

## BIPOLINIO SUTRIKIMO VALDYMAS NĖŠTUMO IR POGIMDYMINIU LAIKOTARPIU

Rasa Saulytė<sup>1</sup>, Ieva Zarinskaitė<sup>1</sup>, Alma Griškevičiūtė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė, Psichiatrijos klinika

**Raktažodžiai:** bipolinis sutrikimas, nėštumas, psichikos sveikata, žindymas.

### Santrauka

Bipolinis sutrikimas (BS) – tai nuolatinis afektinis nuotaikos sutrikimas, pasižymintis pasikartojančiais nuotaikos ir aktyvumo lygio pakitimo epizodais. Moterys ir vyrai BS serga vienodai dažnai (apie 1% populiacijos). BS etiologiją apima paveldimumas, aplinkos veiksniai, traumas bei hormoniniai sutrikimai.

Bipolinio sutrikimo gydymas nėštumo laikotarpiu turėtų atitikti naujausias gaires. BS valdymas turėtų apimti rizikos vertinimą ir mažinimą, farmakoterapiją, šviesos terapiją ir psichoterapiją. Elektrokonvulsinė terapija turėtų būti taikoma tik išimtiniais atvejais, įvertinus naudos bei žalos santykį motinai ir vaisiui.

### Įvadas

Bipolinis sutrikimas yra psichikos sutrikimas, susijęs su nuotaikos svyravimais, kurie pasireiškia nuotaikos pablogėjimo (depresijos) ir nuotaikos pakilimo periodais (hipomanijos arba manijos). Manijos epizodo metu pasireiškia pakili nuotaika ir linksmumas, padidėja energija bei aktyvumas. Depresijos epizodo metu energija bei interesai sumažėja, vargina liūdna nuotaika, jėgų nebuvimas, sutrikusi dėmesio koncentracija [1]. BS moterims dažniausiai diagnozuojamas nuo 18 iki 30 metų – tai sutampa su laikotarpiu, kai daugelis moterų pradeda planuoti nėštumą [2]. Perinataliniu laikotarpiu moterys, sergančios bipoliniu sutrikimu, yra pažeidžiamos dėl depresijos epizodų pasikartojimo, jų didesnė rizika susirgti pogimdyvine psychoze, todėl ypač svarbu tinkamai prižiūrėti besilaukiančias moteris, nes BS atkryčio rizika po gimdymo yra labai didelė, siekia 30-90 procentų [3].

**Tyrimo tikslas** – atlikti 2015 - 2021 metais išspausdintų mokslinių šaltinių, nagrinėjančių bipolinio sutrikimo nėštumo laikotarpiu klinikinę reikšmę, sisteminę analizę ir apibendrinti jo valdymą.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga. Duomenys rinkti iš kompiuterinių bibliografinių medicininių duomenų bazių PubMed, ScienceDirect, Medscape ir UpToDate. Paieška buvo vykdoma naudojant reikšminius žodžius: bipolar disorder, mental health, pregnancy, breastfeeding.

Apžvalgai naudoti 2015-2021 metais spausdinti straipsniai anglų kalba, atitinkantys tyrimo temą.

### Tyrimo rezultatai

**Klinika.** Bipoliniam sutrikimui būdingi manijos, hipomanijos ir sunkios depresijos epizodai. BS gali būti I, II ar mišraus tipo [4]. Pacientės, turinčios I tipo bipolinį sutrikimą, patiria bent vieną manijos ar mišrios būsenos epizodą, po kurio dažniausiai seka ilgas depresijos epizodas. II tipo bipolinis sutrikimas pasižymi bent vienu ryškiu depresijos epizodu, po kurio seka hipomanijos (bet ne manijos) epizodas [5].

**Su nėštumu susijusi rizika.** BS gali sukelti įvairių pavojingų būklių nėštumo metu. Šis sutrikimas daro didelę įtaką pacientės psichinei ir fizinei sveikatai, profesinei veiklai bei tarpasmeniniams santykiams, todėl būtina aptarti galimas rizikas su besilaukiančiomis moterimis bei jų artimaisiais, kurie galėtų psichologiškai palaikyti pacientę nėštumo metu ir po jo [6].

**Recidyvas nėštumo metu.** Pacientės, sergančios BS, nėštumo metu dažnai patiria nuotaikos epizodus, tačiau nėra žinoma, ar nėštumas keičia jų pasikartojimo riziką. Kai kurioms moterims nėštumo metu BS epizodų gali būti mažiau, o kitų nėščiąjų ligos eiga išlieka nepakitusi arba pablogėja [7]. Sergančių BS nėščiąjų stebėjimo tyrimai parodė šiuos pasikartojimo dažnius: dviejuose perspektyviniuose tyrimuose nustatyta, kad bent vienas nuotaikos epizodas nėštumo metu įvyko daugiau nei 70 proc. pacienčių; atlikus trečiąjį tyrimą, nuotaikos epizodai nustatyti 24 proc. pacienčių. Prospektyvinis stebėjimo tyrimas, kuriame dalyvavo 63 nėščiosios, patyrusios nuotaikos epizodą, parodė, kad 66,6 proc.

pacienčių jį patyrė pirmąjį trimestrą, 23,8 proc. - antrąjį ir 9,5 proc. - trečiąjį. Dažniausias nėščiųjų nuotaikos epizodas yra sunki depresija (42%), mišrus: depresijos ir manijos (hipomanijos) simptomai (32%), manija ar hipomanija (26%). Klinikiniai veiksniai, kurie gali būti susiję su ligos recidyvu nėštumo metu, yra trumpesnis klinikinio stabilumo laikotarpis iki pastojimo, farmakoterapijos nutraukimas, neplanuotas nėštumas bei gretutinis psichiatrinis susirgimas [8].

*Recidyvas, nutraukus farmakoterapiją.* Reguliarus vaistų vartojimas nėštumo metu apsaugo sergančiąsias BS nuo nuotaikos epizodų kartojimosi. Atliktas perspektyvinis stebėjimo tyrimas parodė, jog recidyvas rečiau pasireiškė toms nėščiosioms, kurios tęsė farmakoterapiją nėštumo metu, nei toms, kurios vaistų vartojimą nutraukė. Nuotaikos epizodų pasikartojimo rizika besilaukiančioms pacientėms yra didesnė, jei gydymas nutraukiamas staiga [9].

*Nuotaikos epizodai po gimdymo.* Atliktas 1120 pacienčių, sergančių BS, retrospektyvinis tyrimas parodė, jog nuotaikos epizodai pogimdyviniu laikotarpiu (šešis mėnesius po gimdymo) įvyko du kartus dažniau, nei nėštumo metu.

*Įgimti vaisiaus defektai.* BS sergančių pacienčių vaisiaus įgimtų defektų dažnis nesiskiria nuo bendros populiacijos (2-5%), tačiau, kai kurie vaistai, vartojami BS gydyti, yra teratogeniški (valproatas, litis, karbamazepinas) [10,11].

*Nėštumo komplikacijų rizika.* Nepageidaujami nėštumo bei gimdymo rezultatai dažniau pasireiškia moterims, sergančioms BS. Atliktame tyrime buvo lyginamos sveikų nėščiųjų, sergančių BS ir gydytų vaistais, sergančių BS ir negydytų vaistais gimdymo baigtys. Rezultatai parodė, jog planinė ar spontaniinė cezario pjūvio operacija buvo dažniau taikyta BS sergančioms pacientėms. Priešlaikinis gimdymas buvo dažnesnis ir gydytomis, ir negydytomis BS sergančioms moterims [5].

*Psichopatologijos paveldėjimas vaisiui.* Psichikos ligų išsivystymui didelę reikšmę turi paveldimumas [12]. Atliktas tyrimas palygino šizofrenijos ir BS paveldimumą pirmos kartos palikuonims. Šizofrenijos paveldimumas buvo 64 proc., o bipolinio sutrikimo - 59 proc., jei serga abu tėvai. Jei serga vienas iš tėvų, BS paveldimumo tikimybė siekia 20-25 procentus [13].

**Nėštumo rizikos mažinimas.** Moterims, sergančioms BS ir norinčioms pastoti, siūloma palaukti, kol būklė taps kliniškai stabili, mažiausiai 6 – 24 mėnesius. Perspektyvinis stebėjimo tyrimas parodė, kad trumpas klinikinio stabilumo laikotarpis buvo susijęs su nuotaikos epizodų pasikartojimu nėštumo metu. Siekiant išvengti nervinio vamzdelio defektų, moterims rekomenduojama vartoti folio rūgštį vieną mėnesį prieš pastojimą ir 2-3 mėnesius po apvaisinimo [14,15].

**BS valdymo principai.** Farmakoterapija yra pagrindinis bipolinio sutrikimo gydymo būdas, o vaistų vartojimo

nauda nėštumo ir žindymo laikotarpiu dažiausiai pateisina riziką. Nepakankamai gydomas BS nėštumo metu yra susijęs su blogesniais gimdymo rezultatais, įskaitant priešlaikinį gimdymą, mažą gimimo svorį, vaisiaus augimo sulėtėjimą ar vaisiaus distresą [16].

**Medikamentinis gydymas.** Litis bei vaistai nuo epilepsijos skiriami ilgalaikiam palaikomajam gydymui, siekiant užkirsti kelią depresijos bei manijos epizodams [17]. Antrosios kartos antipsichotikai, taip pat skiriami palaikomajam gydymui, yra veiksminga ūmios manijos epizodų gydymo priemonė. Nors valproinė rūgštis yra veiksmingas nuotaikos stabilizatorius, vaisingo amžiaus moterims ir nėščiosioms pirmenybė teikiama kitiems vaistams, mažinant kūdikio apsigimimų ir vystymosi anomalijų riziką [18].

*Litis.* Ličio poveikis vaisiui susijęs su širdies anomalijų rizika, laikina naujagimių hipotiroze, tachikardija, tačiau raidos sutrikimų nestebima. Nėščiajai turi būti skiriama mažiausia efektyvi dozė, du kartus per parą, siekiant išvengti didelės ličio koncentracijos serume (<600 mg) [19]. Moterims, kurios pagimdė išnešiotus naujagimius, siūloma maitinti krūtimi, stebėti dėl galimo kūdikio neramumo, elgesio pakitimų ar padidėjusios sedacijos [20].

*Lamotriginas (LTG).* Įgimtų apsigimimų rizika vartojant LTG nenustatyta. Nors Šiaurės Amerikos registras praneša apie padidėjusį vaisiaus gomurio plyšimo pavojų, LTG išlieka vienu optimaliausių pasirinkimų, gydant BS [21]. LTG yra saugus vaistas besilaukiančioms ir žindančioms moterims, itin retai sukeliantis nepageidaujamų reakcijų [22]. Žindomų kūdikių kraujo mėginiuose LTG koncentracija buvo žymiai mažesnė, negu motinos kraujyje. Tai rodo, jog motinai vartojant vaistus nuo epilepsijos, reikšmingo neigiamo poveikio vaisiui nėra [23].

*Karbamazepinas.* Karbamazepino vartojimas nėštumo metu susijęs su įgimtų apsigimimų padaugėjimu. Atliktas perspektyvinis tyrimas ir metaanalizė parodė, jog karbamazepino monoterapija reikšmingai susijusi su nervinio vamzdelio, širdies ir šlapimo takų defektais, nagų hipoplazija, vystymosi vėlavimu bei kaukolės deformacijomis [24]. Nustatyta, kad karbamazepiną galima vartoti maitinant krūtimi. Jei motinai reikalingas karbamazepinas, tai nėra priežastis nutraukti žindymą, tačiau reiktų susirūpinti, jei naujagimis taptų mieguistesnis, vangesnis ar sutrikų čiulpimo refleksas [25].

*Antrosios kartos antipsichoziniai vaistai,* išskyrus risperidoną, nėra susiję su padidėjusia įgimtų apsigimimų rizika. Buvo nustatyta, jog nutukusioms besilaukiančioms moterims vartojant antipsichozinius vaistus (olanzapiną, kvetiapiną), smarkiai padidėja gestacinio diabeto bei preeklampsijos rizika, o vaisiui makrosomijos, priešlaikinio gimimo, polihidramniono bei gimdymo traumos rizika [26]. Olanzapinas didžiajai moterų daliai (82,3%) NR žindymo

metu nesukėlė, o sukeltos retos NR buvo mieguistumas (3,9%), dirglumas (2%), drebulys (2%) ir nemiga (2%) [27].

**Nemedikamentinis gydymas. Šviesos terapija (ŠT).** Ryškios šviesos terapija yra patvirtintas depresijos simptomų gydymo būdas, kurį apima plataus spektro šviesos poveikis. ŠT veiksmingiausia yra tada, kai gydymas derinamas kartu su nuotaikos stabilizatoriumi. Šią terapiją geriausia taikyti vidurdienį, pradedant nuo 15 min. per dieną pirmąją savaitę, laipsniškai didinant dozę [28]. ŠT nėra susijusi su jokia reprodukcine rizika, šviesos taikymas nėštumo metu yra saugus, tačiau ją taikyti draudžiama manijos, hipomanijos ar mišrios nuotaikos epizodų metu. Šalutinis ŠT poveikis yra galvos skausmas, pykinimas ir nervingumas [29].

**Psichoterapija.** BS gali būti sėkmingai stabilizuojamas psichoterapijos pagalba, jei pacientė yra motyvuota, bendradarbiaujanti bei laikosi gydytojo rekomendacijų. Dažniausiai taikoma kognityvinė elgesio terapija (KET), tarpasmeninė psichoterapija bei porų terapija [30]. Sistemine randomizuotų klinikinių tyrimų metaanalizė parodė, jog KET veiksmingai mažina BS atkryčio dažnį, depresijos simptomus bei manijos epizodų pasireiškimą. Reikšmingas teigiamas poveikis pasireiškia, kai KET vieno seanso gydymo trukmė yra  $\geq 90$  minučių [31].

**Gydymui rezistentiškas BS.** Elektrokonvulsinė terapija (EKT) yra efektyvi ir veiksminga elektros srovių pralaidimo per smegenis procedūra, siekiant sumažinti sunkius psichinės sveikatos simptomus. Tai veiksminga galimybė pacientėms, sergančioms gydymui atspariu BS, kurioms pasireiškia sunkūs nuotaikos epizodai, padidintas polinkis į savižudybę ar psichozę [32], tačiau atliktas tyrimas net trečdaliui besilaukiančiųjų nustatė nepageidaujamus reiškinius: vaisiaus širdies susitraukimų dažnio sumažėjimą, retesnius gimdos susitraukimus ir prieššlaikinį gimdymą (nuo 29 iki 37 nėštumo savaitės). Bendras naujagimių mirtingumas buvo 7,1 procento. Nėštumo metu EKT rekomenduojama taikyti tik kraštutiniu atveju, taikant labai griežtas diagnostines ir kliniškes indikacijas [33].

### Išvados

1. Negydomas BS nėštumo metu susijęs su blogesniais gimdymo rezultatais, įskaitant prieššlaikinį gimdymą, mažą gimimo svorį, vaisiaus augimo sulėtėjimą ar vaisiaus distresą.
2. Pacientėms, nėštumo metu vartojančioms litį ar lamotriginą, rekomenduojama nuolat stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį, o esant indikacijai - koreguoti dozę.
3. Šviesos terapija yra saugi ir veiksminga nemedikamentinė priemonė gydant BS depresijos epizodus nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu.
4. Elektrokonvulsinę terapiją nėštumo metu rekomenduojama taikyti tik išimtinu atveju, taikant labai griežtas

diagnostines ir kliniškes indikacijas.

### Literatūra

1. Barahona-Correa B, Ribeiro R. The neuroanatomy of secondary bipolar disorder. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* 2015;86(9).  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311750.53>
2. McCormick U, Murray B, McNew B. Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder. *J Am Assoc Nurse Pract* 2015; 27(9): 530-542.  
<https://doi.org/10.1002/2327-6924.12275>
3. Bergink V, Burgerhout KM, Koorengel K, et al. Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2015;172(2):115-23.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121652>
4. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry* 2015;37(2):155-61.
5. Hendrick V. Bipolar disorder in women: contraception and preconception assessment and counselling. In: UpToDate, Keck, P (Ed), UpToDate 2021.  
<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1693>
6. Carlborg A, Ferntoft L, Thuresson M, et al. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disord* 2015;17(1):76-85.  
<https://doi.org/10.1111/bdi.12234>
7. Kameg BN. Bipolar disorder: treatment strategies for women of childbearing age. *Perspect Psychiatr Care* 2020.  
<https://doi.org/10.1111/ppc.12680>
8. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, et al. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173(2):117-27.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010124>
9. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, et al. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014;384(9956):1789-99.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61278-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61278-2)
10. Zhang L, Li H, Li S, et al. Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016 ;202:26-31.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.038>
11. Mei-Dan E, Ray JG, Vigod SN. Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(3):367.e1-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.020>
12. Inglis A, Morris E, Austin J. Prenatal genetic counselling for psychiatric disorders. *Prenat Diagn* 2017;37(1):6.  
<https://doi.org/10.1002/pd.4878>
13. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish fami-

- lies: a population-based study. *Lancet* 2009;373(9659):234-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
14. Garner ChD. Nutrition in pregnancy. In: UpToDate, Lockwood, ChJ (Ed), UpToDate 2021.
  15. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *J Clin Pharmacol* 2016;56(2):170-5. <https://doi.org/10.1002/jcph.616>
  16. Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):331. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1127-1>
  17. Jones SC, Jones I. Pharmacological management of bipolar disorder in pregnancy. *CNS Drugs* 2017;31(9):737-745. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0452-x>
  18. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, 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. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030228>
  19. Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, et al. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *Int J Bipolar Disord* 2018;6(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0135-7>
  20. Imaz ML, Torra M, Soy D, et al. Clinical lactation studies of lithium: a systematic review. *Front Pharmacol* 2019;10:1005. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01005>
  21. Prakash, Prabhu LV, Nasar MA, et al. Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. *Singapore Med J* 2007;48(10):880-3.
  22. Dalili H, Nayeri F, Shariat M, et al. Lamotrigine effects on breastfed infants. *Acta Med Iran* 2015;53(7):393-4.
  23. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol* 2020;77(4):441-450. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4443>
  24. Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010;341:c6581. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6581>
  25. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Carbamazepine 2021.
  26. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic treatment during pregnancy: research synthesis and clinical care principles. *J Womens Health (Larchmt)* 2020;29(3):310-318. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7781>
  27. Brunner E, Falk DM, Jones M, et al. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:38. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-38>
  28. Deligiannidis KM, Freeman MP. Complementary and alternative medicine therapies for perinatal depression. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(1):85-95. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.007>
  29. Bais B, Kamperman AM, Bijma HH, et al. Effects of bright light therapy for depression during pregnancy: a randomised, double-blind controlled trial. *BMJ Open* 2020 ;10(10):e038030. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038030>
  30. Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder. *Lancet* 2016 ;387(10027):1561-1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
  31. Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12(5):e0176849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176849>
  32. Thyen A, Narang P, Sarai S, et al. Electroconvulsive therapy during pregnancy. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19(4):17br02096. <https://doi.org/10.4088/PCC.17br02096>
  33. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, et al. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health* 2015;18(1):1-39. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0389-0>

## MANAGEMENT OF BIPOLAR DISORDER DURING PREGNANCY AND THE POSTPARTUM PERIOD

R. Saulytė, I. Zarinskaitė, A. Griškevičiūtė

Keywords: bipolar disorder, mental health, pregnancy, breastfeeding.

### Summary

Bipolar affective disorder (BD) is a common, severe, and persistent mental illness, characterised by regularly recurring episodes of notable changes in affect. Bipolar disorder is equally common in women and men (about 1% of the population). The etiology of BD includes heredity, environmental factors, trauma, and hormonal disorders. Treatment of BD during pregnancy should follow the latest guidelines. Management of BD should include risk assessment and mitigation, pharmacotherapy, light therapy and psychotherapy. Electroconvulsive therapy should be used only in exceptional cases, after assessing the benefit-risk balance for the mother and fetus.

Correspondence to: rassa.saulyte@gmail.com

Gauta 2021-04-13