2025).
[215.] RISEUP-PPD Consortium. Evidence-based clinical practice guidelines for prevention, screening and treatment of peripartum depression. 2023. Available from: https://riseupppd18138.com/wp-content/uploads/2024/04/riseup_doc_net_english_v05a.pdf
[216.] Rosen-Carole C, Ito S. Using brexanolone for postpartum depression must account for lactation. Matern Child Health J 2021;25(7):1007–1009.
[217.] Wald J, Henningsson A, Hanze E, Hoffmann E, Li H, Colquhoun H, et al. Allopregnanolone concentrations in breast milk and plasma from healthy volunteers receiving brexanolone injection, with population pharmacokinetic modeling of potential relative infant dose. Clin Pharmacokinet 2022;61(9):1307–1319.
[218.] National Institute of Child Health and Human Development. Brexanolone. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2023.
[219.] European Medicines Agency (EMA). Zurzuvae. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zurzuvae
[220.] National Institute of Child Health and Human Development. Zuranolone. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[221.] National Institute of Child Health and Human Development. Esketamine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2023.
[222.] Parsaei M, Hasehmi SM, Seyedmirzaei H, Cattarinussi G, Sambataro F, Brambilla P, et al. Perioperative esketamine administration for prevention of postpartum depression after cesarean section: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2025;361:564–580.
[223.] e-Lactancia. Haloperidol. Available from: https://e-lactancia.org/breastfeeding/haloperidol/product/ (accessed 2 March 2025).
[224.] National Institute of Child Health and Human Development. Haloperidol. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2023.
[225.] National Institute of Child Health and Human Development. Flupenthixol. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2022.
[226.] National Institute of Child Health and Human Development. Zuclopenthixol. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2022.
[227.] Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: focus on bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2016;26(10):1562–1578.
[228.] National Institute of Child Health and Human Development. Olanzapine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.
[229.] National Institute of Child Health and Human Development. Quetiapine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[230.] National Institute of Child Health and Human Development. Risperidone. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.

[231.] McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al; 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;31(5):519–552.
[232.] National Institute of Child Health and Human Development. Clozapine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[233.] National Institute of Child Health and Human Development. Amisulpride. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2023.
[234.] National Institute of Child Health and Human Development. Ziprasidone. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[235.] National Institute of Child Health and Human Development. Aripiprazole. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[236.] e-Lactancia. Aripiprazole. Available from: https://e-lactancia.org/breastfeeding/aripiprazole/product/ (accessed 27 July 2025).
[237.] National Institute of Child Health and Human Development. Cariprazine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.
[238.] Naughton S, O'Hara K, Nelson J, Keightley P. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine can affect milk supply: advice to breastfeeding mothers. Australas Psychiatry 2023;31(2):201–204.
[239.] National Institute of Child Health and Human Development. Valproic acid. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[240.] e-Lactancia. Valproate / Valproic acid. Available from: https://e-lactancia.org/breastfeeding/valproate-valproic-acid/product/ (accessed 27 July 2025).
[241.] National Institute of Child Health and Human Development. Carbamazepine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[242.] e-Lactancia. Carbamazepine. Available from: https://e-lactancia.org/breastfeeding/carbamazepine/product/ (accessed 27 July 2025).
[243.] Yashima K, Obara T, Matsuzaki F, Suzuki C, Saeki M, Koyama M, et al. Evaluation of the safety of taking lamotrigine during the lactation period. Breastfeed Med 2021;16(5):432–438.
[244.] National Institute of Child Health and Human Development. Lamotrigine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2025.
[245.] National Institute of Child Health and Human Development. Lithium. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[246.] Imaz ML, Langohr K, Torra M, Soy D, García-Esteve L, Martin-Santos R. Neonatal feeding trajectories in mothers with bipolar disorder taking lithium: pharmacokinetic data. Front Pharmacol 2021;12:752022.
[247.] Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. Am J Psychiatry 2007;164(2):342–347.
[248.] Galbally M, Bergink V, Vigod SN, Buist A, Boyce P, Chandra P, et al. Breastfeeding and lithium: is breast always best? Lancet Psychiatry 2018;5(7):534–536.
[249.] Heinonen E, Tötterman K, Bäck K, Sarman I, Svedenkrans J, Forsberg L. Lithium use during breastfeeding was safe in healthy full-term infants under strict monitoring. Acta Paediatr 2022;111(10):1891–1898.
[250.] Gehrmann A, Fiedler K, Leutritz AL, Koreny C, Kittel-Schneider S. Lithium medication in pregnancy and breastfeeding—a case series. Medicina (Kaunas) 2021;57(6):634.
[251.] National Institute of Child Health and Human Development. Lorazepam. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[252.] National Institute of Child Health and Human Development. Alprazolam. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[253.] National Institute of Child Health and Human Development. Midazolam. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[254.] National Institute of Child Health and Human Development. Zolpidem. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2023.
[255.] National Institute of Child Health and Human Development. Methylphenidate. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.

[256.] Benassayag Kaduri N, Hazan A, De-Haan T, Kohn E, Berkovitch M, Berlin M. Amphetamine use for attention deficit hyperactive disorder during breastfeeding and children's neurodevelopmental outcomes: a pilot study. Psychiatry Res 2024;339:116047.
[257.] National Institute of Child Health and Human Development. Lisdexamfetamine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2024.
[258.] Besag FM. ADHD treatment and pregnancy. Drug Saf 2014;37(6):397–408.
[259.] National Institute of Child Health and Human Development. Atomoxetine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda, MD: NICHD; 2023.
[260.] 25/2019. (XI. 15.) EMMI rendelet a Szoptatást Támogató Nemzeti Bizottságról. Budapest: EMMI; 2019.
[261.] A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a perinatális időszak mentális megbetegedéseiről Egészségügyi Közlöny 2026. (3.): 326-413 https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek
[262.] 13/2025.(IV. 17.) BM rendelet az egészségügyi tevékenység végzéséhez kapcsolódó egészségügyi szakdolgozói kompetenciák keretrendszeréről
[263.] Potter PA, Perry AG, et al. Fundamentals of nursing. Medicina; 1996.
[264.] Papp Z, et al. Várandósgondozás kézikönyv. Medicina; 2016.
[265.] Újhelyi E, et al. A korszerű gyermekellátás és ápolás kézikönyve. Medicina; 2020.
[266.] 1997. évi CLIV. törvény (Eütv.) 216. § d) pont.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Pszichiária Tagozat kezdeményezte a jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztését. A Tagozat elnöke meghatározta az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésében résztvevőket. A fejlesztőcsoport tagjai meghatározták a feladatokat, a prioritásokat, a konzultációs időpontokat és a fejlesztés pontos menetét. Ennek megfelelően a tagok egyéni munka során, de egymással rendszeresen konzultálva alkották meg a magyar viszonyokra adaptált, nemzetközi irányelveken alapuló a témakörben a hazai egészségügyi szakmai irányelvet.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Külön szisztematikus irodalomfeldolgozás a témakörrel kapcsolatban nem készült, ez a nemzetközileg széles körben elfogadott, az egészségügyi szakmai irányelvben idézett perinatális, mentális ellátással kapcsolatos irányelvek idézésével került kiváltásra. Az egészségügyi szakmai irányelv az elérhető angol nyelvű és magyar szakirodalom feldolgozásával készült, értelemszerűen nem tartalmazza az egyéb nyelveken történt publikációkat. Az egészségügyi szakmai irányelv kapcsolódik számos más hazai szakmai irányelvhez is.

Az egészségügyi szakmai irányelv elkészítése hosszú folyamat volt, a munka során a releváns szakirodalom folyamatosan frissítésre került. A szakirodalom lezárásának ideje: 2025. 12. 02.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A 2017-es egészségügyi szakmai irányelv kialakításánál a NICE irányelvben használt bizonyítékok szintjét vette figyelembe a fejlesztőcsoport, amely a jelen frissített és új egészségügyi szakmai irányelvben is alkalmazásra került. Mint ismeretes, a perinatális kutatásban az úgynevezett randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT) elsősorban a várandóssághoz kapcsolódó kutatás etikai okai miatt nem tudjuk alkalmazni. Az e területen megjelenő új szakmai irányelvek, publikációk ugyanezzel a problémával néznek szembe, éppen ezért különböző megközelítésmódokat alkalmaznak a klinikai munka és a biztonságos betegellátás minőségi indikátoraiként.

Az ausztrál COPE irányelvben a javaslatok 4 típusát írták le: [1] Az egyik az evidencián alapuló ajánlás (EA), amely az evidenciák szisztematikus áttekintésén alapul, és amely lehet erős ajánlás (EA/E), biztonsággal lehet alkalmazni a kívánt hatás elérése céljából, és ez a hatás felülírja a nemkívánatos hatást. Erős lehet az állítás akkor is, amikor egy nemkívánatos hatás biztosan felülírja a kívánatos hatást. (2) A következő fokozat a COPE-ban az ugyancsak evidencián alapuló úgynevezett feltételes ajánlás (EA/F), amikor nagyobb valószínűséggel várható a kívánt hatás, mint a nem kívánt hatás. (3) A harmadik kategória az úgynevezett konszenzuson alapuló ajánlás (KA), amely ajánlást a minőségi evidencia hiányában, nem elégséges bizonyítékok mellett alkalmazható. Végül (4) a negyedik szempont az úgynevezett praxispont (szakértői vélemény: SzV), amelyben az ajánlás tárgya nem szisztematikus

evidenciák áttekintésén, hanem szakértői véleményen alapszik, és egy konszenzussal létrejövő folyamat végén kerül kialakításra.

Az amerikai ACOG (American College of Obstetrician and Gynecologist) ajánlásban az ajánlásoknál erős-közepes és gyenge ajánlás, valamint a jó gyakorlati szempont osztályozás szerepel. Az ajánlás mellé kiegészítésképpen jelzik az úgynevezett evidenciaszintet, amely lehet magas, közepes és alacsony evidenciaszint is.

Végül példaként hozzuk a British Association of Psychopharmacology 2017-ben elkészült úgynevezett konszenzus publikációját, amely a perinatális mentális zavarok terápiájával, benne kiemelten a farmakoterápiával foglalkozik. Ebben az anyagban a jó gyakorlat standardjait, a konszenzusos ajánlást a szakértőkből álló csoport fogalmazta meg, ahol például a farmakológiai ágensek rizikójának a nagyságát osztályozták a rendelkezésre álló kutatási adatok, szakirodalom-kutatás segítségével.

A perinatális mentális zavarok ellátásában elsődleges pszichoszociális intervencióknál a NICE osztályozását követtük, míg a gyógyszeres-terápiás részben a COPE ajánlások szerint osztályoztuk az ajánlások evidenciaszintjét.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Jelen fejlesztés során lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv ajánlásait az irányelvfejlesztők többszörösen áttekintették, összehasonlították a NICE 2020-as verziójával, valamint az ACOG és a COPE irányelvekben szereplő evidenciákkal, illetve magyar és nemzetközi (angol nyelven elérhető), 2017 után megjelent publikációkkal. Az áttekintés során az irányelvfejlesztő csoport a releváns nemzetközi szervezetek irányelveinek ajánlásait, a jó gyakorlatokat alapvetően iránymutatónak tartotta a hazai ellátási gyakorlatra. Az adaptálásra felhasznált szakmai dokumentumok ajánlásait, a nemzetközi jó gyakorlatot a fejlesztőcsoport tagjai megvitatták, beleértve a bizonyítékok szintjét és az ajánlások rangsorolását. A megvitatás után, jelen egészségügyi szakmai irányelv ajánlásainak kialakításánál az ajánlásokat egyesével értékelve, konszenzussal, számottevő véleménykülönbség nélkül, informális szavazással fogadta el a fejlesztőcsoport.

Amennyiben új evidencia nem jelent meg egy adott ajánlással kapcsolatosan, akkor azt változtatás nélkül fogadta el. Amennyiben új publikációk, kutatási eredmények az adott ajánlás módosítását igényelték, vagy új ajánlás(ok) megfogalmazását tette szükségessé, akkor ezt a fejlesztőcsoport végrehajtotta.

Új elemként került az egészségügyi szakmai irányelvbe például a telemedicina alkalmazásával kapcsolatos, szakértői konszenzussal kialakított ajánlások.

Az irányelvfejlesztés során a fejlesztőcsoport tekintetbe vette, hogy az egészségügyi szakmai irányelv teljes mértékben kompatibilis legyen a Betegségek Nemzetközi Osztályozása 11-es (BNO-11) verziójával is. Az irányelvben megtalálhatók a BNO-11-ben szereplő új diagnosztikus kategóriák és a még hatályos BNO-10 diagnosztikus csoportok is. A BNO-11 hivatalos magyar fordítása még nem állt rendelkezésre az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésének befejeztekor.

Az egészségügyi szakmai irányelvben szerepel a perinatális mentális zavarok klinikai ellátásával kapcsolatos betegút protokoll, amely megkönnyítheti a terület célzott finanszírozásának a lehetőségét is.

A fejlesztőcsoport változatlanul fontosnak tartja, az előző, 2017-es egészségügyi szakmai irányelvben már ismertetett, a terület kutatására vonatkozó irányelveit, módszerét tartalmazó, jó gyakorlatot tükröző ajánlásokat.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv megküldésre került az egészségügyi ellátási folyamatban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak véleményezésre. A Házi Gyermekorvosok Országos Egyesülete, Magyar Védőnők Egyesülete, a Magyar Pszichiátriai Társaság tanácskozási joggal vett részt az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésében.

A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került az egészségügyi szakmai irányelv, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkel kialakított konszenzusnak.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem került meghatározásra.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

1. Ápolási-gondozási megfigyelő lap (Módszertani minta, saját szerkesztés)
Baba-Mama-Papa Egységben ellátott édesanya és farmakoterápiában is részesülő édesanya és gyermeke esetén

Részleg: Szoba:

Gyermek neve: .....

Születési idő, hely: .....

TAJ-szám: .....

Anyja neve: .....

Kezelőorvos neve: .....

Dátum és idő	Interakciók (anya-gyermek kapcsolat leírása, megfigyelése)

2. Megfigyelő lap (Módszertani minta, saját szerkesztés)
Baba-Mama-Papa Egységben ellátott, farmakoterápiában részesülő édesanya és gyermeke esetén

Név: .....

Születési idő: ..... év ..... hónap .....nap

Dátum idő	Pulzus	Légzés	Szaturáció	RR	Hő-mérséklet	Vércukor	Gyógyszer	Egyéb pl. görcs stb.	Aláírás

1.3. Táblázatok

1. táblázat. Antidepresszívumok átlagos anyai szérumszint változása a 3. trimeszterben (a várandósság előtti, vagy posztpartum szérumszinthez képest) a különböző vizsgálati adatokból Schoresanitis és mtsai. metaanalízise alapján [19]

Hatóanyag	Szérumszintváltozás aránya a 3. trimeszterben	Hatóanyag	Szérumszintváltozás aránya a 3. trimeszterben
Citaloprám	0,70 (0,23–2,15)	Szertralin	1,38 (0,34–3,04)
Eszcitaloprám	1,10 (0,58–1,91)	Venlafaxin	1,00 (0,32–3,17)
Fluoxetin	0,86 (0,09–2,61)	Klomipramin	0,52 (0,23–0,76)
Fluvoxamin	0,40 (0,38–0,41)	Imipramin	0,65 (0,63–0,68)
Paroxetin	0,82 (0,26–1,38)	Nortriptilin	0,50 (0,32–0,70)

2. táblázat. Az antidepresszívumok farmakokinetikai paraméterei, a becsült magzati hatóanyag expozíció aránya (%), a magzati köldökvér és anyai szérumszint gyógyszer-koncentráció alapján [24]

Hatóanyag Felezési idő Orális biohasznosulás	Hatóanyag expozíció (átlagérték) [középérték]	Metabolit expozíció (átlagérték) [középérték]	Hatóanyag Felezési idő Orális biohasznosulás	Hatóanyag expozíció (átlagérték) [középérték]	Metabolit expozíció (átlagérték) [középérték]
Citaloprám 36 óra 80%	64–71% (54%)	51–69% (27%)	Venlafaxin 5 óra 92%	72% [41–111%]	56% [68–117%]
Eszcitaloprám 27–33 óra 80%	73% [71–91%]	70% [66–80%]	Duloxetin 10–12 óra > 70%	12%; 122% (egyéni)	n/a
Fluoxetin 1–4 nap 80%	58–73% (7–25%)	63–71% (9–34%)	Klomipramin 19–37 óra > 80%	40% (50%)	5% (60%)
Fluvoxamin 15 óra 53%	8–78% (n/a)	n/a	Nortriptilin 16–19 óra 51%	68% (40%)	140% (240%)
Paroxetin 20 óra > 80%	46% [31%]	n/a			
Szertralin 26 óra > 80%	29–73% (16–38%)	29–63% (11–19%)			

3. táblázat. Az antidepresszívumok metabolizáló CYP450 enzimei [24]

CYP1A2 Fluvoxamin Duloxetin	CYP2B6 Szertralin Bupropion	CYP2C9 Fluoxetin Szertralin Venlafaxin
CYP2C19 Citaloprám Fluoxetin Szertralin Venlafaxin Klomipramin	CYP2D6 Citaloprám Eszcitaloprám Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Szertralin Venlafaxin Duloxetin Nortriptilin	CYP3A4 Citaloprám Eszcitaloprám Paroxetin Szertralin Venlafaxin Klomipramin Nortriptilin Bupropion Trazodon

4. táblázat. Magzati és anyai koncentráció hányadosok (F:M) a köldökvér és az anyai szérum koncentrációk alapján antipszichotikumok esetében [25]

Hatóanyag	Medián [terjedelem] (1) Mértani közép [terjedelem] (2)	Esetszám	Hatóanyag	Medián [terjedelem] (1) mértani közép [terjedelem] (2)	Esetszám
Aripiprazol	0,49 [0,24–0,71] (2)	5	**Riszperidon, paliperidon**	0,40 [0,16–1,06] (2)	6
Dehidroaripiprazol	0,18	1	**Paliperidon**	0,53	1
Klozapin	0,64 [0,39–1,91] (2)	5	**Flupentixol**	0,23 [0,14–0,35] (2)	5
Norklozapin	0,29 [0,21–0,37] (2)	4	**Haloperidol**	0,70 (0,53) [0,08–1,26] (1)	12
Olanzapin	0,53 (0,66) [0,08–1,68] (1)	17			
Kvetiapin	0,19 (0,17) [0,09–0,48] (1)	27			

5. táblázat. A PNAS jellemzői [26]

	Toxicitás	Megvonás
A tünetek kezdete	Közvetlenül a megszületés után	A megszületést követő 8–48 órában
Gyógyszervérszint az újszülöttben	Magas	Alacsony
A gyógyszer felezési ideje	Hosszú	Rövid
A pszichofarmakon típusa	Antidepresszívumok Benzodiazepinek Antipszichotikumok Lítium Lamotrigin	Antidepresszívumok Benzodiazepinek Antipszichotikumok Lamotrigin
Gyakori tünetek	Agitáltság/irritábilitás/hosszan-tartó sírás Tremor Myoclonia Légzési disztressz	
	Hipertermia és izzadás Hiperreflexia Hasmenés Rigiditás	Táplálási nehézség Hányás Alvási nehézség Csökkent és fokozott izomtónus

6. táblázat. Antidepresszívumok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [1].[184], [2] [185], [3] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Agomelatin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	n.a.	n.a.	0,06–0,07% [1]	1–2
Amitriptilin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,0 közepes biztonság	4% [1] 1,08–2,8% [2]	31–46
Nortriptilin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,0 közepes biztonság	1,6% [1] 1,7–3,36% [2]	16–90
Brexanolon	kompatibilis, biztonságos	L2	n.a.	0,7–2% [1] 1–2% [2]	9
Bupropion	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	4,0 alacsony biztonság	0,14–1,4% [1] 0,11–1,99% [2]	8–24
Citaloprám	kompatibilis, biztonságos	L2	8,0 jó biztonság	3,6–18,3% [1] 3,56–5,37% [2]	35–36
Klomipramin	kompatibilis, biztonságos	L2	4,5 alacsony biztonság	1,3–3% [1] 2,8% [2]	12–37
Duloxetin	kompatibilis, biztonságos	L3	5,0 alacsony biztonság	0,3–1% [1] 0,12–1,12% [2]	8–17
Eszcitaloprám	kompatibilis, biztonságos	L2	5,5 közepes biztonság	1,7–9% [1] 5,2–7,9% [2]	27–32
Eszketamin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	n.a.	n.a.	7–12
Fluoxetin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L2	6,5 közepes biztonság	3–20,0% [1] 1,6–14,6% [2]	96–144
Fluvoxamin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,0 közepes biztonság	0,3–1,6% [1] 0,3–1,4% [2]	15,6
Imipramin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,0 közepes biztonság	2,4% [1] 0,1–4,4% [2]	8–16
Mianszerin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	n.a.	n.a.	0,5–1,4% [1]	21–61
Mirtazapin	kompatibilis, biztonságos	L3	5,5 közepes biztonság	0,6–4,4% [1] 1,6–6,3% [2]	20–40
Moklobemid	kompatibilis, biztonságos	L4	n.a.	2,5–5,3% [1] 3,4% [2]	1–2
Paroxetin	kompatibilis, biztonságos	L2	9,0 nagyon jó biztonság	2–5% [1] 1,2–2,8% [2]	15–33
Reboxetin	kompatibilis, biztonságos	n.a.	n.a.	1,4–2,5% [1]	12,5
Szertralin	kompatibilis, biztonságos	L2	9,5 nagyon jó biztonság	0,003% [1] 0,4–2,2% [2]	24–26
Trazodon	kompatibilis, biztonságos	L2	4,0 alacsony biztonság	0,1–0,96% [1] 1,06–2,8% [2]	5–13

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Venlafaxin **Dezvenlafaxin**	kompatibilis, biztonságos	L2 L3	7,0 közepes biztonság	2,7–10,1% [1] 6,85–10,89% [2] 1,5–7,8% [1] 5,9–9,3% [2]	5 11
Vortioxetin	kompatibilis, biztonságos	L3	n.a.	1,1–1,7% [1] 1,22–1,85% [2]	66
Zuranolon	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L2	n.a.	0,36% [1]	19,7–24,6

7. táblázat. Antipszichotikumok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [1] [184], [2] [185], [3] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Amiszulprid	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	2,0 nagyon alacsony biztonság	1,8–10,7% [1] 4,21%–6,41% [2]	12
Aripiprazol	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	2,5 nagyon alacsony biztonság	0,7–4,8% [1] 0,7%–6,44% [2]	75–95
Klorpromazin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	6,0 közepes biztonság	0,05–0,2% [1] 0,3% [2]	30
Klorprotixen	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	n.a.	3,5 alacsony biztonság	0,086% [1] n.a. [2]	8–12
Klozapin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	1,0 nagyon alacsony biztonság	1,0–1,5% [1] 1,33–1,4% [2]	4–12
Flupentixol	kompatibilis, biztonságos	L3	3,5 alacsony biztonság	0,6–0,7% [1] 0,7–1,75% [2]	35–61
Haloperidol	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	5,0 alacsony biztonság	1–12% [1] 0,2–12% [2]	10–38
Olanzapin	kompatibilis, biztonságos	L2	7,5 jó biztonság	0,3–4% [1] 0,28–2,24% [2]	21–54
Kvetiapin	kompatibilis, biztonságos	L2	5,5 közepes biztonság	0,1–0,43% [1] 0,02–0,1% [2]	6–7
Riszperidon	kompatibilis, biztonságos	L2	4,5 alacsony biztonság	2,8–4,3% [1] 2,8–9,1% [2]	20
Paliperidon	kompatibilis, biztonságos	L3	4,5 alacsony biztonság	1–4,7% [1] n.a. [2]	23
Trifluoperazin	kompatibilis, biztonságos	L4	1,5 nagyon alacsony biztonság	0% [1] n.a. [2]	10–24

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Ziprazidon	kompatibilis, biztonságos	L2	3,5 alacsony biztonság	< 0,3% [1] 0,07–1,2% [2]	6–7
Zuklopentixol	kompatibilis, biztonságos	L3	4,0 alacsony biztonság	0,3% [1] 0,4–1,55% [2]	20

8. táblázat. Fázisprofilaktikumok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [1] [184], [2] [185], [3] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Karbamazepin	kompatibilis, biztonságos	L2	5,5 közepes biztonság	0,8–8,3% [1] 3,8–5,9% [2]	12–54
Lamotrigin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L2	5,5 közepes biztonság	5–21% [1] 6,62–18,27% [2]	12–59
Lítium	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L4	4,0 alacsony biztonság	3,5–24,7 [1] 0,87–7,29% [2]	18–36
Oxkarbazepin	kompatibilis, biztonságos	L3	3,5 alacsony biztonság	1,7–9% [1] n.a. [2]	2–9
Valproát	kompatibilis, biztonságos	L4	6,5 közepes biztonság	1–5% [1] 0,99%–5,6% [2]	8–20

9. táblázat. Benzodiazepinek laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [1] [184], [2] [185], [3] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Alprazolám	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	5,5 közepes biztonság	3,3–9,3% [1] 8,5% [2]	12–15
Klonazepám	kompatibilis, biztonságos	L3	4,5 alacsony biztonság	1,6–,6% [1] 2,8% [2]	18–50
Diazepám	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	4,5 alacsony biztonság	4–14,7% [1] 0,88–7,14% [2]	43 (36–200)
Lorazepám	kompatibilis, biztonságos	L3	6,0 közepes biztonság	1–4,3% [1] 2,6–2,9% [2]	12
Midazolam	kompatibilis, biztonságos	L2	7,5 jó biztonság	1–2% [1] 0,63% [2]	1,5–2,5

10. táblázat. Z-szerek laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [1] [184], [2] [185], [3] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Zolpidem	kompatibilis, biztonságos	L3	0,5 nagyon alacsony biztonság	0,004–2,4% [1] 2,12–2,79% [2]	1,4–4,8
Zopiklon	kompatibilis, biztonságos	L2	6,0 közepes biztonság	0,54–1,3% [1] 1,5% [2]	4–5

11. táblázat Az ADHD kezelésében alkalmazott hatóanyagok laktációs besorolásának összefoglaló táblázata a relatív csecsemődózis (RID) és felezési idő (T½) feltüntetésével [1] [184], [2] [185], [3] [186]

Hatóanyag	E-lactancia [1]	L-kategória [2]	Uguz biztonsági profil [3]	RID (%) [1,2]	T½ (óra) [1,2]
Metilfenidát	kompatibilis, biztonságos	L2	n.a.	0,3% [1] 0,19–0,4% [2]	1,4–4,2
Liszdexamfetamin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L3	n.a.	5,7 (4–10,6)% [1] 1,8–6,3% [2]	6,8–11
Atomoxetin	valószínűleg kompatibilis, elég biztonságos	L4	n.a.	n.a. [1] 0,18–0,52% [2]	3,6–21 (5,2)

12. táblázat. Bejelentkezés, első interjú és pszichodiagnosztika fázisa: [saját szerkesztés]

Ellátás	Feladatok	Ellátók kompetenciája
Bejelentkezések fogadása, adminisztráció, koordináció	– e-mail és telefon fogadása – kapcsolatfelvétel – időpont-előjegyzés – anamnézis lekérdezése – állapotfelmérő tesztek kiadása – dokumentálás Medworksben – BMP adminisztrációs feladatok – BMP koordinációs feladatok	Program adminisztrátor
Diagnosztikus első interjú	– exploráció – anamnézis – heteroanamnézis – kezelési terv kialakítása – terápiás javaslat	Pszichiáter
Pszichodiagnosztika	– exploráció – pszichodiagnosztikai tesztek felvétele – pszichodiagnosztikai tesztek kiértékelése – pszichodiagnosztikai vélemény	Klinikai szakpszichológus

13. táblázat. Programba kerülés és aktív ellátás fázisa: [saját szerkesztés]

Ellátás	Feladatok	Ellátók kompetenciája
Szülés előtt, körül és után észlelt mentális zavar alapellátása	– esetvezetés, farmakoterápia – csoportterápiák – egyéni terápia/szupport	Pszichiáter Klinikai szakpszichológus Klinikai szakpszichológus
Családtervezés ismert pszichiátriai betegség mellett	– farmakoterápiás tervezés – szüléstervezés	Pszichiáter Szülész szakorvos
Fertilitási problémák kezelése	– nőgyógyászati konzultáció – pszichiátriai konzultáció – egyéni terápia	Nőgyógyász szakorvos Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Genetikai tanácsadás	– szakorvosi konzílium – pszichiátriai konzultáció – pszichológusi konzultáció	Genetikus szakorvos Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Sectio Caesarea indikáció felmérése	– szülészeti konzultáció – pszichiátriai konzultáció – pszichológusi konzultáció	Szülész szakorvos Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Párkapcsolati zavar ellátása	– pár- és családterápia	Pár- és családterapeuta
Addiktológiai zavarok ellátása	– addiktológiai konzultáció	Addiktológiai konzultáns, Addiktológus
Perinatális veszteség, trauma ellátása	– gyásztanácsadás – traumafeldolgozás	Gyásztanácsadó EMDR terapeuta Klinikai szakpszichológus
Szociális krízis ellátása	– szociális szupport – esetmenedzsment, kapcsolattartás	Szociális munkás Védőnő Szociális munkás
Komorbid szomatikus zavarok ellátása	– szakorvosi konzílium – gyógytorna – dietetikai tanácsadás	Konzíliárus szakorvos Gyógytornász Dietetikus
Anya kórházi fekvőbeteg-alapellátása	– anya ápolása	Szakápoló
Anya nappali kórházi alapellátása	– szakdolgozói intervenciók	Szakápoló
Újszülött (és kísérője) kórházi fekvőbeteg-alapellátása	– gyermek elhelyezése – kísérő(k) elhelyezése – tejkonyhai ellátás – kísérő élelmezése	Csecsemőgondozó Védőnő
Újszülött gondozása és gondozási edukáció	– táplálási tanácsadás – gondozási tanácsadás – napirendi tanácsadás – tágabb család edukációja	Gyerekszakápoló Szoptatási tanácsadó Védőnő
Gyermek fejlődésével kapcsolatos zavarok ellátása	– gyermekorvosi vizsgálat – gyermek pszichodiagnosztika – gyógytorna	Gyermekorvos Gyermekpszichológus Gyógytornász Védőnő
Szülő-gyermek kapcsolati zavarok ellátása	– szülő-csecsemő konzultáció – perinatális szaktanácsadás – gyermekpszichológiai tanácsadás – szoptatási tanácsadás – babamasszázs	Szülő-csecsemő konzulens Perinatális szaktanácsadó Gyermekpszichológus Szoptatási tanácsadó Babamasszőr Védőnő Szociális munkás

14. táblázat. Utánkövetési fázis [saját szerkesztés]

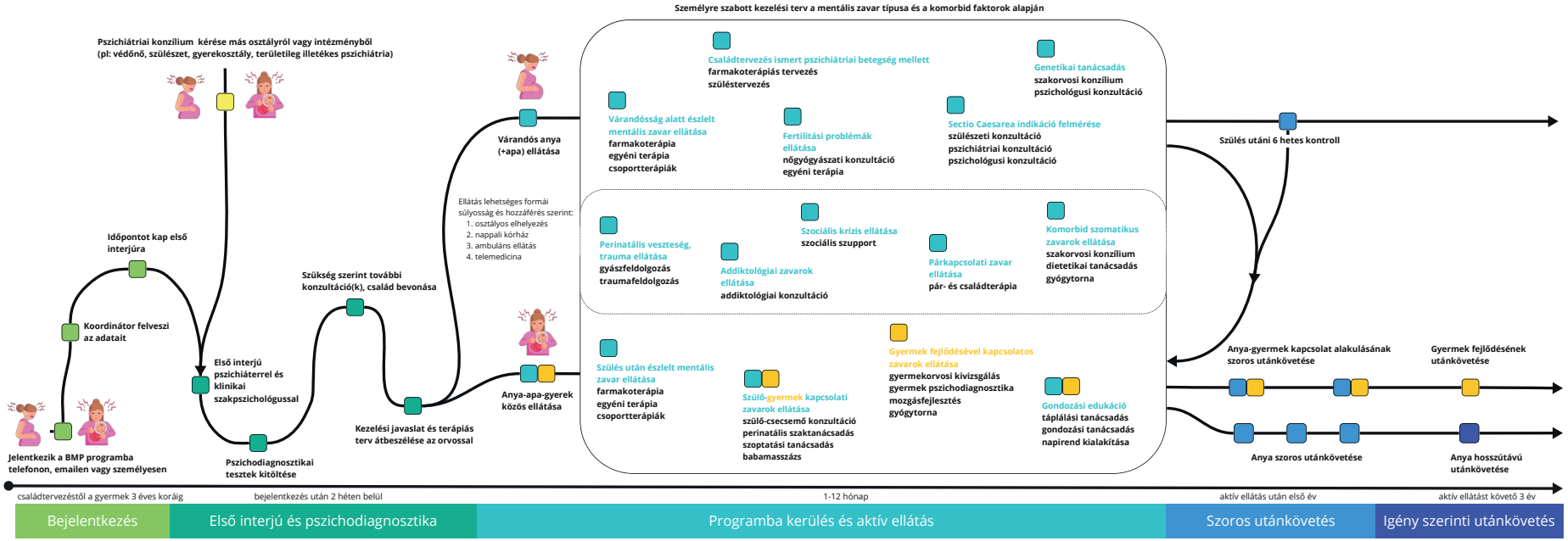
Ellátás	Feladatok	Ellátók kompetenciája
Szülés utáni 6 hetes kontrollvizsgálat	– kontrollvizsgálat – pszichológiai felmérés	Szülész szakorvos Klinikai szakpszichológus
Anya szoros utánkövetése	– kontrollvizsgálat – pszichológiai szupport	Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Anya hosszú távú utánkövetése	– kontrollvizsgálat – pszichológiai szupport	Pszichiáter Klinikai szakpszichológus
Anya-gyermek kapcsolat alakulásának szoros utánkövetése	– szülő-csecsemő konzultáció	Szülő-csecsemő konzulens Védőnő
Gyermek fejlődésének utánkövetése	– kontrollvizsgálat	Gyermekorvos Védőnő

15. táblázat. Betegellátáshoz kapcsolódó további feladatok [saját szerkesztés]

Feladat	Ellátók kompetenciája
Szupervízió	Szupervízor Ellátásban részt vevő szakemberek
Team megbeszélés	Ellátásban részt vevő szakemberek
Esetkonferencia	Ellátásban részt vevő szakemberek, gyermek-háziorvos, védőnő, szociális munkás

1.4. Algoritmusok

1. ábra. PIMM ellátás betegutak és ellátási protokoll [saját szerkesztés]



1.5. Egyéb dokumentumok

Nem került meghatározásra.