

Antidepressiva v léčbě depresivní poruchy v těhotenství: Léčit, nebo neléčit?

Lenka Sušilová

BENU Lékárna, Brno

Antidepressiva, stejně jako neléčená depresivní porucha v těhotenství, představují rizikové faktory pro průběh těhotenství, vývoj plodu a poporodní adaptaci novorozence. Tento přehled shrnuje aktuálně publikované údaje o vlivu neléčené depresivní poruchy a rizicích spojených s léčbou antidepressiv na průběh těhotenství, vývoj plodu a časnou poporodní adaptaci. Dostupné studie nenaznačují, že by většina antidepressiv měla teratogenní potenciál nebo klinicky významně zvyšovala riziko těhotenských komplikací či narušení vývoje plodu. Po expozici antidepressivům však může dojít ke zvýšení rizika poruchy poporodní adaptace novorozence, která komplikuje časnou adaptaci dítěte. Těžká neléčená depresivní porucha však představuje pro plod závažnější riziko než samotná léčba antidepressiv během těhotenství.

Klíčová slova: léčba antidepressiv, deprese v těhotenství, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, in utero expozice antidepressiv, vrozené vývojové vady.

Antidepressants in the treatment of depressive disorder during pregnancy: to treat or not to treat?

Antidepressants, as well as untreated depressive disorder during pregnancy, represent risk factors for the course of pregnancy, fetal development, and neonatal adaptation after birth. This review summarizes currently published data on the impact of untreated depressive disorder and the risks associated with antidepressant treatment on the course of pregnancy, fetal development, and early neonatal adaptation. Available studies do not indicate that most antidepressants have teratogenic potential or clinically significantly increase the risk of pregnancy complications or impaired fetal development. However, exposure to antidepressants may increase the risk of neonatal adaptation disorders, which complicate the early adaptation of the child. Severe untreated depressive disorder, however, poses a greater risk to the fetus than antidepressant treatment during pregnancy.

Key words: antidepressants treatment, depression in pregnancy, selective serotonin reuptake inhibitor, in utero exposure to antidepressants, congenital malformations.

Úvod

Deprese během těhotenství představuje závažný klinický problém, který může ovlivnit jak zdraví matky, tak vývoj plodu. Deprese může mít podobu přechodného poklesu nálady, nebo závažnější klinické poruchy definované v DSM-5 (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, 5. vydání) a ICD-11 (Mezinárodní klasifikace nemocí, 11. revize) jako depresivní porucha vyžadující léčbu.

Termín prenatální depresivní porucha označuje období během těhotenství, tedy čas před narozením dítěte. Termín peripartální (někdy perinatální) depresivní porucha zahrnuje širší časový rámec, který pokrývá těhotenství, porod a několik týdnů po něm. Tento termín lépe odpovídá klinické praxi, protože depresivní epizody mohou začít nejen během těhotenství, ale i v časném poporodním období.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):103-110

<https://doi.org/10.36290/far.2025.038>

Článek přijat redakcí: 8. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 26. 6. 2025

PharmDr. Lenka Sušilová, Ph.D.

Lenka.susilova@seznam.cz

Článek se zabývá zejména léčbou depresivní poruchy během těhotenství, příležitostně zmiňuje i depresivní poruchu v postpartum období.

Diagnostika

Peripartální depresivní porucha je v diagnostických manuálech DSM-5 a ICD-11 klasifikována jako epizoda depresivní poruchy spojená s těhotenstvím, nebo obdobím po porodu. DSM-5 používá specifikátor „s peripartálním začátkem“, který zahrnuje období od těhotenství až do 4 týdnů po porodu. DSM-5 neuvádí peripartální depresi jako samostatnou diagnózu, ale jako specifikátor u velké depresivní epizody (1). ICD-11 umožňuje přesnější postkoordinaci s označením „perinatální období“ (kdykoli během těhotenství a delší období po porodu), což lépe odpovídá klinické praxi a poskytuje širší časové vymezení (2). Moderní přístup zdůrazňuje význam aktivního screeningu a individuálního posouzení rizik v celém peripartálním období pomocí validovaných screeningových nástrojů, například PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) - standardizovaného dotazníku používaného k hodnocení závažnosti depresivních symptomů. Správná diagnostika je zásadní pro volbu účinné terapie a prevenci dlouhodobých negativních dopadů na dítě i rodinu (3, 4).

Epidemiologie prenatální depresivní poruchy

Celosvětová prevalence depresivní poruchy v těhotenství dosahuje přibližně 20,7% a je častější v zemích s nízkými a nižšími středními příjmy (30,3%, resp. 30,8%) než v zemích s vyššími středními a vysokými příjmy (24,2%, resp. 18,1%). Riziko rozvoje depresivních symptomů během těhotenství zvyšují faktory, jako jsou nezaměstnanost, nízké vzdělání, neplánované těhotenství, pozitivní psychiatrická anamnéza, nepříznivé sociální prostředí, nedostatečná sociální podpora a kouření. Prevalence depresivní poruchy v jednotlivých trimestrech se pohybuje přibližně na úrovni 21,2% v prvním, 15,8% ve druhém a 18,9% ve třetím trimestru (5). Některé studie (6, 7, 8) dále ukázaly, že prenatální depresivní symptomy nejsou během těhotenství konstantní a že různé trajektorie těchto symptomů souvisejí s různou mírou rizika předčasného porodu (PTB) (9).

Léčebné přístupy v těhotenství

V léčbě depresivní poruchy se uplatňují nefarmakologické i farmakologické přístupy. Mezi nefarmakologické metody patří psychoterapie, kognitivně-behaviorální terapie, elektrokonvulzivní léčba, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, relaxační techniky, úprava životosprávy, léčba jasným světlem. Tyto metody jsou vhodné zejména pro ženy s dosud neléčenou depresí, nebo s lehkou až středně těžkou depresí. Zatímco nefarmakologické metody jsou preferovány u lehčích forem depresivní poruchy, farmakologická léčba antidepresiv je indikována u těžkých depresivních poruch, při opakovaných relapsech onemocnění či při suicidálních tendencích.

Farmakoterapie depresivní poruchy v těhotenství vyžaduje pečlivé zvážení rizik a přínosů pro matku i plod plynoucích z medikace, oproti rizikům neléčené deprese. Rozhodnutí o léčbě by mělo být individualizované a vycházet z komplexního posouzení zdravotního stavu, anamnézy, závažnosti depresivní poruchy, preferencí pacientky a pečlivého zvážení bezpečnostního profilu jednotlivých léčiv. Pro akutní i udržovací terapii se používají antidepresiva. Jedná se o psychofarmaka ovlivňující centrální nervový systém, která procházejí placentární bariérou a mohou ovlivnit vývoj plodu (10, 11). Preferují se léčiva s příznivým bezpečnostním profilem: nízkou kategorií rizika, vysokou vazbou na plazmatické proteiny, krátkým poločasem eliminace, nízkým počtem aktivních metabolitů, minimem nežádoucích účinků a podávaná v monoterapii. Při výběru léčiva se zohledňuje trimestr těhotenství, potenciální rizika pro plod, účinnost léku a předchozí odpověď pacientky. Léky s nejdelšími klinickými zkušenostmi a relativně příznivým bezpečnostním profilem, například některá SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), jsou obvykle volbou první linie. Při výběru medikace je důležité se vyhnout léčivům s prokázaným teratogenním potenciálem (například paroxetin v 1. trimestru) (12). Během léčby je třeba monitorovat matku i plod, zejména při expozici v 3. trimestru. Supraterapeutické

dávky SSRI lze zvážit u rezistentních případů, vždy s pečlivým dohledem. V rámci farmakoterapie depresivní poruchy může být ve specifických případech indikováno také použití antipsychotik, anxiolytik, hypnotik (13, 14, 15).

Augmentace antipsychotiky je vyhrazena pro rezistentní nebo psychotické deprese, a to až po selhání monoterapie a individuálním posouzením (15, 16, 17).

Jako adjuvantní medikaci při úzkostných příznacích či nespavosti lze podávat benzodiazepiny s krátkým poločasem eliminace. Ty by měly být v těhotenství užívány pouze krátkodobě a v nejnižší účinné dávce, jejich podávání v prvním trimestru je spojováno s rizikem rozštěpových vad (14). Dlouhodobé užívání ve druhém a třetím trimestru zvyšuje riziko neonatálního abstinčního syndromu (sedace, hypotonie, respirační deprese). Proto je vhodné je postupně vysadit před porodem (14, 18, 19).

Hypnotika (zopiclon, zolpidem) nesou podobná rizika, a proto by měla být omezena na krátkodobé a nezbytné případy, s preferencí zopiclonu v těhotenství a zolpidemu během laktace (14, 15).

Užívání stabilizátorů nálady je spojeno s významným rizikem pro plod i matku. Nejvyšší riziko je spojeno s valproátem a karbamazepinem (20). Lithium je účinné v prevenci relapsu bipolární poruchy během těhotenství a po porodu. Je možné ho použít při pečlivém monitorování a zvážení rizik. Užívání lithia v prvním trimestru je spojeno se zvýšeným rizikem vrozených vad, zejména srdečních. Pokud je léčba lithiem nezbytná, doporučuje se udržovat co nejnižší terapeutickou hladinu a provádět detailní ultrazvukové vyšetření srdce plodu. V třetím trimestru může lithium vést k neonatální toxicitě (hypotonie, letargie, poruchy sání, strumy), proto je nutné monitorovat hladiny lithia u matky i novorozence i po porodu. Důležité je vždy individuálně zvážit přínosy a rizika a volit nejnižší účinnou dávku v monoterapii (15, 20, 21).

Novější léky jako ketamin, esketamin, brexanolon a zuranolon se nedoporučují z důvodu nedostatku bezpečnostních dat nebo jsou schváleny pouze pro léčbu poporodní deprese (22). Brexanolon a zuranolon v ČR nejsou registrovány. Jedná se ale o záj-

mavé látky vzhledem k indikacím u postpartum deprese v USA (23).

Kategorizace bezpečnosti rizika léčiv v těhotenství

Americká Food and Drug Administration (FDA) používala od 70. let 20. století písmenovou kategorizaci bezpečnosti léčiv v těhotenství, která pomáhala lékařům při předepisování. Systém zahrnoval pět kategorií: A – kontrolované studie u těhotných nepotvrdily riziko; B – studie na zvířatech bez rizika, u lidí chybí data; C – riziko u zvířat, nedostatek dat u lidí; D – prokázané riziko pro plod, ale lék může být v naléhavých případech použit; X – riziko převažuje nad přínosem, kontraindikace v těhotenství. Většina antidepresiv používaných v těhotenství byla podle této starší klasifikace zařazena do kategorie C (střední riziko), zatímco paroxetin spadl do kategorie D kvůli zvýšenému riziku vrozených srdečních vad. V roce 2015 FDA nahradila písmenové kategorie novým systémem Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR), který poskytuje podrobné textové informace o rizicích a účincích léčiv během těhotenství, porodu a kojení, včetně doporučení pro klinickou praxi. Tento přístup umožňuje lékařům lépe zvážit přínosy a rizika léčby těhotných a kojících žen, i když je méně přehledný pro rychlou orientaci.

Evropská léková agentura (EMA) klade důraz na individuální posouzení rizik s ohledem na teratogenitu, fetotoxicitu, farmakokinetiku a riziko neonatálního abstinenčního syndromu, například u SSRI ve třetím trimestru. Při farmakoterapii v těhotenství je vždy zásadní pečlivě zvážit bezpečnost léčiv a poměr přínosů a rizik pro matku i plod.

Vliv neléčené depresivní poruchy

Perinatální depresivní porucha (období od dokončeného 22. týdne těhotenství až do 7. dne po porodu) je spojena s vysokým rizikem morbidit a mortality dítěte a může mít dlouhodobé negativní dopady na jeho vývoj. Depresivní porucha v těhotenství je zároveň prediktorem vzniku poporodní deprese. Neléčená depresivní porucha během těhotenství zvyšuje riziko PTB, narušení vývoje plodu, nízké porodní hmotnosti (LBW),

poporodní deprese (24, 25, 26) a celkově vyšší pravděpodobnosti závažnější depresivní poruchy oproti ženám bez depresivní poruchy. Se zvyšující se závažností depresivní epizody roste i riziko PTB. Zvýšené riziko PTB je rovněž spojováno s trajektorií vývoje depresivních symptomů během těhotenství (27). Některé studie uvádějí významnou souvislost mezi prenatální depresí a PTB (24, 28–31), jiné však poskytují omezené důkazy (32) nebo žádnou souvislost neprokázaly (33).

U žen s neléčenou depresivní poruchou bylo zaznamenáno také vyšší riziko spontánního potratu a porodních komplikací ve srovnání s ženami bez depresivní poruchy (26, 34, 35). Studie dále prokázaly riziko nižšího gestačního věku oproti kalendářnímu věku (průměrný rozdíl = -0,13 týdne; 95% CI, -0,22 až -0,04), zvýšenou pravděpodobnost růstové restrikce plodu (OR = 1,48; 95% CI, 1,26 až 1,74), menší obvod hlavy novorozence (průměrný rozdíl = -0,25 cm; 95% CI, -0,45 až -0,06), nižší porodní hmotnost ($p < 0,03$) (36).

Předčasně narozené děti jsou více ohroženy neurovývojovými a kardiometabolickými poruchami a mají vyšší riziko předčasné úmrtnosti. Neléčená peripartální depresivní porucha může ovlivnit vývoj plodu a novorozence i jinými způsoby – například hyperaktivitou, zvýšenou hladinou kortizolu a noradrenalinu, sníženou hladinou dopaminu, nepravidelnou srdeční frekvencí plodu, změnami EEG vzorci, sníženým vagálním tonem. Dále může vést ke zvýšenému stresu či depresivnímu chování novorozence a zvýšenému riziku úmrtí nebo potřeby intenzivní péče (37).

Stres a zánětlivé procesy spojené s depresivní poruchou mohou rovněž negativně ovlivnit vývoj mozku plodu. Některé studie naznačují, že neléčená depresivní porucha může mít na dítě horší dopad než farmakoterapie (37). Prenatální depresivní porucha (vznikající během těhotenství) byla rovněž spojena s poruchami budoucího emočního a behaviorálního vývoje dítěte a s narušením interakce matka – kojenec (38). Existují také důkazy o asociaci mezi symptomy mateřské prenatální depresivní poruchy a vyšší pravděpodobností kriminálního chování u potomků v dospívání (37, 39).

Je tedy nutné pečlivě zvážit rizika spojená s neléčenou perinatální depresí v porovnání s riziky farmakologické léčby.

Vliv antidepresivní terapie

Farmakoterapie depresivní poruchy během těhotenství vyžaduje individuální přístup a pečlivé zvážení možných rizik a přínosů pro matku, plod i novorozence. Expozice antidepresivům nebo anxiolytikům v těhotenství může být spojena s určitými riziky pro vyvíjející se plod, přičemž nežádoucí účinky mohou být důsledkem jak samotné depresivní poruchy, tak užívané medikace. Pro optimální léčbu perinatální depresivní poruchy je klíčové pravidelné sledování symptomů a případná úprava medikace s cílem udržet remisi (35).

Nejčastěji používanými antidepresivy během těhotenství jsou SSRI, která jsou zároveň nejčastěji zkoumána. Většina studií nezjistila zvýšené riziko závažných malformací při užívání SSRI v prvním trimestru, ačkoli některé studie naznačují mírné zvýšení rizika kardiovaskulárních malformací, především defektů komorového a síňového septa (40, 41). FDA doporučuje zvýšenou opatrnost při užívání některých SSRI, zejména paroxetinu (kategorie D), kvůli jeho potenciálnímu riziku vrozených vad (12, 42).

Užívání antidepresiv v těhotenství bylo spojeno se zvýšeným rizikem spontánního potratu, PTB, LBW, perzistentní plicní hypertenze novorozence (PPHN), poruch časné poporodní adaptace, vyššího výskytu respirační tísně a častější nutností překlada novorozence na jednotku intenzivní péče (JIP) (43–47).

Další studie zjistila, že prenatální expozice SSRI a mateřská depresivní symptomatika byly spojeny se změnami methylace DNA (CYP2E1) u novorozenců, přičemž tato změna byla dále asociována s porodní hmotností. To naznačuje možný epigenetický mechanismus vlivu prenatální expozice na vývoj dítěte (48).

Některé studie zmiňují možnou souvislost mezi prenatální expozicí antidepresivům a dlouhodobými neurobehaviorálními poruchami, jako je opožděný motorický vývoj, sociální obtíže, internalizační poruchy nebo autismus, pravděpodobně v souvislosti s narušením neurotransmiterových systémů. Studie na zvířatech ukazují, že prenatální expozice SSRI může ovlivnit synaptickou plasticitu a sociální chování. Spojitost mezi prenatální expozicí a poruchami autistického spektra je

však nejednoznačná a některé studie naznačují, že zvýšené riziko může souviset spíše s genetickými a environmentálními faktory než s medikací samotnou. Celkově existuje málo průkazných důkazů o škodlivém vlivu antidepresiv na porodní hmotnost nebo neurovývojové výsledky (47). Výsledky studií jsou často nekonzistentní a mnohé studie nedostatečně kontrolují další ovlivňující faktory, jako jsou adherence k léčbě, zdravotní stav matky, rizikové chování (např. kouření, konzumace alkoholu) nebo sociální prostředí. Často také není dostatečně odlišeno, zda byly pozorované výsledky způsobeny antidepresivy samotnými nebo základním onemocněním (49). Ačkoli s užíváním SSRI mohou být spojena určitá rizika, jejich absolutní výskyt je nízký a v mnoha případech mohou být rizika neléčené depresivní poruchy vyšší než rizika spojená s léčbou (50).

Porucha poporodní adaptace novorozence

Studie Malm et al. (2015) zkoumala vliv užívání SSRI během těhotenství na časnou poporodní adaptaci novorozence ve srovnání s dětmi matek, které měly duševní poruchu, ale nebyly léčeny. Výsledky ukázaly, že užívání SSRI bylo spojeno s častějším výskytem nízkého Apgar skóre (< 7 v 5. minutě) (SSRI vs. duševní onemocnění: poměr šancí bez úprav (OR) 1,68; 95% interval spolehlivosti (CI) 1,34–2,12; SSRI vs. kontrola: OR 1,72; 95% CI 1,46–2,02), vyšší incidencí respirační tísně po narození (SSRI vs. duševní onemocnění: OR 1,4; 95% CI 1,2–1,62; SSRI vs. kontrola: OR 1,6; 95% CI 1,43–1,79) a zvýšenou pravděpodobností přijetí novorozence na JIP (SSRI vs. duševní onemocnění: OR 1,24; 95% CI 1,14–1,35; SSRI vs. kontrola: OR 1,38; 95% CI 1,29–1,48) (45).

Další populační kohortová studie potvrdila, že užívání SSRI, SNRI nebo kombinace antidepresiv zvyšuje riziko předčasného porodu. Expozice SSRI i TCA (tricyklická antidepresiva) byla spojena s mírně vyšším rizikem spontánního potratu (SSRI: RR 1,5; 95% CI 1,3–1,6; TCA: RR 1,3; 95% CI 1,1–1,5) a perinatálního úmrtí (SSRI: RR 1,6; 95% CI 1,1–2,4; TCA: RR 1,36; 95% CI 0,9–2,9) ve srovnání s neléčenými těhotnými ženami (51).

Retrospektivní kohortová studie ukázala, že relativní riziko závažné novorozenecké mor-

bidity a mortality bylo o 25 % vyšší (relativní riziko, RR 1,25; 95% CI 1,17–1,33) u žen s depresivní poruchou oproti ženám bez ní. Riziko závažné morbidoty a mortality bylo dokonce o 51 % vyšší (RR 1,51; 95% CI 1,36–1,66) u žen užívajících antidepresiva ve srovnání s neléčenými ženami s depresivní poruchou. Podobný trend byl zaznamenán i u předčasného porodu a přijetí novorozence na novorozeneckou JIP. Depresivní porucha i užívání antidepresiv byly nezávisle spojeny s rizikem nepříznivých perinatálních výsledků, přičemž riziko spojené s léčbou bylo vyšší. Tento fakt může odrážet jak biologické účinky léčiv, tak závažnější klinický stav léčených žen, případně kombinaci obojího (52).

V retrospektivní kohortové studii zahrnující 3 694 žen ve třetím trimestru byla expozice antidepresivům (citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, sertralin, venlafaxin) spojena s vyšším výskytem poruch poporodní adaptace novorozence a přijetím na JIP. Nejvýraznější asociace byly zaznamenány u duloxetinu (porucha poporodní adaptace novorozence: 15,1 %; OR 2,47; 95% CI 1,40–4,34) a escitalopramu (OR 1,64; 95% CI 1,21–2,22). Naopak bupropion a sertralin byly spojeny s nižším rizikem. Novorozenci vystavení venlafaxinu měli nejvyšší výskyt tranzitorní tachypnoe (18,2 %) (53).

Další retrospektivní kohortová studie analyzovala data 2 741 těhotných žen užívajících jedno z pěti antidepresiv (bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetin, sertralin) před těhotenstvím nebo během něj. Ukázalo se, že nepřítomnost expozice ve třetím trimestru vedla k nižší pravděpodobnosti přijetí na JIP u žen užívajících bupropion (aOR 0,43; 95% CI 0,21–0,90) nebo escitalopram (aOR 0,49; 95% CI 0,28–0,85). Ženy, které přestaly užívat escitalopram ve třetím trimestru, měly také nižší riziko poruchy poporodní adaptace novorozence (aOR 0,19; 95% CI 0,07–0,48) (54).

Jiná observační kohortová studie (n = 2 859) porovnávala rizika podle období expozice. Došla k závěru, že užívání antidepresiv u žen s nedávnou anamnézou depresivní poruchy nevedlo ke zvýšenému riziku předčasného porodu nebo růstové restrikce plodu, ale ani k žádnému významnému zlepšení výsledků (44).

Systematický přehled 188 studií porovnával děti exponované *in utero* antidepresivům a děti matek s neléčenou depresivní poruchou. Expozice antidepresivům byla spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu a nižšího gestačního věku, nikoli však s nízkou porodní hmotností nebo růstovou restrikcí. Nebylo možné spolehlivě určit souvislost mezi antidepresivy a vrozenými malformacemi či vývojovými poruchami. Navíc skupina žen s neléčenou depresí mohla mít méně závažné symptomy, což mohlo ovlivnit srovnání (55).

Grigoriadis et al. (2013) uvedli, že užívání antidepresiv během těhotenství může být spojeno s nižším, statisticky nevýznamným rizikem předčasného porodu (OR 1,37; 95% CI 1,04–1,81) než neléčená depresivní porucha.

Perzistentní plicní hypertenze novorozence

PPHN je závažný stav spojený s vysokou morbiditou a mortalitou. Některé studie naznačují souvislost mezi užíváním SSRI v těhotenství a zvýšeným rizikem PPHN, zejména pokud jsou tyto léky užívány v pozdním stádiu těhotenství. Údaje o riziku PPHN spojeném s užíváním SNRI jsou zatím omezené. Zatímco některé studie poukazují na slabou souvislost mezi *in utero* expozicí antidepresivům a PPHN, jiné takovou souvislost neprokázaly.

Metaanalýza zjistila statisticky významně zvýšené riziko PPHN při expozici SSRI během těhotenství OR 1,52 (95% CI 1,04–2,00; p < 0,001). Přesto se celkové absolutní riziko jeví jako nízké (56).

Velká kohortová studie porovnávající 128 950 žen, které užívaly SSRI nebo jiná antidepresiva v monoterapii během 90 dnů před porodem, s těhotnými ženami bez medikace, zjistila mírně zvýšené riziko PPHN při užívání SSRI (OR 1,28; 95% CI 1,01–1,64). U žen užívajících non-SSRI nebylo riziko statisticky významné (OR 1,14; 95% CI 0,74–1,74). Riziko bylo nejvyšší při expozici v pozdní fázi těhotenství, přičemž absolutní nárůst rizika zůstal malý (57).

Další kohortová studie zahrnující 143 281 těhotenství hodnotila expozici SSRI, SNRI a dalších antidepresiv ve srovnání s neužíváním medikace. PPHN se vyskytla u 0,2 % novorozenců. Užívání SSRI během druhé poloviny těhotenství bylo spojeno se zvýšeným rizikem PPHN (aOR 4,29; 95% CI 1,34–13,77),

zatímco expozice SSRI a SNRI před 20. týdnem těhotenství spojena s rizikem nebyla (58).

Vrozené vývojové vady

Užívání antidepresiv během těhotenství bývá spojováno s rizikem závažných vrozených vývojových vad, avšak odhady tohoto rizika mohou být ovlivněny přítomností mateřské deprese nebo metodologickými omezeními studií. Celkově se nezdá, že by antidepresiva jako skupina významně zvyšovala riziko malformací. Některé studie však uvádějí mírně zvýšené riziko srdečních vad, především při expozici paroxetinu v prvním trimestru (40, 42, 59).

Kohortová studie s 18 487 těhotnými ženami potvrdila zvýšené riziko orgánově specifických malformací při užívání antidepresiv ovlivňujících zpětné vychytávání serotoninu. Statisticky významné výsledky zahrnují:

- Paroxetin: zvýšené riziko srdečních vad (OR 1,46; 95% CI 1,17–1,82) (aOR 1,45; 95% CI 1,12–1,88), celkově jakékoliv srdeční vady (OR 1,24; 95% CI 1,08–1,43), defekty septa (aOR 1,39; 95% CI 1,00–1,93),
- Citalopram: zvýšené riziko muskuloskeletálních defektů (OR 1,92; 95% CI 1,40–2,62), kraniosynostózy (OR 3,95; 95% CI 2,08–7,52),
- TCA: vyšší výskyt defektů v oblasti očí, uší, obličejů a krku (OR 2,45; 95% CI 1,05–5,72), zažívací soustavy (OR 2,55; 95% CI 1,40–4,66),
- Venlafaxin: vyšší riziko respiračních vad (OR 2,17; 95% CI 1,07–4,38).

U antidepresiv bupropionu, mirtazapinu, trazodonu a duloxetinu nebylo zaznamenáno zvýšené riziko vrozených malformací (41).

Prospektivní kohortová studie zkoumající účinky prenatální expozice benzodiazepinům v monoterapii i v kombinaci s antidepresivy nezjistila zvýšené riziko vrozených vad při expozici benzodiazepinům samotným (OR 1,13; 95% CI 0,99–1,30), včetně expozice v 1. trimestru. Významné zvýšení rizika (OR 1,40; 95% CI 1,09–1,80) bylo zaznamenáno pouze při kombinaci benzodiazepinů s antidepresivy (60).

Rozsáhlá populační studie neprokázala zvýšení celkového rizika závažných malformací (wOR 0,88; 95% CI 0,44–1,76), ale byla nalezena souvislost mezi expozicí antidepre-

sivům a srdečními (wOR 1,82; 95% CI 1,07–3,12) a respiračními (wOR 4,11; 95% CI 1,61–10,45) anomáliemi, zejména při užívání SSRI, nebo kombinaci antidepresiv (61).

Studie zkoumající akutní změny variability srdečního rytmu (HRV) ukázala, že účinky SSRI na plod mohou být pohlavně specifické – pouze mužské plody matek s přetrvávajícími symptomy měly sníženou HRV (62).

Multicentrická observační případová kontrolní studie (říjen 1997–prosinec 2011) zahrnovala 30 630 matek dětí s vrozenými vadami a 11 478 kontrolních matek. Studie zkoumala rizikové asociace mezi užíváním specifických antidepresiv během těhotenství a výskytem vrozených vad. Cílem bylo odlišit vliv léků od možného zkreslení způsobeného základním duševním onemocněním matky. Tato studie zjistila souvislosti mezi SSRI a vrozenými vadami (např. fluoxetin a anomální plicní žilní návrat aOR, 1,89; 95% CI, 0,56–6,42, citalopram a brániční kýla: aOR, 5,11; 95% CI, 1,29–20,24). Venlafaxin byl spojen s nejvyšším počtem vad, (např. anencefalie a kraniorachischisis: aOR, 9,14; 95% CI, 1,91–43,83) (63).

Další kohortová studie zaznamenala u sertralinu zvýšené riziko defektů septa (poměr rizika (RR) 1,34; 95% CI 1,02–1,76) a kraniosynostózy (RR 2,03; 95% CI 1,09–3,75). Expozice jiným SSRI než sertralínu byla rovněž spojena s vyšším výskytem kraniosynostózy (RR 2,43; 95% CI 1,44–4,11) a muskuloskeletálních defektů (RR 1,28; 95% CI 1,03–1,58) (64).

Metaanalýzy (leden 2010–duben 2020) konzistentně naznačují významnou pozitivní souvislost mezi užíváním SSRI obecně a paroxetinu a fluoxetinu zvláště a rizikem závažných vrozených anomálií. Údaje také ukázaly konzistenci zvýšeného výskytu kardiovaskulárních defektů u kojenců v důsledku užívání paroxetinu matkou. Riziko kardiovaskulárních defektů u kojenců žen užívajících SSRI obecně a fluoxetin a sertralin zvláště bylo kontroverzní (65).

Jiná metaanalýza nezjistila významnou souvislost mezi užíváním antidepresiv a celkovými malformacemi (RR 0,93; 95% CI 0,85–1,02), ani závažnými malformacemi (RR 1,07; 95% CI 0,99–1,17), ale potvrdila zvýšené riziko kardiovaskulárních vad (RR 1,36; 95% CI 1,08–1,71), zejména defektů septa (RR 1,40; 95% CI 1,10–1,77), především u paroxetinu (RR 1,43; 95% CI 1,08–1,88) (40).

Některé studie s paroxetinem, například kohortová studie zahrnující 1 174 exponovaných dětí, nezjistily zvýšené riziko srdečních vad (66). Silné metaanalýzy případových a kohortových studií, zahrnující celkem přes 30 000 těhotenství, rovněž nepřinesly jednoznačné důkazy o zvýšeném riziku (67). Žádný rozdíl v kongenitálních srdečních vadách u dětí narozených ženám s různým stavem expozice SSRI v prvním trimestru vs. ženám bez medikace nepřinesla kohortová studie (1990–2011) (68).

Naopak, některé rozsáhlé kohortové studie potvrdily mírně zvýšené rizika i po kontrole na známé teratogenní faktory (41).

Anglická populační studie s 350 000 těhotenstvími (1990–2009) neprokázala zvýšené riziko malformací po expozici TCA (2 400 těhotenství), SSRI (7 600) ani neléčené depresi (13 000) ve srovnání s kontrolami (69).

Velká metaanalýza z roku 2013 nepotvrdila klinicky významný teratogenní účinek SSRI jako skupiny. Ačkoli může být statisticky mírně zvýšené riziko srdečních vad, zejména při expozici paroxetinu, antidepresiva jako celek nejsou spojena s klinicky významným teratogenním efektem (40).

Neurobehaviorální poruchy

Výsledky výzkumů o vlivu prenatální expozice antidepresivům na vývoj dětí jsou smíšené a metodologicky různorodé. Některé studie naznačují, že prenatální expozice SSRI může být spojena se zvýšeným výskytem internalizačního a úzkostného chování u dětí. Prospektivní studie sledující souvislosti mezi mateřskými depresivními symptomy, prenatální léčbou SSRI a chováním dětí od druhého trimestru až do 12 let však tento vztah nepotvrdila (70).

Jiná studie hodnotila výsledky sedmi kohortových studií, které zkoumaly neurovývojové výsledky u dětí, jejichž matky užívaly antidepresiva během těhotenství, a srovnávala je s dětmi matek s neléčenou duševní poruchou. Studie neprokázala jednoznačný škodlivý vliv antidepresiv na neurovývojový nebo neurobehaviorální vývoj (47).

Studie zkoumající dlouhodobé účinky prenatální expozice antidepresivům na fyzické, neurovývojové a psychiatrické výsledky u dětí od 4 let věku a výše nezjistila konzistentní souvislosti mezi expozicí a vznikem psychia-

trických poruch, včetně ASD (poruchy autistického spektra) a ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou). Naopak byla zaznamenána souvislost mezi prenatální expozicí antidepresivům a afektivními poruchami, což naznačuje, že pozorované souvislosti mohou být spíše důsledkem mateřské psychiatrické diagnózy než samotné medikace (71).

Studie zaměřené na interakci mezi matkou a tříměsíčním kojencem ukázaly, že expozice SSRI může mít pozitivní vliv na interakční chování dítěte, například vyšší zájem o hračky, což může souviset s fenoménem fetálního programování. Zároveň však bylo zjištěno, že matky užívající SSRI častěji narušují hru dítěte (38).

Jiná studie ukázala, že neurobehaviorální poruchy mohou vznikat již v prenatálním období a že jejich vývoj je ovlivněn jak neléčenou, tak léčenou depresí, zvláště pokud jsou přítomny přetrvávající příznaky (72). Některé výzkumy rovněž naznačují, že prenatální expozice SSRI může vést k epigenetickým změnám, například metylaci DNA, což by mohlo ovlivnit vývoj dítěte. Autoři zdůrazňují důležitost účinného managementu duševního zdraví během těhotenství (70).

Poruchy autistického spektra (ASD)

Podle metaanalýzy, která zkoumala riziko poruch autistického spektra (ASD), je expozice antidepresivům v těhotenství spojena se zvýšeným rizikem vzniku těchto poruch (OR 1,81; 95% CI 1,49–2,20).

Riziko bylo vyšší při expozici před otěhotněním než v jednotlivých trimestrech těhotenství. Nicméně autoři této studie uvádějí, že psychiatrické onemocnění matky a související léčba před těhotenstvím mohou hrát významnější roli v riziku vzniku ASD než samotná prenatální expozice antidepresivům. Tato zjištění naznačují, že identifikované souvislosti mohou být částečně důsledkem genetických a environmentálních faktorů nebo závažností mateřské psychiatrické poruchy (73).

Retrospektivní kohortová studie hodnotící vztah mezi expozicí antidepresivům v prvním trimestru a neurovývojovými poruchami ASD a ADHD nenašla statisticky významné spojení s těmito poruchami ve srovnání s dětmi bez expozice (74).

Studie zkoumající souvislosti mezi prenatální expozicí antidepresiv a rizikem ASD nebo ADHD naznačuje, že riziko autismu pozorované při prenatální expozici antidepresivům může být způsobeno spíše závažností mateřské psychiatrické poruchy než samotnou medikací. Když se kontrolovala závažnost depresivní poruchy v těhotenství, riziko spojené s expozicí během těhotenství již nebylo významné (OR 1,10; 95% CI 0,70–1,70). Naopak riziko ADHD se zdá být více spojeno s užíváním antidepresiv během těhotenství než před ním (OR 1,81; 95% CI 1,22–2,70), což by mohlo naznačovat přímější vliv léčby (75).

Doporučení

Léčba depresivní poruchy v těhotenství vyžaduje pečlivé zvážení rizik neléčené depresivní poruchy pro matku a plod, oproti možným rizikům farmakoterapie. Klíčová je individualizovaná strategie a spolupráce psychiatra, gynekologa a neonatologa. Pacientku je nutné informovat o přínosech i možných rizicích léčby i neléčeného onemocnění (13, 14, 15, 76, 77).

Při farmakologické léčbě se preferují SSRI (sertralin, citalopram, escitalopram) a SNRI (venlafaxin, duloxetin) s dlouhodobou klinickou zkušeností a dobrým bezpečnostním profilem. Léčba by měla být vedena monoterapií v nejnižší účinné dávce, s preferencí léků s krátkým poločasem eliminace a minimem aktivních metabolitů. Dávku, která vedla k remisi před těhotenstvím, není vhodné preventivně snižovat, pokud není klinicky indikováno (13, 14, 15).

Vzhledem ke změnám farmakokinetiky v těhotenství, zejména zvýšenému jaternímu metabolismu a změně distribučního objemu, je často nutné upravit dávkování antidepresiv a pravidelně sledovat plazmatické hladiny léků i klinický stav matky a plodu, zejména ve druhém a třetím trimestru (13, 21, 77).

V prvním trimestru je třeba věnovat zvláštní pozornost teratogenitě; paroxetin je doporučeno vynechat kvůli zvýšenému riziku vrozených srdečních vad (12, 41, 42, 59). U ostatních SSRI/SNRI nejsou významná rizika malformací prokázána, avšak opatrnost je na místě. Druhý trimestr je obecně považován za nejbezpečnější pro zahájení či pokračování

léčby s titrací dávky podle klinické odpovědi. Ve třetím trimestru může expozice SSRI/SNRI vést k novorozeneckému abstinenci syndromu a vzácně k PPHN, avšak absolutní riziko je nízké. Pokud je to možné a bezpečné, doporučuje se postupné snížení dávky před porodem, nebo pečlivé sledování novorozence (13, 21, 37, 77).

Je nutné se vyhnout valproátu (17, 20, 78) a minimalizovat užití benzodiazepinů (18, 19, 60), ideálně s jejich vysazením před porodem. U stabilních pacientek lze zvážit vysazení antidepresiv 1–2 týdny před plánovaným porodem nebo snížení dávky o přibližně 30 % s ohledem na změny metabolismu po porodu. Vzhledem k riziku poporodní deprese je třeba pečlivě zvážit udržovací léčbu a antidepresiva nevysazovat úplně. Dávkování antidepresiv by mělo být srovnatelné s netěhotnou populací, avšak je nutné pravidelně sledovat klinickou odpověď a případné nežádoucí účinky. Správně vedená farmakoterapie s pečlivým monitorováním významně snižuje riziko relapsu a zlepšuje výsledky pro matku i dítě (77).

Závěr

Depresivní porucha v těhotenství představuje významné riziko pro matku i dítě. Neléčená depresivní porucha může mít závažné následky, proto je farmakoterapie založená na individuálním přístupu a pečlivém monitorování často nezbytná. Přínosy léčby obvykle převažují nad potenciálními riziky, přičemž rozhodování by mělo být vždy vyvážené a respektovat preference pacientky.

U lehčích forem depresivní poruchy lze zvážit nefarmakologické metody, zatímco u těžších stavů je antidepresivní léčba klíčová pro zachování zdraví matky i plodu. Optimální péče vyžaduje multidisciplinární spolupráci psychiatra, gynekologa a neonatologa, stejně jako důkladné informování pacientky o možných přínosech a rizicích léčby.

Další výzkum je nezbytný pro lepší pochopení dlouhodobých dopadů léčby antidepresiv v těhotenství a k optimalizaci terapeutických postupů. Dobře navržené observační a randomizované studie pomohou přesněji definovat nejlepší přístupy k léčbě perinatální deprese.

LITERATURA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
- World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). Geneva: WHO. 2019.
- Kozinszky Z, Dudas RB. Validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for the antenatal period. *J Affect Disord.* 2015;176:95-105.
- American College of Nurse-Midwives. A Brief Depression Screening Tool for Perinatal Clinical Practice. 2022.
- Yin X, Sun N, Jiang N, et al. Prevalence and associated factors of antenatal depression: systematic reviews and meta-analyses. *Clin Psychol Rev.* 2021;83:101932.
- Boekhorst MGBM, Beerthuis A, Endendijk JJ, et al. Different trajectories of depressive symptoms during pregnancy: a longitudinal population-based study in China. *J Affect Disord.* 2019;248:139-146.
- Bao C, Jin D, Sun S, Xu L, et al. Trajectories and depressive symptoms during the perinatal period: a longitudinal population-based study in China. 2022;13:762719.
- Lee H, Kim KE, Kim MY, et al. Trajectories of depressive symptoms and anxiety during pregnancy and associations with pregnancy stress. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2733.
- Gelaye B, Sanchez SE, Andrade A, et al. Association of antepartum depression, generalized anxiety, and posttraumatic stress disorder with infant birth weight and gestational age at delivery. *J Affect Disord.* 2020;262:310-316.
- Rahi M, Heikkinen T, Hartter S, et al. Placental transfer of quetiapine in relation to P-glycoprotein activity. *J Psychopharmacol.* 2007;21(7):751-756.
- Ewing G, Tatarchuk Y, Appleby D, et al. Placental transfer of antidepressant medications: implications for postnatal adaptation syndrome. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(4):359-370.
- Watanabe O. Current evaluation of teratogenic and fetotoxic effects of psychotropic drugs. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2014;116(12):996-1004.
- Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic treatment during pregnancy: research synthesis and clinical care principles. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(3):310-318.
- Seifertová D, Mohr P, Strunzová V. Léčba psychofarmaky v těhotenství a laktaci. *Psychiatrie Pro Praxi.* 2007;3:118-124.
- Šebela A, Nosková E, Goetz M, et al. Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část druhá: stabilizátory nálad, anxiolytika. *Pediatric Pro Praxi.* 2017;18(5):282-286.
- Cepeda MS, Kern DM, Nicholson S. Treatment resistant depression in women with peripartum depression. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):323.
- Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers in pregnancy: what do we know and how should we treat pregnant women with depression. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):933-956.
- Gentile S. Use of benzodiazepines in pregnancy and lactation: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(4):537-551.
- Shyken JM, Babbar S, et al. Benzodiazepines in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(1):156-167.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni 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.
- Česká psychiatrická společnost. Doporučené postupy pro léčbu depresivních poruch v těhotenství a při kojení. Praha: Česká psychiatrická společnost. 2022.
- Málová V. Esketamin. *Psychiatr. praxi.* 2023;24(3):194-198.
- Meltzer-Brody S, Kanes S. Brexanolone injection in postpartum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10152):1058-1070.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(4):e321-e341.
- Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(10):1012-1024.
- Jarde A, Morais M, Kingston D, 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.
- Yang J, Qu Y, Zhan Y, et al. Trajectories of depressive symptoms during pregnancy and risk of premature birth: a multicenter and prospective cohort study. *Psychiatry Res.* 2023;326:115251.
- Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, et al. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: a systematic review. *Midwifery.* 2015;28(3):179-193.
- Ghimire U, Papabathini SS, Kawuki J, et al. Depression during pregnancy and the risk of low birth weight, preterm birth and intrauterine growth restriction: an updated meta-analysis. *Early Hum Dev.* 2021;152:105243.
- Shenassa ED, Widemann LG, Hunt CD. Antepartum depression and preterm birth: pathophysiology, epidemiology, and disparities due to structural racism. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(3):14.
- Jahan N, Went TR, Sultan W, et al. Untreated depression during pregnancy and its effect on pregnancy outcomes: a systematic review. *Cureus.* 2021;13(8):e17251.
- Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG, et al. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med.* 2013;41(6):631-645.
- Bindt C, Guo N, Bonle MT, et al. Association of antepartum and postpartum depression in Ghanaian and Ivorian women with febrile illness in their offspring: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013;178(9):1394-1402.
- Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004;49(11):726-735.
- Mesches GA, Wisner KL, Betcher HK. A common clinical conundrum: antidepressant treatment of depression in pregnant women. *Semin Perinatol.* 2020;44(3):151-229.
- Grigoriadis S, Graves L, Peer M, et al. Maternal anxiety during pregnancy and the association with adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(5):17r1201.
- Gentile S. Untreated depression during pregnancy: short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience.* 2017;342:154-166.
- Weikum WM, Mayes LC, Grunau RE, et al. The impact of prenatal serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant exposure and maternal mood on mother-infant interactions at 3 months of age. *Infant Behav Dev.* 2013;36(4):485-493.
- Rogers A, Obst S, Teague SJ, et al. Association between maternal perinatal depression and anxiety and child and adolescent development: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(11):1082-1092.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(4):e293-e308.
- Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013372.
- Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther.* 2007;29(5):918-926.
- Yang J, Qu Y, Zhan Y, et al. Trajectories of depressive symptoms during pregnancy and risk of premature birth: a multicenter and prospective cohort study. *J Affect Disord.* 2020;275:149-156.
- Venkatesh KK, Castro VM, Perlis RH, et al. Impact of antidepressant treatment during pregnancy on obstetric outcomes among women previously treated for depression: an observational cohort study. *J Perinatol.* 2017;37(9):1003-1009.
- Malm H, Sourander A, Gissler M, et al. Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data. *Am J Psychiatry.* 2015;172(12):1224-1231.
- Huang H, Coleman S, Bridge JA, et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Hosp Psychiatry.* 2014;36(1):13-18.
- Prady SL, Hanlon I, Fraser LK, et al. A systematic review of maternal antidepressant use in pregnancy and short- and long-term offspring outcomes. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(2):127-140.
- Gurnot C, Martin-Subero I, Mah SM, et al. Prenatal antidepressant exposure associated with CYP2E1 DNA methylation change in neonates. *Epigenetics.* 2015;10(5):361-368.
- El Marroun H, White T, Verhulst FC, et al. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(10):973-992.
- Korayem GB, Alanazi Y, Alanazi H, et al. Exploring women's perception and attitude towards antidepressant use: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):453.
- Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al. Live and non-live pregnancy outcomes among women with depression and anxiety: a population-based study. *PLoS One.* 2012;7(8):e43462.
- Adhikari K, Patten SB, Lee S, et al. Risk of adverse perinatal outcomes among women with pharmacologically treated and untreated depression during pregnancy: a retrospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(5):323-331.
- Marks C, Silvola R, Teal E, et al. Comparing newborn outcomes after prenatal exposure to individual antidepressants: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy.* 2021;41(11):907-914.
- Tharp MA, Silvola RM, Marks C, et al. Does lack of exposure to individual antidepressants at different points during pregnancy associate with reduced risk of adverse newborn outcomes? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):926.
- Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L, et al. In utero exposure to antidepressant medication and neonatal and child outcomes: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141(1):21-33.
- Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn: an updated meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(3):331-338.
- Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA.* 2015;313(21):2142-2149.
- Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, et al. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(5):1126-1133.
- Wurst KE, Poole C, Ephross SA, et al. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(3):159-170.
- Grigoriadis S, Graves L, Peer M, 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.
- Chan JKN, Lee KCK, Wong CSM, et al. Prenatal antidepressant use and risk of congenital malformations: a population-based cohort study. *Psychiatry Res.* 2024;339:116038.
- Campbell KSJ, Collier AC, Irvine MA, et al. Maternal serotonin reuptake inhibitor antidepressants have acute effects on fetal heart rate variability in late gestation. *Front Psychiatry.* 2021;12:680177.

63. Anderson KN, Lind JN, Simeone RM, et al. Maternal use of specific antidepressant medications during early pregnancy and the risk of selected birth defects. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(12):1246-1255.
64. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):799.e1-799.e13.
65. 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.
66. Einarson A, Pistelli A, De Santis M, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(8):696-701.
67. O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, et al. Does paroxetine cause cardiac malformations? *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(8):696-701.
68. Petersen I, Evans SJ, Gilbert R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital heart anomalies: comparative cohort studies of women treated before and during pregnancy and their children. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(1):e36-e42.
69. Ban L, Gibson JE, West J, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG*. 2014;121(12):1471-1481.
70. Hutchison SM, Brain U, Grunau RE, et al. Associations between maternal depressive symptoms and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment on internalising and anxiety behaviours in children: 12-year longitudinal study. *BJPsych Open*. 2023;9(2):e26.
71. Rommel AS, Bergink V, Liu X, et al. Long-term effects of intrauterine exposure to antidepressants on physical, neurodevelopmental, and psychiatric outcomes: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):20r13461.
72. Campbell KSJ, Brain U, Hanley GE, et al. Maternal depressed mood and serotonergic antidepressant treatment during pregnancy differentially shape the continuity between fetal-newborn neurobehaviour. *Early Hum Dev*. 2024;198:106-129.
73. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, et al. Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):555-563.
74. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, 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.
75. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry*. 2015;20(6):727-734.
76. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):403-413.
77. Česká psychiatrická společnost ČLS JEP. Doporučené postupy psychiatrické péče 2024 – Specifika léčby depresivní epizody v těhotenství. Praha; 2024.
78. 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.