

Interesting topic

เรื่อง

Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period

วันอังคารที่ 12 ตุลาคม 2547

ห้องประชุมภาควิชาจิตเวช ชั้น 7

รองศาสตราจารย์ ดร.ชัชวาลย์ ศิลปกิจ ประธาน

แพทย์หญิงอุมาพร โอภาสหวคุณ

ผู้นำเสนอ

Introduction

Bipolar disorder เป็นโรคที่มีความรุนแรงโรคหนึ่งในทางจิตเวช ความชุกในประเทศสหรัฐอเมริกาอยู่ประมาณ 0.5–1.5% ของประชากรโดยพบในเพศหญิงและชายเป็นจำนวนที่ใกล้เคียงกัน¹ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคนี้จะอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ คือมักจะเริ่มมีอาการในช่วงวัยรุ่น และช่วงอายุ 20 ต้นๆจึงมีความเป็นไปได้อยู่มากที่จะมีความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ ในระหว่างที่ยังคงมีอาการอยู่ ความยากของแพทย์ผู้ดูแลมักจะอยู่ที่การพิจารณาการรักษาและความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยา

ความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในการใช้ mood stabilizing agents ระหว่างการตั้งครรภ์

Lithium

Organ dysgenesis : จากการศึกษาของ Schou M, 1973 ²พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ lithium ในระหว่างตั้งครรภ์มีความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะเกิด cardiovascular malformation โดยความผิดปกติที่พบบ่อยคือ Ebstein ' s anomaly ได้แก่ลักษณะ tricuspid valve เคลื่อนตัวลงต่ำเข้าไปใน right ventricle ร่วมกับมี hypoplasia ของ right ventricle เป็น 400 เท่าของประชากรปกติ การศึกษาต่อมาพบได้ประมาณ 1: 1,000 (0.1%) ถึง 2 : 1,000 (0.05%) หรือ 20 – 40 เท่าของประชากรปกติ³⁻⁵ จะเห็นว่าโอกาสที่จะเกิดความผิดปกติมีสูงกว่าประชากรปกติแต่อย่างไรก็ตามโอกาสที่จะเกิดก็ยังคงค่อนข้างต่ำ

Intrauterine growth effects : ในหญิงตั้งครรภ์ ที่ได้รับ lithium เปรียบเทียบกับครรภ์ปกติ พบว่าน้ำหนักเฉลี่ยของทารกแรกเกิดจะเพิ่มขึ้น 92 g⁴ โดยไม่สัมพันธ์กับปริมาณของยา

Neurobehavioral teratogenicity : จากการศึกษาติดตามทารกที่มารดาได้รับ lithium ในช่วงตั้งครรภ์ทั้งในช่วง first trimester หรือตลอดการตั้งครรภ์จำนวน 60 คน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางด้านพฤติกรรมกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ lithium⁶

Neonatal toxicity : พิษที่เกิดขึ้นบ่อยที่สุดในเด็กที่เกิดขึ้นในระหว่างการคลอดคือ "Floppy baby" ได้แก่ทารกที่มีลักษณะ cyanosis และ hypotonicity^{7,8}

Used during pregnancy

Lithium มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้นคือประมาณ 8-10 ชั่วโมง ระดับของยาในร่างกายจะมีทั้ง peak และ trough วิธีการให้ทานยาโดยแบ่งเป็น 3-4 ครั้งต่อวันจะช่วยให้ระดับยาในร่างกายคงอยู่ในระดับรักษาและหลีกเลี่ยงระดับ peak แต่ประโยชน์ที่ได้รับจากวิธีนี้ยังไม่แน่ชัดนัก⁹

ระดับยาจะเปลี่ยนแปลงไปได้มากจากภาวะไข้ การอาเจียนหรือการรับประทานเกลือควรมีการตรวจระดับยาอย่างสม่ำเสมอ¹⁰

การจัด lithium ออกจากร่างกายจะเพิ่มขึ้นเมื่อการตั้งครรภ์ดำเนินต่อไป ซึ่งโดยทั่วไปอาจจำเป็นต้องเพิ่มปริมาณยาให้สูงขึ้น¹¹

ควรลดปริมาณของ lithium ลงในช่วงคลอดเนื่องจากการลดลงของปริมาณเลือดในร่างกายอย่างรวดเร็ว¹² ควรต้องเฝ้าระวังอาการเป็นพิษและระดับ lithium ในช่วงเวลาที่คลอดและช่วงหลังคลอดโดยทันที¹³ ควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยจะได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ โดยเฉพาะในรายที่มีการคลอดยาวนาน

ในรายที่ได้รับ lithium ในช่วง first trimester ควรมีการตรวจสอบความผิดปกติที่จะเกิดแก่ทารกในครรภ์โดยการตรวจ high-resolution ultrasound และ fetal Echocardiography ในช่วงอายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์^{13,14} การตรวจจะเป็นการช่วยในการตัดสินใจว่าควรจะมีการหยุดการตั้งครรภ์หรือช่วยตัดสินใจจัดการภายหลังการคลอด

Anticonvulsants

Valproate

Organ dysgenesis :เมื่อได้รับยาในช่วง first trimester พบว่ามีอัตราการเกิด neuron tube defect ประมาณ 5-9%^{15,16} โดยผลของยาต่อ neuron tube development จะเกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ไปเป็นเวลา 17-30 วันภายหลังการปฏิสนธิ ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณยา^{16,17} โดยมักจะพบความผิดปกติของ neuron tube ที่บริเวณ lumbosacral มากกว่าการพบลักษณะ anencephaly¹⁶

Intrauterine growth effects :ในบางการศึกษา¹⁷ พบว่าอาจทำให้เกิด Intrauterine growth retardation เป็นส่วนหนึ่งที่พบใน fetal valproate syndrome¹⁸ แต่จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าผลที่เกิดขึ้นยังไม่มีความแน่นอน

Neurobehavioral teratogenicity : พบว่าอาจทำให้เกิดภาวะปัญญาอ่อน แต่ยังไม่เป็นที่แน่ชัดนัก¹⁹

Neonatal toxicity : ผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในทารกแรกเกิดที่พบคือ heart rate deceleration¹⁷ และ อาการถอนยาได้แก่ irritability , jitteriness , feeding difficulties and abnormal tone¹⁶ ภาวะแทรกซ้อนอื่นที่อาจจะพบได้คือ liver toxicity²⁰ และ hypoglycemia²¹ มีบางรายงานพบว่ามีการลดต่ำลงของ fibrinogen level²²

Used during pregnancy

การที่ให้ยาเพียงครั้งเดียวต่อวันอาจจะก่อให้เกิด high peak levels²³

ในหญิงตั้งครรภ์ปริมาณของ valproate จะต่ำกว่าปกติเนื่องจากปฏิกิริยา glucuronidation ถูกชักนำมากขึ้น จึงควรมีการตรวจระดับยาอย่างใกล้ชิด

จากที่ทราบว่าการได้รับ folate เพิ่มเติมในระหว่างการตั้งครรภ์จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด neuron tube defect แต่ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยากันชักยังไม่มีการพิสูจน์ที่แน่ชัดว่าการได้รับ folate จะมีผลช่วยในการป้องกันหรือไม่ ทาง “The American academy of neurology” ได้ให้ข้อแนะนำไว้ว่าควรให้ folic acid เป็นปริมาณ 3-4 mg/วัน น่าจะเป็นปริมาณที่เหมาะสม²⁴

Carbamazepine

Organ dysgenesis : จาก prospective study ในผู้ป่วยหญิงจำนวน 35 คน ที่ได้รับ carbamazepine ในช่วง first trimester²⁵ พบว่ามีความผิดปกติในทารกแรกเกิดแบบ fingernail hypoplasia (26%) และ craniofacial defect (11%) อัตราการเกิด neuron tube defect อยู่ในระหว่าง 0.5 – 1%^{25 26}

ฤทธิ์ที่ก่อให้เกิดความผิดปกติของการพัฒนาการของทารกครรภ์ จะเพิ่มสูงขึ้นหากร่วมกับยาตัวอื่นโดยเฉพาะ Valproate ทั้งนี้ อาจเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของ epoxide metabolite²⁷ ทำให้เชื่อว่า Oxcarbamazepine น่าจะก่อให้เกิดความผิดปกติของการพัฒนาการของทารกครรภ์น้อยกว่า เนื่องจากสร้าง epoxide ออกมาน้อยกว่าแต่ข้อสันนิษฐานนี้ยังไม่เป็นที่แน่ชัดนัก

Intrauterine growth effects : พบว่ามีผลทำให้น้ำหนักแรกคลอด²⁸ และค่าเฉลี่ยเส้นรอบวงศีรษะของทารกลดลง²⁹

Neurobehavioral teratogenicity : ใน case control study ไม่พบว่ามีความเกี่ยวข้องระหว่าง carbamazepine กับ significant cognitive dysfunction³⁰

Neonatal toxicity : มี 2 case report ที่พบว่า carbamazepine มีความสัมพันธ์กับ liver toxicity (cholestatic hepatitis³¹ และ direct hyperbilirubinemia³²) ในทารกแรกเกิดที่ได้รับยาในระหว่างการตั้งครรภ์ โดยความผิดปกติของการทำงานของตับที่เกิดขึ้นจะลดลงเมื่อให้หยุดดื่มนมจากมารดา

Used during pregnancy

ผู้เชี่ยวชาญโดยส่วนใหญ่มีความเห็นว่า อาจเลือกใช้ carbamazepine ในระหว่างการตั้งครรภ์หากไม่มีตัวเลือกอื่น

พบว่าการได้รับ carbamazepine ในช่วงหลังการตั้งครรภ์มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงสูงกว่า (agranulocytosis, Stevens-Johnson syndrome และ hepatic failure) กลุ่มที่เคยได้ carbamazepine ก่อนการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในช่วง 8 สัปดาห์แรกภายหลังเริ่มให้การรักษา³³

Carbamazepine เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะขาดวิตามินเคในทารกในครรภ์ ซึ่งมีความสำคัญต่อการสร้างใบหน้าส่วนกลาง (mid-facial growth) และต่อการทำหน้าที่ของระบบการแข็งตัวของเลือด แนะนำให้หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ carbamazepine ควรได้รับวิตามินเค 20 mg/วัน oral ในช่วงเดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์^{24 34} ในกรณีของกุมารแพทย์ควรให้วิตามินเค 1 mg IM ในทารกแรกคลอดที่มารดาได้รับ carbamazepine

Lamotrigine

Organ dysgenesis : มีการศึกษาที่มีประชากรจำนวนมากที่ศึกษาผลที่เกิดขึ้นของ lamotrigine ในการตั้งครรภ์โดยมีผู้ป่วยที่เป็นหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมจำนวน 1,080 คน และทารกที่เกิดมาจำนวน 693 คน จากการศึกษาพบว่า ใน monotherapy มีอยู่ 2% ที่พบว่ามีความผิดปกติอย่างรุนแรง (major defect) โดย อัตราที่พบนี้ยังคงเท่ากับอัตราการเกิดความผิดปกติอย่างรุนแรงในประชากรปกติ แต่หากใช้ร่วมกับยาตัวอื่นอัตราการเกิดจะสูงขึ้นเป็น 3.4% โดยเฉพาะเมื่อได้ร่วมกับ valproate จะยิ่งสูงขึ้นเป็น 10.4%^{35 36}

Intrauterine growth effects : ไม่มีข้อมูล

Neurobehavioral teratogenicity: จากการศึกษาที่ติดตามเด็กทารกจำนวน 23 คน เป็นเวลา 12 เดือนยังไม่พบความผิดปกติของการพัฒนาการ³⁷

Neonatal toxicity : เคยมีรายงานการเกิด lamotrigine- relate skin rash ในทารกในครรภ์และในเด็กแรกเกิดที่มีลักษณะ antigen แตกต่างจากของมารดา³⁸

Used during pregnancy

การจัด lamotrigine ออกจากร่างกายจะเพิ่มมากขึ้น^{39 40} ขณะที่มีการตั้งครรภ์แต่จะกลับมาเป็นปกติอย่างรวดเร็วเมื่อคลอดจึงควรมีการปรับปริมาณยาอย่างระมัดระวังโดยเฉพาะในช่วงทันทีหลังคลอด

Other anticonvulsants

ประโยชน์ที่ได้ในการรักษา Gabapentin ใน mania ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก^{41 42} ส่วนยากันชักตัวใหม่เช่น Zonisamide และ Levetiracetam กำลังมีการลองนำมาใช้ในการรักษา mania และ depression อยู่

First-generation antipsychotic agents

Organ dysgenesis : ที่มีการศึกษากันมากที่สุดคือ Chlopromazine เนื่องจากเป็นยาที่ใช้ใน hyperemesis gravidarum ในช่วง 1950s ซึ่งจะได้รับเป็น low dose^{43 44} โดยใน Case – control study ที่มีจำนวนประชากรที่ศึกษาเป็นหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา 315 คน และ ที่ไม่ได้รับยา จำนวน 11,099 คน จากการพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาจะมีอัตราการเกิดความผิดปกติสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาเพียงเล็กน้อย (3.5% กับ 1.6%)⁴³ อีกการศึกษาหนึ่งที่มีการสำรวจในมารดาและทารกกว่า 50,000 คู่ พบว่ามีอยู่ 142 คู่ที่ได้รับ CPZ ในช่วง first trimester และ 284 คู่ที่ได้รับตลอดการตั้งครรภ์ พบว่า CPZ ไม่ส่งผลให้ความผิดปกติทางสรีระเพิ่มขึ้น⁴⁴ โดยได้แนะนำเพิ่มเติมว่าในยาตัวอื่นที่มีส่วนประกอบคล้ายกัน ประกอบด้วย perphenazine , trifluoperazine และ prochlorperazine ไม่น่าจะส่งผลก่อให้เกิดความผิดปกติทางสรีระเช่นกัน

มีการศึกษาอยู่จำนวนหนึ่งที่ทำการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการโรคจิตจำนวน 52 คน ที่ได้รับ CPZ ตลอดการตั้งครรภ์ เทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับ CPZ จำนวน 110 คน⁴⁵ พบว่าอัตราการเกิดความผิดปกติในทารกที่เกิดมาเท่ากันแต่สูงกว่าประชากรปกติประมาณ 2 เท่า โดยอัตราความผิดปกติที่สูงขึ้นอาจเป็นผลมาจาก genetic factor หรือพฤติกรรมอื่นๆ เช่น การสูบบุหรี่ สารเสพติด , poor prenatal care

มี Case report ที่รายงานความเกี่ยวข้องของ Haloperidol กับ limb reduction แต่มี Case series จำนวนมากที่ไม่พบความเกี่ยวข้องดังกล่าว⁴⁶

Neonatal toxicity : พบ withdrawal - emergent syndrome ได้แก่ irritability , tongue thrusting with feeding difficulty , abnormal hand posturing , and tremor of all extremities พบอาการคงอยู่เป็นเวลา 6 เดือน ในทารกที่ได้รับ haloperidol ในช่วงที่ตั้งครรภ์⁴⁷ อาจพบ Extrapyramidal symptom ได้แก่ hypertonicity , tremor, motor restlessness, spasticity และ difficulty with feeding ในทารกที่ได้รับ CPZ⁴⁸ พบอาการดังกล่าวได้ภายในช่วง 10 เดือนและมักจะดีขึ้นภายในเวลาเป็นวัน ในทางตรงข้ามอาจพบภาวะ hypotonicity ในทารกแรกเกิดที่มารดาใช้ CPZ ในขนาดที่สูง⁴⁹ โดยอาการดังกล่าวพบว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับการใช้ anticholinergic และ antihistaminergic agents

Behavioral teratogenicity: จากการติดตามไปเป็นเวลา 4 ปี ไม่พบว่าเด็กที่ได้รับ Phenothiazines หรือ Butyrophenones⁴⁴ มีความผิดปกติในความฉลาดทางปัญญา

Used during pregnancy

ความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจาก first-generation antipsychotic agent ค่อนข้างน้อยกว่า mood stabilizers ตัวอื่นๆ อาจเป็นตัวเลือกหนึ่งที่น่ามาใช้ตลอดการตั้งครรภ์หรือใช้เฉพาะในช่วง first-trimester

Second- generation antipsychotic agents

FDA ที่ให้ใช้ได้ ใน acute mania มีเพียง Olanzapine ตัวเดียว ส่วนใน Quetiapine และ risperidol ยังไม่ได้รับอนุญาต

Organ dysgenesis : Olanzapine ยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับการก่อให้เกิดความผิดปกติ ใน Case report และ Case series^{50 51}

Neonatal toxicity : ไม่มีข้อมูลว่าก่อให้เกิด neonatal toxicity

Used during pregnancy

ข้อมูลที่มีอยู่ก่อนข้างจำกัด ข้อแนะนำที่สำคัญเกี่ยวกับ Olanzapine คือทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น , insulin resistance⁵² , gestational diabetes⁵³ และ preeclampsia จึงควรตรวจวัดความดันโลหิต น้ำหนักและระดับน้ำตาลในเลือดในช่วงที่ให้ด้วย

Calcium channel blockers

ได้มีการศึกษาผลของ calcium channel blockers เช่น verapamil ในการรักษา bipolar disorder มาบ้าง^{54 - 56} เนื่องจากมีการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง และในภาวะ fetal arrhythmia ใน Case control study เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รับกับไม่ได้รับยา ไม่พบว่ามีผลแตกต่างกันอย่างสำคัญทางสถิติในการเกิดความผิดปกติในทารก⁵⁷ อัตราการเกิด preterm delivery สูงในกลุ่มที่ได้รับยา (28% ต่อ 9% ในกลุ่มควบคุม) แต่จะพบว่าขึ้นอยู่กับโรคทางกายของมารดา มากกว่ายาที่ใช้

Benzodiazepines และ other sedative hypnotic agents

Organ dysgenesis : ไม่มีการศึกษาใดที่รายงานถึงความผิดปกติของทารกจากการใช้ lorazepam และ clonazepam การใช้ diazepam ก็ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ามีความปลอดภัย อาจจะมีการรายงานการเกิด oral clefts ภายหลังการได้รับ diazepam ในช่วง first - trimester แต่ก็มี meta-analysis study ที่ระบุว่า มีเพียง case – control study เท่านั้นแต่ใน cohort study ไม่สนับสนุนความเกี่ยวข้องนี้⁵⁸

Intrauterine growth retardation : พบในรายที่ใช้ diazepam⁵⁹ แต่ไม่พบในรายที่ใช้ lorazepam และ clonazepam

Neonatal toxicity: มี case report ที่รายงาน ความผิดปกติของ temperature regulation , apnea , muscular hypotonia , Apgar score ต่ำทั้ง 1 และ 5 นาที และ failure of feeding เป็น acute effect ในรายที่ได้รับ diazepam ในช่วง near term¹⁸

ทารกที่มารดามีการใช้ Benzodiazepine มาเป็นเวลานาน อาจจะมี withdrawal symptoms ในทารกแรกคลอดได้คือมีอาการ tremor , irritability, vomiting , vigorous sucking และ hypertonicity¹⁸

ในส่วนของ clonazepam ก็มีการศึกษาที่ทำในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการ panic attack 39 ราย ก็ไม่พบว่ามี neonatal toxicity⁶⁰

Behavioral teratogenicity : จากการศึกษาผลของ benzodiazepine ในระยะยาวพบค่อนข้างน้อย มีรายงานการเกิดภาวะ motor และ developmental delay แต่ข้อมูลที่ได้มี ascertainment biases⁶¹ มาก และการศึกษาอื่นที่ตามมาก็ไม่พบความผิดปกติตามรายงานดังกล่าว⁶²

Used during pregnancy

มีประโยชน์ในกรณีที่ช่วยเรื่องการนอนเนื่องจากมีผลน้อยต่อการเกิดความผิดปกติทางกาย โดยเฉพาะในกลุ่ม high – potency ซึ่งออกฤทธิ์สั้น ไม่มีการสะสมในร่างกาย

ECT

Organ dysgenesis : พบว่ามี congenital malformation ในรายที่ทำ ECT ในขณะตั้งครรภ์⁶³ แต่มีรายงานมาไม่มากนัก

Intrauterine growth effects : ไม่มีการรายงาน

Neonatal toxicity : ไม่มี neonatal toxicity ที่แน่ชัด

Neurobehavioral teratogenicity : มี 2-3 case report ที่พบว่ามี developmental delay หรือ mental retardation ในเด็กที่มารดาทำ ECT ขณะตั้งครรภ์อยู่⁶³ แต่ไม่มีรายงานใดที่แสดงให้เห็นว่า ECT มีความสัมพันธ์ในลักษณะที่เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะดังกล่าว ยังไม่มีการศึกษาระยะยาวที่ติดตามผลของ ECT ต่อเด็ก

Used during pregnancy

จากการศึกษาที่มีพบว่าผลข้างเคียงที่พบบ่อยและไม่ส่งผลยาวนานและไม่พบบ่อย⁶⁴ barbiturates และ atropine ที่ให้กับผู้ป่วยอาจจะก่อให้เกิดความผิดปกติในการเต้นของหัวใจทารก แก้ไขได้โดยหลีกเลี่ยง atropine ,ให้ได้รับออกซิเจนอย่างเพียงพอ ,หลีกเลี่ยงภาวะ hyperventilation และยกสะโพกด้านซ้ายให้สูงขึ้น ควรมีการตรวจการเต้นของหัวใจของทารกในครรภ์ภายหลังการทำ ECT ทุกครั้ง

มีบางการศึกษาพบว่าการหดตัวของมดลูกภายหลังการทำ ECT⁶⁵ แต่ผลที่เกิดขึ้นไม่ส่งผลต่อการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด⁶⁴ ในผู้ป่วยที่ขาดสารอาหารและขาดสารน้ำจะมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้น ควรมีการตรวจ uterine tocodynametry ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงหรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถบอกความรู้สึกที่เกิดในครรภ์ได้

Seizure threshold จะลดลงได้ตามปริมาณ estrogen และจะเพิ่มสูงขึ้นตามปริมาณ progesterone ส่งผลให้การทำ ECT ในหญิงตั้งครรภ์อาจจะแตกต่างกับที่เกิดในผู้ป่วยปกติ ข้อปฏิบัติที่แนะนำคือในการรักษาครั้งแรกอาจใช้ตามค่ามาตรฐานไปก่อนจากนั้นค่อยปรับให้เหมาะสมต่อไป

ในขณะที่สลบอยู่นั้น ในหญิงตั้งครรภ์ ภาวะ prolonged gastric emptying time จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการไหลย้อนกลับของอาหาร และปอดบวมจากการสำลักอาหารมากขึ้น ควรป้องกันโดยการใส่ท่อช่วยหายใจ โดยควรระมัดระวังเนื่องจากภาวะน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น การบวมและ hypervascularity จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดออก⁶⁶ จึงควรใช้ท่อช่วยหายใจ laryngoscope และ blade ที่มีขนาดเล็ก หรืออีกทางเลือกอาจจะไม่ใส่ท่อช่วยหายใจแต่ป้องกันโดยการเพิ่มความดันในกระเพาะโดยการให้ nonparticulate antacid เช่น sodium citrate ก่อนการทำ ECT

Anticholinergic agents เช่น atropine หรือ glycopyrrolate ที่มักจะให้กับผู้ป่วยเพื่อช่วยลดปริมาณสารคัดหลั่งและป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ แต่ในหญิงตั้งครรภ์ไม่แนะนำให้มีการใช้ในทุกรายเนื่องจากจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด gastric reflux เนื่องจากมีผลลดการดึงตัวของหลอดอาหารส่วนล่าง

Psychosocial intervention

Psychotherapy ในผู้ป่วย mania มุ่งเน้นให้ผู้ป่วยสนับสนุนการรับประทานยา , พัฒนาความสามารถในด้านสังคมและอาชีพ , ไม่ให้เกิดภาวะ sleep deprivation⁶⁷ , และป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ แต่ข้อมูลที่มีอยู่ยังไม่สามารถบอกได้ถึงผลของ psychological intervention ต่อผู้ป่วย

แผนการดูแลรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่ตั้งครรภ์

ช่วงก่อนการตั้งครรภ์

การวางแผนการดูแลผู้ป่วยหญิงที่เป็น bipolar disorder ที่เหมาะสมต้องคำนึงถึงการส่งเสริมสุขภาพตั้งแต่ช่วงก่อนการตั้งครรภ์ไปจนถึงช่วงที่มีการตั้งครรภ์ ไม่ควรใส่ใจเฉพาะ Psychotropic drug โดยเพิกเฉยต่อการปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่นำไปสู่ผลเสียต่อการตั้งครรภ์ เช่น ความอ้วน การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์และสารเสพติดต่าง ๆ รวมทั้งการส่งเสริมสุขภาพต่าง ๆ ได้แก่ การให้วิตามิน การมาฝากครรภ์ การรับประทานอาหารที่มีประโยชน์

จุดที่ควรให้ความสำคัญที่สุดของการวางแผนการรักษาคือการลดอัตราเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นกับมารดาและบุตรโดยที่สามารถจำกัดโรคทางจิตเวชได้ด้วย โดยที่ดีที่สุดคือควรต้องมีการวางแผนการรักษาก่อนที่ผู้ป่วยจะตั้งครรภ์และในขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ euthymia การวางแผนไว้ตั้งแต่ช่วงแรกยังมีประโยชน์ในกรณีที่เกิดการตั้งครรภ์โดยที่ไม่ได้ตั้งใจเพื่อจะได้เตรียมรับมือกับการเปลี่ยนแปลงที่จะเกิดขึ้นได้ ควรมีการให้ข้อมูลทางเลือกกับทั้งตัวผู้ป่วยและคู่สมรส ควรมีการนัดมาติดตามผลอย่างใกล้ชิดและควรมีสุนัขแพทย์ร่วมดูแลด้วยเช่นกัน⁶⁸

ข้อมูลที่สำคัญคือประวัติการป่วยที่ผ่านมา ประกอบไปด้วย ประวัติชนิดยาที่ผู้ป่วยใช้แล้ว สามารถตอบสนองต่อการรักษาได้ดี ความรุนแรงของความเจ็บป่วย ระยะเวลาของระยะ

euthymia ในขณะที่รับและไม่ต้องได้รับยา ระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำภายหลังจากการหยุดยา ระยะเวลาที่ผู้ป่วยดีขึ้นภายหลังการได้ยากลับเข้าไปใหม่

แพทย์และผู้ป่วยควรต้องมีการทำข้อตกลงร่วมกันหากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยา ก่อนที่จะมีการตั้งครรภ์^{69 70} และในช่วง first trimester การหยุดยาในช่วง maintenance phase จะมีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูงโดยเฉพาะการหยุดที่เกิดขึ้นทันที⁷¹ จึงควรทำการหยุดอย่างช้าๆ ในระหว่างที่ผู้ป่วยหยุดยาเพื่อรอการตั้งครรภ์อาจจะไม่สามารถทำนายระยะเวลาของการหยุดยาได้ ซึ่งช่วงที่ขาดยาป้องกันอาจเป็นระยะเวลาหลายเดือนต้องระมัดระวังการกลับมาเป็นซ้ำอีก

การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักต้องได้รับยาอย่างต่อเนื่องซึ่งบางราย เมื่อทราบว่ามีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นก็จะหยุดยาเองโดยทันทีซึ่งจะยิ่งทำให้โรคกลับมาเป็นซ้ำได้สูงมาก การให้ Adjunctive หรือ antipsychotic drug อาจจะช่วยสงบอาการในขณะที่ค่อยๆลด mood stabilizer ลงแต่ผลดังกล่าวอาจจะยังไม่มีการศึกษาที่เห็นประโยชน์อย่างชัดเจนนัก

ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนยาไปเป็น antipsychotic drug ตัวเก่า หรือไปเป็น risperidone ในขณะที่พยายามจะตั้งครรภ์ ยาเหล่านี้อาจมีผลเพิ่มปริมาณ prolactin และลดการมีรอบเดือนตามปกติและมีผลต่อความสามารถในการสืบพันธุ์ ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้อาจต้องใช้เวลานานหลายเดือนที่จะให้เกิดการตั้งครรภ์ ดังนั้นในระยะนี้ควรเลือกใช้ยาที่มีผลต่อระดับ prolactin ให้น้อยที่สุด

ช่วงการตั้งครรภ์ในระยะแรก

ผู้ป่วยที่หยุดยาไปก่อนที่จะมีการตั้งครรภ์ ที่ยังคงสบายดีอาจจะตัดสินใจรับหรือไม่รับยา ในช่วงที่ตั้งครรภ์ ในผู้ป่วยบางรายควรได้รับยากลับเข้าไปใหม่หากพบว่าเริ่มมีอาการกลับมาอีก โดยเฉพาะในรายที่ประวัติมีลักษณะของการทำร้ายตนเอง ระยะเวลาการสงบของโรคสั้นมาก ขาดการหยั่งรู้ตนเอง หรือมีประวัติว่าระบบการช่วยเหลือที่ผู้ป่วยมีอยู่ไม่สามารถทนได้หากมีอาการเกิดขึ้นซึ่งการให้ยากลับเข้าไปจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและทารกในครรภ์มากกว่าไม่ได้รับยา

ในผู้ป่วยหญิงที่มีความต้องการรับยาต่อเนื่องไปจนเข้าสู่ first trimester หลักคือควรใช้ยาน้อยชนิด⁷² ในขนาดที่ต่ำที่สุดที่จะควบคุมอาการได้ และต้องเป็นยาที่มีฤทธิ์ที่มีผลต่อการก่อให้เกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ให้น้อยที่สุด ยาที่เคยใช้ได้ผลดีต่ออาการของผู้ยังเป็นตัวที่ควรนำมาเลือกใช้ ยาที่มีการนำมาใช้ยาวนานมีการศึกษาแบบ cohort น่าจะเป็นตัวที่นำมาใช้มากกว่า ยาตัวใหม่ที่ยังไม่ได้มีการทดสอบผลในหญิงที่ตั้งครรภ์มาก่อน

Second and third trimester

ในช่วงนี้ความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติต่อทารกในครรภ์อาจจะน้อยกว่าในช่วง first trimester แต่ก็ยังเป็นช่วงที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด minor malformations , behavioral effect , low birth weight และ preterm delivery ข้อมูลของความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจาก mood –

stabilizer ยังคงค่อนข้างน้อยจึงยังไม่มี การสรุปการใช้ยาที่ชัดเจน ในรายที่สบายดีการปรับเปลี่ยนยา ในช่วงนี้เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นอาจจะเป็นการเสี่ยงเกินไป

Unplanned pregnancy

การวางแผนดูแลผู้ป่วยที่ดีคือควรเริ่มตั้งแต่การได้ทราบว่ามีการตั้งครรภ์เมื่อใดแต่ในผู้ป่วย bipolar disorder มีเพียง 50% เท่านั้นที่มีการวางแผนการตั้งครรภ์ไว้⁶² จะพบว่ามีหลายรายที่ยังคงได้รับยาและพึงทราบว่ามีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นโดยกำลังอยู่หรือได้ผ่านช่วงที่มีความเสี่ยงสูงไป แล้ว การหยุดยาในช่วงดังกล่าวจะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อผู้ป่วยมากกว่าจะได้ประโยชน์ สิ่งที่ต้องทำคือ ควรต้องมีการนำเอาข้อมูลทั้งในเรื่องอายุครรภ์ และยาที่ใช้มาปรับแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป นอกจากนี้ควรมีการให้ high dose folic acid (3 mg / day)

การรักษาภายหลังคลอดและการให้นมบุตร

Lithium

Lithium มีการคัดหลั่งออกมากับน้ำนม ระดับที่พบในน้ำนมเกือบเท่ากับครึ่งหนึ่งที่พบในเลือดของมารดา⁶³ ในเด็กทารกซึ่งมี renal clearance ลดลงอาจทำให้ระดับยาสูงขึ้นมาได้ อีกจากการศึกษาทารกที่รับประทานน้ำนมจากที่มารดาได้รับ lithium อยู่⁶⁴ พบว่าในทุกสายปริมาณความเข้มข้นยาที่พบในเลือดของทารกจะเท่ากับปริมาณความเข้มข้นของยาที่อยู่ในน้ำนมที่ดื่ม(0.1 – 0.6 mmol/liter) ปริมาณของ lithium มีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนแปลงไปได้มากเนื่องจากภาวะขาดสารน้ำอย่างรวดเร็วในเด็กที่มีไข้ ส่วนผลระยะยาวในทารกที่ได้รับ lithium อยู่เป็นเวลานานยังไม่ทราบแน่ชัด The American of Pediatrics ได้มีการเตือนให้ระมัดระวังการให้นมบุตรในมารดาที่ได้รับ lithium โดยในทารกที่รับประทานน้ำนมจากมารดาในกลุ่มนี้ควรมีการเฝ้าระวังความเข้มข้นของยาในเลือดและตรวจ CBC ไปด้วย

Valproate

พบปริมาณความเข้มข้นของ Valproate ในเลือดของทารกที่ได้รับนมจากมารดาที่ใช้ Valproate ระหว่างการตั้งครรภ์โดยพบประมาณ 4 -40% ของระดับที่พบในเลือดของมารดาแต่ระดับดังกล่าวค่อยๆลดลงเมื่อเวลาผ่านไป⁷³ ส่วนในกลุ่มที่มารดาไม่ได้รับยาในช่วงการตั้งครรภ์จะมีปริมาณความเข้มข้นน้อยกว่าประมาณ < 6% ของระดับที่พบในเลือดของมารดา^{74 75} ไม่มีการรายงานผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในทารกที่รับน้ำนมมารดาที่ใช้ Valproate อยู่ The American Academy of neurology สนับสนุนให้หญิงที่ใช้ Antiepileptic drug ให้นมทารกได้⁷⁶

Carbamazepine

พบปริมาณ Carbamazepine ในน้ำนมอยู่บ้างแต่ปริมาณค่อนข้างต่ำมาก ปริมาณยาในกระแสเลือดของทารกอยู่ระหว่าง 6-65% ของปริมาณยาที่มีในมารดา⁷⁷ The American Academy of Pediatrics committee⁷⁶ ในเรื่องของการใช้ยาในขณะที่ให้นมบุตร ระบุว่า valproate และ carbamazepine สามารถใช้ได้

Lamotrigine

จากการศึกษาปริมาณ Lamotrigine ในทารกที่ได้รับน้ำนมจำนวน 10 คน พบปริมาณของ Lamotrigine ในเลือดของทารกที่ดื่มนมมารดาประมาณ 30% ของปริมาณที่พบในเลือดของมารดา ไม่พบผลข้างเคียงในระหว่างที่ศึกษา แต่ผู้ทำการศึกษาแนะนำว่าควรระมัดระวังการเกิดผื่น⁷⁸

First – Generation Antipsychotic Agents

จากการศึกษาทารกที่ได้รับน้ำนมจากมารดาที่ใช้ Antipsychotic agents จำนวน 28 ราย โดยส่วนใหญ่ไม่พบผลข้างเคียง⁷³

Benzodiazepines

พบว่า Benzodiazepines มีการคัดหลังในน้ำนม มีอยู่ 1 case report ที่รายงานว่า diazepam สัมพันธ์กับ sedative effect ที่เกิดขึ้นในทารกแรกเกิด ส่วน Lorazepam , Clonazepam ยังไม่พบภาวะแทรกซ้อน⁷⁹

สรุป

Bipolar disorder เป็นความผิดปกติที่พบมากในหญิงวัยเจริญพันธุ์ จากการศึกษามากมายแสดงให้เห็นถึงความจำเป็นในการใช้ somatic prophylaxis ในระยะ acute และ maintenance แต่ในปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาอาการกลับพบมีฤทธิ์ให้เกิดความผิดปกติต่อทารกในครรภ์ แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลที่อยู่ยังคงค่อนข้างจำกัด การจะดูแลผู้ป่วย bipolar disorder ที่ตั้งครรภ์ให้ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุดควรมีการวางแผนการดูแลไว้ตั้งแต่ก่อนมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น

Reference

1. Leibenluft E: Women with bipolar illness: clinical and research issues. Am J Psychiatry 1996;153:163-173
2. Schou M :Lithium and pregnancy, I: report from the register of Lithium Babies. Br Med J 1973;2:135-136
3. Edmonds LD, Oakley GP: Ebstein 's anomaly and maternal lithium exposure during pregnancy. Teratology 1990;41:551-552
4. Jacobson Sj: Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. Lancet 1992;339:530-533
5. Cohen Ls: A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. JAMA 1994;271:146-150
6. Schou M: What happened later to the lithium babies? A follow up study of children born without malformations. Acta Psychiatr Scand 1976;54:193-197
7. Ananth J : Side effects in the neonate from Psychotropic agents excreted through breast-feeding .Am J Psychiatry 1987;135:801-805

8. Schou M: Lithium and pregnancy ,3:lithium ingestion by children breast -fed by women on lithium treatment.Br Med J 1973;2:138
9. Goldfield MD, Weinstein MR: Lithium carbonate in obstetrics: guidelines for clinical use. Am J Obstet Gynecol 1973; 116:15–22
10. Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR: Lithium and pregnancy, II: hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. Br Med J 1973; 2:137–138
11. 12. Weinstein MR: Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period, in Handbook of Lithium Therapy. Edited by Johnson FN. Baltimore, University Park Press, 1980, pp 421–429
12. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ: Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. Am J Psychiatry 2000; 157:179–184
13. 14.Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153:592–606
14. Omtzigt J: Prenatal diagnosis of spina bifida aperta after first-trimester valproate exposure. Prenat Diagn 1992; 12:893–897
15. Kennedy D, Koren G: Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. J Psychiatry Neurosci 1998; 23:223–228
16. 17. Jager-Roman E: Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. J Pediatr 198 108:997–1004
17. Briggs G, Freeman R, Yaffe S: Drugs in Pregnancy and Lactation. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
18. DiLiberti J, Farndon P, Dennis N, Curry C: The fetal valproate syndrome. Am J Med Genet 1984; 19:473–481
19. Felding I, Rane A: Congenital liver damage after treatment of mother with valproic acid and phenytoin. Acta Paediatr Scand 1984; 73:565–568.
20. Thisted E, Ebbesen F: Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. Arch Dis Child 1993; 69:288–291
21. Majer R, Green P: Neonatal afibrinogenaemia due to sodium valproate. Lancet 1987; 2:740–741
22. Delgado-Escueta A, Janz D: Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of pregnant women with epilepsy Neurology 1992; 42:149–160
23. American Academy of Neurology: Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement): report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1998; 51:944–948
24. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1989; 320:1661–1666
25. Rosa FW: Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1991; 324:674–677
26. Lindhout D: Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes pattern of malformations. Neurology 1992; 42:94–110
27. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A: Is carbamazepine teratogenic? a prospective controlled study of 210 pregnancies. Neurology 2001; 57:321–324
28. Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy AH: Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. Lancet 1981; 2:165–167
29. Scolnick D: Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. JAMA 1994; 271:767–770
30. Frey B, Schubiger G, Musy J: Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breastfeeding. Eur J Pediatr 1990; 150:136–138
31. Merlob P, Mor N, Litwin A: Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. Ann Pharmacother 1992; 26:1563–1565
32. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Lancet 1999; 353:2190–2194
33. Delgado-Escueta A, Janz D: Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of pregnant women with epilepsy. Neurology 1992; 42:149–160
34. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ: Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. Am J Psychiatry 2000; 157:179–184
35. Hammond J, Toseland P: Placental transfer of chlorpromazine. Arch Child Dis 1970; 45:139–140

36. Mackay F, O'Brien T, Hitchcock A: Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:881–886
37. Ohman I, Vitols S, Tomson T: Lamotrigine in pregnancy, pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41:709–713
38. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rummel R: Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59:251–255
39. Pennel PB, Montgomery JQ, Clements SD, Newport DJ: Lamotrigine clearance markedly increases during pregnancy (abstract). *Epilepsia* 2002; 43(suppl 7):234
40. Pande A: Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:467–471
41. Frye M: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:607
42. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G: Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1976; 15:57–64
43. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S: Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:486–488
44. Sobel D: Fetal damage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine or reserpine. *Arch Gen Psychiatry* 1960; 2:606–611
45. Van Waes A, Van de Velde E: Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J Clin Pharmacol* 1969; 9:224–227
46. Sexson WR, Barak Y: Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy. *J Perinatol* 1989; 9:170–172
47. Ayd F: Is psychiatry in a crisis because of the complications of the psychopharmaceuticals? *Dis Nerv Syst* 1968; 29:23–25
48. Hammond J, Toseland P: Placental transfer of chlorpromazine. *Arch Child Dis* 1970; 45:139–140.
49. Goldstein D: Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:399–403
50. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N: Antipsychotics during pregnancy (letter). *Am J Psychiatry* 2000; 157:1342
51. Dickson R: Olanzapine and pregnancy. *Can J Psychiatry* 1998; 43:196–197
52. Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischedel D: Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:78–80
53. Dose M, Emrich HM, Cording-Tommel C, von Zerssen D: Use of calcium antagonists in mania. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11:241–243
54. Dubovsky SL, Franks RD, Allen S, Murphy J: Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil. *Psychiatry Res* 1986; 18:309–320
55. Janicak PG, Sharma RP, Pandey G, Davis JM: Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1998; 155:972–973
56. Wisner K, Peindl K, Perel J, Hanusa B, Piontek C, Baab S: Verapamil treatment for women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 51:745–752
57. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Br Med J Clin Res Ed* 1998; 317:839–843
58. Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, Conradi N: Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero (letter). *Lancet* 1987; 1:108–109
59. Weinstock L: Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. *Psychother Psychosom* 1996; 70:158–162
60. Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A: Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines—a prospective study. *Neuropediatrics* 1992; 23:60–67
61. Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BE, Faich GA: Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992; 340:694–696
62. Impastato D, Gabriel A, Lardaro H: Electric and insulin shock therapy during pregnancy. *Dis Nerv Syst* 1964; 25:542–546
63. Miller LJ: Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45:444–450
64. Polster D, Wisner K: ECT-induced premature labor: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:53–54

65. Diaz JH: The physiologic changes of pregnancy have anesthetic implications for both mother and fetus, in *Prenatal Anesthesia and Critical Care*. Edited by Diaz JH. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 210–215
66. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ: Social zeitgebers and biological rhythms: a unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:948–952