

ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

*Е.А. Ушкалова, А.В. Ушкалова,
Е.М. Шифман*

**ЛЕЧЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПЕРИОД
БЕРЕМЕННОСТИ
И ЛАКТАЦИИ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ



Электронно-
Библиотечная
Система
znanium.com

ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

серия основана в 1996 г.



Е.А. УШКАЛОВА
А.В. УШКАЛОВА
Е.М. ШИФМАН

ЛЕЧЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

*Рекомендовано в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело»
(квалификация (степень) «бакалавр»)*

Электронно-
Библиотечная
Система
znanium.com

Москва
ИНФРА-М
2016

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	6
Введение	7
Глава 1. ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ	9
1.1. Депрессивные и тревожные расстройства	
1.1.1. Эпидемиология	9
1.1.2. Основные клинические проявления и диагностические критерии	11
1.1.3. Факторы, предрасполагающие к развитию перинатальной депрессии и тревоги	15
1.1.4. Влияние беременности на течение депрессивных и тревожных расстройств	18
1.1.5. Влияние депрессивных и тревожных расстройств на течение и исходы беременности	21
1.1.6. Ведение женщин с депрессивными расстройствами в перинатальном периоде	24
1.1.7. Ведение женщин с тревожными расстройствами в перинатальном периоде	32
1.2. Биполярное аффективное расстройство	40
1.2.1. Эпидемиология	40
1.2.2. Основные клинические проявления и диагностические критерии	41
1.2.3. Влияние беременности на течение биполярного аффективного расстройства	43
1.2.4. Влияние биполярного аффективного расстройства на течение и исходы беременности	44
1.2.5. Планирование беременности у женщин с биполярным аф-фективным расстройством	44
1.2.6. Ведение женщин с биполярным аффективным расстройством в период беременности	46
1.2.7. Ведение женщин с биполярным аффективным расстройством в родах и в послеродовом периоде	48
1.3. Шизофрения	54
1.3.1. Эпидемиология	54
1.3.2. Основные клинические проявления и диагностические критерии	55
1.3.3. Гендерные различия в течении шизофрении	56
1.3.4. Влияние беременности на течение шизофрении	58
1.3.5. Влияние шизофрении на течение и исходы беременности	58
1.3.6. Планирование беременности у женщин с шизофренией	61

1.3.7.	Ведение женщин с шизофренией в период беременности	64
1.3.8.	Ведение женщин с шизофренией в родах и в послеродовом периоде	69
1.4.	Нарушения пищевого поведения	70
1.4.1.	Эпидемиология	70
1.4.2.	Основные клинические проявления и диагностические критерии	71
1.4.3.	Влияние беременности на течение нарушений пищевого поведения	74
1.4.4.	Влияние нарушений пищевого поведения на течение и исходы беременности.	75
1.4.5.	Ведение женщин с нарушениями пищевого поведения во время беременности и в послеродовом периоде	77
1.4.6.	Фармакотерапия нервной анорексии.	78
1.4.7.	Фармакотерапия нервной булимии	79
1.5.	Расстройства личности.	80
1.5.1.	Эпидемиология	86
1.5.2.	Влияние беременности на проявления расстройств личности	86
1.5.3.	Влияние расстройств личности на течение и исходы беременности.	87
1.5.4.	Ведение женщин с расстройствами личности во время беременности	87
1.6.	Никотиновая зависимость, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами	88
1.6.1.	Эпидемиология	88
1.6.2.	Влияние беременности на курение и употребление алкоголя и психоактивных веществ	89
1.6.3.	Влияние курения и употребления алкоголя и психоактивных веществ на течение беременности	89
1.6.4.	Ведение женщин с никотиновой зависимостью и злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами во время беременности и в послеродовом периоде	93
Глава 2.	ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ.	97
2.1.	Послеродовое уныние	98
2.2.	Послеродовый психоз.	99
2.3.	Эпидемиология и факторы риска.	99
2.4.	Основные клинические проявления	100
2.5.	Ведение женщин с послеродовым психозом	100
Глава 3.	ФАРМАКОКИНЕТИКА ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ	

И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ МОНИТОРИНГУ	103
3.1. Антидепрессанты.....	104
3.2. Антипсихотики.....	105
3.3. Нормотимики.....	106
3.3.1. Соли лития.....	106
3.3.2. Антиконвульсанты.....	108
3.3.3. Анксиолитики.....	112
Глава 4. БЕЗОПАСНОСТЬ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ	115
4.1. Антидепрессанты.....	115
4.1.1. Трициклические антидепрессанты.....	116
4.1.2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.....	120
4.1.3. Ингибиторы моноаминооксидазы.....	127
4.1.4. Антидепрессанты других групп.....	127
4.2. Антипсихотики.....	130
4.2.1. Антипсихотики I поколения (типичные).....	131
4.2.2. Антипсихотики II поколения (атипичные).....	152
4.3. Нормотимики.....	172
4.3.1. Препараты лития.....	172
4.3.2. Антиконвульсанты.....	174
4.4. Анксиолитики.....	184
4.4.1. Бензодиазепины.....	185
4.4.2. Небензодиазепиновые анксиолитики.....	193
4.4.3. Седативные, анксиолитические и антидепрессивные средства растительного происхождения.....	194
Глава 5. БЕЗОПАСНОСТЬ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ	196
5.1. Общие принципы применения.....	196
5.2. Антидепрессанты.....	199
5.3. Антипсихотики.....	205
5.4. Нормотимики.....	211
5.5. Анксиолитики.....	215
Заключение.....	220
Приложение 1. Эдинбургская шкала постнатальной депрессии.....	226
Приложение 2. Тесты для самопроверки.....	227
Литература.....	235

Список сокращений

- ААП – Американская академия педиатрии
АД – артериальное давление
БАР – биполярное аффективное расстройство
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ДИ – доверительный интервал
ГТР – генерализованное тревожное расстройство
ДР – депрессивные расстройства
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы
ИМТ – индекс массы тела
КБТ – когнитивно-бихейвиоральная терапия
КП – компульсивное переедание
ЛС – лекарственные средства
МЛП – межличностная психотерапия
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МПК – минеральная плотность кости
НА – нервная анорексия
НБ – нервная булимия
НИ – неизвестно
НП – неприемлемо
НПП – нарушение пищевого поведения
ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство
ПЗ – психическое заболевание
ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
ПР – паническое расстройство
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
РЛ – расстройство личности
ТР – тревожное расстройство
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ТЦА – трициклический антидепрессант
 $T_{1/2}$ – период полувыведения
СД – сахарный диабет
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
FDA – Food and Drug Administration (Агентство по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США)
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиография
ЭСТ – электросудорожная терапия
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Общие принципы лечения психических заболеваний во время беременности и в послеродовом периоде

Проблема лечения психических заболеваний (ПЗ) в период беременности и лактации крайне актуальна в связи с широкой распространенностью и неблагоприятными последствиями для матери и ребенка как самих заболеваний, так и лекарственных средств (ЛС), применяемых для их лечения. Только в США ежегодно регистрируют примерно 500 тыс. беременностей у женщин с ПЗ [267]. В экономически развитых странах суициды, совершаемые беременными с ПЗ, являются одной из ведущих причин материнской смертности [168, 644].

Беременность не оказывает протективного действия в отношении развития рецидивов большинства ПЗ или возникновения новых случаев заболевания [193]. С точки зрения развития рецидивов наиболее опасен послеродовой период.

Ведение беременных с ПЗ представляет сложную задачу. Все необходимые изменения в фармакотерапии следует по возможности проводить в прегравидарном периоде, поэтому крайне важным этапом для этих женщин является планирование беременности и подготовка к ней. Женщинам с тяжелыми ПЗ попытки зачатия рекомендуется начинать не ранее чем через 1 год после наступления ремиссии [193]. До этого срока им следует обеспечить надежную контрацепцию.

Вопрос о применении психотропных препаратов в период гестации должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае после тщательного взвешивания соотношения польза/риск ЛС и отсутствия фармакотерапии. Отмену ЛС, хотя бы на первые 6–10 нед гестации, можно рассмотреть у женщин с легким течением заболевания [193]. По возможности отмену лекарственного препарата следует проводить постепенно, поскольку такая тактика позволяет снизить риск развития обострения. В то же время при наступившей беременности быстрая отмена позволяет уменьшить продолжительность воздействия препарата на плод. Скорость отмены ЛС зависит от клинической ситуации, применяемого препарата (риск тератогенности) и пожеланий самой женщины.

Предпочтения женщины необходимо учитывать и при принятии решения о продолжении фармакотерапии в период беременности. С этой целью ей необходимо в доступной форме объяснить все преимущества и недостатки лекарственной терапии, а также потенциальные последствия нелеченого заболевания. Режим лекарственной терапии во время беременности должен быть индивидуализированным и максимально простым. По возможности следует применять монотерапию, так как применение высоких доз одного ЛС более безопасно, чем применение комбинации двух ЛС в низких дозах. Начинать лечение рекомендуется с минимальных эффективных доз с последующим по-

степенным их повышением [63]. Это особенно важно в случаях, когда риски для матери и плода носят дозозависимый характер (например, тератогенный эффект вальпроата).

При выборе конкретного лекарственного препарата необходимо учитывать:

- предыдущий ответ на психотропные препараты (если есть опыт их применения в анамнезе);
- для женщин, не принимавших ранее ЛС – ответ на психотропные средства у ближайших родственников (если есть семейный анамнез заболевания);
- ожидаемые ответ и эффективность лечения у конкретной женщины;
- профиль побочных реакций препарата;
- применение сопутствующих ЛС и риск лекарственных взаимодействий с ними;
- потенциальное негативное влияние ЛС на мать и плод;
- безопасность в период грудного вскармливания [63].

Необходимость оценки безопасности ЛС в период грудного вскармливания еще на стадии планирования беременности обусловлена следующими фактами:

- послеродовой период наиболее опасен с точки зрения риска развития рецидивов ПЗ и других психических осложнений (послеродовая депрессия, послеродовый психоз), в связи с чем оставлять женщину в этот период без лечения не рекомендуется;
- смена препарата, позволяющего эффективно контролировать состояние женщины во время беременности, в послеродовом периоде не рекомендуется;
- грудное вскармливание не только полезно для ребенка в первые месяцы жизни (снижение риска желудочно-кишечных, респираторных и мочевых инфекций, сепсиса, менингита, некротизирующего энтероколита, снижение смертности, улучшение нейрокогнитивного развития), оно оказывает благоприятное влияние на заболеваемость в старшем детском и подростковом возрасте (снижение риска бронхиальной астмы, воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета – СД, злокачественных заболеваний крови, ожирения) и, возможно, на протяжении всей последующей жизни [524, 776, 780];
- грудное вскармливание полезно для здоровья матери и снижает риск развития постнатальной депрессии [389];
- тесный контакт, происходящий между матерью и ребенком в момент кормления грудью, способствует установлению их контакта и взаимной привязанности;

Всемирная организация здравоохранения рекомендует грудное вскармливание в течение 6 мес всем детям, которые могут получать его [1046], поэтому при наличии альтернатив предпочтение следует отдавать достаточно безопасным в период лактации препаратам.

Глава 1. Психические заболевания в период беременности

1.1. ДЕПРЕССИВНЫЕ И ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

1.1.1. Эпидемиология

Депрессивные (ДР) и тревожные расстройства (ТР) относятся к числу самых широко распространенных заболеваний, оказывающих выраженное негативное влияние на заболеваемость, качество жизни пациентов и экономические последствия для общества. У женщин ДР развиваются в 2–3 раза чаще, чем у мужчин [1009]. В отдельно взятый момент времени депрессией страдают около 6% мужчин и 18% женщин [130]. Риск перенести заболевание на протяжении жизни составляет у женщин – 20–25% по сравнению с 7–12% у мужчин [494]. Пик начала ДР приходится на репродуктивный возраст – 20–40 лет, поэтому они часто наблюдаются в период беременности и лактации.

Большинство ТР (паническое расстройство – ПР, генерализованное ТР – ГТР, посттравматическое стрессовое расстройство – ПТСР, агорафобия) также встречаются у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин [492, 804]. На протяжении жизни какое-либо ТР переносят около 30% женщин [492, 504, 804]. Вероятность развития ТР в течение 1 года составляет в среднем 18%, для отдельных ТР она колеблется от 1% (обсессивно-компульсивное расстройство – ОКР) до 8,7% (специфические изолированные фобии) [504]. Средний возраст начала заболевания составляет для изолированных фобий 7 лет, для социальной фобии – 13 лет, для ОКР – 19 лет, для ПТСР – 23 года, для ПР – 24 года, для ГТР – 31 год [504].

ТР могут существовать изолированно, но примерно у 75% больных наблюдается их коморбидность с прочими ПЗ [370], преимущественно с другим ТР или ДР, а также со злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами, личностными расстройствами и биполярным аффективным расстройством [64, 323]. Коморбидность ГТР по крайней мере с 1 ПЗ, наблюдается у 65% пациентов (на протяжении жизни – до 90% пациентов) [1041], ПР – у 91% пациентов, агорафобии – у 84% [863]. У 50–65% больных с психическими расстройствами встречается депрессия [863].

В перинатальном периоде эпидемиология ДР изучена лучше, чем эпидемиология ТР. Согласно данным эпидемиологических исследований, выраженное ДР встречается у 8–13% беременных [110, 337, 596, 978], симптомы депрессии – у каждой 5-й беременной [110, 698]. По расчетам Агентства по исследованиям и качеству в области здравоохранения США (Agency for Healthcare Research and Quality), распространенность депрессии на протяжении беременности составляет от 14 до 23%, в течение 3 мес после родов – 11–32% [338]. Согласно результатам систематических обзоров, депрессия встречается в I три-

местре беременности у 7,4% женщин, во II – у 12,8%, в III триместре – у 12% [109], в послеродовом периоде – у 19,8% [312]. Среди женщин с низким социальным статусом распространенность послеродовой депрессии может достигать 50% [615].

У женщин с ДР в анамнезе риск развития выраженных ДР в перинатальном периоде в 2 раза превышает таковой у женщин с неотягощенным анамнезом [88]. Во время гестации и после родов часто наблюдается коморбидность депрессии с тревогой и нарушениями сна.

Умеренные симптомы тревоги в какой-либо момент беременности испытывают большинство женщин. Например, в исследовании с участием 244 женщин симптомы тревоги хотя бы однократно в течение гестации наблюдались более чем у 54% участниц, у 17,8% они зарегистрированы на протяжении всей беременности [556]. Распространенность тревожных симптомов в I триместре составила 36,3%, во II – 32,3%, в III – 35,8%. Во все триместры беременности тревога встречалась значительно чаще, чем депрессия (соответственно в I, II и III триместрах – 22,1, 18,9 и 21,6%). Коморбидность тревоги и депрессии отмечена у 14,2% женщин в I триместре, 12,6% – во II и 16,9% – в III.

Более высокая распространенность тревоги во время беременности по сравнению с депрессией и их частая коморбидность отмечена практически во всех эпидемиологических исследованиях, проводившихся в разных географических регионах и в странах с разным уровнем экономического дохода [419, 567, 698, 736, 978].

Распространенность специфических ТР во время беременности представлена в табл. 1. Некоторые из них, например ГТР и ОКР, в перинатальном периоде наблюдаются чаще, чем в популяции в целом [822, 1011]. Распространенность ПР в постнатальном периоде выше, чем в период гестации [875].

Около 20% женщин, прежде всего не рожавших, испытывают страх перед родами, в том числе 13% – патологический страх (токофобию), заставляющий их избегать или откладывать беременность, несмотря на желание иметь детей [428]. В период гестации токофобией страдают 6–10% женщин [121].

Таблица 1

Распространенность тревожных расстройств в период беременности [358]

<i>Тип расстройства</i>	<i>Распространенность, %</i>
ГТР	8,5
ПР	1–2
ПТСР	3,5
ОКР	0,2–1,2

1.1.2. Основные клинические проявления и диагностические критерии

При ТР выделяют общие симптомы, характерные для всех расстройств, и симптомы, характерные для специфических ТР. К общим симптомам относятся:

- тревога – чувство беспокойства, нервозности, взвинченности без видимых причин;
- раздражение – по отношению к себе, другим, привычным жизненным ситуациям (например, повышенная чувствительность к шуму);
- возбуждение – неусидчивость, тремор, кусание ногтей, губ, произвольные движения руками, потирание пальцев;
- боль – часто головная боль при психологическом напряжении, боль в затылке или диффузная боль в спине (вследствие бессознательного напряжения мышц);
- реакция «борьбы и бегства» – резкое повышение симпатического тонуса, сопровождающееся обильным потоотделением, сердцебиением, болью в груди, чувством сухости во рту, неприятными ощущениями в животе;
- головокружение – как правило, не вертиго (вестибулярное головокружение), а чувство дурноты, предобморочное состояние;
- затруднение мышления – невозможность избавиться от тревожащих мыслей, снижение концентрации внимания, страх потерять самоконтроль и сойти с ума;
- бессонница – в первую очередь нарушение засыпания, в некоторых случаях – продолжительности сна (при этом больные обычно жалуются на постоянную усталость) [1].

Симптомы, характерные для определенных видов ТР, представлены в табл. 2, обсессии и компульсии, наиболее часто встречающиеся в перинатальном периоде – в табл. 3.

Таблица 2

Основные клинические проявления специфических тревожных расстройств [1, 168]

<i>Тип расстройства</i>	<i>Клинические проявления</i>
ПР с агорафобией или без таковой	Повторные неожиданные панические приступы. Возникают спонтанно, без видимой связи с внешними раздражителями («как гром среди ясного неба» <10 мин). Сопровождаются чувством сильного страха, паникой, ужасом и соматическими симптомами (сердцебиение, нарушение сердечного ритма, чувство удушья, учащенное дыхание, тошнота, рвота, тремор, головокружение, парестезии и др.)

	<p>Утрата ощущения реальности (дереализация). Постоянное предчувствие несчастья (страх сойти с ума, умереть и пр.). Больные стараются активно избегать ситуаций, при которых может возникнуть панический приступ. Непереносимость физических симптомов тревоги. Частая коморбидность с депрессией</p>
Агорафобия	<p>Страх многолюдных мест (магазинов, метро, лифтов, автобусов и т.д.). Страх всегда связан с паническим приступом, возникающим в таких местах. Больные избегают в одиночку выходить из дома, даже если это мешает их профессиональной деятельности и нормальной жизни</p>
Социальное ТР (социальная фобия)	<p>Интенсивный или неоправданный страх перед определенными социальными ситуациями или публичными выступлениями. Непереносимость наблюдения со стороны окружающих или страх показаться смешным, неуклюжим или быть униженным. Больные испытывают выраженную тревогу (иногда – панические приступы) и стараются всячески их избегать, несмотря на сохраненную критику к своему состоянию. Нередко больные пытаются преодолеть трудности в общении и профессиональной деятельности с помощью алкоголя, транквилизаторов, наркотиков</p>
Специфические (простые, изолированные) фобии	<p>Интенсивный или неоправданный страх конкретного объекта или ситуации, обычно сопровождаемый их избеганием (страх определенных животных, крови, инъекций, высоты, замкнутых пространств, полетов на самолетах и т.д.)</p>
ОКР	<p>Обсессии: повторяющиеся, навязчивые мысли, образы или действия, которые вызывают значительную тревогу (мысли о загрязнении, религиозные или сексуальные мысли), постоянные сомнения в отношении совершаемых действий. Компульсии: повторяющиеся двигательные или мыслительные действия с целью уменьшения тревоги, вызванной обсессиями (неоднократная проверка, мытье рук, счет или другие повторяющиеся действия)</p>
ГТР	<p>Неконтролируемое и интенсивное беспокойство большую часть времени в отношении повседневных, обычных занятий или действий. Часто сопровождается соматическими симптомами (головная боль или желудочно-кишечные расстройства) Непереносимость неопределенности</p>
ПТСР	<p>Возникает после экстремальных травматических событий,</p>

	<p>которые вызвали у пациента чувство страха, ужаса или беспомощности.</p> <p>Флешбеки – внезапные, обычно сильные, повторные переживания прошлого опыта или его элементов. Повторяются непроизвольно и настолько интенсивны, что человек «переживает заново» опыт, будучи не в состоянии однозначно определить его как собственно воспоминание, а не что-либо, что происходит действительно.</p> <p>Пациент пытается вытеснить это событие из памяти, избегает людей, которые могут напомнить о событии, испытывают эмоциональную холодность и повышенную возбудимость.</p> <p>Непереносимость повторного переживания травматического события.</p> <p>Частая коморбидность с другими ПЗ (злоупотребление психоактивными веществами, ПР, НПП, депрессия)</p>
--	--

Примечание. НПП – нарушение пищевого поведения.

Таблица 3

Наиболее распространенные клинические проявления обсессивно-компульсивного расстройства в перинатальном периоде [671]

<i>Период</i>	<i>Обсессии</i>	<i>Ассоциированные компульсии</i>
Беременность	Страх гибели плода	Проверка движений плода
	Страх контаминации плода токсическими веществами	Чрезмерное мытье и уборка
	Агрессивные обсессии по отношению к плоду	
Послеродовый	Страх преднамеренного или случайного нанесения вреда ребенку (включая сексуальное насилие)	Избегающее поведение (например, избегание ножей или ребенка)
	Страх потерять ребенка Страх синдрома внезапной смерти ребенка	Компульсивная проверка местонахождения ребенка (особенно по ночам)
	Страх контаминации ребенка	Чрезмерное мытье и уборка
	Страх критики по поводу материнских навыков	

ТР следует отличать от «физиологической» тревоги, являющейся ответом на потенциальную угрозу или стрессорные воздействия и направленной на мобилизацию и усиление адаптационных возможностей организма. В отличие от физиологической, патологическая тре-

вога, хотя и может провоцироваться внешними обстоятельствами, обусловлена внутренними психологическими и физиологическими причинами [9]. На клинически значимые ТР указывают следующие факторы:

- интенсивность и продолжительность тревоги не соответствуют обстоятельствам, вызвавшим ее;
- тревога приводит к нарушению физического, социального, профессионального или межличностного функционирования;
- нарушается обычная ежедневная активность из-за избегания определенных ситуаций или объектов в попытке снизить тревогу;
- тревога сопровождается клинически значимыми соматическими симптомами и/или Obsессиями, компульсиями и навязчивыми воспоминаниями о травмирующем воздействии [168].

Критериями депрессии являются:

- подавленное настроение (на протяжении большей части дня);
- снижение интересов и способности испытывать удовольствие (ангедония);
- значительное снижение или повышение аппетита и массы тела;
- нарушения сна (бессонница или сонливость);
- психомоторное возбуждение или заторможенность;
- повышенная утомляемость, упадок сил;
- ощущение собственной бесполезности или виновности;
- снижение способности к концентрации внимания, принятию решений;
- повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве [48, 53].

ДР и ТР имеют много общих признаков и симптомов (табл. 4), часто наблюдается их коморбидность.

Таблица 4

Общие симптомы и признаки депрессивных и тревожных расстройств [1]

<i>Симптомы/признаки</i>	<i>Более характерны для</i>	
	<i>депрессии</i>	<i>тревоги</i>
Нарушения сна	Пробуждение ночью/рано утром	Нарушение засыпания
Психомоторное возбуждение	Распространено (особенно у больных)	Типично

	пожилого возраста)	
Социальная дезадаптация	Типична, особенно у мужчин	Распространена
Снижение аппетита/массы тела	Характерный признак	Иногда
Провоцирующий фактор (выявляемый)	Утрата	Страх
Панические приступы	Эпизодически	Распространены
Суицидальные намерения, мысли, попытки	Характерный признак	Не свойственны

1.1.3. Факторы, предрасполагающие к развитию перинатальной депрессии и тревоги

Высокую коморбидность тревоги и депрессии в перинатальном периоде связывают с тем, что они имеют общие факторы риска (табл. 5) [74]. Наиболее важными среди них являются биологические и медицинские факторы [74]. Кроме того, ДР чаще развиваются у незамужних женщин, женщин более молодого возраста, с низким социально-экономическим статусом и при нежелательной беременности [312].

Таблица 5

Факторы, предрасполагающие к развитию перинатальной депрессии и тревоги [74, 187, 897]

Биологические/медицинские факторы	Наличие в анамнезе предменструального дисфорического расстройства и/или аффективных расстройств в период приема оральных контрацептивов. Наличие в анамнезе депрессии или тревоги, особенно рецидивирующих эпизодов и/или длительных эпизодов.
-----------------------------------	---

	<p>Наличие в анамнезе тревоги, депрессии или колебаний настроения в перинатальном периоде. Недавняя отмена психотропных препаратов. Наличие ПЗ (в том числе тревоги, депрессии или злоупотребления алкоголем) в семейном анамнезе, особенно среди родственников I степени родства. Наличие в анамнезе серьезных осложнений беременности или родов, потери новорожденного. Плохое физическое здоровье, хроническая боль или инвалидность. Бессонница. Депривация сна в перинатальном периоде. Расстройство циркадных ритмов. Недостаточное воздействие утреннего света. Проблемы со здоровьем у новорожденного</p>
Психологические факторы	<p>Перфекционизм и волнение по поводу материнства. Склонность к самообвинению, низкая самооценка. Незапланированная или нежелательная беременность. Ожидание 1-го ребенка или наличие большого числа детей. Стресс, связанный с уходом за ребенком. Тяжелое послеродовое уныние (baby blues)</p>
Социальные факторы	<p>Недостаточная поддержка со стороны партнера, семьи и/или общества. Насилие в семье, травма или оскорбление в анамнезе (включая сексуальное насилие в детстве). Наличие стрессовых жизненных ситуаций в недавнем прошлом. Низкий социально-экономический статус, безработица. Повышенные психосоциальные требования</p>
Питание	<p>Недостаточное потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Недостаточное потребление фолатов Связанные со стрессом модели питания</p>
Физическая активность	<p>Недостаточная физическая активность. Наличие факторов, препятствующих физической активности (длительные часы работы, недостаточная вовлеченность в уход за ребенком)</p>

Значимость различных факторов риска развития депрессии в антенатальном и послеродовом периодах оценивалась в систематических обзорах и метаанализах [96, 312, 550]. Их обобщенные результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

Значение разных факторов риска развития депрессии в перинатальном периоде (в нисходящем порядке) [442]

<i>Антенатальная депрессия</i>	<i>Постнатальная депрессия</i>
Тревога в пренатальном периоде	ДР в пренатальном периоде
Стрессорные негативные события в жизни	Недостаточная самооценка
Недостаток поддержки от партнера	Стресс, связанный с заботой о ребенке
События в жизни в целом	Тревога в пренатальном периоде
ДР в анамнезе	Стрессорные события в жизни
Недостаток социальной поддержки	Недостаток социальной поддержки
Нежелательная беременность	Качество взаимоотношений с партнером
Качество взаимоотношений с партнером	ДР в анамнезе
	Темперамент ребенка
	Послеродовое уныние (baby blues)

Протективными факторами в отношении развития перинатальной депрессии являются: высокий уровень образования женщины, наличие у нее постоянной работы, ее принадлежность к основной этнической группе в своем регионе и наличие надежного партнера [312].

Среди многочисленных факторов риска развития ТР основным является наличие ТР и депрессии в индивидуальном или семейном анамнезе [74, 312, 898]. Риск повышается в случае, если в анамнезе у самой женщины или ее близких родственников отмечались аффективные расстройства в перинатальном периоде.

Этиология и патогенез токофобии изучены плохо [428]. Первичная токофобия (у нерожавших женщин), по-видимому, имеет многофакторный генез (комплекс биологических, психологических и социальных причин) [121]. К факторам, способствующим развитию вторичной токофобии, относятся травматические роды и депрессия во время беременности [428].

1.1.4. Влияние беременности на течение депрессивных и тревожных расстройств

Беременность не оказывает протективного действия в отношении развития обострения ДР [195, 200, 605, 643]. Напротив, перинатальный период считается периодом высокого риска в отношении возникновения новых случаев или развития рецидивов депрессии [237].

Первый эпизод депрессии развивается в период беременности примерно у 14,5% женщин [338]. В свою очередь, антенатальная депрессия является основным фактором риска развития послеродовой депрессии (см. табл. 6) [301].

Рецидивы в период беременности наиболее часто наблюдаются у женщин с ДР, прекративших прием антидепрессантов [195, 196]. В самом большом исследовании, проследившем 201 женщину с ДР в анамнезе (продолжительностью до 15 лет), рецидив в период гестации у прекративших прием ЛС перед зачатием наблюдался в 68% случаев по сравнению с 26% у женщин, принимавших антидепрессанты на протяжении всей беременности [196]. У беременных, продолжавших прием препарата в сниженной дозе, рецидивы отмечены в 35% случаев. Частота рецидивов снижалась по мере прогрессирования беременности и составила 51% в I триместре, 36% – во II и 13% – в III. Среди женщин, отказавшихся от фармакотерапии при наступлении беременности, прием ЛС в период гестации возобновили 60%. Риск развития рецидивов у женщин, которые прекратили прием антидепрессантов при наступлении беременности, но возобновили его во II триместре, был ниже, чем у женщин, не получавших фармакотерапию, но выше, чем у женщин, принимавших ЛС на протяжении всей беременности. У женщин, возобновивших прием антидепрессантов в связи с развитием рецидива, достичь ремиссии во время беременности удавалось далеко не во всех случаях.

По данным других исследований, рецидив заболевания во время беременности (наиболее часто в I триместре) наблюдается примерно у 75% женщин с ДР, прекративших прием антидепрессантов [40, 195]. Риск развития обострений в период гестации особенно высок у женщин с рекуррентным ДР, перенесших 4 и более эпизодов заболевания в прегравидарном периоде [1062].

Наиболее опасным периодом с точки зрения развития рецидивов является послеродовой. Среди женщин, перенесших эпизод депрессии в антенатальном периоде, частота рецидивов после родов достигает 30–50% [473, 983].

Риск обострения ТР или возникновения новых случаев заболевания существует на протяжении всей беременности, но особенно высок в послеродовом периоде [299, 1041, 1062].

Влияние беременности на течение отдельных видов ТР изучено преимущественно для ГР и ОКР. Сведения о течении ГР в период беременности противоречивы. Результаты ряда небольших исследо-

ваний позволили предположить, что во время гестации симптомы ПР редуцируются или полностью исчезают у 43–74% пациенток [347, 514, 721, 986], однако в последующих исследованиях эти данные не подтвердились [204, 205, 1030]. В натуралистическом исследовании с участием 85 женщин с ПР, 68 из которых были прослежены на протяжении 6 лет, риск развития рецидива заболевания во время беременности достоверно увеличивался и был наиболее высоким у тех пациенток, которые перенесли рецидив ПР во время предыдущей беременности [1045].

После родов симптомы тревоги при ПР, как правило, ухудшаются, причем ухудшение чаще регистрировалось у женщин, которые отмечали облегчение состояния в период гестации, в том числе у большинства женщин, которые в III триместре получали психотропные препараты [347, 721, 986, 1040]. В послеродовом периоде достаточно часто возникают новые случаи ПР [582].

Распространенность ОКР в перинатальном периоде выше, чем у населения в целом [823]. Стрессовые ситуации, включая беременность и роды, могут индуцировать развитие новых случаев ОКР [241, 597, 710, 1021]. Согласно данным клиники, специализирующейся на лечении больных с ОКР, первые симптомы заболевания возникли в период беременности у 39% женщин [884].

У женщин, страдавших ОКР в прегравидарном периоде, тяжесть симптомов во время беременности не изменяется или ухудшается [241, 886, 966, 1070]. Фактором, способствующим ухудшению течения ОКР, является наличие сопутствующего психиатрического диагноза, включая ДР [964, 965].

Риск рецидива ОКР наиболее высок в послеродовом периоде [450, 782, 823, 884, 885, 966, 1069]. Новые случаи ОКР также чаще возникают в III триместре беременности и после родов [823, 885, 966]. В целом в послеродовом периоде ОКР встречается чаще, чем в другие периоды жизни женщин, и характеризуется достаточно четкой клинической картиной, в которой преобладают навязчивые мысли, связанные с нанесением вреда ребенку (при отсутствии психоза), высокий уровень тревоги и нарушение связи между матерью и ребенком [627]. Кроме того, у женщин с впервые возникшим во время беременности или после родов ОКР чаще, чем у других пациентов с этим заболеванием, отмечается страх загрязнения и связанные с ним компульсии [924, 1011, 1070]. Предполагают, что послеродовое ОКР может быть отдельным подтипом ОКР, однако недостаток проспективных исследований в этой области не позволяет сделать окончательные выводы [924]. У многих женщин в послеродовом периоде наблюдается коморбидность ОКР и депрессии [627].

Данные о частоте и течении других ТР в перинатальном периоде крайне ограничены. ГТР так же, как и ОКР встречается в перинатальном периоде чаще, чем среди населения в целом [150, 822, 1010].

В качестве сопутствующего заболевания оно наблюдается у 8,5% беременных с ДР. ПТСР. Симптомы тревоги наиболее выражены в I триместре беременности и уменьшаются по мере ее прогрессирования. В первые недели после родов ГТР может превосходить по распространенности ДР [150]. Фактором, предрасполагающим к развитию или обострению ГТР в послеродовом периоде, является бессонница [822].

ПТСР развивается после родов у 2–6% женщин с травматическим стрессовым воздействием в анамнезе [172, 809, 961, 990]. Предполагают, что главными факторами, способствующими его развитию, являются боль во время родов и гипертрофированная реакция на нее, обусловленная прошлым опытом [33], а также недостаточная поддержка в период родов со стороны медперсонала [172, 316]. Важным фактором риска развития ПТСР являются неудачные исходы беременности – спонтанный и индуцированный аборт, преждевременные роды, мертворождение и смерть новорожденного [189, 317, 990]. Бдительность в отношении развития ПТСР в послеродовом периоде также следует соблюдать у женщин с выраженными симптомами тревоги или другими психическими симптомами на поздних сроках беременности и у женщин с критическими событиями в жизни в недавнем прошлом [990].

Для ПТСР характерна высокая коморбидность с другими психическими расстройствами – злоупотреблением психоактивными веществами, ПР, НПП и депрессией [292, 311, 848]. В частности, депрессия у беременных с ПТСР встречается в 5 раз чаще, чем у женщин без такового [848].

Нелеченые во время беременности ДР и ТР могут оказывать существенное негативное влияние на мать, плод/новорожденного (табл. 7, 8) и других членов семьи. Суицидальные мысли присутствуют у 9–30% беременных с тяжелыми ДР [440, 644]. Риск невынашивания у женщин с тяжелой депрессией на ранних сроках беременности в 2 раза превышает таковой у женщин, не страдающих ДР [567]. Гестационный возраст новорожденных матерей с депрессией составляет в среднем 35,6 нед [605].

Показано негативное влияние антенатальной депрессии не только на психические и соматические показатели состояния новорожденных, но и последующее когнитивное, социальное и поведенческое развитие детей и подростков [212, 309, 402, 683, 692, 693]. Прослеживается ассоциация между депрессией у матери в период беременности и повышенным риском развития депрессии у детей в подростковом возрасте [768]. Согласно результатам недавно проведенного исследования, у детей матерей с рекуррентным ДР в 2 раза повышен риск развития эпилепсии [683]. У детей, матери которых страдали ТР во время гестации, в возрасте 3–4 лет выявляются эмоциональные и поведенческие расстройства [730, 737].

1.1.5. Влияние депрессивных и тревожных расстройств на течение и исходы беременности

Последствия нелеченой депрессии для матери и ребенка представлены в табл. 7, тревоги – в табл. 8. Особого внимания требует повышенный риск суицида и инфантицида. Самоубийство является причиной 20% материнских смертей в послеродовом периоде, большинство суицидов совершают женщины в ДР [576]. В одном исследовании показано, что мысли об убийстве ребенка возникают у 60,7% женщин с тяжелой депрессией по сравнению с 27,6% женщин с психозом или биполярным аффективным расстройством [183].

Таблица 7

Последствия нелеченой депрессии для матери и плода/новорожденного [134, 552, 588, 999, 1000]

<i>Беременность</i>		<i>Послеродовый период</i>	
<i>Мать</i>	<i>Плод</i>	<i>Мать</i>	<i>Ребенок</i>
Неадекватная забота о состоянии здоровья. Плохой аппетит и/или плохая прибавка массы тела. Курение. Злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами. Низкая приверженность пренатальному наблюдению. Ухудшение депрессии (возможно развитие симптомов психоза). Бессонница (частая коморбидность с депрессией). Тревога (частая коморбидность с депрессией).	Замедление внутриутробного роста. Депрессивно-подобное поведение. Тератогенность	Послеродовая депрессия. Нарушение взаимодействия с ребенком и неадекватные методы воспитания (назойливость или замкнутость, крик, избиение детей). Суицидальное поведение	Низкая масса тела при рождении. Низкое число баллов по шкале Апгар. Непрочная привязанность к матери. Нейроповеденческие нарушения. Отставание в развитии речи. Когнитивные нарушения, снижение IQ. Повышенный риск развития психических (возможно, и соматических) заболеваний. Сложности во взаимоотношениях с другими людьми. Эмоциональные нарушения (гнев, чувство разочарования и неудовлетворенности)

Суицидальные мысли. Спонтанные аборты. Искусственное прерывание беременности. <i>Hyperemesis gravidarum</i> (неукротимая рвота беременных). Преждевременные роды. Гипертензия. Преэклампсия. Госпитализация			
---	--	--	--

Мужья женщин с постнатальной депрессией также чаще страдают ДР и имеют больше проблем со здоровьем в целом, чем мужья женщин без депрессии [84, 931].

Таблица 8

Влияние тревожных расстройств на исходы беременности [193]

<i>Тератогенные эффекты</i>	<i>Акушерские осложнения</i>	<i>Осложнения у новорожденных</i>
Недостаточно информации	Более частое наложение акушерских щипцов, пролонгированные роды, стремительные роды, дистресс плода, спонтанные аборт и преждевременные роды	Замедление моторного и когнитивного развития, нарушения адаптации в первые 2 года жизни

У детей женщин, страдавших ТР во время беременности, помимо осложнений, указанных в табл. 8, описаны низкие масса тела и количество баллов по шкале Апгар при рождении, у плодов – нарушение гемодинамики и двигательной активности [847, 883]. ТР также ассоциировались с преждевременным разрывом околоплодных оболочек и повышенной частотой оперативных родоразрешений [185]. В одном исследовании симптомы тревоги на ранних сроках беременности были сопряжены с более чем трехкратным повышением риска преэкламп-

псии [811]. Кроме того, у детей, рожденных матерями с ТР, в дошкольном возрасте наблюдались эмоциональные и поведенческие проблемы и был повышен риск развития ТР [87, 358, 585, 736, 737]. Риск суицидального поведения у больных ТР повышается в 10 раз по сравнению с населением в целом [356].

Влияние отдельных ТР на течение и исходы беременности представлено в табл. 9. Токофобия является фактором риска прерывания беременности, оперативного родоразрешения [428] и развития ПТСР [897]. Депрессия является как причиной токофобии, так и ее частым последствием [428].

Таблица 9

Влияние тревожных расстройств на течение и исходы беременности

<i>Расстройство</i>	<i>Влияние на течение/исходы беременности</i>	<i>Источник</i>
ГТР	Целенаправленных исследований не проводилось	[358]
ОКР	Целенаправленных исследований не проводилось	[358]
ПР	Повышен риск преждевременных родов, многоводия и анемии. Панические приступы могут приводить к разрыву плаценты, дистрессу плода, ухудшению питания матери и самолечению потенциально опасными ЛС. Возможно, повышен риск развития врожденных аномалий	[358]
ПТСР	Повышен риск внематочной беременности, невынашивания, неукротимой рвоты и преждевременных родов. Неблагоприятным исходам может способствовать высокая коморбидность с другими ПЗ	[211], [311], [686], [816], [870], [871]

Повышенный риск неблагоприятных исходов беременности у больных с ДР и ТР может быть связан как с самим заболеванием (изменение гормонального фона и иммунного статуса), так и с сопутствующими факторами – приемом алкоголя, психоактивных веществ, курением, плохим питанием, отсутствием медицинского наблюдения и адекватной помощи в пренатальном периоде. Предполагают, что

аффективные состояния во время беременности посредством воздействия на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, приводящего к повышению уровня кортизона у матери и кортикотропин-рилизинг-гормона в плаценте, могут влиять на программирование плода, которое обуславливает его повышенную реактивность на стрессорные факторы на протяжении всей последующей жизни [74, 783, 898]. Тревога и депрессия во время беременности могут вызывать нарушение экспрессии ряда генов в плаценте (транспортера серотонина SLC6A4, транспортера норадреналина и гена 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2-11 β -HSD2), что, возможно, является механизмом, посредством которого осуществляется влияние аффективных расстройств у матери на программирование плода [379].

Прекращение лекарственной терапии во время беременности или применение субоптимальной дозы антидепрессанта может приводить к ухудшению симптомов заболевания, подвергать риску здоровье матери и плода, нарушать связь между матерью и ребенком и оказывать негативное влияние на уход за ребенком в послеродовом периоде [605, 606].

1.1.6. Ведение женщин с депрессивными расстройствами в перинатальном периоде

Женщин детородного возраста, страдающих ДР, следует предупреждать о необходимости планирования беременности и обсуждения плана ее ведения с лечащим врачом. Учитывая высокую распространенность ДР, в современных зарубежных руководствах рекомендуется проводить скрининг ДР в медицинских учреждениях, осуществляющих наблюдение беременных. Врачам необходимо обращать внимание на наличие симптомов депрессии у беременной и при сборе анамнеза выяснять:

- наличие в настоящем или прошлом тяжелых ПЗ, в том числе шизофрении, биполярного аффективного расстройства (БАР), послеродового психоза и тяжелой депрессии;
- лечение у психиатра в анамнезе, наличие госпитализаций по поводу ПЗ;
- наличие психических расстройств в перинатальном периоде в семейном анамнезе [830].

Скрининг депрессии необходимо проводить и в постнатальном периоде. Непосредственно после родов распространенность симптомов депрессии низкая [766]. В первые дни постнатального периода у 35–80% матерей развивается послеродовое уныние (baby blues) (см. «Психические расстройства в послеродовом периоде»).

Скрининг послеродовой депрессии в зарубежных руководствах рекомендуют проводить через 4–6 нед после родов [63]. Депрессия может развиваться и в более позднем периоде – до 3–4 мес после родов.

Предиктором развития депрессии в более позднем периоде может быть наличие в 1-й месяц после родов таких симптомов, как расстройств засыпания и мысли о смерти, особенно у женщин более молодого возраста и перенесших депрессию в антенатальном периоде [187].

С целью предварительного скрининга всем женщинам рекомендуется задавать 2 вопроса:

– В течение последнего месяца Вас часто беспокоило чувство подавленности, депрессии или безнадежности?

– В течение последнего месяца Вас часто беспокоило отсутствие интереса или удовольствия при выполнении дел? [187].

Женщинам, положительно ответившим хотя бы на один из этих вопросов, для расширенного скрининга (в том числе в пренатальном периоде), можно предложить Эдинбургскую шкалу постнатальной депрессии (см. Приложение 1).

В случае выявления ДР в период гестации женщине необходимо обеспечить консультацию психиатра и проводить дальнейшее наблюдение совместно с ним. Беременным с впервые установленным диагнозом депрессии следует провести базовое обследование, включающее анализ крови с полным подсчетом форменных элементов, тесты по определению функции щитовидной железы, почек и печени и токсикологический скрининг мочи, а также оценить использование женщиной ЛС, включая безрецептурные и растительные, которые могут вызывать обострение психических расстройств [499].

После подтверждения клинического диагноза депрессии необходимо оценить ее тяжесть. Женщинам с тяжелой депрессией и/или суицидальными мыслями рекомендуется срочная госпитализация в психиатрический стационар.

Решение о проведении фармакотерапии ДР в период беременности и выбора ЛС должно приниматься совместно акушером и психиатром с учетом предпочтений самой женщины и, желательно, с участием ее партнера и/или родственников. С этой целью женщине необходимо в доступной форме объяснить пользу и риски, связанные с терапией и ее отсутствием, и получить от нее подписанное информированное согласие на лечение, в котором необходимо указать популяционный уровень врожденных аномалий (2–4%) [1039].

Соотношение пользы и риска лекарственной терапии должно оцениваться индивидуально у каждой женщины. При этом следует принимать во внимание:

– риск рецидива или ухудшения симптомов заболевания и способность женщины справляться с нетяжелыми симптомами;

– тяжесть предыдущих эпизодов депрессии, ответ на лечение и предпочтения самой женщины;

– вероятность того, что отмена препарата с доказанной тератогенностью уже при наступившей беременности не устранит риск развития мальформаций;

- риски, связанные с резкой отменой препарата;
- необходимость в срочном лечении в связи с потенциальными негативными последствиями нелеченого ПЗ на плод/новорожденного;
- потенциальный риск негативных последствий применения фармакотерапии во время беременности и в послеродовом периоде, включая риск передозировки;
- возможность продолжения лечения в период грудного вскармливания [63].

Беременным с нетяжелыми симптомами (особенно в случае развития 1-го эпизода депрессии в период гестации), на начальном этапе можно предложить нефармакологические методы лечения. Доказано, что психотерапия способствует уменьшению тяжести симптомов депрессии и может ограничивать/предупреждать потребность в фармакотерапии [96, 907]. ЛС рекомендуют назначать при неудаче психотерапии или в случаях, когда риск, связанный с неблагоприятными последствиями заболевания, перевешивает риск, связанный с приемом конкретного препарата.

Фармакотерапия в качестве 1-й линии лечения может быть предложена женщинам с хорошим ответом на ЛС в анамнезе, а также с тяжелой или среднетяжелой формой заболевания.

Если принято решение об отмене фармакотерапии женщине, принимавшей антидепрессант, дозу препарата следует снижать постепенно (примерно на 25% каждые 1–2 нед), так как это позволяет снизить риск развития синдрома отмены (тошнота и рвота, диарея, потливость, тревога и панические атаки, перепады настроения, суицидальные мысли) и лучше контролировать риск развития рецидива [283, 1062, 1064].

Во время беременности рекомендуется применение наиболее хорошо изученных и безопасных ЛС для матери и плода. По возможности следует избегать назначения новых ЛС, недавно появившихся на фармацевтическом рынке. Однако женщинам с рефрактерным заболеванием, у которых терапевтический ответ наблюдается только к одному конкретному препарату, данные о безопасности которого ограничены (например, венлафаксин), могут быть предложены следующие терапевтические тактики:

- 1) с целью снижения риска рецидива продолжить во время беременности прием антидепрессанта, который женщина принимала до зачатия;
- 2) переключиться на прием другого более безопасного антидепрессанта [63].

Смена лекарственного препарата уже при наступившей беременности нежелательна, так как «беременность – не лучший период для экспериментирования с ЛС» [340]. Кроме того, смена препарата во время гестации подвергает плод множественному лекарственному воздействию, последствия которого непредсказуемы. Все изменения в

терапии следует, по возможности, проводить в период планирования беременности.

Достаточно безопасным и эффективным методом лечения депрессии во время беременности считается электросудорожная терапия (ЭСТ). Она рекомендована при депрессии с психотическими симптомами или суицидальными мыслями/намерениями, требующими незамедлительного вмешательства. Американской психиатрической ассоциацией разработаны методики применения ЭСТ в разных триместрах беременности при различных ПЗ [51]. Перспективным направлением в лечении перинатальной депрессии является фототерапия [226].

В табл. 10 приведены рекомендации Британского национального института здоровья и качественной клинической практики (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) по ведению больных с ДР во время беременности и в период подготовки к ней. Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG) и Американская психиатрическая ассоциация (APA) также рекомендуют в качестве терапии 1-й линии женщинам с легкой депрессией психотерапию, женщинам с тяжелой депрессией, начавшейся до наступления беременности, или с психозом в анамнезе – продолжение фармакотерапии на протяжении всей гестации [1065]. Однако во всех рекомендациях право окончательного решения остается за самой женщиной. Главная задача врача – донести до беременной или планирующей беременность женщины как можно больше объективной информации, необходимой для принятия решения [825].

Таблица 10

Рекомендации по ведению больных с депрессивными расстройствами во время беременности и в период подготовки к ней [63]

<i>Форма заболевания</i>	<i>Планирование беременности</i>	<i>Период беременности</i>
Легкая	Отменить антидепрессант, наблюдательный подход. При необходимости вмешательства: – приемы самопомощи; – непродолжительная когнитивно-поведенческая терапия; – консуль-	Незапланированная беременность (см. «Планирование беременности»). Новый эпизод легкой депрессии Рассмотреть вопрос о применении: – приемов самопомощи; – недирективного консультирования на дому; – непродолжительной КБТ/МЛП. Эпизод легкой депрессии при наличии тяжелой депрессии в анамнезе В случае если психотерапия отвергнута или нет терапевтического ответа на нее, рассмотреть вопрос о назначении

	тирование; – КБТ, МЛП	антидепрессанта
Среднетяжелая и тяжелая	<p>Последним проявлением заболевания была депрессия средней тяжести.</p> <p>В случае если женщина получает антидепрессант, рассмотреть вопрос о:</p> <ul style="list-style-type: none"> – переключении на КБТ/МЛП – переключение на антидепрессант с более низким риском. <p>Последним проявлением была тяжелая депрессия.</p> <p><i>Рассмотреть вопрос о:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – комбинации КБТ/МЛП и антидепрессантом (переключение на антидепрессант с более низким риском); – переключении на КБТ/МЛП 	<p>Незапланированная беременность. Новый эпизод депрессии средней тяжести.</p> <p>Эпизод депрессии средней тяжести при наличии депрессии в анамнезе или тяжелый эпизод депрессии.</p> <p>Рассмотреть вопрос о:</p> <ul style="list-style-type: none"> – КБТ/МЛП; – назначении антидепрессанта (если женщина отдает ему предпочтение); – комбинированном лечении, если ответ на психотерапию или ЛС отсутствует или ограничен
Резистентная к лечению депрессия	<p>Следовать общим рекомендациям по лечению резистентной депрессии</p>	<p>Перед назначением комбинированной терапии необходимо рассмотреть вопрос о монотерапии другим препаратом или применении ЭСТ. Избегать аугментации литием</p>

Примечание. КБТ – когнитивно-бихевиоральная терапия; МЛП – межличностная психотерапия.

Выбор терапевтического вмешательства в послеродовом периоде зависит от тяжести депрессии, предпочтений женщины и ее намере-

ний в отношении грудного вскармливания. Психотерапевтические вмешательства малоэффективны в отношении профилактики послеродовой депрессии [72, 249], но могут быть полезны при лечении депрессии, по крайней мере, в течение 1-го года после родов [250].

Основными ЛС для лечения послеродовой депрессии так же, как и антенатальной, являются антидепрессанты. Применение препаратов других групп (прогестерона, омега-3 жирных кислот, тироксина) для профилактики или лечения постнатальной депрессии не может быть рекомендовано в связи с недостаточностью и противоречивостью данных [177, 248].

Самыми хорошо изученными группами антидепрессантов в период беременности и лактации являются трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Однако консенсуса экспертов в отношении препарата выбора не существует.

В руководстве NICE при выборе антидепрессанта рекомендуется учитывать следующие соображения:

- ТЦА лучше изучены во время беременности, чем препараты других групп.

- Применение в период гестации amitриптилина, имипрамина и нортриптилина сопряжено с меньшими рисками, чем применение других антидепрессантов¹.

- Большинство ТЦА имеют значительно более высокий индекс фатальной токсичности (количество смертей на 1 млн назначений), чем СИОЗС.

- Среди СИОЗС самый низкий риск сопряжен с применением во время беременности флуоксетина².

- Имипрамин, нортриптин и сертралин присутствуют в грудном молоке в относительно низких концентрациях.

- Циталопрам и флуоксетин присутствуют в грудном молоке в относительно высоких концентрациях.

- Прием СИОЗС после 20-й недели беременности ассоциируется с повышенным риском развития персистирующей легочной гипертензии у новорожденного.

- Применение пароксетина в I триместре беременности может приводить к развитию дефектов сердца у плода³.

¹ Не подтверждается результатами последних исследований. См. раздел «Безопасность применения психотропных средств во время беременности»

² Это мнение поддерживается не всеми экспертами. См. раздел «Безопасность применения психотропных средств во время беременности»

³ См. раздел «Безопасность применения психотропных средств во время беременности»

– Венлафаксин в высоких дозах может повышать АД, ассоциируется с более высокой токсичностью при передозировке, чем СИОЗС и некоторые ТЦА, и с дополнительными проблемами при отмене.

– Применение во время беременности всех антидепрессантов связано с риском развития синдрома отмена или токсических эффектов у новорожденных, но в большинстве случаев эти симптомы носят легкий характер и саморазрешаются [63].

В Канадских рекомендациях по лечению ДР 2001 г. в качестве препарата 1-го выбора у беременных рассматривался флуоксетин, 2-го – циталопрам, флувоксамин, пароксетин¹ и сертралин, 3-го – ТЦА [944]. Однако в последних рекомендациях 2009 г. приводятся данные о безопасности различных групп антидепрессантов во время беременности и вывод о том, что в целом применение препаратов этого класса не ассоциируется с высоким риском тератогенных эффектов, но может приводить к развитию осложнений у новорожденных, обычно носящих транзиторный характер. Предпочтение не отдается ни одному препарату [547].

Вне периода беременности в современных рекомендациях по лечению ДР СИОЗС рассматриваются в качестве препаратов 1-й линии, а ТЦА рекомендуется резервировать для пациентов, у которых оказалось неэффективным лечение препаратами первого выбора [53]. В экономически развитых странах СИОЗС являются самыми широко применяемыми на практике антидепрессантами и в период беременности [213]. Это связано с лучшим профилем безопасности СИОЗС по сравнению с ТЦА, их лучшей переносимостью и меньшим количеством противопоказаний (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»).

В группе СИОЗС в качестве препаратов выбора у беременных рассматривают флуоксетин [999], циталопрам [715, 999], или сертралин [442, 588, 715]. Сертралин и флуоксетин имеют линейную фармакокинетику, их концентрации в пуповинной крови коррелируют с дозой, принимаемой матерью, поэтому более предсказуемы. При этом соотношение концентраций в пуповинной крови и сыворотке крови матери для сертралина значительно ниже, чем для флуоксетина, что позволяет предположить его меньшее воздействие на плод [415]. Кроме того, сертралин имеет преимущества перед флуоксетином в период грудного вскармливания, так как создает низкие концентрации в молоке матери и сыворотке ребенка [938]. Флуоксетин не рассматривается в качестве препарата выбора при лактации из-за длительного периода полувыведения ($T_{1/2}$), способствующего кумуляции препарата в сыворотке крови новорожденного [45].

¹ Противопоказание о применении пароксетина во время беременности было внесено в инструкцию по применению в 2005 г.

Во всех руководствах по лечению ПЗ рекомендуют по возможности избегать применения во время беременности пароксетина, хотя результаты исследований по его безопасности во время беременности противоречивы (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»). Женщинам детородного возраста, принимающим пароксетин, его следует отменять в период планирования беременности. В руководстве NICE отмена пароксетина рекомендуется и в случае наступления незапланированной беременности [63]. Однако ряд экспертов считают, что пароксетин можно оставить женщинам, забеременевшим на фоне лечения данным препаратом или не желающим отказываться от него в связи с хорошим терапевтическим ответом [588]. Если женщина продолжает принимать пароксетин на ранних сроках беременности, необходимо провести эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование плода [193].

Эсцитопрам и флувоксамин представляются достаточно безопасными во время гестации, но значительно хуже изучены, чем другие СИОЗС [100, 715, 886].

Среди ТЦА препаратами выбора у беременных Американская академия педиатрии (ААП) считает *нортритилин* и *дезипрамин*, вызывающие менее выраженные побочные эффекты у матери (наименее выраженное седативное действие, влияние на желудочно-кишечный тракт – ЖКТ, сердце и артериальное давление – АД, включая меньший риск развития ортостатической гипотензии) [47]. *Амитритилин*, обладающий более выраженным седативным действием, может применяться в низких дозах для лечения бессонницы у беременных. Чаще его используют с этой целью в качестве препарата 2-го выбора после СИОЗС. Женщинам с персистирующей бессонницей иногда рекомендуется применение комбинации СИОЗС с амитритилином, однако неизвестно, повышается ли при использовании данной комбинации риск развития осложнений у новорожденного [588].

При выборе антидепрессантов необходимо учитывать наличие у женщины сопутствующих заболеваний и риск взаимодействия с препаратами, применяемыми для их терапии. Этот риск особенно высок при лечении антидепрессантами, ингибирующими ферменты печени (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»). У больных с сопутствующими органическими заболеваниями головного мозга следует избегать применения препаратов с седативными и антихолинергическими свойствами (См. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»). У пациенток с коронарной болезнью сердца предпочтение рекомендуется отдавать сертралину или цитопраму [53]. Напротив, применения ТЦА у больных с сердечно-сосудистой патологией рекомендуется избегать. Венлафаксин и дулоксетин могут вызывать умеренную, но длительную гипертензию [86].

При применении антидепрессантов у женщин с СД следует учитывать, что СИОЗС снижают потребность в инсулине, а миртазапин, ми-

ансерин и ТЦА с седативным эффектом могут вызывать прибавку массы тела [53].

Ни в одном руководстве не рекомендуется применение растительного антидепрессанта *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный, St. John's wort), см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности».

1.1.7. Ведение женщин с тревожными расстройствами в перинатальном периоде

Целью лечения женщин с ТР во время беременности является минимизация риска неблагоприятных исходов для матери и новорожденного, а не достижение полного контроля симптомов [234]. В большинстве случаев женщины с умеренными эпизодическими симптомами тревоги не требуют специального вмешательства, но нуждаются в более внимательном наблюдении. Особое внимание необходимо уделять женщинам с диагнозом ТР, установленным до беременности, а также женщинам с факторами риска его развития (см. табл. 5.).

При решении вопроса о назначении лечения необходимо тщательно взвесить вероятность рецидива или возникновения симптомов заболевания в гестационном и послеродовом периодах, риск нелеченых симптомов для здоровья матери и плода/новорожденного и риск, связанный с проведением терапии. При выборе терапии следует учитывать предпочтения самой женщины. Со всеми женщинами с ТР необходимо проводить психообразовательную работу, т.е. в доступной форме объяснять этиологию ТР, их течение во время беременности, потенциальное влияние на исходы, методы лечения и связанные с ними риски. Женщинам с легкими и умеренными симптомами в первую очередь показана психотерапия (табл. 11). Эффективность различных психотерапевтических методов при разных видах ТР продемонстрирована в метаанализах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [566, 739, 754, 755, 1069].

Таблица 11

Рекомендации по лечению тревожных расстройств в перинатальном периоде [95]

Симптомы	Лечение
От легких до умеренных	Психосоциальная терапия КБТ Интерперсональная терапия Групповая терапия Семейная и супружеская терапия Психообразование Поддерживающая психотерапия
От умеренных до тяжелых	Фармакотерапия (в комбинации психосоциальной терапией)

ЛС показаны женщинам с тяжелой тревогой и/или тревогой, нарушающей нормальное функционирование и потенциально опасной для матери и плода. При необходимости фармакологического лечения следует, по возможности, избегать комбинаций ЛС. Если женщина раньше принимала ЛС для лечения аффективных расстройств, предпочтение рекомендуется отдавать препарату, на который отмечался хороший ответ в анамнезе. В случае если ЛС назначается во время беременности впервые, препаратами выбора считают СИОЗС. Среди них многие эксперты отдают предпочтение сертралину в связи с его достаточной безопасностью как во время беременности, так и в период грудного вскармливания [379, 588]. Однако в случаях тяжелой тревоги, требующей срочных терапевтических мероприятий, лечение можно начать с назначения венлафаксина [588]. В связи с риском развития врожденных аномалий сердца во время беременности не рекомендуется применять пароксетин.

ТЦА уступают СИОЗС по показателям безопасности и переносимости, поэтому не рассматриваются в качестве препаратов выбора, особенно у беременных.

Бензодиазепины быстро устраняют симптомы острой тревоги, но не должны применяться во время гестации длительное время. Их использование короткими курсами в минимальной эффективной дозе, особенно в середине беременности, представляется достаточно безопасным для плода/ребенка [588]. Наличие тератогенного потенциала у бензодиазепинов окончательно не доказано [102] (См. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»). Предпочтение рекомендуется отдавать монотерапии пероральными препаратами короткого или средней продолжительности действия (лоразепам, алпразолам, клоназепам) [999]. Однако парентерального введения лоразепама следует избегать на любой стадии гестации и особенно в родах, так как оно ассоциируется с тяжелым синдромом отмены у новорожденных.

Анксиолитическая эффективность антигистаминных препаратов невысокая, их в основном назначают беременным в качестве противорвотных средств [1010].

Все ЛС рекомендуется использовать в минимальной эффективной дозе, однако с учетом физиологических изменений, происходящих во время гестации, минимальная эффективная доза у беременных может превышать среднетерапевтическую. Дальнейшее повышение дозы может потребоваться на поздних сроках беременности. При этом следует тщательно соблюдать баланс между эффективностью лекарственной терапии и риском развития синдрома отмены у новорожденного. В частности, в случае применения ТЦА и бензодиазепинов в период беременности для снижения риска развития синдрома отмены и возникновения токсических эффектов у новорожденного незадолго до

предполагаемой даты родов рекомендуется постепенное снижение их доз.

Если дозу препарата корректировали в III триместре, после родов, как правило, возникает необходимость возвращения к предгестационному уровню доз. Женщинам, нуждающимся в фармакотерапии, у которых удалось избежать применения ЛС во время беременности, прием психотропных препаратов необходимо возобновить сразу же после родов.

Рекомендации по фармакотерапии отдельных видов ТР вне периода беременности представлены в табл. 12–16, рекомендуемые дозы психотропных препаратов – в табл. 17. Препаратами выбора во всех случаях являются СИОЗС. Среди ТЦА эффективность при ТР, включая ОКР, доказана для имипрамина и кломипрамина [86]. Для лечения ОКР необходимы более высокие дозы ТЦА, чем для лечения депрессии, что связано с повышенным риском развития побочных эффектов и синдрома отмены у новорожденного, поэтому предпочтение в период беременности рекомендуется отдавать СИОЗС [46].

Для купирования острого панического приступа применяют бензодиазепины, для профилактики – СИОЗС. Среди бензодиазепинов ААП рекомендует отдавать предпочтение препаратам короткого действия – алпрозалому и лоразепаму [46], однако некоторые авторы считают, что применения алпрозалама во время беременности следует избегать в связи с имеющимися данными о потенциально повышенном риске тератогенности [453].

Факторы, которые следует учитывать при выборе антидепрессантов в перинатальном периоде, описаны в разделе 1.1.6 «Ведение женщин с ДР в перинатальном периоде», сведения о безопасности психотропных препаратов во время беременности и грудного вскармливания – в соответствующих разделах.

Таблица 12

Рекомендации по фармакотерапии генерализованного тревожного расстройства [86]

Уровень рекомендации*	Категория доказательств**	Терапия
1	A	Препараты 1-й линии – СИОЗС (эсциталопрам, пароксетин и сертралин), СИОЗСН (венлафаксин и дулоксетин) и модулятор кальциевых каналов прегабалин. Получены предварительные результаты об эффективности атипичного антипсихотика кветиапина

2	А	<p>ТЦА имипрамин эффективен, но рассматривается в качестве препарата 2-й линии в связи с потенциальной летальностью при передозировке и плохой переносимостью.</p> <p>В резистентных случаях, если у пациента нет в анамнезе зависимости, можно использовать бензодиазепины (алпразолам, диазепам). Их также можно комбинировать с антидепрессантами в первые 2 нед лечения до развития эффекта антидепрессантов.</p> <p>В плацебоконтролируемых и сравнительных исследованиях с активными препаратами показана эффективность H_1-блокатора гидроксизина, однако его применение ограничивают седативные свойства. Данные об эффективности буспирона неоднозначны</p>
3	В	<p>Имеются ограниченные доказательства эффективности вальпроата.</p> <p>У рефрактерных пациентов возможна аугментация СИОЗС атипичными антипсихотиками (рисперидон или оланзапин)</p>
4	D	<p>Данные об эффективности буспирона неоднозначны</p>

Примечание. Здесь и в табл. 13–16: *1 – доказательства категории А и хорошее соотношение польза/риск; 2 – доказательства категории А и умеренное соотношение польза/риск; 3 – доказательства категории В; 4 – доказательства категории С; 5 доказательства категории D. **А – достаточные доказательства, полученные в контролируемых исследованиях; В – ограниченные доказательства, полученные в контролируемых исследованиях; С1 – доказательств, полученные в неконтролируемых исследованиях или в клинических случаях/мнения экспертов; С2 – описание случаев; С3 – мнения экспертов в соответствующей области или клинический опыт; D – неоднозначные данные РКИ; E – отрицательные данные (в большинстве РКИ – отсутствие превосходства над плацебо); F – недостаточно данных (адекватных исследований, доказывающих эффективность или неэффективность препарата).

Рекомендации по фармакотерапии панического расстройства [86]

Уровень рекомендации*	Категория доказательств*	Терапия
1	A	Препараты 1-й линии – СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин) и венлафаксин
2	A	ТЦА (кломипрамин, имипрамин) одинаково эффективны с СИОЗС, но хуже переносятся и потенциально летальны при передозировке. В резистентных случаях, если в анамнезе у пациента нет зависимости, можно использовать бензодиазепины (алпразолам, клоназепам, диазепам, лоразепам). Их также можно комбинировать антидепрессантами в первые недели лечения до начала развития эффекта антидепрессантов
3	C1	Имеются предварительные доказательства эффективности миртазапина, вальпроата и инозита, однако недостаточно адекватных РКИ этих препаратов
3	C1	В открытых исследованиях показана эффективность ондасетрона, бупропиона, тиагабина, вигабатрина, милнаципрапа, комбинации СИОЗС и ТЦА, монотерапии оланзапином, аугментации СИОЗС оланзапином, аугментации СИОЗС пиндололом или ТЦА, комбинации вальпроата и клоназепама. В резистентных случаях, согласно результатам открытых исследований, эффективны оланзапин, добавление флуоксетина к ТЦА или ТЦА к флуоксетину, добавление оланзапина к СИОЗС
3	C2	В резистентных случаях может быть эффективно добавление лития к кломипрамину и комбинация вальпроата с клоназепамом (данные клинических случаев)
4	D	Результаты исследований эффективности ИМАО обратимого действия моклобемида неоднозначны

Примечание. ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы.

Таблица. 14

Рекомендации по фармакотерапии социальной фобии (социального тревожного расстройства) [86]

<i>Уровень рекомендации*</i>	<i>Категория доказательств**</i>	<i>Терапия</i>
1	A	Препараты 1-й линии – СИОЗС (эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин и сертралин) и венлафаксин
2	A	ИМАО фенелзии эффективен, но переносится хуже, чем другие антидепрессанты
3	B	В резистентных случаях, если у пациента нет в анамнезе зависимости, могут применяться бензодиазепины (клоназепам). Они также могут применяться в комбинации с антидепрессантами в первые 2 нед лечения до наступления эффекта антидепрессантов. Для циталопрама и габапентина имеются предварительные доказательства эффективности
4	C1	Для оланзапина, транилципромина, тиагабина, топирамата и леветирацетама имеются предварительные доказательства эффективности, но адекватных РКИ недостаточно. В резистентных случаях, согласно результатам открытого исследования, эффективно добавление буспирона к СИОЗС
5	D	Данные об эффективности моклобемида неоднозначны

Рекомендации по фармакотерапии обсессивно-компульсивного расстройства [86]

<i>Уровень рекомендации*</i>	<i>Категория доказательств**</i>	<i>Терапия</i>
1	A	Препараты 1-й линии – СИОЗС (эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин и сертралин)
3	B	В двойных слепых РКИ показана эффективность амитриптилина, имипрамина, миртазапина, рисперидона и ламотриджина. Празозин может снижать частоту кошмарных сновидений. В резистентных случаях показана эффективность адъюнктивного оланзапина или рисперидона. У пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, внутривенное введение гидрокортизона превосходило плацебо по предупреждению возникновения посттравматических симптомов
4	C1	В открытых исследованиях показана эффективность цитолопрама, эсцитолопрама, флувоксамина, моклобемида, тианептина, кветиапина, оланзапина, фенитоина, карбамазепина, габапентина, ламотриджина, топирамата, мемантина, а также добавления трифодтиронина к СИОЗС и наоборот, лития к кломипрамину, буспирона к СИОЗС, топирамата к СИОЗС и 1-триптофана к кломипрамину или к комбинации имипрамина и клонидина. В резистентных случаях была успешна терапия венлафаксином и празозином
4	C2	В единичных случаях описана эффективность добавления

		кветиапина к венлафаксину или габапентина – к СИОЗС
5	D	Данные об эффективности ИМАО фенелзина неоднозначны

Таблица 16

Рекомендации по фармакотерапии посттравматического стрессового расстройства [86]

<i>Уровень рекомендации*</i>	<i>Категория доказательств**</i>	<i>Терапия</i>
1	A	Препараты 1-й линии – СИОЗС (флуоксетин, пароксетин и сертралин) и венлафаксин
2	A	ИМАО фенелзин эффективен, но переносится хуже, чем другие антидепрессанты
3	B	В резистентных случаях, если у пациента нет в анамнезе зависимости, могут применяться бензодиазепины (клоназепам). Они также могут применяться в комбинации с антидепрессантами в первые 2 нед лечения до наступления эффекта антидепрессантов. Для циталопрама и габапентина имеются предварительные доказательства эффективности
4	C1	Для оланзапина, транилципромина, тиагабина, топирамата и леветирацетама имеются предварительные доказательства эффективности, но адекватных РКИ недостаточно. В резистентных случаях, согласно результатам открытого исследования, эффективно добавление буспирона к СИОЗС
5	D	Данные об эффективности моклобемида неоднозначны

Дозы психотропных препаратов при генерализованном тревожном расстройстве и паническом расстройстве в период беременности [825]

Препарат	Начальная доза, мг/сут	Целевая доза, мг/сут
Циталорам	10	20–60
Кломипрамин	25	25–250
Флуоксетин	10	20–80
Флувоксамин	25	50–300
Пароксетин	10	20–60
Сертралин	25	50–200
Венлафаксин XR*	37,5	75–300
Пароксетин CR**	12,5	25–50
Миртазапин	15	30–45
Эсциталопрам	10	20

Примечание. *Препарат с медленным высвобождением действующего вещества; **препарат с контролируемым высвобождением действующего вещества.

В Рекомендациях Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) подчеркивается, что применение при ТР растительных препаратов, например настойки зверобоя (*Hypericum Perforatum*) или валерьяны, с точки зрения доказательной медицины не обосновано [86]. Есть данные о том, что их применение у лиц с ТР может приводить к ухудшению симптоматики [419]. Кроме того, существует много нерешенных вопросов, связанных с безопасностью и качеством растительных препаратов, в связи с чем их применение в перинатальном периоде сопряжено с потенциальным риском для здоровья матери и плода/новорожденного (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»).

1.2. БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

1.2.1. Эпидемиология

БАР – хроническое фазнопротекающее ПЗ. По данным зарубежных эпидемиологических исследований распространенность БАР I типа (БАР I) (табл. 18) на протяжении жизни составляет около 1–2%, БАР II типа (БАР II) – не менее 2% [475, 651]. Расстройства биполярного спектра могут встречаться на протяжении жизни примерно у 5–

6% населения [104, 105, 210, 475], а с учетом субсиндромальных форм – у 12% [58] и занимать до 50% в структуре всех расстройств настроения [32, 104, 175].

БАР, как правило, возникает в молодом возрасте (до 25 лет) [76]. Распространенность БАР I на протяжении жизни одинакова как среди мужчин, так и среди женщин, в то время как БАР II более часто встречается среди женщин [91]. Особенностью течения БАР у женщин является преобладание депрессивных симптомов как в начале заболевания, так и на протяжении всей жизни, что осложняет его своевременную диагностику [588, 718, 838].

1.2.2. Основные клинические проявления и диагностические критерии

Диагностические критерии основных форм БАР представлены в табл. 18.

Таблица 18

Диагностические критерии биполярного аффективного расстройства по МКБ-10 и DSM IV [6, 48]

Источник	БАР I	БАР II	БАР неуточненное
МКБ-10	Наличие как минимум 2 эпизодов, один из которых маниакальный или смешанный	Отсутствуют диагностические критерии. Относится к рубрике F31.8 «Другие биполярные аффективные расстройства»	Отсутствуют диагностические критерии
DSM IV (США)	Наличие по крайней мере 1 маниакального или смешанного эпизода. Большие депрессивные эпизоды характерны, но не обязательны	Наличие, по крайней мере, 1 гипоманиакального (длительностью ≥ 4 дня) и 1 большого депрессивного эпизода. Отсутствие маниакальных эпизодов	Рекуррентные или спорадические короткие эпизоды гипомании (≤ 4 дней). Лекарственно индуцированная гипомания. Гипомания вследствие употребления психоактивных веществ. Рекуррентная депрессия + мания/гипомания в семейном анамнезе

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. DSM IV – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Руководство по диагностике и статистике психических расстройств).

Выделяют следующие эпизоды БАР:

- мания;
- гипомания;
- депрессия;
- смешанные.

Маниакальный эпизод характеризуется повышенным настроением и увеличением объема и темпа физической и психической активности. К наиболее распространенным симптомам мании относятся: чрезмерно хорошее или раздражительное настроение, повышение энергии и активности, чрезмерная возбудимость, сокращение потребности во сне.

Критерии маниакального эпизода (3 или более симптомов; 4, если 1 из симптомов – раздражительность):

- повышенная самооценка, чувство собственной значимости;
- сниженная потребность во сне;
- повышенная разговорчивость, стремление завязывать беседы;
- ускорение мышления, «скачка мыслей»;
- неустойчивость внимания;
- повышенная социальная, сексуальная активность, психомоторная возбудимость;
- вовлекаемость в рискованные операции с ценными бумагами, необдуманно большие траты и т.п.

До 86% больных БАР на протяжении жизни испытывают психотические симптомы (бред, галлюцинации) [673].

Гипоманию рассматривают как легкую степень мании, не сопровождаемую психотическими симптомами (бредом или галлюцинациями) и выраженными нарушениями социального функционирования.

Согласно DSM-IV, для диагностирования мании необходимо, чтобы ее симптомы наблюдались в течение не менее 7 дней, гипомании – 4 дней.

Критерии депрессии (см. раздел «Депрессивные и тревожные расстройства»). Для биполярной депрессии более характерно, чем для униполярной, наличие таких симптомов, как высокий уровень психомоторной заторможенности, «свинцовая» тяжесть в теле, лабильность эмоций, гиперфагия с увеличением массы тела и гиперсомния [674].

К *смешанным маниакально-депрессивным* эпизодам относят состояния, соответствующие критериям как мании, так и депрессии, длящиеся более 7 дней. Смешанные эпизоды могут возникать на любом этапе заболевания и ассоциируются с ухудшением кратковременного и долгосрочного прогноза.

К неблагоприятным типам течения БАР относится *быстроциклическое* течение.

Критерием *быстрой цикличности* является наличие не менее 4 эпизодов заболевания в год с частичной или полной ремиссией между

ними или непосредственным переключением с одной полярности на другую (с мании на депрессию или наоборот). У некоторых пациентов инверсия фазы может происходить очень быстро (в течение часов) и достигать 4 эпизодов в сутки. Быстрая цикличность характерна примерно для 10–15% пациентов. Быстрая цикличность чаще наблюдается на поздних стадиях заболевания и ассоциируется с женским полом и БАР II [164]. Вторичными причинами быстрой цикличности являются гипотиреоз (в т.ч. индуцированный литием), злоупотребление алкоголем и другими веществами, сопутствующие соматические заболевания, например апноэ во сне, рассеянный склероз и травма головы [979]. В 30–40% случаев быстрой смене фаз предшествует применение антидепрессантов [475].

1.2.3. Влияние беременности на течение биполярного аффективного расстройства

Результаты проспективных исследований позволяют предположить, что беременность не оказывает протективного эффекта в отношении БАР и сопряжена с более высоким риском развития рецидивов [705, 981, 984]. Так, в проспективном исследовании, проведенном в рамках специализированной программы по оказанию перинатальной психиатрической помощи в США, участницами которого были 89 женщин с БАР I и БАР II, частота рецидивов у продолжавших лечение в период беременности составила 37%, у прекративших фармакотерапию за 6 мес до зачатия или в I триместре – 85,5% [984]. В целом рецидивы развились у 70,8% беременных. Факторами, способствовавшими повышению риска развития рецидива, были отмена нормотимика и незапланированная беременность. Большинство новых эпизодов заболевания развивались на ранних стадиях беременности: вероятность их возникновения в I, II и III триместрах составила соответственно 47,2, 31,9 и 18,8%. Клинически рецидивы преимущественно (74% случаев) проявлялись эпизодами депрессии или смешанными состояниями. У женщин, резко (в течение 1–14 дней) отменивших нормотимический препарат, риск развития рецидива в течение 2 нед составил 50%. У женщин, отменявших препараты более медленно, аналогичный уровень риска наблюдался через 22 нед после отмены. Поскольку данное исследование проводилось в рамках специализированной программы и подавляющее большинство его участниц имели достаточно высокий социально-образовательный уровень, авторы предположили, что в реальной медицинской практике рецидивы БАР могут наблюдаться у большего числа беременных.

В целом риск развития рецидива у беременных и родильниц, страдающих БАР, в 2 раза превышает таковой для небеременных женщин с БАР, а риск госпитализации в связи с обострением заболевания – в 7 раз [935]. Особенно опасен с точки зрения риска развития рецидивов

ранний послеродовой период в [49]. У женщин, отказавшихся от продолжения терапии литием во время беременности, риск рецидива в послеродовом периоде может в 3 раза превышать таковой у небеременных женщин с БАР [981]. Частота рецидивов у родильниц, не получавших нормотимики во время гестации, составляет 30–50% [719].

БАР является фактором риска развития послеродовой депрессии [718, 984]. У женщин с БАР также очень высок риск развития послеродового психоза, который в 100–200 раз превышает популяционный уровень (0,05%) [159, 500, 915, 935].

1.2.4. Влияние биполярного аффективного расстройства на течение и исходы беременности

Данные о потенциальных эффектах БАР на течение/исходы беременности ограничены. В одном из крупных ретроспективных исследований (528 398 женщин с одноплодной беременностью, в том числе 337 женщин с БАР) показано, что у женщин с БАР повышен риск преждевременных родов, а также риск рождения ребенка с низкой массой тела и низкой для гестационного возраста массой тела [557]. Поскольку большинство рецидивов заболевания во время беременности являются эпизодами депрессии [981, 984], можно также предположить, что потенциальный риск неблагоприятных исходов у беременных с БАР сходен с таковым у женщин с ДР (см. табл. 7).

Нелеченая мания тоже сопряжена с повышенным пренатальным риском, поскольку в маниакальной фазе беременная может совершить импульсивные действия, способные нанести существенный вред ее собственному здоровью и плоду [228]. Рискованное поведение в эпизоде мании также включает повышенную сексуальную активность и злоупотребление психоактивными веществами. Согласно результатам ряда исследований, частота коморбидного злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами может достигать у пациентов с БАР 60%, что сопряжено с высоким потенциальным риском неблагоприятных исходов беременности [531, 683, 945].

Помимо неблагоприятного влияния самого рецидива БАР на течение/исходы беременности, для купирования маниакального состояния может потребоваться назначение ЛС, ассоциирующихся с более высоким риском для плода, чем препараты, отмененные в период беременности [1021].

1.2.5. Планирование беременности у женщин с биполярным аффективным расстройством

Незапланированная беременность, приводящая к необходимости быстрой отмены ЛС, является основным предиктором рецидива БАР в гестационном и послеродовом периодах [981]. Необходимость плани-

рования беременности следует обсудить с больной БАР детородного возраста сразу же после установления диагноза и назначения лечения. Ведение беременной с БАР должно осуществляться совместно психиатром и акушером. Пренатальную консультацию необходимо провести не менее чем за 3 мес до предполагаемой беременности, во время которой следует:

- обсудить с пациенткой риск для здоровья матери и ребенка рецидива заболевания в период гестации и после родов и риск применения ЛС;

- разработать в письменном виде план ведения больной во время беременности и в постнатальном периоде [982, 1056, 1057].

В плане необходимо предусмотреть лечение рецидивов, включая тактику ведения аффективной фазы в случае ее возникновения в I триместре беременности. План ведения беременности следует обсудить с самой больной, желательно в период, когда женщина находится в состоянии эутимии, и с ее родственниками. Наряду с обсуждением лекарственной терапии надо обсудить другие факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов, в частности ожирение, курение, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами. Женщине следует посоветовать соблюдение здоровой диеты и необходимость четкого соблюдения графика посещения врача. Поскольку дети женщин с БАР подвержены более высокому риску развития генетических нарушений, больной надо порекомендовать проведение генетической консультации.

Для предупреждения незапланированной беременности женщинам с БАР необходимо обеспечить надежную контрацепцию. При этом следует учитывать, что карбамазепин, окскарбазепин, обычно в дозах, превышающих 1200 мг/сут, и топирамат в дозе выше 200 мг/сут усиливают метаболизм оральных контрацептивов, в связи с чем при лечении этими препаратами следует назначать другие методы контрацепции [1058]. У больных, получающих антиконвульсанты, индуцирующие изоферменты цитохрома Р-450 (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат), также может снижаться эффективность инъекционных и имплантируемых лекарственных форм гормональных контрацептивов [981]. Женщинам, принимающим эти препараты с целью контрацепции, можно посоветовать инъекции медроксипрогестона ацетата (Депо-Провера), вводимого с укороченными интервалами – 1 раз в 10 недель вместо стандартного режима 1 раз в 12 недель [219]. Им также можно рекомендовать негормональные методы контрацепции или оральные контрацептивы, содержащие не менее 50 мкг эстрогенного компонента [49]. Применение оральных контрацептивов также нежелательно у женщин, получающих ламотриджин, так как оральные контрацептивы могут снижать концентрации ламотриджина на 49%, а ламотриджин, в свою очередь, способен снижать эффективность контрацепции [833, 836]. Другие лекарственные препараты,

применяемые для лечения БАР, совместимы с оральными противозачаточными средствами, однако наиболее надежным методом предохранения от беременности для женщин с БАР является внутриматочная контрацепция.

Женщине, планирующей беременность, следует по возможности отменить вальпроат, карбамазепин и литий. В Британском руководстве по ведению БАР также рекомендуется отмена ламотриджина. Применение вальпроата у женщин детородного возраста в связи с высоким тератогенным потенциалом возможно только при отсутствии эффективных альтернатив [713]. Отмену нормотимиков следует проводить постепенно (в течение не менее 2 нед).

1.2.6. Ведение женщин с биполярным аффективным расстройством в период беременности

При наступлении незапланированной беременности на фоне приема вальпроата или карбамазепина их следует по возможности отменить. Если незапланированная беременность наступает на фоне лечения литием, целесообразно подробно обсудить с женщиной пользу и риски, связанные с продолжением лечения, и вместо отмены препарата предложить тщательный мониторинг концентраций лития в крови и состояния плода [159, 203, 1066]. Это связано с тем, что постепенная отмена лития на протяжении 2–4 нед при наступившей беременности не позволяет снизить риск тератогенного действия, а его резкая отмена сопряжена с высоким риском развития рецидива.

Решение о применении фармакотерапии или отказа от нее у женщины с запланированной беременностью должно приниматься индивидуально с учетом тяжести заболевания, продолжительности периода эутимии при приеме ЛС и в отсутствие фармакотерапии, времени до развития рецидива в случае отмены психотропных препаратов и периода, необходимого для достижения эутимии при возобновлении фармакотерапии [1066].

Если женщине показано применение нормотимиков во время беременности, предпочтение в связи с невысоким абсолютным риском тератогенности и достаточно хорошей изученностью рекомендуется отдавать литию [1057]. Ведение женщины, получающей препараты лития, зависит от состояния конкретной пациентки в период планирования беременности и риска развития рецидива. Если женщина находится в стабильном состоянии и риск развития рецидива у нее невысокий, можно постепенно (в течение 4 нед) отменить литий. В случае быстрой отмены лития (менее 2 нед) риск рецидива мании увеличивается в 3 раза [159, 324]. Кроме того, резкая отмена лития и вальпроата по сравнению с постепенной отменой ассоциируется с укорочением в 11 раз времени до развития 1-го рецидива БАР [984]. Если состояние женщины нестабильно или у нее высокий риск развития рецидива, в руководстве NICE рекомендуется выбрать одну из следующих тактик:

– постепенно переключить женщину на прием антипсихотика *или*
– если женщина не планирует кормить грудью и в анамнезе у нее наблюдался лучший ответ на литий, чем на другие препараты, после подробного обсуждения рисков и получения согласия женщины отменить литий в период подготовки к беременности и возобновить лечение им во II триместре *или*

– если во время предыдущих беременностей у женщины отмечены эпизоды мании и наблюдается хороший терапевтический ответ на литий – после подробного обсуждения рисков продолжить прием лития в период попыток зачатия и на протяжении всей беременности [713].

У женщин с преобладанием депрессий в анамнезе показана высокая эффективность ламотриджина, однако его применение в последние годы ограничивают данные о возможном повышении риска врожденных аномалий [1058] (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»).

Наряду с нормотимиками для поддерживающей терапии возможно применение атипичных антипсихотиков, однако канадские эксперты рекомендуют относиться к их назначению беременным с осторожностью [1057]. В отношении клозапина подчеркивается, что он должен применяться во время беременности только в случае крайней необходимости в связи с риском развития агранулоцитоза у новорожденного.

При развитии острого эпизода мании у беременной, не получающей ЛС, согласно руководству NICE, рекомендуется назначение типичного или атипичного антипсихотика в минимальной эффективной дозе [713]. Если острая мания развивается на фоне поддерживающей терапии у больной, аккуратно выполняющей назначенный режим лечения, следует рассмотреть вопрос о повышении дозы антипсихотика (если женщина принимает препарат этой фармакологической группы) или переключении на антипсихотик (если женщина принимает препарат другой группы). Если после изменения дозы или препарата ответ на терапию отсутствует, необходимо рассмотреть вопрос о назначении ЭСТ, препаратов лития или даже вальпроата. При отсутствии альтернативы вальпроату женщину следует проинформировать о повышенном риске неблагоприятных исходов для новорожденного, включая отставание в интеллектуальном развитии ребенка. Препарат рекомендуется назначать в минимальной эффективной дозе, возможно в сочетании с другим нормотимиком (но не карбамазепином). Вальпроат следует применять в лекарственной форме с медленным высвобождением действующего вещества. Его максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг (в несколько приемов). Для снижения риска врожденных аномалий, прежде всего дефектов нервной трубки, необходимо принимать фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут.

При развитии у беременной с БАР легких депрессивных симптомов, согласно рекомендациям NICE, можно использовать 1 из следующих подходов:

- приемы самопомощи;
- кратковременные психотерапевтические вмешательства;
- назначение антидепрессанта [713].

При умеренных симптомах депрессии в первую очередь рекомендуется КБТ, при тяжелых – комбинация лекарственной и психотерапии. При умеренных и тяжелых депрессивных симптомах в соответствии с рекомендациями NICE может быть назначена монотерапия кветиапином или комбинация СИОЗС (кроме пароксетина) с нормотимиками [713]. Вопрос о назначении антидепрессантов следует решать индивидуально у каждой беременной. СИОЗС сопряжены с меньшим риском инверсии фазы, чем ТЦА, однако в период лечения ими следует тщательно наблюдать больную и в случае появления симптомов мании или гипомании отменять препарат. Беременных, которым назначили антидепрессант, необходимо предупреждать о возможности развития у новорожденного неблагоприятных эффектов (синдром плохой адаптации и легочная гипертензия), которые в большинстве случаев носят транзиторный характер.

Для купирования психомоторного возбуждения можно назначить атипичные антипсихотики [1058]. Предпочтение следует отдавать пероральным лекарственным формам, при невозможности их применения можно прибегнуть к внутримышечному введению препаратов. Применения бензодиазепинов следует избегать.

При психотической декомпенсации или суицидальных мыслях в качестве альтернативы ЛС можно рассмотреть ЭСТ [159]. При соблюдении необходимых предосторожностей ЭСТ является достаточно безопасной процедурой и не ассоциируется с тератогенными эффектами [581].

Фармакокинетика ЛС претерпевает существенные изменения на протяжении гестации, поэтому дозы препаратов следует корректировать на основании данных мониторинга концентраций в крови и/или клинической картины (см. «Фармакокинетика психотропных препаратов в период беременности и рекомендации по терапевтическому мониторингу»).

1.2.7. Ведение женщин с биполярным аффективным расстройством в родах и в послеродовом периоде

Во время родов происходят существенные изменения фармакокинетики препаратов лития, связанные с быстрым снижением объема жидкости в организме матери. С целью предотвращения токсических эффектов рекомендуют отмену лития или снижение его дозы за 7–10 дней до родов с последующим возобновлением приема после родов [1005]. В небольшом проспективном исследовании показано, что отмена лития незадолго до родов и возобновление его приема сразу же после них позволяет значительно снизить осложнения у плода, под-

держивая при этом состояние эутимии у матери [707]. Отмена лития в день родов нецелесообразна, так как сопряжена с высоким риском развития аффективного эпизода в послеродовом периоде.

Клинические симптомы и уровень лития в сыворотке крови следует тщательно контролировать в период родов и сразу же после них [198, 981]. Для профилактики рецидива и развития токсических эффектов лития во время родов необходимо поддерживать адекватную гидратацию и предусмотреть при необходимости внутривенное введение жидкостей.

Женщинам с БАР, не получавшим ЛС во время беременности, но с высоким риском развития острого аффективного эпизода, фармакотерапию следует назначить сразу же после стабилизации состояния после родов и восстановления водного баланса.

Среди нормотимиков предпочтение обычно отдают препаратам лития, под влиянием которых частота рецидивов в послеродовом периоде снижается с 50 до 10% [73, 198, 915]. Лечение литием у женщин, которым он был отменен на время беременности, следует возобновлять как можно раньше после родов в той же дозе, которая использовалась до зачатия. У женщин с высоким риском развития мании, в перинатальном периоде получавших поддерживающую терапию литием, можно рассмотреть вопрос о добавлении к нему антипсихотика [713].

При развитии симптомов тяжелой мании или психоза в период родов следует рассмотреть вопрос о быстрой седации, лучше с помощью антипсихотика, так как бензодиазепины могут вызвать синдром «вялого ребенка» (floppy baby) [713] (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»).

Ранний послеродовой период особенно опасен с точки зрения риска развития рецидивов БАР и послеродовых психозов. Симптомы рецидива, как правило, появляются на поздних сроках беременности или в первые несколько дней или недель после родов и быстро нарастают [67]. К факторам, повышающим риск развития рецидивов и послеродовых психозов, относятся: аффективный эпизод в послеродовом периоде при предыдущей беременности, депрессия во время настоящей беременности [324], депривация сна и эйфория после родов [880]. Возобновление лечения нормотимиком перед родами или сразу же после них позволяет значительно снизить этот риск [719].

При бессоннице рекомендуют кратковременное назначение бензодиазепинов. В связи с коротким $T_{1/2}$ предпочтение, по-видимому, следует отдавать лоразепаму [124]. В качестве альтернативы для лечения бессонницы может быть предложена КБТ [1024].

Послеродовой период также опасен с точки зрения развития ДР. Антидепрессанты женщинам с послеродовой депрессией следует назначать с осторожностью из-за риска индукции психоза, мании и быстрой цикличности.

Детей, чьи матери получали психотропные препараты во время беременности, необходимо мониторировать в течение первых недель после родов с целью выявления побочных и токсических эффектов ЛС, а также синдрома отмены. В случае приема СИОЗС в поздние сроки беременности особую бдительность следует проявлять в отношении синдрома плохой адаптации новорожденного [713].

Вопрос о грудном вскармливании должен решаться индивидуально у каждой женщины с учетом ее клинического состояния, социальных условий и желания самой женщины. Приоритетным фактором при оценке пользы и риска грудного вскармливания должно быть состояние здоровья матери. Женщину с обострением заболевания в послеродовом периоде, особенно с психозом, не рекомендуется оставлять наедине с ребенком. Поскольку депривация сна является одним из главных факторов риска развития рецидива и психоза в послеродовом периоде, следует взвешивать пользу грудного вскармливания и его неблагоприятного влияния на сон.

Следует учитывать, что все психотропные препараты в той или иной степени выделяются с молоком матери, поэтому грудное вскармливание нежелательно для детей с потенциальными нарушениями метаболизма ЛС, обусловленных выраженной незрелостью ферментативных систем (недоношенные дети) или заболеваниями новорожденного [388, 581, 1030]. Женщины должны быть проинформированы о потенциальном риске и пользе приема ЛС в период кормления грудью, а также обучены распознаванию ранних признаков токсического воздействия фармакотерапии на детей.

В период кормления грудью смена эффективного лекарственного препарата, который женщина получала во время беременности, не рекомендуется [1066]. Во-первых, смена препарата (например, литий во время беременности и вальпроат в период грудного вскармливания) связана с повышенным риском развития рецидива заболевания у матери. Во-вторых, она подвергнет ребенка воздействию сразу 2 ЛС, а безопасность множественного лекарственного воздействия на новорожденного не изучена.

Стратегия ведения беременности и родов у женщин с БАР суммирована в табл. 19.

Общие рекомендации по ведению (рекомендовано всем пациенткам)									
Снижение факторов риска нежелательных перинатальных явлений, в том числе исключение курения, употребления алкоголя и других психоактивных веществ, кофеина, ожирения, дегидратации									
Предоставление пациентке обучающих материалов о терапии, изучение истории болезни и разработка оптимального плана лечения									
Стратегия ведения	Пациенты, получающие:								
	литий	вальпроат	оланзапин	ЭСТ	ламотриджин	традиционные антипсихотики	бензодиазепины	блокаторы кальциевых каналов	карбамазепин
Стратегия ведения до и после зачатия									
Нутритивная поддержка	Витамины, фолиевая кислота	Витамины, фолиевая кислота, витамин К	Витамины, фолиевая кислота	Витамины, фолиевая кислота	-	Витамины, фолиевая кислота	Витамины, фолиевая кислота	Витамины, фолиевая кислота	Витамины, фолиевая кислота, витамин К
Специальные терапевтические опции	-	-	-	Положение на левом боку во время процедуры	-	Уменьшение дозы антихолинэргических препаратов	-	-	-
Изменение дозировок	-	Дозы 1000 мг/сут в несколько приемов	-	-	-	-	-	-	Мониторинг сывороточных концентраций

Определение риска врожденных дефектов при внутриутробном воздействии препарата									
Дефект нервной трубки (риск формирования между 17 и 30-м днями после зачатия)	—	В исследованиях показан тератогенный риск	—	—	В исследованиях показан тератогенный риск	—	—	—	В исследованиях показан тератогенный риск
Сердечные дефекты	В исследованиях показан тератогенный риск	—	—	—	—	—	—	—	—
Повышение уровня ХГЧ (фактор риска spina bifida и синдрома Дауна) риск после 23-го дня после зачатия	—	—	—	—	В исследованиях показан повышенный риск	—	—	—	—
Расщелины губы/нёба (риск с 8-й по 12-ю недели после зачатия). Краниолицевые дефекты (риск с 8-й по 12-ю недели после зачатия)	—	В исследованиях показан повышенный риск	—	—	В исследованиях показан повышенный риск	—	—	—	—
Обследование плода									
Двухуровневая ультрасонография на 16–18-й неделе для определения формирования сердца, позвоночного столба, лицевого скелета. ЭхоКГ плода на 16–18-й неделе для оценки функции сердца	Рекомендуется	Рекомендуется	—	—	Рекомендуется	—	—	—	Рекомендуется

Стратегия ведения на поздних сроках (после 24-й недели беременности)	Мониторинг возможного снижения сывороточной концентрации	Мониторинг возможного снижения сывороточной концентрации	—	—	Мониторинг возможного снижения сывороточной концентрации	—	—	—	Мониторинг возможного снижения сывороточной концентрации
Стратегия ведения во время родов	Обеспечение достаточной гидратации матери	—	—	—	Мониторинг возможного повышения уровня после родов	—	—	—	—
Стратегия ведения в послеродовом периоде	В исследованиях показана эффективность лития для предотвращения рецидивов заболевания	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. Данные ограничены или отсутствуют.
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека.

1.3. ШИЗОФРЕНИЯ

1.3.1. Эпидемиология

Шизофрения представляет собой сложное комплексное заболевание, характеризующееся, в зависимости от формы и типа течения, разнообразными клиническими симптомами (позитивные, негативные, двигательные и др.) и оказывающее влияние на большинство аспектов высшей нервной деятельности (когнитивные функции, эмоции, поведение).

Распространенность шизофрении составляет примерно 4,5 на 1 тыс. населения, ежегодная частота возникновения новых случаев – 15 на 100 тыс., риск развития заболевания на протяжении жизни – 0,7% [929]. Принято считать, что шизофрения встречается с равной частотой у лиц разного пола, однако в 2 метаанализах, оценивавших распространенность шизофрении в последние 25 лет, соотношение частоты заболевания у мужчин и женщин составило 1,31–1,42:1,0 [34, 626]. У женщин заболевание чаще развивается в более позднем возрасте, чем у мужчин [403]. Средний возраст начала заболевания у мужчин составляет 15–25 лет [394], в то время как у них женщин выделяют 2 пика начала заболевания: 1-й – в 25–29 лет и 2-й, менее выраженный – в 45–49 лет [15].

Распространенность шизофрении в период беременности неизвестна, но в последние десятилетия в экономически развитых странах наблюдается ее существенный рост [664], что обусловлено внедрением новых принципов организации психиатрической помощи и широким применением атипичных антипсихотиков, не вызывающих гиперпролактинемии и улучшающих социальные контакты больных [630]. Фертильность больных шизофренией ниже, чем у населения в целом, но у женщин она выше, чем у мужчин [156].

1.3.2. Основные клинические проявления и диагностические критерии

Критерии основных клинических форм шизофрении (параноидной, гебефренической, кататонической и недифференцированной) в соответствии с МКБ-10 представлены в табл. 20. Для установления диагноза шизофрении необходимо, чтобы на протяжении большей части психотического эпизода длительностью не менее 1 мес у пациента отмечался как минимум 1 признак из Перечня 1 или как минимум 2 признака из Перечня 2.

Критерии основных клинических форм шизофрении [6]

Перечень 1	Перечень 2
Психические автоматизмы («эхо»-мысли, вкладывание или отнятие мыслей, или открытость мыслей)	Галлюцинации любого вида, если они имеют место ежедневно на протяжении минимум 2 мес и сопровождаются бредом (который может быть нестойким и полуоформленным) без отчетливого аффективного содержания
Бред воздействия, отчетливо относящийся к движениям тела или конечностей, действиям или ощущениям (двигательные и сенсорные автоматизмы)	Неологизмы, перерывы в мышлении, приводящие к разорванности речи
Галлюцинаторные «голоса», комментирующие поведение больного или обсуждающие его между собой, или другие типы галлюцинаторных «голосов», исходящих из какой-либо части тела	Кататоническое поведение: возбуждение, застывание или восковая гибкость, негативизм, мутизм и ступор. «Негативные» симптомы: выраженная апатия, речевое обеднение и сглаженность или неадекватность эмоциональных реакций должны быть очевидными и не обусловленными депрессией или антипсихотической терапией
Стойкие бредовые идеи другого рода, которые культурально неадекватны и совершенно невозможны по содержанию: идентификация себя с религиозными или политическими фигурами, заявления о сверхчеловеческих способностях (например, о возможности управлять погодой или об общении с инопланетянами)	

1.3.3. Гендерные различия в течении шизофрении

Клинические проявления и течение шизофрении характеризуются существенными гендерными различиями (табл. 21).

Таблица 21

Гендерные особенности при шизофрении [162]

У женщин по сравнению с мужчинами	Реже имеются структурные аномалии головного мозга Прослеживается тенденция к установлению диагноза в более позднем возрасте Чаще есть родственники с шизофренией Более высока вероятность развития шизофрении с поздним началом Имеется тенденция к более редкому злоупотреблению психоактивными веществами Меньше вероятность совершения суицида Более низкий риск антисоциальных, в том числе противоправных, действий Тенденция к большему проявлению позитивных и меньшему – негативных симптомов В период менопаузы прослеживается тенденция к лучшему ответу на более низкие дозы антипсихотиков Наблюдается лучшее социальное функционирование (например, чаще имеют работу и семью)
-----------------------------------	--

Предполагают, что более позднее начало заболевания у женщин связано с протективным антидофаминергическим эффектом эстрогенов в отношении психоза [608, 810, 1036]. Эта гипотеза подтверждается тем, что в периоды жизни, когда происходит естественное снижение уровня эстрогенов (после родов или во время менопаузы), у женщин чаще возникают новые случаи шизофрении или рецидивы заболевания. Например, в возрасте старше 40 лет диагноз шизофрении у женщин впервые устанавливается почти в 2 раза чаще, а после 60 лет – в 4 раза чаще, чем у мужчин [176].

Для женщин характерно более легкое течение заболевания, они реже нуждаются в стационарном лечении [310, 366, 367, 373, 626, 942]. Наблюдается гендерная разница в симптоматике заболевания, что может быть связано с более редкой распространенностью структурных изменений головного мозга (например, увеличения размеров желудочков и уменьшения объема гиппокампа) среди женщин [15]. В частности, у женщин менее выражены негативные симптомы и ког-

нитивный дефицит и, напротив, чаще наблюдаются аффективные симптомы, прежде всего, депрессия [15, 584, 626, 824, 867]. Для женщин характерна более высокая социальная и сексуальная активность, особенно в первые 15 лет после начала заболевания, что может быть причиной их более высокой фертильности по сравнению с мужчинами [626, 868, 869]. В целом женский пол рассматривается в качестве предиктора более благоприятного прогноза при шизофрении [14].

Выраженные гендерные различия наблюдаются у больных шизофренией и в ответе на фармакотерапию (табл. 22) [650, 928, 1053]. В частности, в пременопаузальном периоде у женщин наблюдается лучший ответ на лечение антипсихотическими препаратами. Молодым женщинам необходимы более низкие дозы антипсихотиков, чем мужчинам, однако в постменопаузальном периоде терапевтическая доза антипсихотиков у женщин значительно возрастает [14, 29, 867]. Существуют данные о гендерных различиях в фармакокинетике и фармакодинамике у больных шизофренией антидепрессантов из группы ИМАО [1064]. Побочные эффекты психотропных препаратов у женщин возникают чаще, чем у мужчин, и также имеют гендерные особенности [29, 866, 1056].

Таблица 22

Гендерные особенности, которые необходимо учитывать при лечении антипсихотическими препаратами [159]

<i>Уровень доказательств</i>	<i>Рекомендации</i>
Высокий	Женщинам необходимы более низкие дозы, чем мужчинам
	Депо-препараты для внутримышечного введения следует вводить женщинам с большим интервалом, чем мужчинам
	Уровень пролактина у женщин выше, чем у мужчин
	У женщин чаще наблюдается ожирение, в том числе в качестве побочного эффекта антипсихотиков
	В период лечения женщинам необходимо выполнять маммографию, ЭКГ и определять МПК
	Женщин необходимо обследовать на предмет СД и сердечно-сосудистых заболеваний
	Пожилым женщинам следует корректировать дозу антипсихотиков
	Побочные эффекты антипсихотиков имеют гендерные особенности, которые следует учитывать при назначении фармакотерапии

Низкий	Дозы антипсихотиков необходимо корректировать в зависимости от стадии менструального цикла
	Дозы антипсихотиков необходимо пересматривать в период менопаузы

Примечание. ЭКГ – электрокардиография. МПК – минеральная плотность кости.

Существует мнение, что фармакотерапию женщинам следует корректировать в зависимости от гормонального фона в разные периоды жизни и даже в разные фазы менструального цикла [159].

1.3.4. Влияние беременности на течение шизофрении

Новые случаи шизофрении в период беременности возникают редко, однако отличаются неблагоприятным течением и ведут к выраженным изменениям личности [7, 39]. Влияние беременности на течение заболевания у женщин с исходным диагнозом шизофрении изучено недостаточно. У ряда женщин может наступать улучшение психического состояния, однако предполагают, что в большинстве случаев течение заболевания в период беременности ухудшается. В целенаправленном исследовании McNeil и соавт. ухудшение симптомов шизофрении во время гестации наблюдалось у 59% женщин, в то время как улучшение – у 29% [632]. В другом исследовании рецидив заболевания в период беременности возникал у 65% женщин, прекративших прием ЛС [173]. Ухудшение психического состояния во время гестации наиболее часто наблюдается у пациенток более молодого возраста, а также с более тяжелыми соматическими симптомами [173].

1.3.5. Влияние шизофрении на течение и исходы беременности

У женщин с шизофренией чаще наблюдаются незапланированные и нежелательные беременности, чем у населения в целом [664, 665, 899]. Это обусловлено тем, что они редко используют контрацепцию, ведут неупорядоченную сексуальную жизнь, имеют многочисленных половых партнеров, вступают в половые контакты в обмен на деньги и другие материальные ценности и чаще становятся жертвами насилия [217, 478]. Эти факторы обуславливают и более высокий риск инфицирования женщин с шизофренией, в том числе беременных, инфекциями, передающимися половым путем, включая ВИЧ-инфекцию [575, 663].

Больные шизофренией могут испытывать сложности с определением признаков беременности и родов и в недостаточной мере используют пренатальную помощь [562, 649]. Многие из них либо во-

обще не обращаются в женские консультации, либо пропускают более 50% пренатальных посещений врача [497]. При обращении в медицинские учреждения они часто не в состоянии правильно описать свое состояние и в связи с этим не получают медицинскую помощь в необходимом объеме [440]. Кроме того, большинство беременных с обострением шизофрении избегают контактов с лечащим психиатром.

По сравнению с психически здоровыми женщинами у женщин с шизофренией в период гестации чаще наблюдаются возбуждение, межличностные и материальные проблемы, тревога в целом, паника и выраженная тревога по поводу родов, сомнения в отношении своих способностей выполнять родительские обязанности [633]. Все это повышает риск развития неблагоприятных исходов беременности. Так, пренатальный стресс приводит к повышению риска рождения ребенка с низкой массой тела и/или с врожденными аномалиями и оказывает длительное воздействие на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему ребенка, что сопряжено с отрицательным влиянием на его поведение, эмоциональную сферу и когнитивные функции в отдаленном периоде [855, 856]. Развитие острого психоза в период гестации ассоциируется с негативным влиянием на питание матери, ее гигиену, самообслуживание, способствует повышению риска самоубийства, попытки вызвать преждевременные роды или развитию стремительных родов [193].

Одним из наиболее опасных симптомов у пациенток с шизофренией является психотическое отрицание беременности – состояние, при котором женщина не признает беременность, несмотря на наличие ее четких признаков, что влечет за собой отказ от пренатальной помощи, самостоятельные попытки досрочного прерывания беременности или неассистируемые роды, отказ [440, 611, 649, 914, 1012, 1061].

У женщин с шизофренией чаще, чем у психически здоровых женщин, наблюдаются акушерские осложнения (табл. 23), включая преждевременные роды, низкие массу тела и оценку по шкале Апгар при рождении, задержку роста плода, аномалии плаценты, антенатальные кровотечения, врожденные мальформации, мертворождения и перинатальную смертность, в том числе связанную с синдромом внезапной смерти [107, 108, 455, 509, 562, 716, 837, 1002, 1012]. В ряде исследований показано, что шизофрения является независимым фактором риска развития врожденных аномалий и перинатальной смертности [107, 424, 425, 775, 856].

Влияние шизофрении на исходы беременности [193]

<i>Тератогенные эффекты</i>	<i>Акушерские осложнения</i>	<i>Неонатальные осложнения</i>
Врожденные мальформации, преимущественно сердечно-сосудистые	Повышенный риск преждевременных родов, низкие масса тела и гестационный возраст ребенка при рождении, аномалии плаценты и кровотечения в родах	Повышенный риск постнатальной смерти

У больных шизофренией чаще возникает необходимость в индукции и аугментации родов, оперативном родоразрешении, ручном пособии при родах через естественные родовые пути и амниотомии [107, 425].

Предполагают, что акушерские осложнения вызваны преимущественно не самим заболеванием, а связанным с ним рискованным поведением, в том числе злоупотреблением психоактивными веществами и курением [290, 611]. Уровень злоупотребления алкоголем и другими психоактивными веществами у женщин, страдающих шизофренией, достигает 47–78%, никотиновой зависимости – 55–92% [80, 193, 664, 881] и не снижается во время гестации [392, 663, 901]. Чрезмерное курение, наряду с более старшим возрастом матери и недостаточным медицинским наблюдением в пренатальном периоде, согласно результатам метаанализа, является основным фактором риска неблагоприятных исходов беременности у больных шизофренией [611].

Развитию акушерских осложнений у женщин с шизофренией могут способствовать сопутствующие соматические заболевания, которыми они страдают чаще, чем психически здоровые женщины [845]. В частности, больные шизофренией чаще страдают гипертонической болезнью и СД, в том числе гестационным [239, 437, 440].

Число осложнений в родах коррелирует с длительностью ПЗ [843], а также с плохим нутриционным статусом матери, характерным для многих беременных с шизофренией [411]. У женщин с низким социально-экономическим статусом также наблюдается корреляция между негативными симптомами заболевания и акушерскими осложнениями [469].

Наиболее часто неблагоприятные исходы, включая мертворождения, встречаются в случаях, когда эпизоды обострения заболевания развиваются во время гестации [716]. В то же время хорошо контролируемое заболевание может оказывать минимальный негативный эффект на исход беременности [424].

Особенно опасен с точки зрения развития рецидива послеродовой период. В постнатальном периоде обострение шизофрении наблюдается у 24–75% женщин [500, 633]. Наиболее часто психотический эпизод возникает в первые 3 мес после родов, что может быть обусловлено снижением в этот период уровня эстрогенов. Согласно результатам метаанализа 63 исследований, риск развития психоза в послеродовом периоде у больных шизофренией повышается в 7,86 раз [611]. Наряду с психозом, быстрое падение уровня эстрогенов ассоциируется с развитием послеродовой депрессии, которая у больных шизофренией встречается чаще, чем у психически здоровых женщин.

Ухудшение психического статуса матери в послеродовом периоде сопряжено с ухудшением выполнения ею родительских обязанностей и нарушением взаимодействия между матерью и ребенком, что может оказать длительное негативное влияние на когнитивное и поведенческое развитие последнего [455, 476]. В этот период возможно причинение матерью вреда здоровью ребенку и неонатацид.

1.3.6. Планирование беременности у женщин с шизофренией

Ведение беременных, страдающих шизофренией, должно осуществляться командой врачей, включающей акушера, психиатра, семейного/участкового врача и педиатра [328, 402]. Ключевые моменты, на которых должно быть сфокусировано внимание врачей, включают: оценку вероятности наступления беременности, подготовку к ней, ее раннее выявление, мониторинг состояния матери и плода в период гестации, подготовку к родам и планирование постнатального периода.

Планирование семьи и подготовка к гестации играют важную роль в профилактике акушерских осложнений у больных шизофренией и позволяют предупредить нежелательные беременности, сопряженные с максимальным риском этих осложнений [328, 899, 952]. Опросы женщин детородного возраста, страдающих шизофренией, показали, что большинство из них заинтересованы в получении консультаций по планированию семьи [375].

Женщинам с тяжелыми ПЗ попытки зачатия рекомендуется начинать не ранее чем через 1 год после наступления ремиссии [151, 985]. До этого срока им следует обеспечить надежную контрацепцию. Больные шизофренией, как правило, плохо осведомлены о вопросах контрацепции, и многие из них даже в случае нежелания иметь ребенка практикуют незащищенный секс [664, 899]. Обучение женщин в этой области и правильный подбор контрацептивов относятся к числу важных задач лечащего врача.

В качестве оптимальных методов контрацепции у больных шизофренией рассматривают длительно действующие инъекционные гормональные препараты, например депо медроксипрогестерона ацетата [667]. Наряду с длительным эффектом (3 мес), преимуществом инъек-

ционных противозачаточных средств является возможность контроля времени их следующего введения медицинскими работниками и/или родственниками, отсутствие взаимодействия с психотропными препаратами и протективное действие при гиперпластических процессах эндометрия. Кроме того, возможно сочетание инъекционных контрацептивов с пролонгированными лекарственными формами (депо) антипсихотиков для внутримышечного введения [667]. Недостатками этого метода являются нарушения менструального цикла, прибавка массы тела, отсроченное восстановление фертильности [12]. В качестве контрацептива у женщин с шизофренией также можно использовать подкожные импланты прогестина, продолжительность действия которых составляет около 5 лет [379]. Оральные контрацептивы плохо подходят этой категории пациенток, поскольку им трудно выполнять режим их применения. Недостатком оральных контрацептивов является их потенциальное негативное влияние на аффективную сферу больных шизофренией [667]. Кроме того, метаболизм и, соответственно, эффективность оральных контрацептивов могут изменяться под влиянием многих ЛС, применяемых для лечения сопутствующих заболеваний, а также под влиянием курения [865].

С учетом того, что сексуальные отношения у женщин с шизофренией часто носят случайный или насильственный характер, применение барьерных методов контрацепции может оказаться для них еще более сложной задачей, чем оральных противозачаточных средств [620, 664]. Однако в случае, если женщина способна правильно применять барьерные методы, их достоинством является защита от ВИЧ-инфекции. Использование внутриматочных систем у пациенток с шизофренией в связи с нарушенным восприятием чувства боли сопряжено с риском нераспознавания ранних признаков воспалительных заболеваний органов малого таза [78].

При адекватном консультировании женщины с шизофренией могут проявлять достаточно высокую приверженность контрацепции. Наблюдение больных, которые получили консультацию по планированию семьи в психиатрической больнице, показало, что большая часть женщин с шизофренией продолжали использовать оральные противозачаточные средства и после выписки из стационара, а некоторые из них перешли на более безопасные и эффективные методы контрацепции [16].

У женщин, планирующих беременность и получающих антипсихотики I поколения или рисперидон, вызывающие гиперпролактинемию и нарушения менструального цикла, могут возникнуть проблемы с зачатием. Аменорея обычно возникает при уровне пролактина в крови выше 60 нг/мл (нормальный уровень пролактина – 5–25 нг/мл) [1049]. Уровень пролактина в плазме крови рекомендуется измерять в состоянии низкого стресса (через 4 ч после пробуждения и более чем через 1 ч после еды) [92]. При выявлении гиперпролактинемии пере-

ключение на препараты II поколения (например, оланзапин, zipразидон, арипипразол или кветиапин) нежелательно, так как они хуже изучены во время беременности. Можно попробовать снизить дозу типичного антипсихотика или добавить к нему агонисты дофамина – бромокриптин (2,5–7,5 мг 2 раза в сутки) или катерголин (0,5 мг/нед). Бромокриптин в низких дозах не вызывает обострения психоза. Влияние катерголина на психотические симптомы не оценивалось, его преимуществами перед бромокриптином являются более редкое введение (1–2 раза в неделю) и лучшая переносимость. Бромокриптин достаточно часто вызывает тошноту, для уменьшения которой препарат рекомендуется принимать во время еды.

Следует также иметь в виду, что антипсихотики фенотиозиновой структуры могут приводить к ложнопозитивным результатам тестов на беременность и таким образом затруднять ее диагностику [156]. Для выявления беременности у женщин детородного возраста с нарушениями менструального цикла следует измерять уровни в-ХГЧ в крови.

Согласно рекомендациям Британской ассоциации психофармакологии, в период планирования беременности следует:

- женщин с факторами риска СД, получающих оланзапин, перевести на другой антипсихотик (за исключением случаев, когда анамнез позволяет предположить, что переключение на другой препарат значительно повышает риск рецидива); в случае с клозапином риск рецидива, как правило, превышает риск его неблагоприятного влияния на углеводный обмен;
- арипипразол и сертиндол оставить женщинам, отвечающим на лечение исключительно этими препаратами;
- депо-препараты оставить женщинам со стабилизированным состоянием на их фоне, если существует высокий риск развития рецидива при переключении на другую лекарственную форму;
- избегать полипрагмазии и применения высоких доз ЛС;
- за 3 мес до зачатия и в первые 3 мес беременности принимать фолиевую кислоту в высокой дозе (5 мг/сут), особенно женщинам с ожирением и дефицитом фолатов в рационе [92].

Женщинам, планирующим беременность и, по возможности, их половым партнерам, родственникам или опекунам рекомендуется проводить психообразование [899]. Им необходимо объяснять физиологические изменения, происходящие в период гестации и родов, и факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на исходы беременности (включая негативное влияние стресса и депривации сна) и последующее развитие ребенка. Их следует мотивировать в отношении отказа от курения и злоупотребления психоактивными веществами и обеспечивать помощь в этом [664].

Женщину и желательно ее половых партнеров и/или родственников надо проконсультировать о необходимости рационального и дос-

таточного питания, включения в рацион фруктов, овощей, фолиевой кислоты и воздержания от употребления кофеина, особенно в больших количествах.

Следует оценить способность женщины осуществлять уход за ребенком и, по возможности, обучить ее необходимым навыкам.

В период планирования беременности необходимо разработать план ее ведения, по возможности, с участием самой пациентки и получить от нее информированное согласие в письменном виде.

Ключевые моменты, которые следует оценивать при разработке плана лечения:

- наличие бредовых идей в отношении беременности и плода, включая психотическое отрицание беременности;
- наличие знаний о физиологических изменениях, происходящих в организме в период беременности, в том числе о признаках родов;
- наличие в анамнезе изнасилования и/или другого вида сексуального насилия, что может оказать существенное влияние на реакцию женщины на беременность и роды;
- наличие у женщины материальной и социальной поддержки в период беременности и после родов, включая возможности ее транспортирования в медицинские учреждения, в том числе на пренатальные посещения врача, доступность полноценного питания и витаминов, экстренной медицинской помощи и т.д.;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут повысить риск неблагоприятных исходов беременности, включая злоупотребление психоактивными веществами и ВИЧ-инфекцию [914].

Следует предпринять вмешательства, направленные на коррекцию модифицируемых факторов риска акушерских осложнений [1027]. Коррекция таких факторов как курение, недостаточная информированность в отношении беременности и одиночество женщины позволяет снизить риск рождения ребенка с низкой массой тела с 80 до 30% [716].

1.3.7. Ведение женщин с шизофренией в период беременности

Неадекватная медицинская помощь женщинам с шизофренией во время беременности является одним из основных факторов риска акушерских осложнений, включая преждевременные роды и смерть ребенка [611, 988]. Учитывая значение пренатальной помощи в улучшении исхода беременности у больных шизофренией, в первую очередь следует предпринять меры, направленные на повышение комплаентности женщин в отношении посещений врача. С этой целью одиночкам женщинам с шизофренией рекомендуется обеспечить помощь медсестры или социального работника [914].

Одной из важных задач пренатальных посещений является достижение матерью ощущение реальности в отношении существования

плода и его последующего рождения [914]. Оценить реальность восприятия женщиной наличия плода и степень ее готовности к его рождению позволяют вопросы о том, какое имя она хочет дать ребенку, как она готовится к родам, делает ли какие-либо покупки для будущего ребенка и т.п. Если женщина неадекватно отвечает на эти вопросы, врач должен деликатно вернуть ее к обсуждаемой проблеме, пытаясь вызвать у больной ощущение реальности. При этом крайне важно не вступать с женщиной в дискуссии и споры по поводу ее ложных восприятий, чтобы таким образом не усилить их. Объяснения врача по поводу беременности и родов должны быть доступными и конкретными, позволяющими женщине правильно осознать свое состояние и снизить тревогу. С этой целью также рекомендуется предлагать беременной прослушивать сердцебиение плода. Крайне важным является наличие доверительных отношений больной с врачом и слаженность в работе специалистов, принимающих участие в ее наблюдении [914].

Некоторым беременным с шизофренией может быть показана кратковременная фокусная психотерапия. Вопрос о ее проведении рекомендуется рассмотреть у пациенток:

- испытывающих трудности с признанием беременности;
- с искаженными или негативными чувствами по отношению к плоду;
- с тревогой по поводу выполнения родительских обязанностей;
- у которых беременность или роды могут вызывать травмирующие воспоминания, например о сексуальном насилии;
- с недостаточными социальными навыками для налаживания и поддержания коммуникаций, необходимых для самостоятельного материального обеспечения;
- не способных достигнуть соглашения со своим партнером – например по поводу использования барьерных методов контрацепции (презервативов) после родов или совместного выполнения родительских обязанностей;
- переживающих потерю ребенка от предыдущей беременности, включая лишение родительских прав, или обеспокоенных вероятностью потери опеки над ребенком, которого они вынашивают;
- с одновременным наличием бредовых представлений о беременности и аффективных нарушений [899].

Вопрос о применении психотропных препаратов в период гестации решается с учетом анамнеза заболевания, уровня функционирования женщины и тщательного взвешивания соотношения польза/риск ЛС и отсутствия фармакотерапии. При принятии решения о лечении следует максимально учитывать взгляды, желания, страхи и приоритеты больной, которой необходимо в доступной форме объяснить преимущества и недостатки лекарственной терапии, возможные осложнения при отсутствии лечения, включая риск развития психоза во время бе-

ременности, а также важность пренатальной помощи для нее самой и ее плода [157, 914].

Возможные подходы к ведению больной шизофренией во время беременности включают:

- отказ от применения лекарств или снижение их дозы;
- продолжение применения препарата, который получала женщина, в период зачатия, беременности и родов;
- переключение на другой препарат [1053].

Несмотря на то что применение психотропных препаратов во время беременности сопряжено с повышенным риском неблагоприятных исходов (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»), у большинства женщин с шизофренией польза от фармакотерапии значительно превышает риск, связанный с обострением заболевания в период гестации. Вопрос об отмене ЛС хотя бы на первые 6–10 нед можно рассмотреть у женщин с легким течением заболевания [159]. Отмену препарата, в том числе при незапланированной беременности, нельзя проводить резко [92]. Постепенная отмена ЛС позволяет значительно снизить риск развития обострения [764].

Женщинам с умеренными и тяжелыми симптомами рекомендуется продолжать фармакотерапию на протяжении всей беременности, включая I триместр [63, 193, 931]. У беременных с тяжелой формой шизофрении в случае отмены ЛС может развиваться психомоторное возбуждение, для купирования которого необходимы инъекционные антипсихотики и/или комбинации психотропных препаратов, включая бензодиазепины. Риски, связанные с возбуждением и эмоциональным стрессом, а также фармакологическими вмешательствами, применяемыми для их купирования, значительно превышают риски, обусловленные адекватной поддерживающей фармакотерапией.

Отмена лекарственных препаратов также очень опасна для пациенток, у которых, несмотря на их прием, не формируется полная ремиссия и часть симптомов заболевания сохраняется в межприступный период. При отмене фармакотерапии у них быстро наступает декомпенсация. Кроме того, поддерживающая фармакотерапия способствует повышению приверженности женщин выполнению других рекомендаций врача [344] и в целом считается наиболее безопасной стратегией ведения беременных с шизофренией [39].

Полного консенсуса в отношении выбора антипсихотиков беременным женщинам нет. Это обусловлено отсутствием РКИ антипсихотических средств в период гестации и сравнительных данных по их безопасности у беременных [1003]. По возможности все необходимые изменения фармакотерапии следует проводить в период подготовки к беременности, чтобы не подвергать плод множественному лекарственному воздействию [1053].

При выборе фармакотерапии женщине, уже получавшей психотропные средства, большое значение имеет ответ на лечение в анам-

незе. Проводить смену препарата, позволявшего хорошо контролировать заболевание в прегравидарном периоде, обычно не рекомендуется [340]. Применение атипичных антипсихотиков во время беременности считается оправданным лишь у женщин с плохим терапевтическим ответом в анамнезе на препараты I поколения, у которых при их применении существует значительный риск развития рецидива [764]. В связи с этим в период подготовки к беременности следует рассмотреть вопрос о переключении женщины, получающей препараты II поколения, на более безопасные ЛС. Если женщина продолжает принимать клозапин или оланзапин во время гестации, необходимо проводить скрининг СД [92]. При повышении в плазме крови уровня глюкозы или гликированного гемоглобина на 24–28-й неделе беременности рекомендуется проведение пробы на толерантность к глюкозе [92]. Необходимость рутинного ультразвукового мониторинга размеров плода на поздних сроках беременности у женщин, получающих клозапин или оланзапин, и/или с чрезмерной прибавкой массы тела остается неясной [92].

Психоз, впервые развившийся во время беременности, рассматривается в качестве *критической ситуации как с психиатрической, так и с акушерской точек зрения* [39]. С целью установления точного диагноза больная нуждается в тщательном обследовании, которое должно проводиться совместно психиатрами и акушерами. Выбор тактики лечения (регулярный прием психотропных препаратов или прием «по потребности») определяется симптомами и вероятным диагнозом.

Женщине, ранее не получавшей лекарственных препараты, рекомендуется назначать достаточно хорошо изученные антипсихотики I поколения, зарекомендовавшие себя относительно безопасными для плода и матери [92, 340]. В связи с отсутствием доказательных данных Британская ассоциация психофармакологии не выделяет конкретный препарат выбора для женщин, ранее не получавших фармакотерапию [92]. Авторы недавно опубликованного систематического обзора рекомендуют в качестве препарата первого выбора у этих женщин хлорпромазин [340]. Их аргументами в пользу хлорпромазина являются его лучшая изученность по сравнению с другими препаратами этого класса и отсутствие доказанного тератогенного действия. Фенотиазины также являются практически единственной группой антипсихотиков, для которой получены (хотя предварительные и методологически небезупречные) данные об отсутствии негативного влияния на нейроповеденческое развитие детей в отдаленном периоде.

Однако при выборе антипсихотиков беременным, наряду с безопасностью, следует учитывать их эффективность. Низкопотентные производные фенотиазина во многих случаях могут не обеспечить адекватный контроль психотической симптоматики. Некоторые авторы рекомендуют избегать применения низкопотентных антипсихоти-

ков типа хлорпромазина в связи с их более выраженными побочными эффектами у матери, включая ортостатическую гипотензию [999]. В одном из метаанализов показано, что низкопотентные антипсихотики, включая хлорпромазин, обладают более высоким потенциалом тератогенности, чем препараты с мощным антипсихотическим действием [39].

В связи с более выраженным антипсихотическим действием среди фенотиазинов на практике предпочтение обычно отдают трифлуоперазину или перфеназину [957]. С этой точки зрения в качестве препарата первого выбора у женщин, не получавших терапию в прегравидарном периоде, может также рассматриваться галоперидол [957].

Выбранный препарат следует, по возможности, применять в виде монотерапии в минимальной эффективной дозе. Применения комбинаций психотропных препаратов надо избегать. В частности, нельзя дополнительно принимать препараты с высоким тератогенным потенциалом, например вальпроевую кислоту и карбамазепин. Следует избегать применения ЛС с антихолинергическим действием, включая ТЦА и противопаркинсонические средства, так как есть данные о развитии тератогенных эффектов при их сочетании с антипсихотиками [1033]. Совместное применение антихолинергических средств с галоперидолом может привести к снижению уровня галоперидола в крови, ухудшению симптомов шизофрении и развитию поздней дискинезии, с фенотиазинами – к снижению терапевтического эффекта антипсихотиков и повышению частоты антихолинергических побочных эффектов [135].

Препаратом выбора для лечения экстрапирамидных симптомов у матери является дифенгидрамин (Димедрол), зарекомендовавший себя достаточно безопасным для плода [39]. Напротив, применение тригексифенидила и амантадина ассоциировалось с повышенным риском развития мальформаций [39].

При выборе ЛС беременным также рекомендуется учитывать его потенциальные взаимодействия с непсихотропными ЛС, которые могут понадобиться для лечения сопутствующих соматических заболеваний или акушерских осложнений. В связи с худшей изученностью и сложностями с подбором/коррекцией доз в период беременности не следует впервые назначать депо-препараты.

Суточную дозу антипсихотика надо делить на несколько приемов. На протяжении беременности и после родов может потребоваться коррекция дозы препарата. В частности, в связи с существенным увеличением объема жидкости в организме и объема распределения ЛС может возникнуть необходимость повышения дозы антипсихотика в III триместре.

У новорожденных, матери которых получали антипсихотики в III триместре, возможно развитие синдрома отмены и экстрапирамидных расстройств, для коррекции которых может понадобиться специфиче-

ская и поддерживающая терапия [47]. Эти осложнения возникают относительно редко и, как правило, не ассоциируются с отдаленными последствиями. Для снижения риска их развития можно начать постепенное снижение дозы антипсихотика (вплоть до полной отмены) за 2 нед до предполагаемого срока родов. Однако пользу такого подхода для ребенка необходимо взвешивать с риском развития рецидива у матери в самом опасном с этой точки зрения послеродовом периоде и с неблагоприятными последствиями обострения, включая нарушение взаимосвязи между матерью и ребенком и способности женщины выполнять родительские обязанности. Многие эксперты считают тактику отмены препарата перед родами неоправданной.

1.3.8. Ведение женщин с шизофренией в родах и в послеродовом периоде

Начало родов у больных шизофренией может проходить незамеченным, эти пациентки часто рожают за пределами медицинского учреждения или обращаются к врачу на поздней стадии с жалобами на боль в животе, газы или запоры. Признаки родов женщины с шизофренией могут принять за позывы на дефекацию, поэтому существует опасность рождения ребенка в унитаз [666, 906].

Для определения предполагаемого срока родов больным шизофренией, особенно с острым психозом, рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ). Если женщина находится без должного наблюдения со стороны родственников или других людей, способных адекватно интерпретировать признаки родов, ее следует госпитализировать в акушерскую клинику за 1 нед до предполагаемого срока. В период родов женщина должна находиться под постоянным наблюдением, ее нельзя оставлять в одиночестве даже на короткий промежуток времени. Оптимально, чтобы роды у больной шизофренией вел врач, которого она хорошо знает и которому доверяет.

В период родов женщине необходимо оказывать психологическую поддержку, а в случае необходимости – и медикаментозную. На ранней стадии родов возбужденным женщинам можно ввести внутримышечно 50 мг хлорпромазина. На поздней стадии родов для купирования ажитации лучше применять анальгетики. Антипсихотические препараты в данном случае используют только для контроля психотических симптомов. У женщин, получивших внутримышечную инъекцию антипсихотика, повышен риск развития гипотензии во время эпидуральной анестезии. Для профилактики аспирации им можно с осторожностью ввести общий анестетик [914]. После применения общей анестезии восстановительный период у женщин, получивших инъекцию антипсихотика, как правило, продолжается более длительное время, чем обычно.

У женщин с шизофренией существует высокий риск развития послеродовой депрессии и психоза, поэтому их следует тщательно мониторировать в этот период. В послеродовом периоде состояние больной шизофренией и ее ребенка должно регулярно оцениваться психиатром, акушером и педиатром, которым, в свою очередь, следует координировать тактику своих действий. После выписки из роддома всем женщинам с шизофренией необходимы регулярные (не реже 1 раза в неделю) посещения патронажной сестры, которой следует обучать мать навыкам обращения с ребенком и следить за выполнением ею материнских обязанностей.

Если дозу лекарственного препарата снижали перед родами, прием эффективной дозы необходимо восстановить в постнатальном периоде как можно быстрее. В связи с быстрым снижением уровня эстрогенов после родов в это время может понадобиться применение более высоких доз антипсихотика, чем во время беременности. В послеродовом периоде, как правило, возникает потребность в повышении дозы антипсихотика и тем женщинам, которым не проводили отмену препарата перед родами [906].

Эффективной мерой профилактики рецидива в послеродовом периоде является социальная помощь больной шизофренией. Поскольку развитие рецидива может спровоцировать недостаток сна, ночное кормление сцеженным молоком или молочными смесями следует, по возможности, поручить другому человеку. Недостаточная забота о ребенке в послеродовом периоде может оказать существенное влияние на состояние его психического и физического здоровья в отдаленном периоде [664].

1.4. НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

1.4.1. Эпидемиология

НПП страдают 4–8% женщин детородного возраста [443, 629]. У женщин НПП встречаются в 10 раз чаще, чем у мужчин [443, 675, 790]. Распространенность нервной анорексии (НА) среди девушек и молодых женщин составляет 0,5–1,2%, нервной булимии (НБ) – 1–3%, компульсивного переедания (КП) – 3,5% [443, 676, 791].

Распространенность НПП в период беременности точно не известна. Ранее предполагали, что беременность редко наступает у женщин с НА прежде всего из-за эндокринологических нарушений, характерных для данного ПЗ (аменорея относится к основным диагностическим критериям заболевания), а также психологических и психосоциальных характеристик больных [676]. Это предположение подтверждается результатами ряда эпидемиологических исследований, в которых показано, что распространенность НПП в период беременности

ниже, чем среди населения в целом [128, 676, 960]. Однако в некоторых исследованиях не выявлено существенного снижения фертильности у больных с НПП в анамнезе [676]. В частности, в исследовании случай–контроль частота и количество беременностей в расчете на 1 женщину и возраст 1-й беременности существенно не различались у женщин с НА и контрольной группой [153].

У женщин с НБ повышен риск незапланированных беременностей в связи с тем, что рвота снижает эффективность оральных контрацептивов [63]. Однако в целом фертильность при НБ существенно не изменяется. При 11,5-летнем наблюдении беременность наступила у 74,6% больных НБ и лишь 1,7% сообщили о невозможности зачать [223]. Зачатие может происходить даже при наличии активных симптомов НПП [50].

В эпидемиологическом исследовании с участием примерно 15 тыс. женщин, проведенном в Великобритании, распространенность НПП в I триместре беременности составила 3,7%, в том числе НА – 1,4%, НБ – 1,6%; жалоб, характерных для обоих НПП – 0,7% [658]. В норвежском исследовании с участием 41 157 женщин, прослеженных до 18-й недели гестации, НА была выявлена у 0,1% беременных, НБ – у 0,7%, неуточненное НПП – у 3,6% [153, 154]. К 18-й неделе беременности распространенность НБ снизилась примерно до 0,2%, однако распространенность неуточненного НПП увеличилась до 4,9%, оценить распространенность НА на этом сроке не удалось.

Во время беременности и в послеродовом периоде может наблюдаться коморбидность НПП с другими ПЗ, особенно часто с депрессией, ТР, злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами [922]. Генетические исследования показали существенную корреляцию между НПП и ДР. Возможно, что к развитию обоих расстройств predisполагают одни и те же генетические факторы [991].

1.4.2. Основные клинические проявления и диагностические критерии

Основные критерии НА, НБ и КП согласно DSM-IV представлены в табл. 24.

Таблица 24

Основные критерии НА и НБ (DSM-IV) [48]

НА	НБ	КП
А. Выраженный страх стать толстым или набрать массу тела, даже если она ниже нормы. В. Отказ поддерживать массу тела на минимально	А. Повторяющиеся эпизоды переедания. Эпизод характеризуется двумя следующими признаками: 1) поглощение в дискретный период пищи в	А. Повторяющиеся эпизоды резкого переедания характеризуются следующими

<p>нормальных или более высоких показателях соответственно возрасту и росту (например, у ребенка, находящегося в периоде роста, потеря массы тела до <85% ожидаемой).</p> <p>С. Нарушение восприятия своего тела, неадекватное влияние массы тела на самооценку или отказ осознать серьезность имеющейся низкой массы тела.</p> <p>Д. Аменорея или отсутствие, по крайней мере, 3 последовательных менструальных циклов (менструации, которые индуцируются эстрогенами, считаются аменореей).</p> <p>Типы: <i>Ограничительный тип:</i> нет регулярных периодов переедания и очищения. <i>Тип с перееданием/очищением:</i> наличие эпизодов перееданий/очищения наряду с общими критериями для НА</p>	<p>количестве, определенно больше, чем то, которое большинство людей съедает за аналогичный период и при аналогичных обстоятельствах;</p> <p>2) ощущение отсутствия контроля потребления пищи во время эпизода.</p> <p>В. Повторяющееся компенсаторное поведение с целью предотвратить прибавку массы тела (произвольно вызванная рвота, злоупотребление слабительными, мочегонными средствами, клизмами или другими препаратами).</p> <p>С. Приступы переедания и е компенсаторное поведение происходят, по меньшей мере, 2 раза в неделю на протяжении 3 мес.</p> <p>Д. Чрезмерное влияние формы и массы тела на самооценку.</p> <p>Е. Нарушение имеет место не только во время эпизодов НА</p>	<p>признаками:</p> <p>1) переедание в ограниченные (дискретные) периоды, длящиеся не более 2 ч, с количеством съеденного очевидно больше обычного;</p> <p>2) ощущение потери контроля приема пищи, возникающее во время переедания (невозможность прервать еду или уменьшить ее количество).</p> <p>Эпизоды переедания должны сопровождаться 3 любыми из следующих признаков: 1) прием пищи очевидно более быстрый, чем обычно; 2) прием пищи до ощущения неприятного переполнения желудка; 3) прием больших количеств пищи без чувства голода; 4) переедание в одиночестве из-за стыда перед окружающими («чтобы не узнали, какое большое количество пищи я съедаю»); 5) ощущение отвращения к себе, депрессивное</p>
---	---	--

		<p>состояние или чувство вины из-за переедания.</p> <p>С. Четкое состояние дистресса из-за подобных эпизодов переедания.</p> <p>Д. Частота эпизодов переедания в среднем не менее 2 в неделю на протяжении 0,5 года.</p> <p>Е. Состояние не соответствует критериям НА или НБ</p>
--	--	---

Клинические симптомы, признаки и изменения лабораторных показателей, наиболее часто встречающиеся у женщин с НПП суммированы в табл. 25. У женщин с НПП возможны осложнения со стороны различных органов и систем. При НА наблюдаются тяжелые элетролитные нарушения, гипотония, атрофия миокарда, а также нарушения скелетной мускулатуры и головного мозга, нейропатия зрительного нерва, функции почек, гепатит, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, остеопороз, внезапная смерть (вследствие сердечно-сосудистых причин, гипогликемии, разрыва желудка, дыхательной недостаточности) и другие [50, 460, 661]. Частота гипокалиемии и гипонатриемия достигает у этих больных 20%, анемии – 39%, лейкопении – 34% [661]. Остеопороз поясничного отдела позвоночника встречается у 54% женщин с активной стадией заболевания и у 21% в стадии ремиссии [661, 1073]. У женщин с НПП повышен риск суицидального поведения [400, 426]. Самоубийство является достаточно частой причиной их смерти.

Таблица 25

Симптомы, признаки и изменения лабораторных показателей у женщин с НПП [50, 675, 819]

<i>При НА часто встречаются:</i>
Брадикардия
Артериальная гипотония и ортостатическая гипотензия
Гипотермия

Шум в сердце (пролапс митрального клапана)
Сухость кожных покровов
<i>Чаще встречаются при НА с существенным ограничением потребляемой пищи (рестриктивный тип):</i>
Истощение, часто одежда не соответствует размеру (больше)
Впалые щеки, желтоватая окраска кожных покровов
Лануго (пушковое оволосение тела)
Атрофия молочных желез/атрофический вагинит
Отеки конечностей с трофическими нарушениями
Тусклые, истонченные волосы на голове
Акроцианоз
Задержка жидкости после отмены мочегонных или слабительных средств
Лабораторные показатели: анемия, ↑азота мочевины, ↑холестерина, ↑печеночных ферментов, ↑амилазы; ↓тромбоцитов, ↓магния, ↓цинка, ↓фосфатов, ↓тиреоидных гормонов
При злоупотреблении слабительными средствами: метаболический ацидоз
<i>Чаще встречаются у женщин с очистительным поведением:</i>
Паротит
Язвочки на дорсальной поверхности кисти (вследствие искусственного вызывания рвоты)
Трещины на слизистой оболочке полости рта
Повреждения эмали и сколы на зубах, обширные площади косметической стоматологической коррекции
Кардиомиопатия и миопатия при злоупотреблении ипекакуаной
Лабораторные показатели: метаболический алкалоз; ↓натрия, ↓хлоридов, ↓калия, ↑бикарбонатов

1.4.3. Влияние беременности на течение нарушений пищевого поведения

Данные о влиянии беременности на течение НПП противоречивы. У многих женщин с НПП во время гестации может развиваться частичная или полная ремиссия. В норвежском исследовании частота ремиссии при разных типах НПП составляла от 29 до 78% [154]. Фактором, мотивирующим женщин бороться с заболеванием в период гестации, может быть страх нанести вред здоровью плода. В некото-

рых исследованиях показано, что во время беременности женщины в большей степени допускают прибавку массы тела и изменение фигуры, чем в другие периоды жизни [224, 235, 560]. Кроме того, примерно 1/3 женщин с НПП, пытающиеся бороться со своим заболеванием, рассматривают беременность как наиболее удобное время для этого [560]. Однако у ряда женщин с НБ и НА в анамнезе, в том числе находящихся в ремиссии, беременность может приводить к возобновлению или ухудшению симптомов заболевания [1072]. Рецидив НПП наблюдается у 22–33% беременных [523, 429]. В норвежском исследовании показан достаточно высокий риск возникновения в период гестации новых случаев КП (но не других НПП) [154]. Есть данные о том, что беременность может приводить к обострению субклинических проявлений НПП [360, 675]. Рецидивы НПП достаточно часто развиваются в постнатальном периоде, хотя у ряда родильниц ремиссия может продолжаться и после родов [50, 129, 360, 675]. У женщин с НПП часто развивается послеродовая депрессия, как правило, с тяжелым течением [644]. Частота НПП в анамнезе у женщин с перинатальной депрессией достигает 37,1% (НА – 10,1%, НБ – 10,1%, КП – 7%) [644].

1.4.4. Влияние нарушений пищевого поведения на течение и исходы беременности

НПП, особенно в случае, когда они остаются невыявленными, могут оказывать выраженное негативное влияние на здоровье беременной и плода [658,675]. Поведение женщин с НПП характеризуется неадекватным потреблением питательных веществ (вследствие недоедания или переедания), включая витамины и минералы, использованием различных способов для выведения пищи и жидкости из организма, применением ряда потенциально тератогенных ЛС (препаратов для похудения, антиконвульсантов, бензодиазепинов и др.), курением (в качестве дополнительной меры контроля массы тела). Все это представляет угрозу для здоровья матери и плода и повышает риск неблагоприятных исходов беременности (табл. 26).

Таблица 26

Риски, связанные с нервной анорексией, для матери и плода/новорожденного [143]

Плод/новорожденный	Мать
Замедление внутриутробного роста	Невынашивание беременности
Низкая масса тела при рождении	Гестационный диабет
Тератогенность	Преэклампсия
Респираторный дистресс	Маловодие

Перинатальная смертность	Преждевременная отслойка плаценты
Низкая оценка по шкале Апгар	Спонтанный аборт
	Соматические осложнения, особенно со стороны почек и сердца

Беременность у женщин с НА в среднем наступает в более раннем возрасте, чем у женщин без НПП [153, 657]. В норвежском исследовании у этих женщин существенно чаще, чем в контрольной группе, наблюдались незапланированные, в том числе нежелательные беременности (50% против 18,9%) [153]. Авторы предположили, что аменорея снижает их приверженность контрацепции, однако целенаправленных исследований по использованию контрацептивов больными НПП не проводилось. Кроме того, у женщин с НА достоверно чаще (24,2% против 14,6%) наблюдались индуцированные аборты в анамнезе [153].

Голодание при НА, начавшейся в подростковом возрасте, может приводить к нарушению анатомического строения малого таза, predisposing таким образом к развитию акушерских осложнений [288]. В тяжелых случаях истощение, метаболические и другие соматические осложнения могут создавать угрозу жизни беременной и роженицы [360, 616, 786]. Риск смерти у больных НА в 1,7–12,8 раза выше, чем у населения в целом [117, 123, 225, 759]. По данным эпидемиологических исследований смертность существенно повышена у пациентов со всеми НПП, включая неуточненные, которые обычно рассматриваются как «более легкие» расстройства. Возможно, что смертность при неуточненных НПП даже превышает таковую при НА [225].

Низкая масса тела в прегравидарном периоде и ее прибавка во время беременности ассоциируются с низкой массой тела ребенка при рождении [17, 657, 658] и повышенной частотой врожденных аномалий [972], включая дефекты нервной трубки [170].

НБ может приводить к тяжелым нарушениям моторики тонкого кишечника у матери и серьезным метаболическим расстройствам, включая нарушение кислотно-щелочного равновесия и электролитный дисбаланс. Частота *hyperemesis gravidarum* у женщин с НБ критически выше, чем у женщин без НПП [684]. По данным обсервационных исследований *hyperemesis gravidarum* у женщин с любым НПП встречается достоверно чаще, чем среди беременных в целом. Кроме того, у беременных с НПП повышен риск развития вагинальных кровотечений, невынашивания беременности, преждевременных родов, оперативного родоразрешения и послеродовой депрессии [50, 155, 274, 523, 541]. Вероятность преждевременных родов и малых для гестационного возраста размеров плода выше таковой для населения в целом на 70–80% [900]. Вероятность развития депрессии в перинатальном периоде при наличии НПП в анамнезе в 3–4 раза превышает

вероятность ее развития у женщин без НПП [644] и сопоставима с таковой у беременных с тяжелым ДР [616].

Риск развития ряда осложнений НПП повышен даже у женщин с ремиссией во время гестации [900], однако он наиболее высок у беременных с активным заболеванием [319]. Например, у женщин с активной НБ риск невынашивания беременности повышался в 2 раза по сравнению с женщинами, находившимися в состоянии ремиссии [684]. Кроме того, у этих женщин была в 3 раза выше вероятность развития послеродовой депрессии и почти в 6 раз – гестационного диабета. У женщин с НА, по данным небольшого исследования, частота осложнений, включая частоту врожденных аномалий, не отличалась от таковой у популяции в целом, если беременная набирала адекватную массу тела во время гестации [697].

1.4.5. Ведение женщин с нарушениями пищевого поведения во время беременности и в послеродовом периоде

НПП следует, по возможности, выявлять в прегравидарном периоде и рекомендовать женщинам начинать попытки зачатия только во время ремиссии. В мониторинговании питания и прибавки массы тела большую помощь могут оказать члены семьи беременной/планирующей беременность женщины [902].

Наличие НПП можно предположить у женщин с низким индексом массы тела (ИМТ), чрезмерно озабоченных прибавкой массы тела и фигурой в период гестации, а также у женщин, не прибавляющих ее по мере прогрессирования беременности. При сборе анамнеза следует обращать внимание на семейный анамнез (генетическая предрасположенность выявляется у 50–80% женщин с НА и НБ), личностные характеристики (низкая самооценка, импульсивность, склонность к Obsessive-compulsive disorder, перфекционизму, аффективная неустойчивость), стрессовые события в жизни и хронические заболевания (например, СД), любые упоминания о проблемах с питанием, наличии персистирующей рвоты в прегравидарном периоде или во время беременности, прием потенциально опасных во время гестации ЛС (анорексигенные средства, диуретики, злоупотребление слабительными). К числу признаков, позволяющих заподозрить НПП, относятся необъяснимая гиперкалиемия или другие электролитные нарушения, повреждение эмали и прочие выраженные проблемы с зубами [320].

Женщинам с НПП, помимо рутинных лабораторных исследований, следует определять уровень электролитов, мочевины и креатинина, а также проводить ЭКГ [902]. Необходимо активно выявлять нарушения функции щитовидной железы. Беременным с продолжающейся потерей массы тела, тяжелыми метаболическими расстройствами, выраженными симптомами депрессии и/или суицидальными мыслями показана госпитализация.

С целью обеспечения адекватной прибавки массы тела и нормального внутриутробного роста ребенка врачам следует тщательно мониторировать диетические привычки беременной с НПП. Особое внимание в период беременности и после родов у женщин с НПП, особенно с НА, следует уделять достаточному потреблению кальция. Необходимо выявлять наличие сопутствующих ПЗ, в том числе требующих фармакотерапии. Желательно, чтобы в ведении женщин с НПП принимала участие команда специалистов, включающая акушера, диетолога и психиатра. Наблюдение в постнатальном периоде должно продолжаться достаточно долго, так как после родов существует высокий риск развития рецидива и послеродовой депрессии.

У матерей с НПП могут быть сложности с грудным вскармливанием и выполнением родительских обязанностей [657, 902]. Они могут испытывать негативные эмоции в период кормления грудью [25, 828, 900, 911], в связи с чем им может понадобиться помощь со стороны членов семьи и дополнительное консультирование медицинских работников [50]. Важным является создание в семье атмосферы, позволяющей матери с НПП избегать стрессорных факторов [302].

В послеродовом периоде необходимо оценивать родительские навыки, отношение женщины к ребенку и мониторировать признаки рецидива НПП и депрессии у матери, а также массу тела и рост у ребенка [523].

Основными методами лечения беременных с НПП являются нутриционные и психотерапевтические, среди которых наиболее хорошо изучена КБТ [361, 441]. К фармакотерапии при НА обычно прибегают в случаях, когда необходимо лечить сопутствующие психические или соматические заболевания [441].

Согласно рекомендациям NICE, фармакотерапию женщинам с НА или КП, получавшим ее в прегравидарном периоде, следует продолжить и во время гестации [63]. У женщин с НА в период планирования беременности или в случае наступления незапланированной беременности надо рассмотреть возможность постепенной отмены препарата [63].

Данные доказательной медицины по фармакотерапии НПП крайне ограничены. Среди психотропных препаратов в клинических исследованиях изучались галоперидол, хлорпромазин, оланзапин, амитсуль-прид, флуоксетин и сертралин. Клинических исследований в период беременности не проводилось.

1.4.6. Фармакотерапия нервной анорексии

Антидепрессанты не способствуют увеличению массы тела у больных НА [147], но в 52-недельном исследовании флуоксетин в дозе 20 мг превосходил плацебо по способности предотвращать развитие рецидива после стационарного лечения [495]. Воспроизвести эти

результаты в другом исследовании не удалось [998]. В Руководстве Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по фармакотерапии НПП рутинное применение антидепрессантов не рекомендуется, однако допускается их использование у больных с сопутствующими ДР и ОКР [31].

Атипичные антипсихотики, согласно результатам недавно опубликованного метаанализа, ассоциировались с достоверным увеличением ИМТ и снижением стремления к худобе и чувства неудовлетворенности фигурой [553]. При этом они повышали по сравнению с плацебо или активным контролем частоту тревоги, но снижали уровень депрессии. Наиболее хорошо изученным антипсихотиком при НА является оланзапин. В нескольких исследованиях показано повышение массы тела больных при его применении [70, 125, 140] однако, возможно, что эффект оланзапина зависит от типа заболевания [140]. Он может быть более эффективен у больных с очистительным, чем рестриктивным типом. Кроме того, оланзапин снижал навязчивые мысли и действия, а также депрессию у пациентов с НА.

Применение оланзапина в период беременности и грудного вскармливания ограничивает недостаточность данных о его безопасности (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»).

1.4.7. Фармакотерапия нервной булимии

В плацебоконтролируемых исследованиях антидепрессантов при НБ получены значительно лучшие результаты, чем при НА. Наиболее хорошо изученным антидепрессантом является флуоксетин, который рассматривается в качестве препарата 1-й линии и рекомендуется для применения в активной стадии заболевания в дозе 20–80 мг на протяжении не менее 12 нед [553, 997]. При отсутствии улучшения возможно переключение на другой антидепрессант, при частичном ответе – аугментация другим препаратом, в частности топираматом [441], однако такая тактика неприемлема для беременных в связи с тератогенными эффектами топирамата (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»), его плохой переносимостью больными НБ в целом [441] и повышенным риском неблагоприятных исходов при применении комбинированной терапии. При необходимости антидепрессанты можно комбинировать с КБТ. В клинических исследованиях показан их аддитивный эффект у этой категории больных [996]. Флуоксетин, возможно, способен предотвращать рецидив заболевания [818]. Данные о его влиянии на симптомы депрессии у больных НБ противоречивы – в 2 исследованиях получены отрицательные результаты [365, 997], в 1 – положительные [315].

1.5. РАССТРОЙСТВА ЛИЧНОСТИ

Расстройства личности (РЛ) представляют собой выраженные нарушения характерологической конституции и поведенческих тенденций индивидуума, вовлекающее обычно несколько сфер личности и почти всегда сопровождающееся личностной и социальной дезинтеграцией. Существует достаточно большое число классификаций РЛ и акцентуаций характера, из которых в России наиболее часто используется классификация психопатий по П.Б. Ганнушкину [3]. В повседневной практике врачи используют классификацию личностных расстройств, приведенную в МКБ-10. Однако данные в отношении применения психотропных средств при РЛ в период беременности преимущественно базируются на использовании американской классификации DSM IV (табл. 27).

Таблица 27

Классификация, основные клинические проявления и критерии диагностики расстройств личности [48]

<i>РЛ</i>	<i>Основные клинические проявления и критерии диагностики</i>
<i>Кластер А (необычные или эксцентричные расстройства)</i>	
Параноидное	<p>А. Недоверие и подозрительность по отношению к другим людям, которые воспринимаются как враждебные, заметно в юношеском возрасте и присутствуют в различных контекстах, о чем свидетельствуют 4 (или более) из следующих черт:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Безосновательные подозрения в том, что другие используют его или ее с целью навредить обмануть.2. Постоянные необоснованные сомнения относительно верности и надежности друзей или коллег.3. Нежелание участвовать в совместной деятельности из-за необоснованных опасений, что против него может быть использована информация с целью нанести вред.4. Замечания других людей и события расцениваются как скрытые унижения и угрозы.5. Постоянное ощущение себя обиженным, нежелание простить мелкие оскорбления или несправедливость по отношению к себе.6. Из всех замечаний в адрес своего характера и репутации замечает только критические и быстро отвечает гневом или контратакой.7. Имеет периодические необоснованные подозрения, касающиеся верности супруга или партнера.

	<p>В. Указанные симптомы не являются проявлением шизофрении, расстройства настроения с чертами и других психотических расстройств, а также результатом прямого физиологического воздействия состояния здоровья</p>
Шизоидное	<p>А. Крайняя отчужденность в отношениях и трудность в выражении эмоций в межличностных ситуациях (при социальных контактах), начиная с подросткового возраста, присутствует в самых разнообразных контекстах и выражается 4 (или более) из следующих действий:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Не имеет потребности в тесных отношениях, в том числе семейных. 2. Почти всегда выбирает сферу деятельности, в которой отсутствует сотрудничество. 3. Не заинтересован в сексуальных контактах с другими людьми. 4. Из-за крайне ограниченного количества социальных контактов имеет мало опыта и не стремится к совместной деятельности. 5. Не имеет близких друзей и родственников за пределами I степени родства. 6. Равнодушен к похвале или критике со стороны других. 7. Демонстрирует эмоционально холодные, отстраненные или неглубокие чувства. <p>В. Указанные симптомы не являются проявлением шизофрении, расстройства настроения с психотическими чертами, других психотических расстройств или общим отклонением в развитии. Не является результатом прямого физиологического воздействия состояния здоровья</p>
Шизотипическое	<p>А. Острый дефицит социальных и межличностных связей является причиной дискомфорта во взаимоотношениях, в том числе интимных, с другими людьми, а также сокращает познавательные возможности. Искаженное восприятие и странности поведения становятся заметны в юношеский период и проявляются в различных ситуациях, о чем свидетельствуют 5 (или более) из следующих действий:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Вычурные идеи. 2. Необычные убеждения или магическое мышление, влияющие на поведение и не соответствующие их собственной субкультуре (например, суеверия, вера в ясновидение, телепатия или 6-е чувство, у детей и подростков – причудливые фантазии или заботы).

	<p>3. Необычное восприятие опыта, в том числе иллюзии.</p> <p>4. Необычность мышления и речи (например, расплывчатость, многословность, метафоричность, чрезмерная детализация или стереотипность).</p> <p>5. Подозрительность или параноидальные идеи.</p> <p>6. Недостаточность или ограниченность аффекта (эмоций).</p> <p>7. Чуждость, эксцентричность, странное поведение или внешний вид.</p> <p>8. Отсутствие близких друзей и родственников за пределами I степени родства.</p> <p>9. Чрезмерная социальная тревожность, которая не снижается в знакомой среде и связанная скорее с параноидальными страхами, чем с отрицательной самооценкой.</p> <p>В. Указанные симптомы не являются проявлением шизофрении, расстройства настроения с психотическими чертами, других психотических расстройств или общим отклонением в развитии</p>
<p><i>Кластер В (театральные, эмоциональные или колеблющиеся расстройства)</i></p>	
<p>Антисоциальное РЛ</p>	<p>А. Отсутствие уважения и нарушение прав других лиц, о чем свидетельствуют 3 (или более) из следующих действий:</p> <p>1. Люди с антисоциальным РЛ не в состоянии соответствовать социальным нормам, не соблюдают закон, о чем свидетельствуют неоднократные акты антисоциальных действий, являющиеся поводом для ареста.</p> <p>2. Обман, использование фальшивых имен и другие способы мошенничества и манипуляций людьми для получения собственной выгоды или для удовольствия.</p> <p>3. Импульсивность или неспособность планировать будущее.</p> <p>4. Раздражительность и агрессивность, провокация драки или насилия.</p> <p>5. Пренебрежение безопасностью себя и других.</p> <p>6. Безответственность, на что указывает неспособность удержаться на постоянной работе или неоднократное невыполнение финансовых обязательств.</p> <p>7. Демонстративное отсутствие чувств, о чем свидетельствует игнорирование или рационализация переживаний боли другими при жестоком обращении или ограблении.</p> <p>В. Возраст не моложе 18 лет.</p>

	<p>C. Существует данные, указывающие на то, что подобное поведение началось в возрасте до 15 лет. D. Антиобщественное поведение не является проявлением шизофрении или маниакальным эпизодом</p>
<p>Пограничное РЛ</p>	<p>Выраженная нестабильность в межличностных отношениях, самооценки проявляется в юношеском возрасте и присутствуют в различных ситуациях, о чем свидетельствуют 5 (или более) из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Выраженные усилия, чтобы избежать реальной или воображаемой заброшенности (за исключением суицидального поведения и актов самоповреждения, указанных в п. 5). 2. Нестабильные и интенсивные межличностные отношения, характеризующиеся чередованием идеализации и обесценивания объектов. 3. Нарушения идентичности: повторяющиеся резкие колебания самооценки и самосознания. 4. Импульсивность, проявляющаяся, по крайней мере, в 2 областях, являющихся потенциально опасными (например, в расходовании средств, сексе, злоупотреблении наркотиками, неосторожная езда, обжорство, за исключением суицидального поведения и актов самоповреждения, указанных в п. 5). 5. Повторяющееся суицидальное поведение, намерения или угрозы самоубийства, акты самоповреждения. 6. Аффективная нестабильность, выражающаяся в резких перепадах настроения (например, эпизодические интенсивные дисфории, раздражительность или тревога, которая обычно продолжается несколько часов, редко дольше нескольких дней). 7. Хроническое ощущение пустоты. 8. Неадекватный, сильный гнев или трудности контроля гнева (например, частые проявления раздражительности, постоянный гнев, повторяющиеся драки). 9. Связанные со стрессом параноидальные или диссоциативные симптомы
<p>Истерическое (театральное) РЛ</p>	<p>Ярко выраженная чрезмерная эмоциональность и потребность в получении внимания становятся заметны в юности и присутствуют в различных ситуациях, о чем свидетельствуют 4 (или более) из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дискомфорт в ситуациях, когда он или она не

	<p>находится в центре внимания.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Взаимодействие с другими часто сексуально соблазнительно или провокационно. 3. Эмоции часто меняются и неглубоки. 4. Повышенное внимание к своей внешности с целью обратить на себя внимание. 5. Импрессионистский стиль речи с невниманием к деталям. 6. Самодраматизация, театральность и преувеличение в выражении эмоций. 7. Является внушаемым, то есть подвержен влиянию других людей или обстоятельств. 8. Трактует отношения как более близкие, чем они есть на самом деле
<p>Нарциссическое РЛ</p>	<p>Всеобъемлющая грандиозность (фантазии или поведение), потребность в восхищении и отсутствие эмпатии, заметны в юношеском возрасте и присутствуют в различных контекстах, о чем свидетельствуют 5 (или более) из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Грандиозное ощущение собственного значения (преувеличение своих достижений и талантов, ожидание безусловного признания в качестве руководителя). 2. Фантазии о неограниченном успехе, власти, блеске, красоте, идеальной любви. 3. Ощущение своей «исключительности» и «уникальности», убежденность в том, что может быть понят и оценен только такими же «исключительными» людьми или людьми с высоким статусом. 4. Потребность в чрезмерном восхищении. 5. Убежденность в обладании особыми правами, что окружающие должны соответствовать его ожиданиям. 6. Используют людей для своих собственных целей. 7. Недостаток эмпатии (симпатический характер), нежелание сопереживать чувствам и потребностям других людей и идентифицировать себя с ними. 8. Зависть по отношению к другим и убежденность в зависти со стороны других. 9. Демонстративно высокомерное и надменное поведение или отношение
<p><i>Кластер С (ТР и ПР)</i></p>	
<p>Избегающее РЛ</p>	<p>Социальная замкнутость, чувство неполноценности и гиперчувствительность к негативной оценке, проявляется в юношеском возрасте и присутствуют в различных ситуациях, о чем свидетельствуют 4</p>

	<p>(или более) из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Избегание профессиональной деятельности, связанной с интенсивными межличностными контактами из страха критики, осуждения или отвержения. 2. Нежелание иметь дело с людьми без уверенности доброжелательного отношения с их стороны. 3. Сдержанность в интимных отношениях из-за боязни унижения и насмешек. 4. Озабоченность возможностью критики и отвержения в социальных ситуациях. 5. Нерешительность в новых социальных ситуациях из-за чувства неполноценности. 6. Восприятие себя как социально неприспособленного и непривлекательного или неполноценного. 7. Нежелание идти на риск или участвовать в новых видах деятельности из-за страха поставить себя в неловкое положение
Зависимое РЛ	<p>Избыточная потребность в заботе о себе со стороны окружающих, что приводит к покорности, необходимости цепляться за других и страху отвержения. Заметно в юношеском возрасте, и присутствуют в различных ситуациях, о чем свидетельствуют 5 (или более) из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Трудности в принятии повседневных решений без избыточного количества рекомендаций и подтверждения другими. 2. Потребность в людях, которые принимали бы на себя ответственность за большинство решений в основных областях его жизни. 3. Трудности при выражении несогласия с другими из страха потерять их поддержку и одобрение (но не из-за страха наказания). 4. Трудность при осуществлении самостоятельной деятельности (скорее из-за отсутствия уверенности в себе и в своих возможностях, чем из-за отсутствия мотивации, энергии). 5. Готовность делать все, что угодно, даже неприятные вещи, чтобы получить заботу и поддержку других. 6. Ощущение дискомфорта и беспомощности из-за страха, что о нем некому будет позаботиться. 7. Упорный поиск новых отношений в качестве источника помощи и поддержки в случае потери прежних отношений. 8. Неадекватный страх из-за перспективы самостоятельно заботиться о себе

ОКР личности	<p>Чрезмерная озабоченность порядком, перфекционизм, контроль психологических и межличностных процессов в ущерб гибкости, открытости и эффективности. Заболевание заметно в юношеском возрасте и присутствуют в различных ситуациях, о чем свидетельствуют 4 (или более) из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Озабоченность подробностями, правилами, иерархией, порядком организации, схемами, которая заходит настолько далеко, что теряется общий смысл деятельности. 2. Перфекционизм в оценке результатов своей деятельности, приводящий к сильному страху допустить ошибки и снижению продуктивности. 3. Чрезмерная озабоченность работой и совершенствованием результатов деятельности за счет отдыха и дружеского общения (не из-за очевидных экономических проблем). 4. Чрезмерная категоричность, скрупулезность и негибкость в вопросах морали, этики и стандартов (не из-за культурных или религиозных принципов). 5. Нежелание расстаться с использованными или бесполезными вещами, даже если они не имеют персональной ценности. 6. Нежелание делегировать свои полномочия или сотрудничать с другими людьми из-за убежденности в их некомпетентности. 7. Жадность в отношении себя и других, нежелание делиться своим временем и деньгами. 8. Демонстрация жесткости и упорства
--------------	--

1.5.1. Эпидемиология

Распространенность РЛ среди пациентов первичного звена оказания медицинской помощи и терапевтических отделений колеблется от 24 до 32% [348, 808]. Большинство типов РЛ встречаются у женщин чаще, чем у мужчин. В крупном исследовании (625 первобеременных женщин), проведенном в Швеции, РЛ в период гестации встречались у 6,4% женщин и ассоциировались с высокой частотой депрессии [136]. Часто наблюдается коморбидность РЛ с другими аффективными расстройствами, токсикоманией или НПП [238].

1.5.2. Влияние беременности на проявления расстройств личности

Вопросы влияния беременности на РЛ и наоборот изучены недостаточно. Известно, что у женщин с пограничными РЛ наступление

беременности часто совпадает с периодом возникновения или ухудшения симптомов [238]. У них повышен риск наступления беременности в подростковом возрасте и риск нежелательной беременности.

1.5.3. Влияние расстройств личности на течение и исходы беременности

Прослеживается взаимосвязь между определенными чертами личности у матери и исходами беременности. В частности, у матерей с интравертированностью и эмоциональной нестабильностью, вне зависимости от возраста, образования и брачного статуса чаще встречается оперативное родоразрешение, ручное пособие в родах, замирание беременности и дистресс плода [467]. Невротические черты ассоциируются с замедлением внутриутробного роста плода и уменьшением окружности головы у новорожденного [185], обсессивно-компульсивные – с повышенным риском суицидального поведения [257], зависимое расстройство – с риском неонатичида [975].

Последствия РЛ для матери и плода/новорожденного могут быть обусловлены рискованным поведением, сопутствующими ПЗ, отсутствием контакта с медицинскими работниками и недостаточной медицинской помощью в пренатальном периоде, а также нарушением контакта между матерью ребенком. У женщин с РЛ значительно повышен риск развития *hyperemesis gravidarum* [964], послеродовых аффективных расстройств и суицида [19]. Попытки суицида в анамнезе имеются у 10% лиц с пограничными РЛ (риск почти в 50 раз превышает таковой у населения в целом) [569]. Матери с пограничными РЛ часто испытывают трудности с уходом за новорожденным и не имеют адекватного контакта с ним.

1.5.4. Ведение женщин с расстройствами личности во время беременности

При подозрении на РЛ беременной следует обеспечить консультацию психиатра [1038]. Целью терапии РЛ является не излечение, а помощь в адаптации к повседневной жизни, поэтому в центре внимания врача должны быть неотложные ежедневные проблемы женщины [903].

Основной вид лечения РЛ – психотерапия (групповая, семейная, индивидуальная, психоанализ). Фармакотерапия занимает небольшое место в лечении больных с РЛ и может применяться в дополнение к психотерапевтическому лечению. При правильном сочетании психи и фармакотерапии наблюдается аддитивный эффект. В период беременности и грудного вскармливания возможно кратковременное назначение ЛС для стабилизации настроения в случаях, когда аффек-

тивное состояние или поведенческие расстройства матери представляют риск для здоровья плода/новорожденного [903].

Антипсихотические препараты в низких дозах назначают при агрессивном поведении, психомоторном возбуждении, декомпенсации параноидного РЛ. Анксиолитики могут устранять тревогу и улучшать самочувствие больных, однако их применения из-за высокого риска развития привыкания и зависимости у больных с РЛ рекомендуется избегать. В I триместре беременности применение анксиолитиков, возможно, сопряжено с повышением риска возникновения ротолицевых расщелин, в III триместре – риском развития синдрома «вялого ребенка» (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»). При симптомах депрессии препаратами выбора являются антидепрессанты из группы СИОЗС, возможно применение препаратов из группы ТЦА (амитриптилина или кломипрамина при обсессивно-компульсивном РЛ). При пограничном РЛ, наряду с антипсихотиками, применяют препараты лития и нормотимические препараты из группы антиконвульсантов. Вопросы их безопасности в период беременности обсуждаются в соответствующем разделе.

1.6. НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ, ЗЛУОПТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ И ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

1.6.1. Эпидемиология

По данным эпидемиологических исследований, доля беременных с никотиновой зависимостью в разных регионах РФ колеблется от 16,3 до 24,8% [10]. Алкоголь во время гестации употребляют 85% российских женщин, в достаточно больших количествах – 20,2–60% [182, 534].

Точная распространенность потребления психоактивных веществ в период гестации неизвестна. В США, по данным различных исследований, психоактивные вещества принимают 5,5–27% беременных [184], в Австралии – 8% [738]. В Европе ежегодно около 30 тыс. беременных принимают опиаты и примерно столько же – другие психоактивные вещества [382]. В большинстве случаев наблюдается одновременное злоупотребление несколькими психоактивными веществами. В исследовании The Maternal Lifestyle Study только 2% употреблявших психоактивные вещества матерей принимали только кокаин, остальные 98%, наряду с кокаином, принимали опиаты, марихуану, алкоголь и/или имели никотиновую зависимость [562].

В подавляющем большинстве случаев наблюдается коморбидность злоупотребления психоактивными веществами с другими ПЗ. У женщин, злоупотребляющих кокаином или алкоголем, коморбидность с каким-либо аффективным расстройством встречается в 70% случаев, ДР – в 40%, БАР – в 4%, ПР – в 18%, ПТСР – в 46%, с социальной фо-

бий – в 10% случаев, причем злоупотребление психоактивными веществами, как правило, возникает позже, чем коморбидное ПЗ [139].

1.6.2. Влияние беременности на курение и употребление алкоголя и психоактивных веществ

Для ряда женщин беременность является стимулом для прекращения курения, потребления алкоголя и других психоактивных веществ, однако большинство беременных с тяжелой зависимостью не снижают уровень их потребления. Более того, стрессорные факторы, связанные с беременностью, особенно нежелательной, у подростков и женщин низкого социально-экономического уровня могут быть провоцирующим фактором в этом отношении [1038]. У женщин, прекративших прием психоактивных веществ во время гестации, часто наблюдаются рецидивы в послеродовом периоде.

1.6.3. Влияние курения, употребления алкоголя и психоактивных веществ на течение беременности

Основные риски, связанные с применением психоактивных веществ беременными, суммированы в табл. 28. Курение во время беременности, по результатам нескольких метаанализов, также сопряжено с умеренным повышением риска ряда врожденных дефектов, в частности сердечно-сосудистых и мышечно-скелетных, укорочением конечностей, аномальным количеством пальцев, косолапости, ротолицевых расщелин, гастрошизиса и некоторых других [384, 558, 1050]. Есть данные о существенном повышении перинатальной смертности под влиянием курения: у беременных, выкуривавших в день меньше пачки сигарет, перинатальная смертность повышалась на 20%, у выкуривавших больше пачки – на 35% [11]. У новорожденных курящих матерей повышен риск внезапной смерти [11]. Количество выкуриваемых сигарет, при котором не возрастает риск задержки развития плода, не установлено.

Таблица 28

Основные риски, связанные с употреблением наркотических средств во время беременности [11]

Кокаин	Депрессия у матери, риск цереброваскулярных катастроф
	Кровоизлияние в мозг у плода
	Самопроизвольные аборт
	Низкая масса тела при рождении

	Повышенный риск внезапной смерти новорожденного
	Нейроповеденческие нарушения у новорожденного
Опиоиды	Повышенная перинатальная заболеваемость и смертность
	Самопроизвольные аборт
	Низкая масса тела при рождении
	Преждевременные роды
	Септицемия, повреждения печени, цереброваскулярные катастрофы у плода
	Зависимость и синдром отмены у новорожденного
Каннабиоды	Замедление внутриутробного роста
	Гипоксия плода
Бензодиазепины	Ротолицевые расщелины
	Синдром «вялого ребенка»
Табакокурение	Самопроизвольные аборт
	Самопроизвольные аборт
	Низкая масса тела при рождении
	Преждевременные роды
Алкоголь	Алкогольный синдром у плода включает:
	– задержку психического развития
	– сердечно-сосудистые аномалии
	– замедление роста
	– аномалии лица и конечностей

Употребление алкоголя и психоактивных веществ сопряжено со снижением социально-экономического благополучия матери, ухудшением ее нутриционного статуса и состояния физического и психического здоровья, разрушением семейных отношений [180, 236, 499]. В поисках средств на приобретение психоактивных веществ женщины могут быть вовлечены в криминальную деятельность (проституция, кражи и т.д.). Они перестают заботиться о своем здоровье и часто не обращаются за пренатальной помощью. Кроме того, обращение в женскую консультацию может быть отсрочено в связи с тем, что у многих женщин, злоупотребляющих психоактивными веществами, в

частности опиатами, наблюдаются нарушения менструального цикла, и они поздно узнают о своей беременности. Беспорядочные сексуальные связи повышают риск заражения инфекциями, передающимися половым путем. Применение инъекционных наркотиков повышает риск заражения ВИЧ-инфекцией и гепатитами В и С, приводит к развитию абсцессов, флегмон, тромбофлебита и эндокардита. Низкийнутриционный статус способствует развитию туберкулеза и оппортунистических инфекций.

Кроме того, большинство этих женщин не выполняют в должной мере свои родительские обязанности, а примерно 1/2 из них проживают отдельно от ребенка [24].

Минимальная доза алкоголя, безопасная для плода, неизвестна. В исследованиях показано, что потребление алкоголя в пересчете на 60 г чистого спирта 1 раз в неделю достаточно для того, чтобы повысить частоту мертворождений в 2–3 раза и невынашивания беременности в 4 раза [503]. Даже небольшие дозы алкоголя во время беременности могут привести к нарушениям развития центральной нервной системы (ЦНС) у плода, которые впоследствии проявляются нарушениями когнитивных и поведенческих функций [409, 937, 939, 1044]. Потребление матерью 1 порции алкоголя в день ассоциируется со снижением внутриутробного роста и массы тела новорожденного [921]. У новорожденных может развиваться синдром отмены (тремор, снижение мышечного тонуса, раздражительность) особенно в случаях, когда мать употребляла высокие дозы алкоголя на поздних стадиях беременности.

Алкогольный синдром новорожденного (фетальный алкогольный синдром) характеризуется физическим, когнитивным и поведенческим дефицитом и является ведущей негенетической (немодифицируемой) причиной нейрорповеденческих нарушений [826, 1038].

Дети с фетальным алкогольным синдромом характеризуются специфическими лицевыми аномалиями (узкие глаза, широкая плоская переносица, сглаженный губной желобок, тонкая верхняя губа, низко посаженные уши, микроцефалия), могут иметь нарушения зрения и слуха, дефекты скелета и сердечно-сосудистой системы. У них наблюдается отставание в росте и массе тела, проблемы с памятью и вниманием, трудности с обучением, поведенческие нарушения, социальная дезадаптация и повышенная частота антисоциальных и противоправных действий [1038]. Наряду с фетальным алкогольным синдромом возможно развитие расстройств фетального алкогольного спектра (физические, психические и поведенческие нарушения без анатомических аномалий). Первый встречается у 1–3 из 1000 новорожденных, последние – у 1% населения (10 из 1000) [171].

Кокаин вызывает спазм сосудов, тахикардию и повышение АД у матери и плода, приводит к нарушению маточного кровообращения и повышает риск развития плацентарной недостаточности, задержки

внутриутробного развития и гибели плода [11]. У новорожденных, подвергшихся воздействию кокаина, развивается синдром отмены, проявляющийся быстрым тремором, гипертонией, раздражительностью, нарушениями кормления и сна. У детей, матери которых употребляли большие дозы кокаина в течение 3 сут перед родами, описан ишемический инсульт. У них также повышен риск некротизирующего энтероколита и внутричерепного кровотечения. В последующей жизни у детей, подвергшихся воздействию кокаина, повышен риск отставания в физическом и умственном развитии.

Амфетамины обладают анорексигенным действием и при длительном применении приводят к истощению матери. У беременных возможно развитие аритмий и васкулита с поражением сосудов головного мозга, легких и почек [11]. При высокой концентрации амфетаминов в крови возможны галлюцинации. Применение метамфетамина в период гестации ассоциировалось с повышенной частотой преждевременных родов и разрыва плаценты, дистрессом плода, отдельными случаями врожденных аномалий, включая дефекты сердца, расщелины губы и атрезию желчевыводящих протоков, снижением массы тела, роста и объема головы у новорожденных [876, 894]. При регулярном применении амфетаминов матерью у новорожденного развивается синдром отмены, проявляющийся сонливостью, вялым сосанием или раздражительностью. У детей, матери которых принимали метамфетамин, в возрасте 3 и 5 лет наблюдалась повышенная эмоциональная реактивность и тревожно-депрессивные нарушения, а к 5 годам был повышен риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности [546].

У новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию **опиоидов**, ниже средняя масса тела при рождении, чаще наблюдаются респираторные нарушения и проблемы с питанием [220]. Клинические признаки синдрома отмены отмечаются у 48–84% детей, внутриутробно подвергшихся воздействию опиоидов, при этом симптомы отмены метадона встречаются чаще, чем симптомы отмены героина [752]. Время возникновения, продолжительность и тяжесть этих симптомов зависят в основном от типа употребляемого наркотика, степени тяжести зависимости у матери, времени последнего употребления психоактивного вещества и факторов, влияющих на их метаболизм у плода [236]. Симптомы обычно появляются в течение первых 24–72 ч после родов, но могут возникнуть и через 7–10 дней. При употреблении метадона наблюдается тенденция к более позднему началу, больших продолжительности и тяжести симптомов синдрома отмены [193]. У новорожденного могут наблюдаться нарушения цикла «засыпание–пробуждение», трудности с кормлением, снижение массы тела и судороги, нарушается взаимосвязь между матерью и ребенком [752].

1.6.4. Ведение женщин с никотиновой зависимостью и злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами во время беременности и в послеродовом периоде

Основные терапевтические вмешательства должны быть направлены на прекращение или снижение применения психоактивных веществ, алкоголя и курения.

Для лечения **никотиновой зависимости** у беременных прежде всего следует прибегать к психотерапевтическим методам, однако в тяжелых случаях может понадобиться фармакотерапия. В большом исследовании показано, что никотинозамещающая терапия с применением никотиновых пластырей (10 мг) в течение 3 нед после I триместра была эффективна у 26% женщин, выкуривавших 10 и более сигарет в день; 14% женщин оставались некурящими в течение 1 года после родов [1028]. Масса тела детей при рождении в группе никотинозамещающей терапии была на 186 г больше, чем в группе плацебо, частота преждевременных родов была одинаковой. При применении никотиновых пластырей во II или III триместрах беременности не отмечено нарушений сердечной деятельности у матери и плода, изменений объема амниотической жидкости и кровотока в пупочной артерии [247].

Для лечения никотиновой зависимости в период гестации также рекомендован бупропион, являющийся производным амфетамина [1038]. Данные о его безопасности во время беременности противоречивы (см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности»). Эксперты независимого издания Prescrire International оценивают соотношение польза/риск для данного препарата как неблагоприятное и предупреждают от его применения у беременных [59, 60].

Лечение и наблюдение женщин, **злоупотребляющих алкоголем и психоактивными веществами**, в период беременности должно проводиться совместно наркологом и акушером. Эти женщины особенно нуждаются в психологической и социальной поддержке в период беременности и после родов. Эффективность психологических воздействий может быть выше во время беременности, так как в этот период у женщин существует мотивация и они более внимательны к рекомендациям врача [11]. Однако, несмотря на существование большого количества методов и программ психосоциальной помощи лицам с зависимостью к психоактивным веществам, их эффективность у беременных низкая и в большинстве случаев приходится прибегать к фармакотерапии [1038]. При решении вопроса об ее назначении необходимо тщательно взвешивать все «за» и «против» в каждом конкретном случае. Мероприятия, направленные на купирование острых психотических нарушений и признаков острой интоксикации должны проводиться только в условиях стационара.

Поскольку безопасная доза алкоголя во время беременности неизвестна, следует полностью прекратить его потребление. При резкой отмене алкоголя в период беременности и родов рекомендуется назначение бензодиазепинов внутрь (диазепама или лоразепама) [662]. Дисульфирам потенцирует тератогенность, поэтому его применение во время гестации противопоказано [720].

Для облегчения абстиненции после резкой отмены *кокаина* возможно кратковременное применение агонистов допамина, снижающих острую тягу к нему [1038]. Наиболее хорошо изученным из них является *бромокриптин*, также применяющийся для лечения гиперпролактинемии и аденом гипофиза у беременных. В многочисленных исследованиях показано отсутствие риска повышения осложнений беременности и нежелательных эффектов на плод при его применении. Рекомендуемая доза бромокриптина – 2,5–10 мг/сут. Среди *ТЦА* благоприятное влияние на симптомы кокаиновой абстиненции в остром и отдаленном периоде было продемонстрировано для *дезитрамина* [1038].

При *опиатной зависимости* возможно проведение детоксикации, однако она сопряжена с повышенным риском абортов в I триместре и дистресса плода в III триместре, поэтому, по возможности, детоксикацию следует проводить между 14 и 28-й неделями гестации и не снижать дозу препарата более чем на 5 мг в неделю [405].

Лечение *метадоном* или *бупренорфином* приводит к снижению злоупотребления опиатами и другими психоактивными веществами, улучшению функционирования, уменьшению криминальной активности и снижению частоты ВИЧ-инфекции [35]. Безопасность метадона для плода остается неясной. У детей, внутриутробно подвергшихся его воздействию, описаны низкая масса тела при рождении, уменьшение длины тела и объема головы. Однако применение метадона, по-видимому, сопряжено с более низким риском для плода, чем резкая отмена опиатов, инфекционные заболевания, связанные с применением нестерильных игл, и отсутствие медицинской помощи в пренатальном периоде [1038]. Результаты исследований позволяют предположить, что исходы беременности при применении метадона, наряду с пренатальной помощью и консультированием, сопоставимы с таковыми у матерей, не страдающих наркотической зависимостью.

Бупренорфин относится к категории «С» по классификации безопасности FDA (Food and Drug Administration – Агентство по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США), см. «Безопасность психотропных препаратов в период беременности», однако исследования последних лет позволяют предположить, что он имеет преимущества перед метадоном в отношении тяжести синдрома абстиненции и антропометрических показателей (масса тела, рост, объем головы) новорожденных и может считаться препаратом выбора у беременных [405, 470, 1008].

Резкая отмена *бензодиазепинов* может спровоцировать развитие судорог у матери, поэтому такой тактики необходимо остерегаться [236]. Женщинам, употребляющим только бензодиазепины в высоких дозах, без каких-либо явных психосоциальных или медицинских осложнений, рекомендованы постепенное снижение дозы и детоксикация. Женщин, принимающих бензодиазепины короткого и средней продолжительности действия (например, лоразепам, оксазепам), необходимо перевести на эквивалентную дозу диазепамом с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены. При употреблении бензодиазепинов длительного действия клинические проявления синдрома отмены могут появиться лишь 5–7 дней, а лечение возникших после отмены нарушений, например расстройств сна, может потребовать несколько недель. Фармакотерапию рекомендуется сочетать с индивидуальной психотерапией, лечением тревоги и другими поддерживающими мерами [236].

Постнатальный период опасен с точки зрения развития рецидивов, поэтому лечение необходимо продолжать и после родов [1038]. В 1-е сутки после родов возможно развитие симптомов отмены у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию психоактивных веществ. В тяжелых случаях ребенку может понадобиться лекарственная терапия. Наиболее часто применяемыми препаратами для лечения синдрома отмены у новорожденного являются фенobarбитал, парегорик (камфорная настойка опия), хлорпромазин, клоназепам и диазепам, однако данные об их эффективности противоречивы [564]. На основании результатов метаанализов препаратами выбора для детей, матери которых принимали только опиоиды во время беременности, являются опиоиды или их комбинация с фенobarбиталом или клонидином [751, 752], однако, учитывая методологические недостатки проведенных исследований, вопрос оптимального лечения при синдроме отмены у новорожденного требует дальнейшего изучения. При злоупотреблении несколькими психоактивными веществами (включая опиоиды) лечение рекомендуется начинать с введения фенobarбитала, имеющего преимущества перед диазепамом [752]. Для лечения синдрома отмены амфетамина также применяют фенobarбитал в течение 5–7 дней [1038].

Амфетамин концентрируется в грудном молоке и может вызывать рвоту, диарею, бессонницу, раздражительность и судороги у ребенка, поэтому кормление грудью женщинам, принимающим высокие дозы амфетаминов, не рекомендуется. Оно также не рекомендуется в случае, если женщина употребляет кокаин, инъекционные наркотики, несколько психоактивных веществ в больших количествах или ВИЧ-позитивна [236].

У женщин, стабильно принимающим низкие дозы психоактивных веществ (за исключением кокаина и инъекционных наркотиков), польза грудного вскармливания, как правило, превышает риск потен-

циальных нежелательных эффектов для ребенка. Следует избегать кормления грудью в первые 2 ч после приема психоактивных веществ [236]. Матери должны быть обучены выявлению признаков и симптомов интоксикации, а также симптомов отмены у ребенка и при их возникновении обращаться к врачу. Кормление грудью не следует прекращать внезапно, поскольку это может форсировать возникновение симптомов отмены у ребенка. Необходимо постепенно отлучать ребенка от груди, последовательно вводя в режим питания другую полужидкую пищу [270].

akusher-lib.ru

Глава 2. Психические расстройства в послеродовом периоде

Послеродовый период особенно опасен с точки зрения развития психических расстройств. В этот период, наряду с рецидивом основного ПЗ, могут развиваться послеродовое уныние, послеродовая депрессия, ТР, ОКР, ПР, ПТСР, часто в сочетании с депрессией (см. «Депрессивные и тревожные расстройства») и послеродовый психоз. Симптомы и течение наиболее распространенных психических расстройств в послеродовом периоде представлены в табл. 29.

Таблица 29

Психические расстройства в послеродовом периоде [863]

Основные характеристики	Послеродовое уныние (baby blues)	«Малая» депрессия	Большое ДР	Послеродовый психоз
Симптомы	Тревога по поводу ребенка и выполнения родительских обязанностей, плаксивость, подавленность или повышенная утомляемость, перепады настроения	Симптомы, аналогичные симптомам большого ДР, но меньшее их число и выраженность, менее выраженные нарушения функционирования	Пониженное настроение, тяжелая тревога, выраженная подавленность, быстрая утомляемость, возможны панические атаки, чувство безнадежности и суицидальные мысли	Тревога, пониженное, повышенное или лабильное настроение, психотические симптомы
Начало	В первые 10 дней после родов	Может развиваться вскоре после родов	В течение 4 нед после родов	Острое и быстрое начало, развивается в первые несколько дней или в первые 2–3 нед после родов
Уровень нарушения функционирования	Нет стабильно сниженного фона настроения, оно может улучшаться и ухудшаться на протяжении дня и изо дня в день	Умеренные нарушения функционирования	Чувство подавленности на протяжении большей части суток в течение большинства дней	Быстрое развитие симптоматики, неотложное психиатрическое состояние
Течение	Обычно состояние улучшается в	Продолжительность не менее	Риск развития повышен в	Варьирует

	течение нескольких месяцев	2 нед	первые 30 дней, может продолжаться несколько месяцев или лет	
Оценка	В случае продолжительности более 2 нед необходимо проводить дифференциальный диагноз с депрессией	Необходимо оценивать тяжесть симптомов и суицидальный риск (вероятность развития большого ДР)	Риск суицида, игнорирование ребенка и/или плохое выполнение родительских обязанностей, психотические симптомы	Мать может нанести вред себе и/или ребенку вследствие нарушений восприятия, императивного галлюциноза или бредовых убеждений. Состояние требует госпитализации

2.1. ПОСЛЕРОДОВОЕ УНЫНИЕ

В первые дни постнатального периода (пик приходится на 3–5-й день) у 35–80% матерей развивается послеродовое уныние (baby blues), проявляющееся лабильностью настроения, слезливостью, раздражительностью, нарушениями сна и тревогой [416, 719, 798, 875]. По времени развития послеродовое уныние совпадает с максимальным гормональным сдвигом, наблюдающимся в постнатальном периоде, и обычно быстро (к 10–12-му дню после родов) саморазрешается [5].

Baby blues не требуют специфической терапии, но в этот период женщина нуждается в отдыхе, помощи и моральной поддержке со стороны близких, прежде всего мужа. Данное состояние требует внимания и со стороны медицинских работников, так как у 15–20% женщин, испытывающих послеродовое уныние, развиваются клинически выраженные симптомы депрессии [5]. Необходима психообразовательная работа, в некоторых случаях могут понадобиться психотерапевтические вмешательства. Женщину следует предупредить, что в случае персистирования послеродового уныния более 2 нед необходимо обратиться к врачу.

2.2. ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПСИХОЗ

Послеродовой психоз, согласно классификации DSM-IV, может рассматриваться как тяжелая форма униполярной депрессии и/или начало/рецидив психотического расстройства, например, шизофрении [48]. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что он является проявлением БАР в послеродовом периоде [692].

2.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Послеродовой психоз развивается в первые 2–4 нед (до 3 мес) после родов у 1–4 из 1000 женщин без психотических расстройств или БАР в пренатальном периоде и у 4,5–9,3% женщин с психотическим расстройством или БАР в анамнезе [399, 951, 971].

Среди пациенток, у которых послеродовой психоз развивается в раннем постнатальном периоде, 72–88% страдают БАР или шизоаффективным расстройством и 12% – шизофренией [144, 1030]. При наличии БАР I или послеродового психоза в семейном анамнезе риск его развития повышается в 6 раз [472]. Соответственно, максимальный риск существует у женщин с обоими факторами риска – страдающих БАР I и имеющих послеродовой психоз в семейном анамнезе [472].

Среди женщин без отягощенного анамнеза вероятность развития послеродового психоза выше у первородящих и матерей более старшего возраста [971]. У родильниц в возрасте 35,0 года и старше риск удваивается по сравнению с женщинами 19 лет и моложе. К факторам, способствующим развитию послеродового психоза, относятся: гормональные сдвиги, акушерские осложнения, депривация сна и повышенный стресс [890]. Предполагают, что важную роль в качестве этиологического фактора и фактора, влияющего на исходы заболевания, играют аутоиммунные заболевания щитовидной железы [115]. Напротив, наличие СД ассоциируется с меньшей частотой 1-го эпизода психоза в послеродовом периоде [971].

У 50–70% женщин, перенесших послеродовой психоз, в последующей жизни наблюдаются рецидивы [201, 812]. В одном из исследований показано, что через 5 лет после родов 95% женщин, перенесших 1-й эпизод психоза в послеродовом периоде, отвечали критериям фазнопротекающих эндогенных аффективных расстройств [1030]. В другом исследовании в течение 7 лет наблюдения у 21,7% женщин с послеродовым психозом развилось аффективное расстройство, у 77,9% – шизофрения или другое психотическое расстройство [512].

2.4. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Для послеродового психоза характерно быстрое начало обычно в первые 3–5 дней после родов. Его продромальными симптомами могут быть нарушения сна, беспокойство, усталость, депрессия, возбудимость и лабильность настроения. Позже возникают нарушения сознания, мышления, бред и галлюцинации [863, 915]. Женщины могут проявлять чрезмерное беспокойство по поводу здоровья ребенка, страдать от чувства вины за то, что не проявляют достаточно любви к нему, или напротив, испытывать слуховые галлюцинации, приказывающие нанести вред ребенку. Родильницы могут отрицать факт рождения ребенка или утверждать, что ребенок родился мертвым или дефектным.

2.5. ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН С ПОСЛЕРОДОВЫМ ПСИХОЗОМ

Женщины с послеродовым психозом нуждаются в социальной поддержке и помощи со стороны членов семьи. Большое значение придать психообразованию женщины и ее родственников [890]. Женщине и членам ее семьи необходимо объяснить симптомы и течение заболевания, методы его лечения, ожидаемые результаты и стратегии, направленные на предотвращение рецидива. Большинству женщин с послеродовым психозом необходима изоляция от ребенка и госпитализация.

Лечение следует начинать как можно раньше, так как ответ на терапию у большинства женщин хороший [863].

Данные клинических исследований по терапии послеродового психоза ограничены. Основным методом лечения в остром периоде является фармакотерапия атипичными антипсихотиками и нормотимиками (лителием и противосудорожными препаратами) [890]. Предпочтение, в том числе в остром периоде, рекомендуется отдавать монотерапии, однако многим больным для достижения адекватного контроля над симптомами и достижения ремиссии необходимо применение комбинации препаратов. В остром периоде послеродового психоза может потребоваться парентеральное введение ЛС.

Рекомендуемые дозы атипичных антипсихотиков: оланзапин – 2,5–20 мг/сут, рисперидон – 2–6 мг/сут, кветиапин – 25–700 мг/сут, zipразидон – 20–80 мг. Поскольку в послеродовом периоде часто наблюдаются более высокие уровни ЛС в сыворотке крови, а побочные эффекты жирорастворимых препаратов имеют тенденцию к персистенции, их дозу следует, по возможности, медленно титровать. Данные о безопасности атипичных антипсихотиков в период грудного вскармливания описаны в соответствующем разделе.

Препараты лития могут применяться не только для лечения, но и для профилактики послеродового психоза у родильниц с его наличием в анамнезе. Результаты небольших открытых исследований позволяют предположить, что лучшие исходы наблюдаются в случаях, когда литий назначают сразу же после родов [73]. Данные о начале профилактики литием в III триместре беременности более противоречивы. Несмотря на низкую вероятность развития рецидива при таком режиме [72, 200], есть сообщение об 1 случае мертворождения, который связывают с профилактическим применением лития [915]. Литий официально противопоказан в период кормления грудью, однако большинство экспертов, включая членов ААП, считают его совместимым с грудным вскармливанием при соблюдении определенных предосторожностей (см. «Безопасность психотропных препаратов в период грудного вскармливания»).

Для лечения послеродового психоза наряду с литием можно применять нормотимические препараты из группы антиконвульсантов – вальпроат в начальной дозе 500–750 мг/сут с последующей титрацией доз (терапевтические концентрации – 50–125 мкг/мл), карбамазепин по 400–1600 мг/сут (терапевтические концентрации – 4–12 мкг/мл), оксакарбазепин по 600–1200 мг/сут. Применение ламотриджина при остром психозе ограничивает необходимость медленной титрации доз в связи с риском развития кожных реакций, в том числе синдрома Стивенса–Джонсона [890]. Кроме того, применение ламотриджина не рекомендуется в период кормления грудью (см. «Безопасность психотропных препаратов в период грудного вскармливания»).

Эффективность гормональной терапии в качестве профилактических или терапевтических средств при послеродовых психических расстройствах не доказана. В пилотном исследовании применение 17 β -эстрадиола у женщин с послеродовым психозом и дефицитом эстрогенов позволяло улучшить симптомы в течение 2 нед [27]. В другом небольшом открытом исследовании (n=29) не удалось продемонстрировать снижение частоты послеродового психоза у женщин с БАР и шизоаффективным расстройством при профилактическом применении трансдермальных препаратов 17 β -эстрадиола в разных дозах [540]. Метаанализ 2 РКИ с участием 229 женщин показал, что эстрогены могут оказывать умеренный терапевтический эффект у женщин с послеродовой депрессией [251]. Синтетические прогестины, напротив, возможно, способствуют развитию психических расстройств после родов [251].

В качестве дополнительного к психотропным препаратам метода лечения женщинам с послеродовым психозом показана поддерживающая психотерапия, направленная на улучшение родительских навыков и укрепление связи между матерью и ребенком. При послеродовых психозах эффективны различные психотерапевтические вмешательства, включая семейную психотерапию, КБТ и МЛП [890].

Больным, не отвечающим на лекарственную терапию, или с выраженным аффективным компонентом, может быть полезна ЭСТ, внедрение которой в медицинскую практику ассоциируется с существенным снижением смертности госпитализированных женщин с послеродовыми психическими расстройствами [803].

akusher-lib.ru

Глава 3. Фармакокинетика психотропных препаратов в период беременности и рекомендации по терапевтическому мониторингу

Важным фактором, наряду с выбором препарата, является правильный подбор его дозы с учетом изменений фармакокинетики ЛС, обусловленных физиологическими изменениями, происходящих во время беременности (табл. 30).

Таблица 30

Физиологические изменения во время беременности, способствующие изменению фармакокинетики лекарственных средств

<i>Физиологический показатель</i>	<i>Изменение во время беременности</i>
Сердечный выброс	Увеличение
Дыхательный объем	Увеличение
Легочный кровоток	Увеличение
pH желудочного содержимого	Увеличение
Скорость гломерулярной фильтрации	Увеличение
Скорость выведения почками	Увеличение
Скорость выведения печенью	Увеличение, снижение или отсутствие изменений
Клиренс	Увеличение
Общий объем жидкости в организме	Увеличение
Объем распределения	Увеличение
Жировая ткань	Увеличение
Стабильные концентрации в плазме крови	Снижение
Максимальные концентрации в сыворотке крови	Снижение
Моторика кишечника	Снижение
Белковосвязывающая способность	Снижение

Клиренс ЛС может увеличиваться за счет значительного увеличения объема плазмы и общего содержания жидкости в организме, нарушения перфузии печени (усиления венозного возврата крови по портальной системе при неизменном кровотоке по печеночным артериям), гипоальбуминемии, приводящей к уменьшению связанной с белками фракции ЛС, усилению их гломерулярной фильтрации и почечной экскреции [52]. Эти изменения могут вызвать необходимость в повышении дозы ЛС в период гестации, а также объясняют вариабельность фармакокинетики у беременных. Они возникают в самом начале беременности, но наиболее выражены в III триместре.

На фармакокинетику ЛС могут оказывать влияние изменения уровня половых гормонов, происходящие на протяжении беременности. Например, прогестерон и прегнандиол, уровень которых повышается во время гестации, могут влиять на II фазу метаболизма ЛС, вызывая за счет изменения активности ферментов, угнетение глюкоронирования (особенно в III триместре) и стимуляцию сульфатирования [2]. Во время беременности может происходить индукция ферментов система цитохрома P-450 в печени, которой способствуют высокие уровни стероидных гормонов [928]. Гормональные изменения во время беременности, по-видимому, могут оказывать особенно выраженное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику психотропных препаратов.

3.1. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Фармакокинетика антидепрессантов в период беременности изучена недостаточно. Все антидепрессанты проникают через плаценту. Отношение концентраций СИОЗС (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин) в пуповинной крови к концентрациям в крови матери составляет в среднем от 0,29 до 0,89 [415].

В ряде исследований показано снижение концентраций антидепрессантов в крови и ускорение их клиренса у беременных [407, 506, 813, 953, 977, 992]. Метаболизм циталопрама, сертралина и флуоксетина усиливается, начиная с 20-й недели гестации, и возвращается к исходному уровню примерно через 12 нед после родов [888, 889, 890]. Особенно выраженные изменения метаболизма флуоксетина отмечены в период между 30 и 36-й неделями беременности [888]. Максимальные концентрации сертралина в крови и площадь под кривой концентраций существенно снижаются в III триместре беременности [325]. Концентрации циталопрама достоверно различаются в I триместре беременности и послеродовом периоде ($0,89 \pm 0,26$ против $1,4 \pm 0,24$), а также в III триместре и послеродовом периоде ($0,9 \pm 0,14$ против $1,4 \pm 0,24$) [732]. Примерно 2/3 женщин с рекуррентной депрессией для поддержания эутимии необходимо повышение дозы СИОЗС в среднем на 27-й неделе беременности [438].

Концентрации ТЦА в крови на поздних сроках беременности могут снижаться на 65% по сравнению с прегравидарным уровнем, в связи с чем их дозу в III триместре беременности рекомендуют увеличивать по отношению к дозе, применявшейся до гестации, в 1,6 раза [42, 1031].

3.2. АНТИПСИХОТИКИ

Фармакокинетика антипсихотиков во время беременности изучена плохо. Концентрации антипсихотических препаратов в крови у беременных подвержены индивидуальным вариациям, стандартные концентрации в крови в период гестации не установлены. Коррекция доз должна проводиться на основании клинической картины.

Все антипсихотические препараты проникают через плацентарный барьер. Высокая степень проникновения (в среднем 72,1%) характерна для оланзапина, далее следуют галоперидол (65,5%), рисперидон (49,1%) и кветиапин (24,1%) [709]. К достоинствам кветиапина, наряду с достаточно низкой степенью проникновения через плаценту, относятся создание стабильных концентраций в сыворотке крови матери и отсутствие существенных изменений фармакокинетики на протяжении беременности [515]. Степень проникновения клозапина через плацентарный барьер также относительно невысокая, однако препарат способен накапливаться в крови плода, где его уровни превышают таковые в сыворотке крови матери [90].

С целью снижения риска развития синдрома отмены и других осложнений у новорожденного можно рассмотреть вопрос о постепенном снижении дозы антипсихотиков примерно за 2 нед до предполагаемых родов, однако такая тактика сопряжена с повышением риска развития рецидива у матери в послеродовом периоде и не поддерживается многими экспертами. Если дозу препарата снижали перед родами, прием эффективных доз необходимо восстановить в постнатальном периоде как можно быстрее. В первые 6 нед после родов могут потребоваться более высокие дозы антипсихотиков, чем в прегравидарном периоде [868].

При применении во время беременности типичных антипсихотиков (галоперидола, трифлуоперазина) особенно тщательно следует мониторировать экстрапирамидные симптомы (непроизвольные движения, тремор, ригидность и др.), атипичных – метаболические эффекты [713, 764]. Всем женщинам, получающим во время гестации антипсихотики, рекомендуется контролировать массу тела, уровень глюкозы в крови, липидный профиль крови и АД, поскольку препараты I поколения также потенциально способны вызывать метаболические расстройства [340]. Наиболее высокий риск развития метаболических нарушений, прежде всего гестационного диабета, существует при применении во время беременности клозапина и оланзапина.

У новорожденных, матери которых принимали во время беременности клозапин, с целью выявления агранулоцитоза необходимо еженедельно в течение первых 6 мес после родов определять уровень лейкоцитов в крови [451].

3.3. НОРМОТИМИКИ

3.3.1. Соли лития

Физиологические изменения в период беременности могут повлиять практически на все фармакокинетические параметры лития – всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию, поэтому в период беременности и после родов необходим тщательный мониторинг его концентраций в крови [67].

Средний $T_{1/2}$ лития равен 22 ± 8 ч, однако у лиц молодого возраста он короче, чем у пожилых, и может колебаться от 8 до 20 ч. Фармакокинетика солей лития характеризуется нестабильным уровнем концентраций в крови («пики» и «провалы»). Для предотвращения пиков концентраций рекомендуется более частое дозирование препарата (прием 3–4 раза в сутки) [362], однако остается неясным, способствует ли такой режим применению повышению безопасности препарата для плода.

Литий обладает узким терапевтическим индексом. Диапазон его терапевтических концентраций составляет 0,6–0,8 ммоль/л при применении в качестве препарата поддерживающей терапии и 0,8–1,2 ммоль/л – при лечении маниакальных состояний. Несмотря на узкий терапевтический индекс, наблюдается корреляция между дозами лития, его концентрациями в крови и токсическими эффектами, поэтому мониторинг концентраций в крови позволяет существенно повысить безопасность терапии. Поскольку литий может вызывать почечную недостаточность и гипотиреоз (в редких случаях – гипертиреоз), в период лечения необходимо контролировать уровни электролитов в сыворотке крови, а также функцию почек и щитовидной железы. Гипотиреоз чаще возникает у женщин, чем у мужчин, и возможно, предрасполагает к быстрой цикличности при БАР [1063].

В почечных канальцах литий конкурирует за реабсорбцию с ионами натрия, поэтому уменьшение концентраций натрия (при ограничении потребления электролитов и воды, интеркуррентных заболеваниях, например, лихорадке, лекарственных взаимодействиях, особенно с тиазидными диуретиками и нестероидными противовоспалительными препаратами) может приводить к увеличению реабсорбции лития, повышению его концентраций в крови и проявлению токсических эффектов. У беременных с гестозом на уровни лития в сыворотке крови, наряду с потреблением жидкости и натрия, может повлиять выведение последних с рвотными массами.

Дозы препаратов лития подбираются индивидуально на основании данных мониторинга концентраций в крови. На высокие концентрации препарата в сыворотке крови и необходимость коррекции дозы могут указывать клинические симптомы – тремор, седация и забывчивость.

Литий хорошо проникает через плацентарный барьер, его уровни в пуповинной крови аналогичны уровням в крови матери [857]. В то же время в амниотической жидкости концентрация лития может быть выше, чем в крови [591]. Клиническое значение этого факта неясно.

По мере увеличения сроков беременности повышается экскреция лития почками, что обычно вызывает необходимость повышения его доз [857]. Во время родов почечный клиренс лития резко падает и увеличивается вероятность развития токсических эффектов у матери и ребенка [359]. Для профилактики рецидива или токсических эффектов лития во время родов необходимо поддерживать адекватную гидратацию и предусмотреть (при необходимости) внутривенное введение жидкостей. С этой целью также рекомендуют отмену лития или снижение его дозы за 7–10 дней до предполагаемого срока родов с последующим возобновлением приема в постнатальном периоде [114]. Отмена лития в день родов нецелесообразна, так как ассоциируется с высоким риском развития аффективного эпизода в послеродовом периоде.

Рекомендации по применению лития с учетом особенностей фармакокинетики представлены в табл. 31.

Таблица 31

Фармакокинетические характеристики лития и рекомендации по применению и мониторингу во время беременности [452, 1000, 1063]

<i>Особенности фармакокинетики</i>	<i>Рекомендации</i>
<p>Во 2-ю половину беременности клиренс повышается на 30–50%. Уровень терапевтических концентраций в сыворотке крови 0,6–1,2 мэкв/л. $T_{1/2}$ – 22 ч</p>	<p>Перед назначением необходимо определить функцию щитовидной железы и почек. Определять концентрацию тиреотропного гормона каждые 3–6 мес. Применять в минимальной эффективной дозе. Обычно доза составляет 900–1200 мг/сут для поддерживающей терапии и 1200–2400 мг/сут при остром эпизоде. Чтобы избежать создания высоких концентраций в крови, рекомендуется принимать препараты с контролируемым освобождением действующего вещества* и делить суточную дозу на несколько</p>

	<p>приемов</p> <p>По возможности избегать применения в I триместре.</p> <p><i>Легкая форма заболевания в стабильном состоянии:</i> постепенная (>2 нед) отмена до беременности и разработка плана ведения при беременности, по возможности, без поддерживающей терапии.</p> <p><i>Тяжелая форма заболевания с умеренным риском рецидива:</i> оценить пользу и риск; по возможности, избегать применения, по крайней мере, в I триместре.</p> <p><i>Тяжелая форма заболевания с высоким риском рецидива:</i> продолжать терапию на протяжении беременности при условии согласия женщины, проинформированной о риске тератогенности.</p> <p>Уровни препарата в крови в период беременности могут снижаться, необходимо регулярное мониторирование концентраций.</p> <p>Измерение уровня концентраций в крови следует проводить ежемесячно в I-ю половину беременности, еженедельно – в III триместре.</p> <p>Поддерживать гидратацию у матери.</p> <p>Если препарат отменяли во время родов, возобновлять применение в послеродовом периоде, как только стабилизируется состояние женщины, в дозе, которая использовалась до беременности.</p> <p>При применении в I триместре – провести на 16–18-й неделе УЗИ с высоким разрешением и ЭхоКГ у плода</p>
--	--

Примечание. *В РФ такие лекарственные формы не зарегистрированы.

3.3.2. Антиконвульсанты

Концентрации большинства антиконвульсантов снижаются на протяжении беременности, поэтому рекомендуется их мониторинг [396, 773, 835]. Поскольку концентрации в крови у беременных подвержены значительным межиндивидуальным колебаниям, в качестве

контрольного показателя следует использовать уровень концентрации, определенный у женщины в прегравидарном периоде [835].

Применения *вальпроата* во время беременности рекомендуется избегать. В случае отсутствия альтернативы для снижения риска тератогенных эффектов вальпроат, по возможности, не следует назначать в дозах выше 1000 мг/сут. Суточную дозу рекомендуется делить на 3 приема, так как при однократном введении могут создаваться непредсказуемо высокие пики концентраций препарата в крови [490].

На протяжении беременности концентрации вальпроата в крови в целом снижаются (в III триместре до 50%), однако уровни активной, не связанной с белками фракции препарата существенно не изменяются [949]. Уровни вальпроата в крови могут изменяться при совместном применении с ЛС, повышающими активность изоферментов системы цитохрома P-450 (например, СИОЗС).

Вальпроевая кислота хорошо проникает через плацентарный барьер и накапливается в тканях плода. Ее концентрации в пуповинной крови примерно в 2 раза превышают таковые в крови матери [701].

Карбамазепин так же, как и вальпроевая кислота, имеет узкий терапевтический индекс и создает переменные индивидуальные концентрации в крови. В некоторых исследованиях показано, что концентрации неизмененного препарата и его метаболита эпоксида остаются на постоянном уровне во время беременности [949], однако есть и противоположные данные [141]. По возможности во время беременности рекомендуется мониторировать уровень карбамазепина в крови, особенно фракции препарата, не связанной с белками крови [396]. Концентрация карбамазепина в сыворотке крови плода составляет 50–80% уровня в крови матери [700].

Данные о фармакокинетике *окскарбазетина* у беременных ограничены, однако имеющиеся сведения позволяют предположить, что на поздних сроках гестации могут существенно снижаться концентрации активного метаболита препарата, что у женщин с эпилепсией клинически проявляется «прорывом» судорог и обуславливает необходимость мониторинга его уровней в крови [396, 465, 947].

Среди антиконвульсантов II поколения с точки зрения фармакокинетики во время беременности наиболее хорошо изучен *ламотриджин*. По мере увеличения сроков беременности его клиренс существенно повышается [709, 741, 772, 927, 954]. Концентрации ламотриджина в плазме крови в конце беременности в 3,6 раза ниже, чем до зачатия, во время родов – в 5,8 раза ниже [452]. Таким образом, для поддержания терапевтического эффекта беременным, как правило, необходимо повышение доз ламотриджина. После родов клиренс ламотриджина быстро возвращается к исходному уровню, что требует снижения его доз в раннем послеродовом периоде [1000]. Тщательный подбор доз ламотриджина на основании результатов мониторинга концентраций в крови крайне важен, так как флуктуации его концентраций и передозировка могут привести к развитию серьезной нежелательной реакции – синдрома Стивенса–Джонсона [1000].

Изучение фармакокинетики *топирамата* в небольшом исследовании с участием 15 женщин показало существенное повышение соотношения доза/концентрация во II и III триместрах гестации [740]. В III триместре соотношение доза/концентрация увеличивалось в среднем на 71,8% по сравнению с прегравидарным периодом (соответственно 67,4 и 38,8 л/сут). Однако в другом небольшом исследовании были получены прямо противоположные данные. Соотношения доза/концентрация препарата во II и III триместрах составляли соответственно 30% ($p=0,002$, $n=11$) и 34% ($p=0,001$, $n=8$) от исходного уровня [1014]. В 2 исследованиях топирамата так же, как и в исследованиях других антиконвульсантов, наблюдались значительные межиндивидуальные колебания концентраций.

Основные фармакокинетические характеристики наиболее широко используемых антиконвульсантов и рекомендации по их применению и мониторингу во время беременности суммированы в табл. 32.

Таблица 32

Фармакокинетические характеристики антиконвульсантов и рекомендации по их применению и мониторингу во время беременности [453, 1000, 1066]

Препарат	Фармакокинетика	Рекомендации
Вальпроат	Клиренс варьирует Уровень терапевтических концентраций в сыворотке крови: 50–100 мг/мл $T_{1/2}$: 9–16 ч	По возможности, избегать применения во время беременности и/или в I триместре Снижение тератогенного риска наблюдается при применении в дозе <1000 мг/сут (концентрации в сыворотке крови <70 мкг/мл), разделенной на 3 приема. Однократное дозирование в сутки может приводить к созданию непредсказуемо высоких пиковых уровней. Определение концентраций в крови рекомендуется ежемесячно во II триместре и еженедельно – в III триместре. Мониторировать уровни в крови. Применять витамин К в течение последнего месяца беременности и вводить новорожденному. Назначать фолиевую кислоту в период зачатия и в I триместре. При применении в I триместре – провести к 18-й неделе УЗИ с высоким разрешением

Карбамазепин	Клиренс варьирует. $T_{1/2}$: переменный	По возможности избегать применения во время беременности и/или в I триместре. При необходимости применения использовать в виде монотерапии, разделив суточную дозу на несколько приемов. Мониторировать сывороточную концентрацию не связанной с белками фракции препарата. Определение концентраций в крови рекомендуется ежемесячно во II триместре и еженедельно – в III триместре. Назначать фолиевую кислоту во время зачатия и в I триместре. Применять витамин К в течение последнего месяца беременности и вводить новорожденному. У женщин, начавших применение после зачатия, более высокий риск серьезных побочных эффектов (агранулоцитоз, печеночная недостаточность, синдром Стивенса–Джонсона). При применении в I триместре – провести к 18-й неделе УЗИ с высоким разрешением и ЭхоКГ плода
Ламотриджин	Нет стандартных сывороточных уровней. $T_{1/2}$: 25 ч (варьирует при совместном применении с ферментоиндуцирующими антиконвульсантами). Повышение клиренса с увеличением срока беременности, приводящее к более низким сывороточным уровням, после родов концентрации в крови быстро возвращаются к уровню до зачатия	Для снижения риска врожденных аномалий рекомендуется применение в суточной дозе ниже 200 мг. Необходим тщательный подбор доз во время беременности и в раннем послеродовом периоде, так как во время беременности существенно повышается клиренс препарата
Габапентин	Плохо изучена	Соблюдать осторожность во время беременности
Топирамат	Плохо изучена	Соблюдать осторожность во время беременности

3.3.3. Анксиолитики

Наиболее важное значение для фармакокинетики анксиолитиков в фетоплацентарной системе и безопасности в перинатальном периоде имеют их липофильность и продолжительность действия, в значительной степени зависящая от наличия или отсутствия активных метаболитов. Данные о $T_{1/2}$ анксиолитиков представлены в табл. 33.

Таблица 33

$T_{1/2}$ и дозы анксиолитиков, примерно эквивалентные 10 мг диазепама [112]

ЛС	$T_{1/2}$, ч (активный метаболит)	Эквивалентная доза, мг
Бензодиазепины		
Алпразолам	6–12	0,5
Бромазепам	10–20	5–6
Хлордиазепоксид	5–30 (36–200)	25
Клобазепам*	12–60	20
Клоназепам	18–50	0,5
Клоразепат	(36–200)	15
Диазепам	20–100 (36–200)	10
Эстазолам	10–24	1–2
Флунизтразепам	18–26 (36–200)	1
Флуразепам	(40–250)	15–30
Галазепам	(30–100)	20
Кетазолам *	2	15–30
Лопразолам *	6–12	1–2
Лоразепам	10–20	1
Лорметазепам	10–12	1–2
Медазепам	36–200	10
Нитразепам	15–38	10
Оксазепам	4–15	20
Празепам	(36–200)	10–20
Квазепам	25–100	20
Темазепам	8–22	20
Триазолам	2	0?5
Небензодиазепиновые анксиолитики		
Залеплон	2	20
Золпидем	2	20
Зопиклон	5–6	15

Все препараты группы *бензодиазепинов* относятся к липофильным соединениям, что способствует их хорошему и быстрому проникновению через плацентарный барьер. Липофильность разных бензодиазепинов различается более чем в 50 раз, наиболее липофильные препараты – диазепам и мидазолам.

Диазепам – самый хорошо изученный бензодиазепин в период беременности. Сам препарат и его основной активный метаболит *N*-десметилдиазепам обладают высокой липофильностью, длительным $T_{1/2}$ и быстро проникают через плацентарный барьер [81, 221, 536, 603]. Транспорт диазепама через плаценту возрастает после 6-го месяца беременности в связи с редукцией цитотрофобласта [453].

Особенно высокие концентрации диазепама, превышающие таковые у матери, создаются в крови плода при парентеральном (внутривенном или внутримышечном) применении [296, 297, 333, 487, 603]. При внутривенном введении роженицам более высокие концентрации диазепама в крови плода по сравнению с материнскими определяются уже через 5 мин. Концентрации препарата в крови плода превышают таковые в крови матери на ранних стадиях гестации и в предродовом периоде в 1,2–2,0 раза [296, 297].

$T_{1/2}$ диазепама в период беременности может увеличиваться почти в 2 раза, также увеличивается объем его распределения, однако общий плазменный клиренс не изменяется [747]. У беременных диазепам в меньшей степени связывается с белками плазмы, чем у небеременных, что обуславливает относительное повышение доли его активной несвязанной фракции [36, 206, 525]. Напротив, у плода связь препарата с белками плазмы выше, чем у матери.

Диазепам и его активные метаболиты способны кумулироваться в организме плода и матери, откладываясь, прежде всего, в жировой ткани, а также в головном мозге, легких и сердце [603].

Метаболизм диазепама у новорожденных происходит медленно, $T_{1/2}$ составляет в среднем 31 ч, поэтому в случае введения препарата матери незадолго до родов, особенно в высокой дозе, его фармакологически активные концентрации у новорожденного могут определяться на протяжении не менее 1 нед [603].

Хлордизепоксид по своим фармакокинетическим характеристикам сходен с диазепамом. Его концентрации в крови плода аналогичны таковым в сыворотке крови матери [758].

Нитразепам хорошо проникает через плаценту, однако в I триместре его концентрации в крови плода могут быть ниже, чем у матери [485]. На 36–40-й неделях гестации уровни концентраций препарата в крови у плода и матери сопоставимы, что свидетельствует об усилении его трансплацентарного транспорта в конце беременности.

Лоразепам отличается от диазепама и хлордизепоксида меньшей липофильностью и отсутствием фармакологически активных метаболитов. Он хуже проникает через плаценту, чем большинство других

бензодиазепинов, и в отличие от диазепама и нитразепама не оказывает длительных эффектов на новорожденного [453]. В нескольких исследованиях показано, что концентрации лоразепама в пуповинной крови ниже сывороточных концентраций у матери [486, 618, 760]. Неактивный метаболит лоразепама (глюкуронид) не накапливается в тканях. Из организма новорожденного лоразепам выделяется медленно – его определяемые концентрации в крови у доношенных детей наблюдаются в течение 8 дней [1016].

В период беременности фармакокинетика лоразепама может существенно изменяться за счет повышения объема распределения, увеличения клиренса и уменьшения периода полувыведения [760].

Оксазепам, подобно лоразепаму, метаболизируется путем глюкуронирования, но имеет более короткий $T_{1/2}$. Концентрации оксазепама у беременных подвержены выраженным межиндивидуальным колебаниям [484]. Соотношение его концентраций в крови пупочной вены и материнской венозной крови составляет 0,6 на ранних сроках беременности и 1,1 – на поздних. Через плаценту проникает сам препарат и его неактивный метаболит.

Известно, что алпрозолам и 2 его гидроксированных метаболита проникают через плаценту [747, 909].

Данных о фармакокинетике других бензодиазепинов у беременных в доступной литературе найти не удалось, однако известно, что хроническое применение во время беременности диазепама, хлордиазепоксида и других препаратов длительного действия сопряжено с более высоким риском кумуляции и развития токсических эффектов у новорожденных, чем применение препаратов с коротким и средним $T_{1/2}$ [774, 872]. Это обусловлено медленным метаболизмом бензодиазепинов у новорожденных, особенно недоношенных, в связи с незрелостью ферментов печени. Предполагают, что $T_{1/2}$ бензодиазепинов у новорожденных примерно в 2–4 раза длительнее, чем у взрослых [314].

Среди небензодиазепиновых анксиолитиков/снотворных средств в исследовании с участием беременных женщин изучались только уровни в крови золпидема [477]. Концентрации препарата в материнской и пуповинной крови оценивались в период родов у 6 пар мать–ребенок. Соотношение уровней золпидема в пуповинной/материнской крови колебалось от 0,48 до 2,75.

ГЛАВА 4. Безопасность психотропных препаратов в период беременности

4.1. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессанты в период беременности получают до 4% женщин [55]. Их применяют для лечения ДР, ТР, бессонницы (ТЦА), никотиновой зависимости (бупропион), *hyperemesis gravidarum* (миртазапин) и по другим показаниям. Все антидепрессанты, являясь жирорастворимыми соединениями, хорошо проникают через плаценту и могут оказывать влияние на плод. Безопасность во время беременности наиболее широко применяемых препаратов этой группы по классификации FDA представлена в табл. 34.

Таблица 34

Безопасность антидепрессантов в период беременности [67]

ЛС	Категория безопасности FDA*
Амитриптилин	С
Амоксапин	С
Кломипрамин	С
Дезипрамин	С
Доксепин	С
Имипрамин	С
Мапротилин	В
Нортриптилин	С
Протриптилин	С
Циталопрам	С
Эсциталопрам	С
Флуоксетин	С
Флувоксамин	С
Пароксетин	Д
Сертралин	С
Бупропион	В
Дулоксетин	С
Миртазапин	С
Нефазадон	С
Тразодон	С
Венлафаксин	С

Примечание. Здесь и в табл. 39, 45, 47: *категории безопасности FDA: А – контролируемые исследования показали отсутствие риска; В – нет доказательств риска у людей; С – риск нельзя исключить; D – определенные доказательства риска; X – противопоказан при беременности.

4.1.1. Трициклические антидепрессанты

ТЦА, которые достаточно широко использовались у беременных на протяжении нескольких десятилетий, относятся к числу наиболее хорошо изученных препаратов этой группы. Несмотря на то что многие препараты из группы ТЦА отнесены FDA к категории безопасности D, накопленный клинический опыт и результаты эпидемиологических исследований позволяют считать их достаточно безопасными для плода.

Тератогенность. ЛС считаются тератогенными в случае, когда при их применении в период беременности риск развития врожденных дефектов превышает популяционный уровень (2–4%). В исследовании европейской сети служб тератологической информации (The European Network of Teratology Information Service – ENTIS), проанализировавшем исходы беременности у 689 женщин, получавших терапевтические дозы различных антидепрессантов, включая ТЦА (в том числе у 283 женщин, получавших их, начиная с I триместра), повышения частоты пороков развития не выявлено [622]. В 2 исследованиях, проведенных Nulman и соавт., также не отмечено повышения риска врожденных структурных аномалий под влиянием препаратов этой группы [726, 727]. Аналогичные данные получены в исследовании типа случай–контроль, использовавшем данные медицинских регистров провинции Квебек (Канада) [796]. Причинно-следственной связи между применением ТЦА и мальформациями не наблюдалось и в метаанализе, включавшем данные 300 тыс. родившихся живыми детей, в том числе 414 детей, подвергшихся их воздействию в I триместре беременности [39].

Однако по крайней мере в 2 исследованиях, проведенных в последние годы, применение ТЦА во время беременности ассоциировалось с повышением риска врожденных аномалий. В частности, такие данные были получены при анализе Шведского регистра рождений (14 821 беременных, получавших антидепрессанты разных групп и 15 017 новорожденных) [806]. Учитывая ретроспективный характер данного исследования, его результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку на них могли оказать влияние вмешивающиеся факторы [479]. Кроме того, применение кломипрамина, используемого преимущественно для лечения ОКС, в большом (1029 беременных) проспективном исследовании ассоциировалось со статистически значимым повышением риска врожденных дефектов сердца (отношение шансов – ОШ 1,87; 95% доверительный интервал – ДИ 1,16–2,99) [480].

Другие акушерские осложнения. В ряде исследований применение ТЦА во время беременности ассоциировалось с повышением риска невынашивания, индуцированных родов и кесарева сечения [282, 410, 806].

Перинатальные синдромы. У детей, подвергшихся воздействию ТЦА в поздние сроки беременности, описаны симптомы отмены, проявляющиеся преимущественно раздражительностью, затруднением питания, нарушениями сна и судорогами [218, 723, 807, 853, 887, 1029]. В тяжелых случаях возможны нарушения дыхания, задержка мочи, тахикардия, цианоз и повышение мышечного тонуса [1004]. Повышенный риск синдрома отмены при применении ТЦА подтвержден результатами метаанализа, в который были включены данные 300 тыс. детей [39]. Несмотря на то что симптомы отмены у новорожденного могут быть достаточно тяжелыми, они, как правило, носят транзиторный характер [218, 672, 853]. Согласно результатам Шведского регистра рождений, осложнения у новорожденных, чаще наблюдаются при применении во время беременности ТЦА, чем СИОЗС и СИОЗСН [806].

Влияние на нейropsychическое развитие детей. Повышения риска нарушений моторного развития и нейроповеденческих расстройств в неонатальном и отдаленном периоде у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию ТЦА, в ретроспективных и проспективных исследованиях не отмечено [672, 726, 727, 887].

Нежелательные эффекты у матери. ТЦА вызывают больше побочных эффектов, чем антидепрессанты новых поколений (табл. 35) и в целом значительно хуже переносятся [53, 335]. Существенным недостатком ТЦА является узкая широта терапевтического действия и высокий риск передозировки, в том числе с летальными исходами. Индекс фатальной токсичности (количество смертей на 1 млн назначений) для большинства ТЦА значительно выше, чем для препаратов из группы СИОЗС [63, 588]. Серьезные токсические реакции, прежде всего со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы, могут наблюдаться при передозировке препаратов с высоким риском (амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин) в 5 раз [802]. Кроме того, ТЦА часто используются в качестве средств суицида [847]. При 5–10-кратной передозировке этих препаратов возможна внезапная смерть, поэтому их доступность даже в 2–3-суточной дозе опасна для женщин с наличием суицидальных мыслей.

Анализ данных Шведского регистра рождений показал, что в целом применение ТЦА во время беременности сопряжено с более высоким риском неблагоприятных исходов для матери и плода, чем применение СИОЗС и других более новых антидепрессантов [806]. Основываясь на результатах этого и ряда других небольших исследований, некоторые эксперты считают, что в настоящее время нет оснований рассматривать ТЦА в качестве «самого безопасного выбора» для беременных в этой фармакологической группе [761].

<i>Другие ингибиторы обратного захвата</i>											
Мапротилин	NRI	++	++	-	-	-	+	++	Повышенный судорожный потенциал		Высокий
Ребоксетин	NRI	+	-	+	-	-	+	-		-	Низкий
Венлафаксин	SRI>NRI	-	-	+	-	++	++	-	Гипертензия, потливость	+	Умеренный
Дулоксетин	SRI+NRI	-	-	+	-	++	++	-		-	
Бупропион	DRI+NRI	-	-	+	-	-	-	-	Повышенный судорожный потенциал	-	
<i>Антагонисты рецепторов</i>											
Тразодон	5HT ₂ + 1 >SRI	-	++	-	++	-	-	+	Приапизм		Низкий
Нефазодон	5HT ₂ >SRI	+	+	-	+	+	-	++		++	Низкий
Миансерин	5HT ₂ + 1+ 2	+	++	-	-	-	-	-	Дискразии крови		Низкий
Миртазапин	5HT ₂ +5HT ₃ + 2	-	++	-	-	-	-	++		-	Низкий
<i>ИМАО</i>											
Фенилзин, транилципромин, изакاربоксазид	Необратимые	+	+	++	++	+	++	++/-	Гипертензивный криз с симптомами-метиками, отеки		Высокий
Моклобемид	Обратимый	-	-	+	-	+	-	-		-	Низкий
<i>Другие</i>											
Агомелатин	M+5HT ₂ C	-	-	-	-	-	-	-	-		

Примечание. DRI – ингибитор обратного захвата дофамина, NRI – ингибитор обратного захвата норадреналина, SRI – ингибитор обратного захвата серотонина.

4.1.2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗС являются высокоэффективными и наиболее широко применяемыми антидепрессантами, в том числе в период беременности. Самыми хорошо изученными СИОЗС в период беременности и лактации являются флуоксетин, пароксетин, циталопрам и сертралин, применение которых описано более чем у 5000 беременных (по сравнению примерно с 300 случаями применения эсцитопрама и флувоксамина) [886]. РКИ по изучению влияния СИОЗС на исходы беременности не проводилось.

Тератогенность. В ранних небольших проспективных и ретроспективных исследованиях повышенного риска тератогенности при применении СИОЗС во время гестации не наблюдалось [181, 295, 364, 537, 764]. В конце 2005 г. производитель оригинального препарата пароксетина (Паксил) компания GlaxoSmithKlin опубликовала на своем сайте исследование, включавшее 815 детей, матери которых получали во время беременности монотерапию пароксетином [355]. Частота врожденных аномалий, в основном сердечно-сосудистых дефектов, у новорожденных в группе пароксетина оказалась существенно выше, чем контрольной группе – 2% против 1%. Однако в последующих исследованиях, изучавших влияние СИОЗС на исходы беременности, были получены противоречивые результаты [44, 56, 82, 111, 207, 209, 262, 479, 480, 481, 520, 586, 601, 730, 769, 805, 891, 1017, 1041]. В целом статистически значимая ассоциация между применением СИОЗС, преимущественно пароксетина, на ранних стадиях беременности и врожденными мальформациями наблюдалась в 12 из 35 опубликованных проспективных и ретроспективных исследований [962]. Результаты ряда исследований позволили предположить наличие потенциальной пороговой тератогенной дозы для пароксетина – 25 мг/сут [113]. В некоторых ретроспективных исследованиях наблюдалась взаимосвязь между другими препаратами СИОЗС и специфическими врожденными аномалиями, например, между сертралином и омфалоцеле и флуоксетином и сердечно-сосудистыми дефектами [586].

Поскольку большинство исследований, в которых была выявлена ассоциация между применением СИОЗС и пороками развития, страдали существенными методологическими недостатками, предполагают, что данная ассоциация могла быть обусловлена влиянием вмешивающихся факторов [370, 886]. В частности, в исследовании Diav-Citrin и соавт. она полностью исчезала после коррекции на вмешивающиеся факторы [260]. Повторный анализ данных исследования GlaxoSmithKlin также показал более низкую скорректированную частоту врожденных аномалий в группе пароксетина – 1,5% [207].

Связь между внутриутробным воздействием СИОЗС и повышенным риском врожденных аномалий не подтвердилась в нескольких систематических обзорах и метаанализах [101, 286, 794], в том числе в

метаанализе 9 исследований (3 – случай–контроль с участием 30 247 женщин, 6 когортных – 66 409 женщин), целенаправленно изучавшем ассоциацию между применением пароксетина в I триместре беременности и повышенным риском врожденных аномалий сердца [729]. Авторы 2 метаанализов, где было выявлено небольшое повышение риска сердечно-сосудистых дефектов при применении пароксетина в I триместре, также подчеркивают возможное влияние на результаты вмешивающихся факторов, в том числе плохого методологического качества исследований и неоднородности групп сравнения с точки зрения показаний к применению СИОЗС и тяжести заболевания у матери [93,1049]. В частности, в исследованиях, включенных в метаанализ В.Вар-Оз и соавт., пароксетин существенно чаще, чем другие препараты этой группы, назначался женщинам с тревожными, в том числе паническими, расстройствами [93].

Таким образом, несмотря на то, что производитель Паксила (пароксетина) в 2005 г. ввел в инструкцию по медицинскому применению предостережение о повышенном риске развития врожденных аномалий, этот риск окончательно не доказан [284, 338]. Дефекты сердца в целом являются достаточно частотой врожденной аномалией и наблюдаются в популяции у 1% новорожденных [429]. В совместном заявлении Американской психиатрической ассоциации и Американского колледжа акушеров и гинекологов указывается на то, что доказательства связи между использованием Паксила (пароксетина) во время беременности и проблемами сердечно-сосудистой патологии не убедительны.

Несмотря на недостатки проведенных исследований, накапливающиеся сведения не позволяют предположить, что применение пароксетина сопряжено с более высоким уровнем врожденных аномалий [284]. Тем не менее в руководствах по лечению депрессии у беременных применения пароксетина рекомендуется избегать [63, 193, 251, 929].

Другие акушерские осложнения. В ряде исследований применение антидепрессантов, включая СИОЗС, ассоциировалось с повышением риска невынашивания беременности. Ассоциация между применением у беременных антидепрессантов, включая СИОЗС, и повышением риска спонтанных абортс и преждевременных родов была продемонстрирована в метаанализе 6 когортных исследований (3567 женщин, в том числе 1534 получали антидепрессанты) [409]. Согласно его результатам, частота спонтанных абортс при применении во время беременности антидепрессантов составила 12,4% и была достоверно на 3,9% выше, чем в контрольной группе. При этом различия между разными классами антидепрессантов не отмечено. В ретроспективном исследовании, проанализировавшем 185 случаев применения СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин) и 209 случаев применения ТЦА (амитриптилин, дезипрамин, доксепин,

имипрамин, нортриптилин, протриптилин) в III триместре беременности, у женщин, получавших СИОЗС, риск преждевременных родов составлял 10% и примерно в 2 раза превышал таковой у женщин, не принимавших никаких ЛС [886].

Повышение относительного риска (ОР) спонтанных аборт (на 68%) под влиянием антидепрессантов из групп СИОЗС и СИОЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) было продемонстрировано в гнездовом исследовании случай-контроль, использовавшем данные Регистра беременности провинции Квебек (Канада) [695]. В исследование были включены 5124 женщины со спонтанными абортами и 10 женщин контролей на каждый случай. Максимальный риск был связан с применением пароксетина и венлафаксина, а также комбинации препаратов разных классов (табл. 36). Риск спонтанных аборт при использовании венлафаксина и пароксетина повышался с увеличением дозы препаратов (табл. 37).

Таблица 36

Риск спонтанных аборт при применении антидепрессантов [695]

Фармакотерапия	Число случаев, абс. %	ОШ спонтанных аборт (95% ДИ)	Скорректированное ОШ (95% ДИ)
Отсутствие	4840 (94,5)	1,0	1,0
I СИОЗС	161 (3,1)	1,84 (1,55–2,18)	1,61 (1,28–2,04)
I ТЦА	36 (0,7)	1,95 (1,37–2,79)	1,27 (0,85–1,91)
I СИОЗСН	33 (0,6)	2,66 (1,81–3,90)	2,11 (1,34–3,30)
I антидепрессант другой группы*	18 (0,3)	2,26 (1,36–3,77)	1,53 (0,86–2,72)
Комбинация ≥2 классов антидепрессантов	36 (0,7)	3,71 (2,53–5,44)	3,51 (2,20–5,61)
<i>Препарат СИОЗС</i>			
Отсутствие	4840 (94,5)	1,00	1,00
Пароксетин	84 (1,6)	1,78 (1,41–2,25)	1,75 (1,31–2,34)
Сертралин	28 (0,5)	1,68 (1,12–2,50)	1,33 (0,85–2,08)
Флуоксетин	22 (0,4)	2,16 (1,36–3,42)	1,44 (0,86–2,43)
Циталопрам	19 (0,4)	2,15 (1,31–3,53)	1,55 (0,89–2,68)
Флувоксамин	5 (0,1)	1,61 (0,63–4,13)	2,19 (0,79–6,08)
<i>Другие препараты и комбинации</i>			
I венлафаксин	33 (0,7)	2,66 (1,81–3,90)	2,11 (1,34–3,30)
Комбинация ≥2 СИОЗС	36 (0,7)	1,93 (0,56–6,64)	2,47 (0,62–9,83)

Примечание. *Модуляторы серотонина, ИМАО, тетрациклические пиперазиноазепины и ингибиторы обратного захвата допамина и норадреналина.

Риск спонтанных абортс при применении разных доз пароксетина и венлафаксина во время беременности [695]

Препарат, доза, мг/сут	Число женщин, абс. %	
	общее	со спонтанным абортс
Пароксетин	569	84
1–20	489	66 (13,5)
>20–25	33	6 (18,2)
>25	47	12 (25,5)
Венлафаксин	161	33
1–150	153	29 (18,9)
>150	8	4 (50,0)

В целом повышенный риск спонтанных абортс при применении СИОЗС наблюдался в 4 из 7 исследований, оценивавших данный исход, повышенный риск преждевременных родов – в 15 из 19 исследований [962].

Большинство исследований, в которых была заподозрена причинно-следственная связь между применением антидепрессантов и невынашиванием беременности, страдали методологическими погрешностями, которые могли оказать влияние на их результаты [957]. Кроме того, невынашивание беременности могло быть обусловлено самим заболеванием [409]. В проспективном исследовании, изучавшем влияние заболевания и влияние СИОЗС на исходы беременности, риск преждевременных родов у женщин с депрессией превышал 20% как в случае применения СИОЗС, так и при отсутствии лечения [1036]. В другом ретроспективном когортном исследовании по сравнению исходов беременности у женщин, принимавших СИОЗС на поздних сроках беременности, и у женщин с ПЗ, не принимавших психотропные препараты, прием СИОЗС ассоциировался с повышенным риском преждевременных родов (ОШ=2,68; 95% ДИ 1,83–3,93), низкой массой тела при рождении (ОШ=2,26; 95% ДИ 1,31–3,91), повышенным риском госпитализации новорожденного (ОШ=1,92; 95% ДИ 1,39–2,65) и длительности госпитализации более 3 дней (ОШ=1,93; 95% ДИ 1,11–3,36), но не малыми для гестационного возраста размерами ребенка [376]. Наличие ПЗ без приема СИОЗС ассоциировалось только с повышенным риском госпитализации новорожденного (ОШ=1,21; 95% ДИ 1,07–1,38). Согласно результатам еще 1 недавно опубликованного популяционного исследования, основанного на анализе большой базы данных в Великобритании, прием женщинами с ДР и ТР психотропных препаратов в целом и особенно СИОЗС и бензодиазепинов, снижает по сравнению с нелеченым заболеванием вероятность рождения живого ребенка за счет повышенного

риска невынашивания беременности, перинатальной смерти и искусственного прерывания беременности по желанию женщины [85].

Несмотря на накапливающиеся сведения о возможном негативном влиянии СИОЗС на частоту невынашивания беременности, методологические недостатки исследований не позволяют считать этот риск доказанным [288, 695].

При применении СИОЗС во время беременности также описаны случаи замедления внутриутробного роста, низкой массы тела при рождении, уменьшения окружности головы новорожденного и снижения количества баллов по шкале Апгар [178, 886, 962]. Однако причинно-следственная связь между СИОЗС и этими исходами также не доказана [288].

Перинатальные синдромы. Наибольшее беспокойство с точки зрения последствий для ребенка при применении СИОЗС во время беременности вызывают нарушение процесса адаптации в раннем неонатальном периоде и развитие легочной гипертензии у новорожденных [698, 767, 886, 924]. Нарушение адаптации новорожденных показано в 15 из 17 контролируемых исследований СИОЗС, оценивавших этот исход [962].

Клинически *синдром плохой адаптации новорожденного* проявляется тремором, включая ритмический тремор постоянной амплитуды вокруг фиксированной оси, часто сочетающийся с повышением мышечного тонуса и периостальных рефлесов и толчкообразными движениями, нарушениями питания или пищеварения, раздражительностью, ажитацией и угнетением дыхания, в том числе тяжелым, требующим интубации и искусственной вентиляции легких [481]. Проявления синдрома плохой адаптации новорожденных могут зависеть от применявшегося во время беременности препарата. В частности, при использовании пароксетина описаны обратимые нарушения сердечной проводимости [612].

В большинстве случаев симптомы носят легкий характер и само разрешаются в течение 2 нед [688]. Интубация требуется примерно 0,3% детей, летальных исходов не описано [688].

Точная частота развития синдрома плохой адаптации новорожденных неизвестна, однако по данным обсервационных исследований она колеблется от 10 до 30% [481, 562]. Согласно результатам систематического обзора, риск развития этого синдрома у новорожденных, матери которых принимали СИОЗС и СИОЗСН незадолго до родов, по сравнению с подвергшимися их воздействию в первые 2 триместра, повышается в 3 раза [688]. Наиболее часто неонатальные симптомы развиваются при применении флуоксетина, что связывают с длительным $T_{1/2}$ самого препарата и его активного метаболита [862].

Причина развития синдрома плохой адаптации новорожденного точно не установлена, его связывают с токсичностью антидепрессантов (возможно, повышенной чувствительностью новорожденных к

серотонину) или с их отменой [688, 722]. Вероятно, механизм развития синдрома плохой адаптации (отмена или токсичность) может быть разным у разных пациентов и зависеть как от их индивидуальных особенностей, так и применяемых препаратов и их доз [886]. К возникновению этого синдрома могут предрасполагать особенности метаболизма и клиренса ЛС у матери и, возможно, генетические факторы [729, 732]. Высказывается предположение, что его развитие может в значительной мере определяться тяжестью заболевания матери [587].

В связи с неясностью патогенеза синдрома плохой адаптации новорожденных для его определения предложен новый термин – «симптомы, связанные с применением ингибиторов обратного захвата серотонина (SRI – related symptoms) [886].

Риск развития *персистирующей легочной гипертензии* у детей, подвергшихся воздействию СИОЗС во 2-й половине беременности, особенно III триместре, по данным различных исследований повышается по сравнению с популяционным уровнем в 2–6 раз и составляет от 3 до 6–12 на 1 тыс. новорожденных [179, 505]. Повышение риска этого осложнения ассоциируется в равной степени с применением всех препаратов группы СИОЗС [505], но не антидепрессантов других групп [179]. Патогенетической основой развития этого осложнения, по-видимому, является накопление серотонина в легких плода, приводящее к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток легких [275]. В подавляющем большинстве случаев это осложнение носит транзиторный характер, однако при тяжелом течении может развиться правожелудочковая недостаточность, а летальность достигать 10% [371].

СИОЗС могут угнетать функцию тромбоцитов за счет истощения в них запасов серотонина и способствовать развитию кровотечений. Описаны отдельные случаи *церебральных кровотечений у новорожденных*, матери которых получали во время беременности СИОЗС [271, 305].

Влияние на нейropsychическое развитие детей. Данные о нейрокогнитивном развитии детей, матери которых получали СИОЗС во время беременности, ограничены, однако результаты 2 исследований не позволяют предположить негативного влияния флуоксетина [725, 726]. В 3-м небольшом исследовании, в которое были включены 31 ребенок, подвергшийся пренатальному воздействию СИОЗС и 13 детей (контроль), когнитивные функции которых оценивались слепым методом в возрасте 6–40 мес, было выявлено небольшое, но достоверное отставание психомоторного развития в группе СИОЗС, снижение качества тонких моторных движений и тенденция к повышенной частоте тремора [174]. Клиническое значение этих нарушений неясно.

Недавно опубликованные результаты анализа Датской национальной когорты рождений также позволяют заподозрить ассоциацию ме-

жду применением на поздних сроках беременности антидепрессантов в целом и замедлением моторного развития, особенно у мальчиков [769]. Поскольку на полученные результаты могли оказать влияние вмешивающиеся факторы, а их клиническое значение непонятно, авторы рекомендовали проведение дальнейших исследований и более длительный мониторинг детей, подвергшихся внутриутробному воздействию антидепрессантов.

Нежелательные эффекты у матери. СИОЗС вызывают меньше побочных эффектов, чем ТЦА (см. табл. 35), и более безопасны при передозировке. Даже при значительной передозировке препаратов из группы СИОЗС, применяемых в виде монотерапии, серьезных последствий обычно не наблюдается [89]. Превышение суточной дозы до 30 раз ассоциировалось с минимальным количеством неблагоприятных симптомов или их полным отсутствием, более высокая передозировка вызывала развитие сонливости, тремора, тошноты и рвоты. При превышении суточной дозы более чем в 75 раз возможны судороги, изменения на ЭКГ и нарушение сознания. Описан случай передозировки сертралина в 270 раз без серьезных последствий [512].

СИОЗС обычно хорошо переносятся, однако в первые дни или недели терапии возможно развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ, беспокойства, нервозности, тревоги, бессонницы или головной боли, которые могут снижать комплаентность пациентов [86]. Нежелательные симптомы со стороны ЦНС можно предотвратить путем снижения начальной дозы и переноса приема препаратов на первую половину дня, однако некоторые больные плохо переносят такой режим из-за развития сонливости.

Применение сертралина, флувоксамина и циталопрама ассоциируется с наиболее высокой частотой побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея) со стороны ЖКТ [53]. Тошнота и диарея носят дозозависимый и, как правило, транзиторный характер. На начальном этапе лечения большинство пациентов теряют массу тела, однако в последующем ее прибавка отмечается у 1/3 лиц, принимающих СИОЗС. Наиболее часто она ассоциируется с применением пароксетина. Он также обладает наиболее выраженной антихолинергической активностью среди СИОЗС.

Жалобы на головную боль в клинических исследованиях СИОЗС предьявляли 18–20% пациентов. При их применении могут развиваться нарушения сна. Флуоксетин обычно вызывает бессонницу, в связи с чем его рекомендуется принимать по утрам. Циталопрам и пароксетин чаще вызывают сонливость. Экстрапирамидные симптомы чаще возникают при применении флуоксетина, особенно в суточных дозах выше 40 мг/сут. В редких случаях СИОЗС могут вызывать нарушения функции тромбоцитов и гипонатриемию [53]. Резкая отмена СИОЗС может приводить к развитию синдрома отмены, проявляющегося тошнотой, сонливостью или бессонницей. Отмену препаратов, за ис-

ключением флуоксетина, имеющего длительный $T_{1/2}$, следует проводить в течение 2–4 нед, постепенно снижая дозы.

Результаты недавно опубликованного фармакоэпидемиологического исследования с участием 5731 беременной женщины выявили ассоциацию между применением СИОЗС и повышением риска преэклампсии [945]. У женщин, прекративших прием СИОЗС до конца I триместра беременности, по сравнению с непринимавшими препараты этой группы, риск развития преэклампсии повышался в 1,4 раза, а у женщин, продолжавших принимать СИОЗС после I триместра, – в 4,9 раз [945]. Повышенный риск развития гестационной гипертензии с преэклампсией или без таковой у женщин, получавших СИОЗС, был выявлен и в гнездовом исследовании случай–контроль, использовавшем данные Регистра беременности провинции Квебек (Канада) [242]. Этот вопрос требует пристального внимания и дальнейшего изучения.

4.1.3. Ингибиторы моноаминоксидазы

Применение ИМАО во время беременности не рекомендуется, так как в исследованиях на животных оно ассоциировалось с задержкой внутриутробного роста, а информация об использовании препаратов этой группы у беременных крайне ограничена [39, 367, 767]. В отдельных случаях лечения ИМАО беременных повышенного риска тератогенных эффектов не наблюдалось [285]. ИМАО часто вызывают нежелательные эффекты у матери, в том числе обострение гипертензии [46]. Они также способны провоцировать развитие гипертонического криза в послеродовом периоде у не кормящих грудью женщин.

4.1.4. Антидепрессанты других групп

Сведения о влиянии бупропиона, миртазапина, нефазодона, тразодона и венлафаксина на течение и исходы беременности ограничены. Отдаленные последствия их применения на нейрокогнитивное и поведенческое развитие детей не известны.

Тератогенность, другие акушерские осложнения, перинатальные синдромы. Вопрос о наличии тератогенного потенциала у бупропиона остается нерешенным. По данным Регистра беременности производителя, из 724 случаев применения бупропиона в I триместре 579 закончились рождением живых детей без врожденных аномалий, 17 – живых детей с врожденными аномалиями, 90 – спонтанными абортми и 30 – медицинскими абортми (в 6 случаях были обнаружены врожденные дефекты), 1 – внутриутробной гибелью плода с мальформациями. Данных Регистра недостаточно для того, чтобы оценить связь препарата с повышением риска каких-либо врожденных дефектов, однако аномалии сердца составляли около 70% всех зарегистрированных пороков развития [59]. Повышение риска врожденных

аномалий сердца под влиянием бупропиона было показано в большом ретроспективном исследовании (более 10 тыс. детей) типа случай–контроль [43]. В других исследованиях, включая 1 проспективное сравнительное исследование бупропиона (n=133) с нетератогенными препаратами (n=133), врожденных аномалий не выявлено [191, 208].

Применение бупропиона для лечения никотиновой зависимости в период беременности ассоциировалось с повышенным риском невынашивания [191]. Другие исходы беременности не отличались от таковых в контрольной группе.

Некоторые эксперты выражают беспокойство по поводу способности бупропиона индуцировать судороги и рекомендуют не назначать его женщинам с преэклампсией в анамнезе и отменять в случае появления признаков преэклампсии на фоне его применения [110]. Также рекомендуется избегать его назначения женщинам с тяжелой тошнотой или рвотой беременных.

Информации о влиянии бупропиона на развитие детей в отдаленном периоде нет.

Отношение к его применению во время беременности неоднозначно. Эксперты независимого издания *Prescrire International* неоднократно предостерегали от назначения бупропиона (амфебутамона) беременным, подчеркивая, что он является производным амфетамина, применение которого ассоциируется с повышенным риском мальформаций сердца и других неблагоприятных эффектов в период гестации и грудного вскармливания [59, 60]. Другие эксперты не рассматривают бупропион в качестве препарата выбора у беременных, но допускают его использование для лечения никотиновой зависимости в период гестации и дефицита внимания у женщин, не ответивших на другую терапию [587]. Если женщина забеременела в период лечения данным препаратом и у нее наблюдается адекватный терапевтический ответ, переключение на другой антидепрессант не рекомендуют.

Применение тразодона и нефазодона в I триместре беременности, согласно результатам одного исследования (58 женщин принимали тразодон и 89 – нефазодон), не ассоциируется с повышенным риском мальформаций [279]. Исходы для новорожденных у 52 участниц этого исследования, принимавших препараты на протяжении всей беременности, не отличались от таковых в контрольной группе.

Венлафаксин изучали в исследовании с участием 450 беременных, 150 из которых принимали венлафаксин (все – в I триместре, 34 – на протяжении всей беременности), 150 – препараты из группы СИОЗС и 150 – нетератогенные препараты [278]. Частота врожденных аномалий при применении венлафаксина не превышала популяционный уровень.

Применение венлафаксина во II триместре беременности в исследовании типа случай–контроль ассоциировалось с низкой для гестационного возраста массой тела новорожденных [794]. В другом боль-

шом исследовании типа случай–контроль венфлаксин, наряду с пароксетином, оказался связан с наиболее высоким риском спонтанных аборт (см. табл. 36, 37) [957]. При его применении описан синдром плохой адаптации новорожденного [137, 728].

Опубликованы результаты нескольких исследований по применению мirtазапина у беременных. В одном из них прослежены исходы беременности у 41 женщины, получавшей препарат в I триместре [127]. В 4 случаях наблюдались преждевременные роды, в 8 – спонтанные аборт, в 8 – медицинское прерывание беременности. В 2 наибольших исследованиях мirtазапин применяли в I и II триместрах для лечения неукротимой рвоты беременных [816, 839]. Каких-либо осложнений у новорожденных не наблюдалось. В 1 случае применения мirtазапина по тому же показанию у новорожденного описана легкая легочная гипертензия [377].

В сравнительном исследовании мirtазапина с другими антидепрессантами и нетератогенными ЛС (3 группы по 104 женщины в каждой) повышенной частоты врожденных аномалий не выявлено [265]. Однако у 1 ребенка в группе мirtазапина был открытый артериальный проток и у 1 – врожденный дефект средней части лица. В 2 группах женщин, получавших антидепрессанты, отмечена более высокая частота спонтанных аборт (19% – в группе мirtазапина, 17% – в группе других антидепрессантов против 11% в группе нетератогенных препаратов) и преждевременных родов (соответственно 10, 7 и 2%). В других исследованиях тератогенного эффекта при применении мirtазапина не наблюдалось [730, 805, 1017].

Повышение риска преждевременных родов и, возможно, спонтанных аборт под влиянием мirtазапина позволяют заподозрить результаты еще 2 наибольших эпидемиологических исследований [127, 1053].

Нежелательные эффекты у матери. СИОЗСН и другие новые антидепрессанты обычно хорошо переносятся беременными. Их побочные эффекты у матери в целом сходны с таковыми СИОЗС. Наиболее часто встречаются симптомы со стороны ЖКТ, головная боль, бессонница и ажитация [885]. Для мirtазапина характерна сонливость, обусловленная его антигистаминным эффектом. Венлафаксин, особенно при применении в дозе выше 300 мг/сут, может вызывать повышение АД. Бупропион может замедлять прибавку массы тела у беременной, мirtазапин, напротив, вызывать чрезмерную ее прибавку. Побочные эффекты, характерные для антидепрессантов разных групп, суммированы в табл. 38.

Побочные эффекты антидепрессантов у беременных [894]

<i>Побочные эффекты</i>	<i>Антидепрессанты</i>
Недостаточная прибавка массы тела	Бупропион, флуоксетин и сертралин
Чрезмерная прибавка массы тела	Кломипрамин, мirtазапин и пароксетин
Седация	Миртазапин, тразодон и ТЦА (кроме дезимпрамина)
Бессонница	СИОЗС, венлафаксин, бупропион и ТЦА (кроме амитриптилина)
Повышенный риск кровотечения	СИОЗС
Снижение судорожного порога	Бупропион
Гипертензия	СИОЗСН
Побочные эффекты со стороны сексуальной сферы	Пароксетин

4.2. АНТИПСИХОТИКИ

Данные о безопасности антипсихотиков в период беременности в соответствии с классификацией FDA представлены в табл. 39.

Таблица 39

Безопасность антипсихотиков в период беременности [67]

<i>Препарат</i>	<i>Категория безопасности FDA*</i>
Арипипразол	С
Хлопромазин	С
Клозапин	В
Флуфеназин (фторфеназин)	С
Галоперидол	С
Локсапин	С
Оланзапин	С
Перфеназин	С
Пимозид	С
Кветиапин	С
Рisperидон	С

Тиоридазин	С
Тиотиксен	С
Трифлуоперазин (трифторперазин)	С
Зипразидон	С

4.2.1. Антипсихотики I поколения (типичные)

Тератогенность. Контролируемых исследований антипсихотиков во время беременности не проводилось [1002]. Большая часть данных о безопасности препаратов I поколения у людей получена несколько десятилетий назад при их применении в низких дозах в качестве противорвотных средств при неукротимой рвоте беременных. К числу наиболее хорошо изученных в этом отношении препаратов относятся производные фенотиазина, особенно хлорпромазин.

В экспериментах на грызунах применение практически всех производных фенотиазина, преимущественно в дозах, значительно превышающих терапевтические у человека, приводило к развитию тератогенных эффектов [331, 923]. В ретроспективных анализах исходов беременности у людей не было выявлено повышения частоты врожденных аномалий при использовании препаратов этой группы во время беременности по сравнению с общепопуляционным уровнем [306, 721, 799].

Результаты проспективных исследований фенотизинов у беременных противоречивы: в 1 кратковременное использование производных фенотиазина в качестве противорвотных средств не ассоциировалось с повышенной частотой врожденных аномалий [658]; в 2 других, напротив, применение в I триместре фенотиозинов с алифатическим радикалом в химической структуре, прежде всего хлорпромазина, метотримепразина, тримепразина и оксомемазина приводило к повышению риска развития мальформаций [826, 892]. Однако в 1 из этих исследований фенотиозины применялись при угрозе выкидыша, которая могла быть обусловлена наличием исходных хромосомных или структурных аномалий у плода [826]. По всей вероятности, применение антипсихотиков в данном исследовании было следствием, а не причиной развития врожденных дефектов [339].

В метаанализе, включавшем данные о 2591 ребенке, подвергшемся воздействию типичных антипсихотиков в I триместре беременности, было выявлено небольшое, но статистически достоверное повышение $OR=1,21$, возникновения врожденных аномалий под влиянием препаратов этой группы без преобладания какого-либо определенного типа дефектов [39]. Согласно его результатам, применение антипсихотиков I поколения может вызывать развитие 1 дополнительного случая врожденных аномалий на каждые 250 беременностей.

В этом метаанализе также было показано, что низкопотентные антипсихотики (например, хлорпромазин) обладают более высоким потенциалом тератогенности, чем препараты с мощным антипсихотическим действием (например, галоперидол). Повышенный риск возникновения врожденных аномалий под влиянием низкопотентных препаратов был выявлен и в обзоре, проанализировавшем опыт применения антипсихотиков у беременных с шизофренией до 2002 г. [763]. Однако сама шизофрения в 2 раза повышает риск развития мальформаций у плода, поэтому полученные в этом анализе данные могли быть обусловлены не только применением ЛС, но и факторами, связанными с заболеванием матери (недостаточное наблюдение и помощь в пренатальном периоде, курение, употребление алкоголя и психоактивных веществ и т.д.). В 2 работах, проанализировавших обобщенные данные нескольких исследований, повышения риска тератогенности при внутриутробном воздействии антипсихотиков I поколения разной химической структуры (алифатические, пиперазиновые и пиперидиновые производные фенотиазина, бутирофеноны, тиоксантены, дибензодиазепины и дифенилбутиопиперидины) не выявлено [280, 283].

Другие акушерские осложнения. В одном из ретроспективных исследований (n=341) была показана достаточно высокая частота спонтанных аборт (23,4%) у женщин, получавших препараты фенотиазинового ряда [799]. В другом исследовании наблюдалось значительное повышение риска преждевременных родов под влиянием типичных антипсихотиков (ОШ=2,46, 95% ДИ=1,50–4,11) [574]. Повышенный риск преждевременных родов, перинатальной смертности, низкой массы тела при рождении у детей женщин с шизофренией, получавших во время беременности типичные антипсихотики, был продемонстрирован в 2 метаанализах [836, 1002]. Однако повышение риска этих неблагоприятных исходов также могло быть связано с заболеванием матери.

Перинатальные синдромы. При использовании антипсихотиков I поколения на поздних сроках беременности у новорожденных возможно развитие экстрапирамидных симптомов и/или синдрома отмены. Описаны симптомы угнетения дыхания и нарушения кормления, агитация, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, гипертонус, синдром вялого ребенка, слабая выраженность или отсутствие рефлексов, тремор, патологические движения, повышенная возбудимость и раздражительность [39, 423, 453]. Эти симптомы возникают достаточно редко, развиваются в течение 1-го месяца после родов. Тяжесть симптомов варьирует. В большинстве случаев они носят легкий характер и саморазрешаются в течение нескольких дней [39], однако в отдельных случаях могут требовать длительной госпитализации и персистировать на протяжении первого года жизни ребенка [340]. Проявления перинатального синдрома зависят от использовавшегося препарата – низкопотентные антипсихотики чаще ассоциируются с

развитием антихолинергических эффектов у новорожденных, в то время как высокопотентные – экстрапирамидных симптомов.

В феврале 2011 г. FDA, а затем Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) рекомендовали внести в инструкции по применению всех антипсихотиков (типичных и атипичных) предостережение о потенциальном риске развития синдрома отмены и экстрапирамидных нарушений у детей, матери которых получали эти препараты в III триместре беременности.

У новорожденных, матери которых получали типичные антипсихотики во время беременности, также описаны злокачественный нейролептический синдром [457], дискинезии [734], желтуха [860] и обструкция тонкой кишки [304].

Влияние на нейропсихическое развитие детей. Данные о нейроповеденческой токсичности антипсихотиков I поколения крайне ограничены. В нескольких небольших исследованиях, проследивших детей, внутриутробно подвергшихся воздействию производных фенотиазина, до возраста 4,0–10,0 года, не было выявлено отклонений в их когнитивном, эмоциональном и социальном развитии [528, 892, 915]. Johnson и соавт. отметили у 6-месячных детей, подвергшихся воздействию антипсихотиков в период беременности, ухудшение (на 10%) моторных навыков, однако в 20 из 22 случаев матери этих детей одновременно принимали антидепрессанты, анксиолитики и/или снотворные препараты [465]. Развитие моторных навыков также зависело от течения заболевания матери. Не сообщается, носила ли задержка моторного развития транзиторный или постоянный характер. Учитывая методологические недостатки проведенных исследований, отдаленные последствия применения типичных антипсихотиков во время беременности требуют дальнейшего изучения.

Нежелательные эффекты у матери. Женщины в целом более уязвимы к побочным эффектам антипсихотиков, чем мужчины. Частота их возникновения примерно одинакова у представителей разного пола, однако серьезные побочные эффекты у женщин развиваются чаще [666]. В частности, у женщин чаще наблюдается повышение массы тела и метаболические нарушения, включая СД [436, 462, 828]. Эти побочные эффекты наиболее характерны для атипичных антипсихотиков, но описаны и при применении препаратов I поколения [132].

В исследовании, основанном на данных шведских медицинских регистров, использование любых антипсихотиков (типичных и атипичных) во время беременности было сопряжено с повышенным риском развития гестационного диабета [132].

Сравнительный риск развития побочных эффектов при применении антипсихотических препаратов* [689]

Побочные эффекты	Антипсихотики I поколения		Антипсихотики II поколения					
	Низкопотенные†	Высокопотенные	Арипипразол	Клозапин	Оланзапин	Кветиапин	Рисперидон	Зипразидон
Антихолинэргические эффекты	+++	+	0	+++	+	+	0	0
Дислипидемия	++	+	0	+++	+++	++	+	0
Экстрапирамидные симптомы	+	+++	+	0	+	0	++	+
Гиперпролактинемия	++	+++	0	0	+	0	+++	+
Злокачественный нейролептический синдром	+	++	+	+	+	+	+	+
Ортостатическая гипотензия	+++	+	+	+++	+	++	++	+
Удлинение интервала Q-T	++♦	+	+	+	+	+	+	++
Седация	+++	+	+	+++	++	++	+	+
Судороги	+	+	+	+++	+	+	+	+
Сексуальная дисфункция	+++	++	+	+	+	+	++	+
СД 2	+	+	+	++	++	+	+	+
Прибавка массы тела	++	+	0	+++	+++	++	++	0

Примечание. 0 – редко; + низкий риск; ++ умеренный риск; +++ высокий риск. *Эффекты приблизительные и отражают в большей степени относительный (по отношению к другим антипсихотикам, чем абсолютный, риск развития побочных эффектов); †с более слабой блокирующей активностью в отношении D2-нейрорецепторов, включая хлорпромазин и тиоридазин; ‡ – с более сильной блокирующей активностью в отношении D2-нейрорецепторов, в том числе флуфеназин, галоперидол, тиотиксен, трифлуоперазин. Перфеназин умеренно блокирует D2-нейрорецепторы и занимает промежуточное положение между высоко- и низкопотентными антипсихотиками I поколения. ♦ – тиоридазин сопряжен с более высоким риском удлинения интервала Q-T и должен применяться только когда недоступны более адекватные опции. СД 2 – сахарный диабет типа 2.

Низкопотентные антипсихотики I поколения значительно повышают риск развития венозного тромбоза, особенно в первые месяцы лечения, возможно в связи с тем, что в этот период наиболее выражен их седативный эффект. Под влиянием антипсихотиков риск развития фатальной легочной эмболии увеличивается в 13 раз [61]. Механизм развития венозного тромбоза остается неясным, предполагают, что он может быть обусловлено седативным эффектом ЛС, ожирением, гиперлептинемией, антифосфолипидными антителами и/или повышенной коагуляцией [865]. Наиболее высокий риск венозной тромбоэмболии при применении антипсихотиков наблюдается у курящих женщин [384, 541]. Он увеличивается под влиянием контрацептивов, а также в период беременности и после родов [918].

Для низкопотентных препаратов I поколения характерно развитие седации и сонливости, антихолинергических побочных эффектов (сухость во рту, запор, тахикардия, задержка мочи, расстройства терморегуляции, нарушения внимания и памяти), экстрапирамидных расстройств, гиперпролактинемии, сексуальной дисфункции и ортостатической гипотензии (табл. 40). Они могут вызывать дислипидемию и удлинять интервал $Q-T$ (преимущественно у лиц с синдромом врожденного удлинения интервала $Q-T$, с аритмиями в анамнезе, гипокалиемией, одновременно принимающих другие препараты, удлиняющие интервал $Q-T$, повышая риск развития желудочковой аритмии по типу пируэта [558].

Высокопотентные типичные антипсихотики сопряжены с большим риском развития гиперпролактинемии, экстрапирамидных расстройств, злокачественного нейролептического синдрома, но реже вызывают другие побочные эффекты. Гиперпролактинемия, помимо снижения фертильности, ассоциируется с достоверным повышением риска потери беременности на ранних и на поздних сроках, и с замедлением внутриутробного роста плода [787]. Она является фактором риска развития аутоиммунных заболеваний [458, 865], включая антифосфолипидный синдром и связанные с ним нарушения репродуктивной функции [787]. Длительная гиперпролактинемия приводит к снижению МПК, развитию остеопороза и возможно, повышает риск развития депрессии, тревоги, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [593].

Производные фенотиазина. В большинстве ретроспективных анализов отдельных, а также серий случаев применения хлорпромазина в I триместре беременности повышенного риска врожденных аномалий не выявлено (табл. 41) [75, 528, 529, 743, 804, 826, 894]. В исследовании типа случай-контроль, включавшем 315 детей, матери которых получали хлорпромазин во время беременности, и 11 099 детей группы контроля, показана тенденция к повышению частоты

врожденных аномалий (3,5% против 1,6%) в группе хлорпромазина, однако она могла быть обусловлена генетическими или поведенческими факторами, связанными с ПЗ, для лечения которых его назначали [826]. При использовании препарата на поздних сроках беременности описаны перинатальные осложнения, в том числе экстрапирамидные расстройства, угнетение дыхания, судороги и транзиторное отставание в неврологическом развитии [340, 537]. Риск развития респираторного дистресса у новорожденных, возможно, повышается при использовании хлопромазина в суточной дозе выше 500 мг [75].

Описан 1 случай гестационного диабета, развитие которого связывают с использованием хлорпромазина [804].

Хлорпромазин, как наиболее хорошо изученное ЛС из группы антипсихотиков I поколения, рассматривается некоторыми экспертами в качестве препарата выбора у беременных [339], однако другие эксперты рекомендуют избегать его применения в период беременности и особенно перед родами в связи с риском развития гипотензии [519, 537].

Трифлуоперазин – один из хорошо изученных антипсихотиков, применяемых у беременных (описано более 1000 случаев, однако в большинстве из них – в низких дозах в качестве противорвотного средства) [339]. Низкие дозы препарата не ассоциировались с повышенным риском врожденных аномалий ни в анализе производителя [687], ни в другом достаточно большом ретроспективном исследовании с участием женщин, получавших препарат по поводу тошноты и рвоты [859]. Данные о безопасности применения высоких доз более ограничены и противоречивы. В отдельных сообщениях, поступавших в органы фармаконадзора и опубликованных в литературе, описаны деформации скелета и структурные аномалии внутренних органов у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию трифлуоперазина [166, 192, 214, 755, 804, 986, 1014].

Трифлуоперазин представляется относительно безопасным препаратом в период беременности, однако так же, как хлорпромазин и многие другие производные фенотиазина, он может вызывать гипотензию. Его преимущество перед хлорпромазином – более сильное антипсихотическое действие.

Данные об исходах беременности при использовании флуфеназина получены преимущественно у женщин, принимавших препарат для контроля неукротимой рвоты [192, 507, 804]. Они свидетельствуют о достаточной безопасности низких доз препарата для матери и плода. Однако применение флуфеназина на поздних стадиях гестации может приводить к развитию нежелательных реакций у новорожденного [192].

До настоящего времени описан только 1 случай развития врожденных аномалий у ребенка, внутриутробно подвергшегося воздействию тиоридазина [804]. Использование тиоридазина на поздних сро-

как беременности сопряжено с повышенным риском развития экстрапиримидных симптомов у новорожденного [71]. Он чаще других препаратов своей группы вызывает удлинение интервала Q-T на ЭКГ [689].

Данные об исходах беременности на фоне лечения левомепромазином крайне ограничены. В ретроспективном исследовании Reis и соавт. выявлены спорадические случаи врожденных аномалий и гестационных метаболических расстройств [804].

Более подробная информация о перинатальных исходах при применении производных фенотиазина во время беременности представлена в табл. 41.

В целом риск неблагоприятных исходов при лечении беременных препаратами фенотиазинового ряда оценивается как невысокий.

Таблица 41

Последствия применения фенотиазинов во время беременности [339]

<i>Исследование, препарат и размер выборки</i>	<i>Препарат, суточная доза и продолжительность воздействия</i>	<i>Большие мальформации</i>	<i>Исходы беременности и последствия для новорожденного</i>
Favre-Tissot and Broussolle [306] (n=362)	Фенотиазины как группа, доза: НД (I триместр: n=310, II триместр: n=52)	Аномалии сердца (n=4), булавовидная стопа (n=3), комплексные мальформации (n=2), гидронефроз (n=1), неспецифические аномалии (n=1); сопутствующая терапия: НД	Спонтанные аборт (n=8), преждевременные роды (n=4), мертворождения (n=2); сопутствующая терапия: НД
Rawlings и соавт. [799] (n=341)	Фенметразин и трифлуороперазин, доза и время воздействия: НД	(n=11) Клинические подробности: НД; сопутствующая терапия: НД	Спонтанные аборт (n=80), перинатальная смерть (n=11); сопутствующая терапия: НД
L.Milkovich, van den B.Berg [658] (n=976)	Фенотиазины как группа, доза: НД (I триместр)	(n=35) Клинические подробности:	НД

		НД; сопутствующая терапия: НД	
Rumeau– Rouquette и соавт. [826] (n=315)	Фенотиазины как группа, доза: НД (I триместр)	Единичные мальформации (n=153) (включая аномалии ЦНС, сердца, глотки, неба, пищеваритель- ной системы, мочевыделитель ной системы, половой системы, костной, мышечной систем и органов чувств), множественные мальформации (n=37); отсутствие сопутствующей терапии	НД
Slone и соавт. [892] (n=1309)	Фенотиазины как группа, доза: НД (первые 4 мес)	(n=94) Возможен повышенный риск сердечных мальформаций (ОШ – 1,0; 95% ДИ – 1,49–1,94); сопутствующая терапия: НД	Мертворожде- ния (n=79), отсутствие различий между подвергшейся воздействию группой и контрольной в отношении уровня перинатальной

			смертности, массы тела при рождении и показателей IQ до 4-летнего возраста; сопутствующая терапия: НД
Scokel, Jones [860] (n=686)	Фенотиазины как группа, доза: НД (во время родов)	НД	Повышенный риск желтухи у недоношенных детей (статистическая значимость: НД); применение сопутствующих препаратов
Stika и соавт. [916] (n=63)	Фенотиазины как группа, доза: НД (с 20 нед до родов)	НД	Отсутствие различий между подвергшейся воздействию и контрольной группами в школьной успеваемости и поведения
Rumeau-Rouquette и соавт. [826] (n=43)	Хлорпромазин, доза: НД (I триместр)	Синдактилия (n=1); эндокардиальный фиброзластоз и аномалии пальцев (n=1); микроцефалия (n=1); булавовидные стопа и кисть, аплазия абдоминальных мышц (n=1); в 2 случаях сопутствующая терапия	НД
Crombie, неопубликован	Хлорпромазин, доза: НД	Нет	НД

ные данные (n=43)	(1 триместр)		
Kris, Carmichael [528] (n=8)	Хлорпромазин, доза: 50–200 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Ayd [75] (n=16)	Хлорпромазин, доза: 150–900 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Kris [529] (n=2)	Хлорпромазин, доза: 50–150 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Sobel [895] (n=52)	Хлорпромазин, доза: 100–600 мг (различные стадии беременности)	Нет	Респираторный дистресс синдром, судороги и задержка нейропсихическ ого развития (n=1); спонтанные аборты (n=1); мертворождения (n=1); респираторный дистресс- синдром (n=3), в одном случае закончившийся смертью ребенка; сопутствующая терапия: НД
J.O'Leary, J.O'Leary [743] (n=1)	Хлорпромазин, доза: 50 мг (на протяжении беременности)	Омфалоцеле, отсутствие нижней конечности; сопутствующий прием меклизина	Мертво- рождение
Kulkarni и соавт. [537] (n=1)	Хлорпромазин, доза: 750 мг (с 28 нед до родов)	Нет	Несоответствие размеров плода сроку

			беременности, постнатальная пневмония; сопутствующий прием дилантина
Falterman, Richardson [303] (n=7)	Хлорпромазин, доза: 200 мг (III триместр)	Нет	Синдром укорочения левых отделов ободочной кишки, сопутствующий прием бензатропина
Ben-Amital, Merlob [103] (n=1)	Хлорпромазин, доза 200 мг (на протяжении беременности)	Нет	Лихорадка и приступы цианоза; отсутствие сопутствующей терапии
Ergenkon и соавт. [293] (n=1)	Хлорпромазин, доза и время воздействия НД	Нет	Транзиторная блокада сердца и респираторные нарушения; сопутствующий прием галоперидола и биперидена
Auerbach и соавт. [71] (n=6)	Хлорпромазин, доза, 25–250 мг (III триместр)	Нет	Перинатальные осложнения, включая гипертонус, вздрагивание и нарушение развития моторики (n=4); в некоторых случаях, сопутствующая терапия
Levy, Wisniewski [564] (n=1)	Хлорпромазин, доза: 600 мг (на протяжении беременности)	Нет	Гипертонус, тремор, гиперрефлексия и отек лица

			Экстрапирамидные симптомы на протяжении 6 мес, потребовавшие специфической терапии (дифенгидрамин); сопутствующая терапия: НД
Nielsen и соавт. [713] (n=1)	Хлорпромазин, доза: 2000 мг (с 25 нед до родов)	Нет	Серьезные неврологические нарушения; сопутствующий прием лития (1800 мг/сут)
Meut и соавт. [654] (n=1)	Хлорпромазин, доза: 200 мг (с 29 нед до родов)	Нет	Некротизирующий энтероколит; сопутствующий прием нитразепама и бипиридена
Hill и соавт. [421] (n=2)	Хлорпромазин, доза: 50–400 мг (на протяжении беременности)	Нет	Экстрапирамидные симптомы сохранялись до 12 мес (n=2); в одном случае – сопутствующий прием тиоридазина
O'Connor и соавт. [734] (n=1)	Хлорпромазин, доза: 1200 мг (на протяжении беременности)	Нет	Экстрапирамидные симптомы сохранялись до 9 мес и потребовали проведение специфической терапии; мать также получала флуфеназин и ЭСТ

Tamer и соавт. [925] (n=2)	Хлорпромазин, доза: 600 мг (последние 22 дня) и 200 мг (последние 5 мес)	Нет	Желтуха и опистотонус (n=1), постоянный тремор и замедление умственного развития (n=1); в 1 случае – сопутствующий прием фенитоина и фенобарбитала
Falterman, Richardson [303] (n=2)	Хлорпромазин, доза: 200 мг (с I триместра – 7 ч до родов) и 100 мг (однократно за 1 ч до родов)	Нет	Функциональная обструкция тонкого кишечника (n=1); сопутствующий прием бензатропина
M.Reis, B.Källén [804] (n=98)	Хлорпромазин, доза: НД (I триместр)	Нет	Гестационный диабет (n=1); сопутствующий прием препаратов: НД; неонатальные осложнения: НД
Farag, Ananth [304] (n=1)	Прохлорперазин, 10 мг неоднократно (I триместр)	Несовместимая с жизнью микросомия; отсутствие сопутствующей терапии	Неонатальная смерть
Mellin [641] (n=76)	Прохлорперазин, доза: НД (1–20 нед)	(n=14) Преаурикулярный синус, гидроцеле, неопущение яичка, двойной язычок, микрогнатия, врожденная глухота, дополнительная	НД

		селезенка, множественные аномалии сердца); сопутствующий прием препаратов: НД	
Rafla [791] (n=3); 1 пара близнецов	Прохлорперазин, доза: НД (1–12 нед)	Деформации конечностей (n=2); сопутствующий прием препаратов: НД	НД
Freeman [325] (n=1)	Прохлорперазин, доза: 15 мг (1 нед в I триместре)	Деформации конечностей; сопутствующий прием препаратов: НД	НД
Но и соавт. [424] (n=1)	Прохлорперазин, доза: 10 мг (2 нед в I триместре)	Деформации конечностей, расщелина нёба, врожденное заболевание сердца; сопутствующий прием препаратов	НД
M.Reis, B.Källén n [804] (n=224)	Прохлорперазин, доза: НД (I триместр)	Нет	Отсутствие случаев гестационного диабета, неонатальные осложнения: НД
Moriarty, Nance [684] (n=480)	Трифлуороперазин, доза и время воздействия: НД	(n=5) 1 случай гидроцеле, 1 случай гидроцефалии, 2 случая полидактилии, 1 случай множественных аномалий; сопутствующий прием препаратов: НД	Спонтанные аборт (n=12), мертворождения (n=5); сопутствующая терапия: НД

Canadian Department of National Health and Welfare, Food and Drug Directorate [167] (n=8)	Трифлуороперазин, доза и время воздействия: НД	(n=8) Гидроцеле, гидроцефалия, полидактилия, булавовидная стопа, монголоидные черты лица; сопутствующий прием препаратов: НД	НД
Hall [389] (n=1)	Трифлуоперазин, 1–3 мг (I триместр)	Фокомелия; сопутствующее применение прохлорперазина	Здоровые
Corner [214] (n=2)	Трифлуоперазин, 4 мг (I триместр)	Мальформации конечностей у пары близнецов; сопутствующая терапия	НД
Vince [986] (n=1)	Трифлуоперазин, 4 мг (первые 4 мес)	Полная транспозиция магистральных сосудов и незарращение овального окна; сопутствующая терапия тиоридазином	Цианоз, респираторный дистресс и декомпенсация сердечной недостаточности в результате мальформации сердца
Wheatley [1014] (n=59)	Трифлуоперазин, дозы: НД (I триместр)	(n=3) Клинические особенности: НД; сопутствующая терапия: НД	НД
Auerbach и соавт. [71] (n=1)	Трифлуоперазин, 9 мг (III триместр)	Нет	Здоровые
Schrire [859] (n=478)	Трифлуоперазин, доза: НД (I триместр)	Нет	Спонтанные аборт (n=2); сопутствующая терапия: НД
King и соавт. [507] (n=244)	Флуфеназин, 1–4 мг (1–2 нед в I	<i>Talipes</i> деформации	Мертворождения (n=6),

	триместре)	стопы (n=2), полидактилия (n=2), расщелина позвоночника (n=1), синдактилия (n=1); сопутствующая терапия: НД	спонтанные аборты (n=19); сопутствующая терапия: НД
M.Reis, B.Källén n [804] (n=17)	Флуфеназин, доза: НД (1 триместр)	Нет	Гестационный диабет (n=1); сопутствующая терапия: НД; неонатальные осложнения: НД
Clearly [192] (n=1)	Флуфеназин, 50 мг каждые 3 нед, продолгованна я инъекционная форма (на протяжении беременности)	Нет	Незначительные экстрапирамидн ые симптомы; сопутствующая терапия бензатропином
Hill и соавт. [420] (n=1)	Тиоридазин, 100–200 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Brougher [146] (n=21)	Тиоридазин, 40 мг (время воздействия: НД)	Нет	Здоровые
Auerbach и соавт. [71] (n=1)	Тиоридазин, 40 мг (III триместр)	Нет	Гипертонус; сопутствующая терапия: НД
M.Reis, B.Källén n [804] (n=35)	Тиоридазин, доза: НД (1 триместр)	Тетрада Фалло (n=1); сопутствующая терапия: НД	Отсутствие случаев гестационного диабета, неонатальные осложнения: НД
New Zealand Committee on Drug Reactions [702] (n=1)	Тиоридазин, доза: НД (3–4 мес)	Гидроцефалия, менингомиелоце ле и гипоспадия; сопутствующая терапия: НД	НД
Puhó и соавт.	Тиоридазин,	Расщелина	НД

[790] (n=33)	доза: НД (I триместр)	неба/губы (n=26); сопутствующая терапия	
Wheatley [1014] (n=165)	Прометазин, доза: НД (I триместр)	(n=7) Клинические особенности: НД; сопутствующая терапия: НД	НД
Idänpään- Heikkilä , Saxen [446] (n=2)	Перфеназин, доза: НД (I триместр)	Микрогнатия (n=1), гидроцефалия (n=1); обе матери принимали сопутствующую терапию	Гидроцефалия, осложненная субарахноидаль ным кровоизлия- нием, приведшая к смерти ребенка
M.Reis, B.Källén n [804] (n=90)	Перфеназин, доза: НД (I триместр)	<i>Spina bifida</i> и аплазия яичка (n=1), дефект желудочковой перегородки и неопущение яичка (n=1); сопутствующая терапия: НД	Гестационный диабет (n=1); сопутствующая терапия: НД; неонатальные осложнения: НД
M.Reis, B.Källén n [804] (n=50)	Левомепромазин, доза: НД (I триместр)	Гипоспадия (n=1), <i>spina bifida</i> и полисиндактили я (n=1), сопутствующая терапия: НД	Гестационный диабет (n=1), сопутствующая терапия: НД; неонатальные осложнения: НД

Примечание. Здесь и далее: НД – нет данных.

Производные бутирофенона. Среди нефенотиазиновых антипсихотиков наиболее хорошо изучено применение в период беременности *галоперидола* (табл. 42). Вопрос о наличии тератогенного потенциала у этого препарата остается до конца не решенным. Информация об ассоциации между его применением и развитием врожденных аномалий, преимущественно дефектов конечностей, появилась в середине 1960-х годов [2634]. Эта информация подтвердилась в других на-

блюдениях [215, 356, 518], однако многочисленные случаи не подтвердили наличие такой ассоциации [972].

В настоящее время опубликовано 411 случаев применения галоперидола у беременных, врожденные аномалии зарегистрированы в 14 из них (в 3 – укорочение конечностей) [339]. В когортном исследовании, где проводилась сравнительная оценка исходов беременности у женщин, принимавших бутирофеноновые антипсихотики – галоперидол (n=188) и пенфлуридол (n=27; 78,2% – в I триместре) с женщинами, принимавшими нетератогенные препараты (n=613), повышенного риска развития врожденных аномалий под влиянием производных бутирофенона не наблюдалось [260]. Тем не менее в группе бутирофенонов было зарегистрировано 2 случая врожденных дефектов конечностей (1 при приеме галоперидола, 1 – пенфлуридола). Статистическая мощность исследования не позволяет полностью исключить наличие причинно-следственной связи между применением антипсихотиков бутирофенонового строения с врожденными аномалиями конечностей.

Кроме того, в этом исследовании у женщин, принимавших антипсихотики, достоверно чаще наблюдались спонтанные аборт и преждевременные роды, а у их детей – более низкая масса тела при рождении.

Применение галоперидола на поздних сроках беременности ассоциировалось с разнообразными перинатальными осложнениями, включая синдром отмены и нестабильность температуры тела [339].

Несмотря на потенциальные осложнения, галоперидол рассматривается как относительно безопасный антипсихотик во время беременности и как один из препаратов выбора для лечения шизофрении и других психотических состояний.

Другие антипсихотики I поколения. Отдельные случаи врожденных дефектов описаны при применении на ранних сроках беременности производных тиоксанта *флупентиксола* и *зуклопентиксола* (табл. 42) [804]. Данные об использовании пимозиды у беременных крайне ограничены, однако неблагоприятных исходов беременности не наблюдалось [804].

Таблица 42

Последствия применения производных бутирофенона, дифенилбулвинпиперидина и тиоксанта во время беременности [339]

Исследование, препарат и размер выборки	Препарат, суточная доза и продолжительность воздействия	Большие мальформации	Исходы беременности и последствия для новорожденного

Dieulangard и соавт. [263] (n=1)	Галоперидол, доза и время воздействия: НД	Мальформации конечностей; сопутствующая терапия	НД
Kopelman и соавт. [518] (n=1)	Галоперидол, 15 мг (1–7 нед)	Мальформации конечностей; инфекционный мононуклеоз; сопутствующая терапия	Смерть ребенка вследствие субдуральной гематомы
Council on drugs [215] (n=1)	Галоперидол доза и время воздействия: НД	Мальформации конечностей; сопутствующая терапия	НД
Godet, Marie-Cardine [356] (n=29)	Галоперидол доза и время воздействия: НД	(n=3) Клинические подробности: НД	Повышенная частота преждевременных родов (12,3%); сопутствующая терапия: НД
M.Reis, B. Källén [804] (n=77)	Галоперидол, дозы: НД (I триместр)	Микроофтальмия и гастрошизис (n=1), дисплазия почки и деформация стопы – <i>pes equinovarus</i> (n=1); прием сопутствующих препаратов: НД	Гестационный диабет (n=1); сопутствующая терапия: НД; осложнения со стороны новорожденного: НД
Diav–Citrin и соавт. [260] (n=188)	Галоперидол, 10 мг (с 34 нед до родов) и 12,5 мг/мес в пролонгированной инъекционной форме (1–35 нед), доза: НД (2 нед во II триместре) и 150 мг/мес в пролонгированной инъекционной форме (в течение всей беременности), 10	Тяжелая буллезная эмфизема (n=1); аномалии пальцев (n=1); пузырная гигрома (n=1); карбамазепиновый синдром, задержка развития и врожденный порок сердца (n=1); дефект стенки	Перинатальные осложнения: (n=9) (включая проблемы с питанием и дыханием), аритмия, раздражительность и гипотонус); в части случаев сопутствующая терапия

	мг (1–30 нед)	желудочка и варусная деформация конечностей (n=1); в части случаев сопутствующая терапия	
Van Waes, Van de Velde [972] (n=96)	Галоперидол, в среднем 1,2 мг (1 триместр)	Нет	Спонтанные аборт (n=4), мертворождения (n=4); сопутствующая терапия: НД
Sexson, Barak [873] (n=1)	Галоперидол, 2–6 мг (1–34 нед)	Нет	Постоянное выпадение языка (синдром отмены); сопутствующая терапия (примидон, фенитоин)
Mohan и соавт. [676] (n=1)	Галоперидол, доза и время воздействия: НД	Нет	Тяжелая гипертермия; сопутствующий прием бензтропина
K.O'Collins, J.Comer [733] (n=1)	Галоперидол, 200 мг каждые 2 недели, в пролонгированной инъекционной лекарственной форме (на протяжении всей беременности)	Нет	Постоянное выпадение языка, кривошея и тонико-клонические судороги; отсутствие приема сопутствующих препаратов
Walloch и соавт. [994] (n=1)	Галоперидол 5 мг (с 27 нед до родов)	Нет	Здоровые
Hansen и соавт. [392] (n=1)	Галоперидол, 300 мг (однократная передозировка в последний месяц)	Нет	Акинезия и угнетение нейромышечной передачи у плода; отсутствие приема сопутствующих препаратов

Newport и соавт. [708] (n=13)	Галоперидол, 2,25–10 мг (последние 3 мес)	Нет	Сердечно-сосудистые осложнения (n=2), респираторные осложнения (n=1), гипотонус (n=1); в некоторых случаях, сопутствующая терапия
Diav–Citrin и соавт. [260] (n=27)	Пенфлуридол, в среднем 2,9 мг (1–13 нед)	Деформация конечностей (n=1); Отсутствие сопутствующей терапии	НД
M.Reis, B. Källén [804] (n=5)	Пимозид, доза: НД (I триместр)	Нет	Нет
Vjarnason и соавт. [128] (n=1)	Пимозид 1 мг (на протяжении всей беременности)	Нет	Преждевременные роды; сопутствующая терапия
M.Reis, B. Källén [804] (n=98)	Флупентиксол, доза: НД (I триместр)	Инверсия сердца и открытый артериальный проток (n=1), киста головного мозга и мальформация крупных вен (n=1), расщелина неба и дополнительный палец (n=1); сопутствующая терапия: НД	Гестационный диабет (n=1); сопутствующая терапия: НД; неонатальные осложнения: НД
M.Reis, B. Källén [804] (n=5)	Хлорпротиксен, доза: НД (I триместр)	Нет	Отсутствие случаев гестационного диабета; неонатальные осложнения: НД

<p>M.Reis, B. Källén [804] (N=75)</p>	<p>Зуклопентиксол, доза: НД (I триместр)</p>	<p>Гипоспадия и мальформации мочевыводящих путей (n=3), дефект желудочковой стенки, в I случае осложненный пилоростенозом, а в другом дефектом предсердной перегородки (n=4), врожденная катаракта и неопущение яичка (n=1), врожденная блокада сердца и трахеомаляция (n=1); сопутствующая терапия: НД</p>	<p>Гестационный диабет (n=5); прием сопутствующих препаратов: НД; неонатальные осложнения: НД</p>
---------------------------------------	--	---	---

В целом риск нежелательных последствий применения антипсихотиков I поколения во время гестации рассматривается как относительно невысокий [339]. Однако имеющиеся данные не позволяют сформулировать четких клинически значимых выводов о сравнительной безопасности отдельных препаратов или групп антипсихотиков I поколения при их применении на ранних стадиях беременности [280, 339, 618].

4.2.2. Антипсихотики II поколения (атипичные)

Данные о применении атипичных антипсихотиков у беременных значительно более ограничены, чем о применении препаратов I поколения. Поскольку информация об их безопасности в период гестации основывается преимущественно на публикациях отдельных случаев и сообщениях, получаемых производителями, существует вероятность, что она не вполне объективно (в сторону увеличения) отражает частоту неблагоприятных исходов беременности [1052].

Тератогенность. Данные о тератогенности атипичных антипсихотиков носят ограниченный характер.

В проспективном когортном исследовании К. McKenna и соавт., изучавших исходы беременности при использовании оланзапина ($n=60$), рисперидона ($n=49$), кветиапина ($n=36$) и клозапина ($n=6$), повышения риска врожденных аномалий под влиянием какого-либо из этих препаратов по сравнению с контрольной группой ($n=151$) не наблюдалось [629]. Однако при интерпретации результатов этого исследования следует учитывать его ограничения, прежде всего, небольшие размеры выборки, отсутствие сведений о дозах и продолжительности применения антипсихотиков. Авторы подсчитали, что для того, чтобы выявить двукратное повышение риска относительно распространенных врожденных аномалий, число участников в каждой группе должно было быть не менее 800. Кроме того, наблюдалась существенная гетерогенность между основной и контрольной группами. У женщин, принимавших антипсихотики, достоверно чаще наблюдалась незапланированная беременность ($p<0,001$), более высокий ИМТ в прегравидарном периоде ($p<0,001$), более низкий уровень образования ($p<0,001$) и более высокий уровень безработицы ($p<0,001$). Они чаще курили ($p<0,001$) и реже принимали витамины ($p=0,005$). Большинство женщин получали атипичный антипсихотик в комбинации с другими психотропными средствами, в том числе 16% – в комбинации с антипсихотиком I поколения, 57% – с антидепрессантом, 34% – с бензодиазепином, 6% – с литием и 17% – с антиконвульсантом. Однако большее число факторов риска в основной группе скорее является косвенным подтверждением относительной безопасности антипсихотиков II поколения.

Настораживающим фактом является достоверно более высокая частота медицинских аборт в группе женщин, принимавших антипсихотики. Причина выполнения абортов не указывается. Теоретически она могла быть связана как со здоровьем матери, так и с состоянием плода, в том числе с выявленными при УЗИ мальформациями.

Риск развития врожденных аномалий у беременных, получающих антипсихотики II поколения, может быть повышен вследствие ожирения (табл. 43) и неадекватного потребления фолиевой кислоты [526]. Наряду с повышением риска мальформаций, ожирение способствует развитию гипертензии, преэклампсии и гестационного диабета. Таким образом, применение атипичных антипсихотиков, вызывающих прибавку массы тела, может вторично приводить к этим осложнениям [54, 649, 867, 1000]. Кроме того, начиная со II триместра беременности, повышается риск нарушения толерантности к глюкозе, поэтому гестационный диабет, описанный при применении клозапина, оланзапина и других препаратов этой группы, также может носить вторичный характер [339, 797].

Мальформации, риск которых достоверно повышается у плода, матери которых страдают ожирением [993]

Мальформация	ОШ (95% ДИ)
Расщелина позвоночника (<i>spina bifida</i>)	2,19 (1,69–2,85)
Аноректальная атрезия	1,68 (1,12–1,52)
Омфалоцеле	1,42 (0,81–2,51)
Дефекты сердца	1,33 (1,17–1,52)
Укорочение конечностей	1,26 (0,93–1,71)
Гипоспадия	1,25 (0,96–1,63)
Диафрагмальная грыжа	1,20 (0,82–1,76)

Другие акушерские осложнения. Данные о влиянии атипичных антипсихотиков на массу тела новорожденного противоречивы [77, 629, 703, 709, 806]. Исходя из побочных эффектов у матери (ожирение, метаболические нарушения), с теоретической точки зрения более вероятно рождение детей с большой массой тела, что было продемонстрировано в ряде исследований [703, 339]. У новорожденных с высокой для гестационного возраста массой тела повышен риск развития метаболических нарушений [26, 122, 317]. Гипогликемия, усиление липолиза и склонность к пониженной чувствительности к инсулину наблюдается у этих детей, начиная с момента рождения [26]. В последующем у них повышен риск развития ожирения, ишемической болезни сердца и СД.

Гипогликемия и макросомия плода под влиянием атипичных антипсихотиков, приводящая к дистонии плечиков, и связанные с ней травмы в родах (переломы, параличи черепно-мозговых нервов) были описаны рядом авторов [618, 1042].

В других исследованиях, напротив, показана тенденция к уменьшению массы тела у новорожденных, подвергшихся воздействию атипичных антипсихотиков, вызывающая необходимость их более частой госпитализации в отделения интенсивной терапии [631, 709]. Например, в исследовании К.МкКенна и соавт. в когорте женщин, получавших антипсихотики, низкая масса тела ребенка при рождении имела в 10% случаев по сравнению с 2% в контрольной группе [629]. Авторы связали это с разницей в социально-экономическом статусе и образе жизни групп сравнения (см. «Тератогенность»), а не с действием ЛС. Кроме того, сама шизофрения, независимо от психотропных препаратов, ассоциируется с низкими для гестационного возраста массой тела и размерами плода [574]. Для более точного дифференцирования влияния на массу тела новорожденного заболе-

вания и ЛС, применяемых для его лечения, необходимо проведение крупномасштабных проспективных исследований [92].

Шизофрения также ассоциируется с повышенной частотой преждевременных родов [715], однако роль психотропных препаратов в этом исходе остается неясной [92]. Предрасполагающим фактором к развитию преждевременных родов является ожирение, вызываемое атипичными антипсихотиками. Показано, что ожирение у матери сопряжено с повышенным риском самопроизвольного аборта в I триместре, привычного невынашивания беременности [550], мертворождения, неонатальной смерти [190, 531, 842] и с повышенной частотой оперативных родоразрешений [531]. Риск мертворождений и смерти новорожденного у матерей с ожирением по сравнению с матерями с нормальным ИМТ увеличивается в 2–5 раз [531, 800].

Стойкая гиперпролактинемия, наблюдающаяся прежде всего при применении рisperидона, может приводить к замедлению внутриутробного роста плода и достоверно повышает риск потери беременности на ранних и поздних сроках [787].

Перинатальные осложнения описаны при применении клозапина, оланзапина, рisperидона, кветиапина и арипипразола. В 2011 г. по рекомендации регуляторных органов США и Евросоюза предостережение о потенциальном риске развития синдрома отмены и экстрапирамидных нарушений у детей, матери которых получали антипсихотики в III триместре беременности, было внесено в инструкции по применению всех препаратов этой группы, включая атипичные.

Влияние на нейropsychическое развитие детей. Данные о влиянии атипичных антипсихотиков на нейropsychическое развитие детей крайне ограничены. В одном из исследований показано нормальное развитие у детей, подвергшихся влиянию атипичных антипсихотиков и прослеженных до 6–24 мес [618]. Другие сведения приведены при описании отдельных препаратов.

Нежелательные эффекты у матери. Основные нежелательные эффекты, вызываемые атипичными антипсихотиками – седация, прибавка массы тела, развитие СД и гипертензии [1052]. Все они сопряжены со значительными рисками во время беременности.

Наибольшее беспокойство вызывают неблагоприятные метаболические эффекты. Ожирение ассоциируется с достоверным повышением риска возникновения мальформаций у плода и гестационного диабета у матери [37, 132, 339, 342, 918] и является дополнительным фактором риска развития других осложнений во время беременности и родов (см. выше) [460, 865, 1000]. У женщин с избыточной массой тела чаще встречается преэклампсия, тромбоземболические осложнения, обструктивное апноэ.

Среди антипсихотиков II поколения метаболические нарушения во время беременности, преимущественно гестационный диабет, наиболее часто вызывают оланзапин [30, 571, 646, 694, 804, 975] и клозапин

[381, 488, 569, 710, 872, 932, 973]. Единичные случаи развития гестационного диабета также описаны при применении во время беременности рисперидона [806]. До настоящего времени нет сообщений о развитии этого осложнения при лечении беременных аripипразолом, амисульпридом, кветиапином, сертиндолом и zipразидоном [339].

Атипичные антипсихотики могут вызывать побочные сердечно-сосудистые эффекты, наиболее часто – ортостатическую гипотензию и изменение частоты сердечных сокращений (брадикардия или тахикардия) [132, 280, 334]. Редкими, но потенциально фатальными побочными эффектами являются миокардит и кардиомиопатия. Эти побочные эффекты преимущественно ассоциируются с применением клозапина. Сертиндол и zipразидон наиболее часто среди антипсихотиков II поколения вызывают удлинение интервала Q–T на ЭКГ и повышают риск развития желудочковых аритмий по типу пируэта.

Седативный эффект максимально выражен у клозапина, умеренно – у оланзапина и кветиапина, слабо – у рисперидона, амисульприда, zipрасидона и аripипразола. Сертиндол практически не вызывает седацию [327]. Частым побочным эффектом клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина является сонливость.

Риск развития гиперпролактинемии наиболее высок при применении рисперидона. По способности вызывать гиперпролактинемию рисперидон сопоставим или даже превосходит препараты I поколения. По данным клинических исследований частота развития гиперпролактинемии при применении рисперидона составляет 88% по сравнению с 48% при применении галоперидола [509]. Гиперпролактинемию также вызывают сульприд и амисульприд [334].

Оланзапин обычно не вызывает гиперпролактинемию, но в высоких дозах может приводить к небольшому повышению уровня пролактина, которое, как правило, не имеет существенного клинического значения. При применении zipразидона гиперпролактинемия обычно носит транзиторный характер. Аripипразол и кветиапин не ассоциировались с повышением уровня пролактина.

Серьезным побочным эффектом клозапина является агранулоцитоз. При применении других атипичных антипсихотиков описаны единичные случаи гематологических нежелательных реакций – изолированной нейтропении или тромбоцитопении при применении оланзапина, рисперидона и кветиапина и нейтропении – при применении zipразидона. В целом гематологический профиль всех препаратов II поколения, кроме клозапина, благоприятный.

Экстрапирамидные побочные эффекты (тремор, ригидность, акатизия, брадикинезия, поздняя дискинезия и дистония) редко развиваются при применении атипичных антипсихотиков, однако риск их возникновения у женщин выше, чем у мужчин, и повышается у больных с аффективными расстройствами [888].

Оланзапин – наиболее изученный препарат, применяемый в период беременности среди антипсихотиков II поколения. В регистре производителя оланзапина (Eli Lilly) по состоянию на август 2004 г. приведена информация об 1 случае развития врожденной аномалии среди 96 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию препарата [1000]. Согласно информации производителя, частота больших структурных аномалий при использовании оланзапина во время беременности не отличается от таковой у населения в целом [339]. Результаты анализа отдельных и серий случаев также не позволяют предположить повышенного риска врожденных аномалий при его применении во время беременности [339, 362].

В настоящее время имеются сведения о 419 случаях лечения беременных оланзапином, однако в большинстве из них женщины получали сопутствующие психотропные препараты [68, 125, 340, 632]. Врожденные аномалии зарегистрированы в 26 случаях, в 4 из которых были диагностированы дефекты нервной трубки. Монотерапию оланзапином беременные получали в 129 случаях, в том числе в 118 проспективных [339]. Среди проспективных наблюдений 60 приходится на когортное исследование, изучавшее исходы беременности при использовании разных препаратов II поколения, в том числе рисперидона ($n=49$); кветиапина ($n=36$) и клозапина ($n=6$) [629]. Повышения риска врожденных аномалий под влиянием какого-либо из этих препаратов не наблюдалось. Мальформации отмечены у 4 из 60 детей, подвергшихся воздействию оланзапина.

В исследовании Goldstein, сравнивавшем исходы беременности при применении оланзапина ($n=37$) с историческим контролем также не отмечено повышения риска развития врожденных аномалий при его применении [362], однако по данным Национальной тератологической информационной службы Венгрии, частота мальформаций при внутриутробном воздействии оланзапина составляет 10%, что значительно превышает популяционный уровень (2–4%) [956]. В исследовании Goldstein ($n=23$) частота невынашивания у женщин, получавших оланзапин, составила 13%, что не отличается от популяционного уровня [362].

Имеются данные не менее чем о 63 случаях перинатальных осложнений при применении оланзапина во время беременности, однако их клинические проявления не всегда известны [352]. В проспективном контролируемом обсервационном исследовании нежелательные симптомы наблюдались у 6 из 30 новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию оланзапина, по сравнению с 2 из 51 случая в контрольной группе ($p<0,05$) [352]. Частота синдрома отмены у новорожденных, матери которых получали оланзапин, составила 10% (у 3 из 30).

Оланзапин может вызывать метаболические осложнения, включая развитие или ухудшение СД, и нежелательные эффекты у ребенка,

включая транзиторные нарушения неврологического развития [94, 804, 915].

Клозапин. Copyright © The Author 2008. Published by Oxford University Press on behalf of the Maryland Psychiatric Research Center. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Клозапин, самый длительно находящийся на рынке препарат II поколения, относится по классификации безопасности FDA к категории В. В экспериментах на животных он не оказывал какого-либо неблагоприятного воздействия на плод при применении в дозах, в 2–4 раза превышающих терапевтические у человека [339].

Сообщения о течении и исходах беременности у людей при использовании клозапина начали появляться с конца 1990-х годов. В отдельных сообщениях и небольших сериях случаев при применении препарата в различные сроки беременности описаны врожденные аномалии, гестационные метаболические расстройства у матери и перинатальные осложнения у новорожденного [94, 254, 255, 488, 645, 710].

Среди примерно 200 случаев внутриутробного воздействия клозапина врожденные аномалии наблюдались у 15 детей, однако у многих из них препарат использовали в составе комбинированной терапии [339]. По данным Службы фармаконадзора производителя (Novartis), частота мальформаций при применении клозапина составляет 6%, однако при интерпретации этого показателя следует учитывать, что производителю сообщается преимущественно о неблагоприятных исходах, поэтому реальная цифра может быть меньше [711].

Применение клозапина на поздних стадиях беременности (во многих случаях в сочетании с другими психотропными препаратами) ассоциировалось с перинатальными осложнениями, в том числе синдромом «вялого ребенка», ретинопатией и тяжелой гипоксемической энцефалопатией [94, 254, 255, 490, 645, 918, 973, 1059].

Есть 2 сообщения о развитии судорог у новорожденных и 1 сообщение о задержке развития в возрасте 7 мес у ребенка с множественными врожденными аномалиями [1052].

Описаны 2 случая передозировки клозапина на поздних стадиях беременности при приеме с целью суицида, в обоих случаях у плода наблюдались токсические эффекты, приведшие в одном из них к фатальному исходу [515, 723].

Применение клозапина во время беременности также ассоциировалось с развитием гестационного диабета и гестационной гипертензии у матери [1052].

Серьезным побочным эффектом клозапина у беременных является ортостатическая гипотензия, способная привести к ухудшению пла-

центарного кровотока [1052]. Клозапин повышает секрецию окситоцина и может усиливать сократительную активность миометрия [710]. Его влияние на течение родов не изучалось, однако описаны случаи наложения щипцов, вакуум-экстракции и кесарева сечения у женщин, получавших в период родов этот препарат.

Данные о благоприятных исходах беременности на фоне применения клозапина более ограничены [272, 380, 872, 932, 992].

Особое беспокойство вызывает его способность вызывать агранулоцитоз. Случаи агранулоцитоза у плода не описаны, однако агранулоцитоз может развиваться у детей в первые 6 мес жизни, приводя к летальным исходам у 1/3 из них [992]. При этом факторы риска развития агранулоцитоза в перинатальном периоде неизвестны [519]. Эксперты рекомендуют определять количество лейкоцитов у новорожденного, особенно если мать продолжает принимать препарат в период кормления грудью.

Влияние внутриутробного воздействия клозапина на последующее нервно-психическое развитие детей изучалось лишь в небольших сериях случаев, на основании которых нельзя сформулировать каких-либо определенных заключений. В 7 случаях сообщалось о нормальном развитии детей, прослеженных до 5-летнего возраста [1052]. В других наблюдениях детей до возраста 2,0–3,0 [262, 917] или 6,0 лет [90] также не отмечено отставания в развитии.

Рисперидон. На основании имеющихся сведений применение рисперидона не сопряжено с выраженной тератогенностью. В 2007 году производитель препарата (Johnson & Johnson) опубликовал анализ всех сообщений о его применении во время беременности, поступивших в компанию [213]. По состоянию на 31 декабря 2004 г. в базе данных производителя содержалось 713 сообщений о применении рисперидона во время беременности, в том числе 516 проспективных. Большинство сообщений, касающихся негативного влияния препарата на течение и исход беременности, были ретроспективными. В 68 проспективных сообщениях с известным исходом мальформации встречались в 3,8% случаев, спонтанные аборт – в 16,9%, т.е. их частота не отличалась от таковой для населения в целом. В 12 ретроспективных сообщениях содержалась информация о развитии больших врожденных аномалий на фоне терапии рисперидоном. Наиболее часто встречались поражения сердца, головного мозга и ротолицевые расщелины. Перинатальный синдром описан как минимум у 37 новорожденных, матери которых получали рисперидон. При применении препарата в III триместре беременности сообщалось о развитии экстрапирамидных нарушений у новорожденных. Кроме того, в ряде сообщений были описаны симптомы, которые можно было расценить как проявления синдрома отмены. Опубликован лишь 1 случай развития

гестационного диабета у женщины, принимавшей рisperидон [806]. Есть 2 сообщения о нормальном развитии детей, прослеженных до 1,0 года [1052].

В суточных дозах выше 6 мг рisperидон может вызывать гиперпролактинемия и экстрапирамидные нарушения у матери [1037].

Кветиапин. Опубликовано 227 случаев применения кветиапина у беременных, в 8 из которых описаны мальформации у плода [339]. В ряде наблюдений сообщалось о благоприятных исходах беременности, несмотря на то, что препарат часто применяли в комбинации с другими ЛС, включая психотропные [83, 163, 356, 534, 756, 806, 930, 931, 933]. При его применении в III триместре описан 1 случай перинатальных осложнений [694].

Имеющаяся на сегодняшний день информация недостаточна для оценки безопасности применения кветиапина на ранних сроках беременности, хотя на ее основании нельзя предположить наличие у него тератогенного потенциала. Для подтверждения безопасности препарата во время беременности необходимо проведение дальнейших крупных проспективных исследований.

Другие атипичные антипсихотики. Зипразидон по классификации FDA относится к категории безопасности С. В исследованиях на животных он вызывал тератогенные эффекты (преимущественно дефекты межжелудочковой перегородки и аномалии почек) в дозах, аналогичных терапевтическим у людей [339]. В литературе удалось найти лишь 1 сообщение о развитии расщелины неба у ребенка больной шизофренией, принимавшей зипразидон на протяжении всей беременности [763]. Риск невынашивания беременности при применении зипразидона, по данным А.Einarson и R.Boskovic, проследивших исходы у 57 женщин, составил 8,8%, что не превышает популяционный уровень [280].

Амисульприд не зарегистрирован в США, поэтому ему не присвоена категория безопасности FDA. По австралийской классификации безопасности во время беременности (ADEC), которая отличается от американской, он относится к категории В3 (препараты, которые принимали ограниченное число беременных и женщин детородного возраста без увеличения частоты мальформаций). В экспериментах на грызунах не обнаружено неблагоприятного влияния амисульприда на эмбрион и плод при применении в дозах, в 4 раза превышающих максимальную терапевтическую дозу для человека [339]. Опубликованных сообщений о применении препарата у беременных нет. Таким образом, его тератогенный потенциал неизвестен.

Также неизвестным остается тератогенный потенциал сертиндола и арипипразола. Данные об исходах беременности у человека при применении сертиндола отсутствуют [339]. В исследованиях препарата на животных тератогенных эффектов не выявлено. По классификации FDA он относится к категории С.

Арипипразол также отнесен в классификации FDA к категории С. В опытах на животных продемонстрирована тератогенность арипипразола и низкая масса тела плода при применении во время беременности в дозах, в 3–10 раз превышающих рекомендуемые для человека [66]. В Австралийском регистре антипсихотических препаратов во время беременности содержатся 2 сообщения о потере плода в связи с дефектами нервной трубки у женщин, принимавших арипипразол [537].

В 2 опубликованных сообщениях об его использовании у беременных отмечены транзиторные проявления синдрома плохой адаптации новорожденного [642, 644]. В 3-м случае не наблюдалось какого-либо неблагоприятного влияния препарата на течение и исход беременности. Однако в 2 случаях арипипразол был назначен только после 20-й недели беременности.

В связи с отсутствием или недостатком данных следует избегать применения во время беременности зипразидона, амисульприда, сертиндола и арипипразола.

Информация об исходах беременности при применении атипичных антипсихотиков приведена в табл. 44.

Таблица 44

Последствия применения антипсихотиков II поколения во время беременности [339]

<i>Исследование и размер выборки</i>	<i>Препарат, суточная доза и время воздействия во время беременности</i>	<i>Большие мальформации</i>	<i>Исход беременности и последствия для новорожденного</i>
Mendhekar и соавт. [644] (n=1)	Арипипразол, 15 мг (1–8 нед) и 10 мг (с 20 нед до родов)	Нет	Тахикардия у новорожденного, отсутствие сопутствующей терапии
Mervak и соавт. [653] (n=1)	Арипипразол, 20 мг (с 8 нед до родов)	Нет	Здоровые
Mendhekar и соавт. [645]	Арипипразол, 10 мг	Нет	Здоровые, отсутствие

(n=1)	(29–31 нед) и 15 мг (с 32 нед – 2 дней до родов)		сопутствующей терапии
Lieberman, Safferman [569] (n=14)	Клозапин, доза и время воздействия: НД	Нет	Здоровые
Bazire [94] (n=84)	Клозапин, доза и время воздействия: НД	(n=8) Клинические подробности: НД; сопутствующая терапия: НД	Спонтанные аборт (n=7); сопутствующая терапия: НД
Dev, Krupp [254] (n=80)	Клозапин, доза и время воздействия: НД	(n=5) Клинические подробности: НД; в некоторых случаях – сопутствующая терапия	Спонтанные аборт (n=8), перинатальные осложнения (n=5), клинические подробности: НД; в некоторых случаях – сопутствующая терапия
Vavrusova, Konikova [973] (n=1)	Клозапин, 100 мг (на протяжении беременности)	Дефект межпредсердной перегородки, отсутствие сопутствующей терапии	НД
Nguyen, Lalonde [710] – 2 успешные беременность и (n=2)	Клозапин, 350 мг (на протяжении беременности)	Нет	Гестационный диабет в 1-ю беременность отсутствие сопутствующей терапии
Dickson, Hogg [262] (n=1)	Клозапин, 150–250 мг (на протяжении беременности)	Нет	Гестационный диабет, отсутствие сопутствующей терапии
Waldman, Safferman [992] (n=1)	Клозапин, доза и время воздействия: НД	Нет	Гестационный диабет, отсутствие сопутствующей терапии
Mendhekar и соавт. [645] (n=1)	Клозапин, 75 мг (на протяжении беременности)	Нет	Внутриутробная смерть; отсутствие сопутствующей терапии

Rzewuska [831] (n=1)	Клозапин, доза и время воздействия: НД	Нет	Ретинопатия новорожденного; сопутствующая терапия: НД
M.Reis, В.Кдлйп [806] (n=18)	Клозапин, доза: НД (I триместр)	1 случай эктопии ануса; сопутствующая терапия: НД	Отсутствие гестационного диабета, неонатальные осложнения: НД
Karakula и соавт. [488] (n=1)	Клозапин, 200 мг (на протяжении беременности)	Грыжа белой линии живота, левосторонняя тестикулярная атрезия; отсутствие сопутствующей терапии	Гестационный диабет и гипоксемическая энцефалопатия у новорожденного
Stoner и соавт. [917] (n=2)	Клозапин, 350 мг в 1 случае и 625 мг во 2-м (на протяжении беременности)	Нет	Судороги и умеренный гастроэзофагеальный рефлюкс (n=1); сопутствующая терапия; послеродовый субфебрилитет у новорожденного (n=1); отсутствие сопутствующей терапии
Di Michele и соавт. [255] (n=1)	Клозапин, 300 мг (на протяжении беременности)	Нет	Синдром «вялого ребенка»; сопутствующая терапия
Yogev и соавт. [1059] (n=1)	Клозапин, доза: НД (на протяжении беременности)	Нет	Уменьшение variability ритма сердца плода; отсутствие сопутствующей терапии
Barnas и соавт. [90] (n=1)	Клозапин, 100 мг (предположительно до 37 нед), 50 мг (последние 4 нед)	Нет	Нет

Gupta, Grover [379] (n=2)	Клозапин, 100–200 мг (на протяжении беременности)	Нет	Гипертензия во время беременности (n=1); отсутствие сопутствующей терапии
Tényi, Trixler [932] (n=6)	Клозапин, доза и время воздействия: НД	Нет	Здоровые
Mendhekar [645] (n=1)	Клозапин, 100 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Duran и соавт. [272] (n=3)	Клозапин, 200 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Biswas и соавт. [126] (n=18)	Оланзапин, доза: НД (I триместр: n=11, III триместр: n=3, НД: n=4)	Поясничное миеломенингоцеле у абортированного плода; сопутствующая терапия: НД	Спонтанные аборты (n=2)
Goldstein и соавт. [362] (n=34)	Оланзапин, 5–25 мг (большинство случаев в I триместре или семестре)	Дисплазия почки (n=1), синдром Дауна (n=1); отсутствие сопутствующей терапии	Гестационный диабет (n=2), спонтанные аборты (n=3), перинатальные осложнения (n=5), синдром внезапной смерти новорожденного (n=1); в некоторых случаях – сопутствующая терапия
Информация производителя (n=248)	Оланзапин, доза и время воздействия: НД	Мальформации почки (n=5), дополнительный большой палец (n=2), двусторонняя деформация стопы (n=1), спонтанный аборт со	Спонтанные аборты (n=24), перинатальные осложнения (n=49); в некоторых случаях – сопутствующая терапия

		<p>значительно поврежденным плодом (n=1), фиброхондрома (n=1) в предкозелковой зоне, булавовидная стопа (n=1), анэнцефалия (n=1), отсутствие сердца (n=1), расщелина неба (n=1), дефект стенки желудочка (n=1), ребенок альбинос (n=1), атрезия пищевода (n=1), миеломенингоцеле с гидроцефалией (n=1), отсутствие пальцев (n=1); в некоторых случаях –сопутствующая терапия</p>	
<p>M.Reis, В.Кдлльн [806] (n=79)</p>	<p>Оланзапин, доза: НД (I триместр)</p>	<p>Краниостоз и уретральный рефлюкс (n=1), отсутствие пальцев или кисти (n=1), дефект стенки желудочка и неспецифическая мальформация верхнего отдела ЖКТ (n=1); сопутствующая терапия: НД</p>	<p>Гестационный диабет (n=3); сопутствующая терапия: НД; неонатальные осложнения: НД</p>
<p>Newport и соавт. [708] (n=14)</p>	<p>Оланзапин 8,9±8,0 мг (последние 4 мес)</p>	<p>Нет</p>	<p>Респираторные осложнения (n=4), сердечно-сосудистые осложнения (n=3), гипотонус (n=1); в некоторых случаях –</p>

			сопутствующая терапия
Sharma и соавт. [878] (n=3)	Оланзапин 5–10 мг (на протяжении беременности: n=1, за несколько недель до беременности, n=2)	Нет	НД
McKenna и соавт. [628] (n=60)	Оланзапин доза: НД (I триместр)	Множественные аномалии (n=1) (<i>midline</i> дефекты, расщелины губы, энцефалоцеле и стеноз силвиевого водопровода); отсутствие сопутствующей терапии	Здоровые
Agora, Praharaj [68] (n=1)	Оланзапин 10 мг (на протяжении беременности)	Менингоцеле и полное сращение век; отсутствие сопутствующей терапии	Здоровые
Spyropoulou и соавт. [907] (n=1)	Оланзапин 10 мг (I триместр) и 5 мг (III триместр)	Дисплазия конечности; отсутствие сопутствующей терапии	Здоровые
Yeshayahu [1058] (n=1)	Оланзапин 10 мг (на протяжении беременности)	Дефект атриовентрикулярного канала и односторонняя булавовидная стопа, отсутствие сопутствующей терапии	НД
Littrell и соавт. [579] (n=1)	Оланзапин 20 мг (1–4 нед) и 15 мг (последние 8 мес)	Нет	Гестационный диабет; отсутствие сопутствующей терапии
Vemuri, Rasgon [975]	Оланзапин 2,5–5,0 мг	Нет	Гестационный диабет; отсутствие

(n=1)	(на протяжении беременности)		сопутствующей терапии
Aichhorn и соавт. [28] (n=1)	Оланзапин 15 мг (на протяжении беременности)	Нет	Гестационный диабет; отсутствие сопутствующей терапии
Friedman, Rosenthal [328] (n=1)	Оланзапин 5 мг (с 32 нед до родов)	Нет	Несоответствие размеров плода сроку гестации, спастический спинальный паралич (болезнь Эрба), желтуха; отсутствие сопутствующей терапии
Kirchheiner и соавт. [510] (n=1)	Оланзапин, 10 мг (с 18 нед до родов)	Нет	Временные нарушения моторного развития; отсутствие сопутствующей терапии
Nagy и соавт. [694] (n=1)	Оланзапин, доза: НД (с 25 нед до родов)	Нет	Здоровые
Neumann, Frasch[701] (n=2)	Оланзапин, доза: НД (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Mendhekar и соавт. [646] (n=1)	Оланзапин, 10 мг (с 24 нед за 8 дней до родов)	Нет	Здоровые
Malek-Ahmadi [598] (n=1)	Оланзапин, 15 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Lim [571] (n=1)	Оланзапин, 25 мг (с титрацией с 8–20 до 32 нед)	Нет	Здоровые
Dervaux и соавт. [253] (n=1)	Оланзапин, 7,5 мг (первые 2 нед,	Нет	Нет

	с 16 нед до родов)		
Kulkarni и соавт. [537] (n=1)	Оланзапин, 20 мг (1–6 нед)	Нет	Ребенок также подвергся действию высоких доз хлорпромазина во время беременности (см. табл. 7)
Информация производителя (последнее обновление: март 2005 г.), n=151	Кветиапин, доза и время воздействия: НД	(n=8) Клинические подробности: НД; в некоторых случаях – сопутствующая терапия	НД
Newport и соавт. [708] (n=21)	Кветиапин, 336,9±272,3 мг (последние 7 мес)	Нет	Сердечно-сосудистые осложнения (n=2), респираторные осложнения (n=2); в некоторых случаях – сопутствующая терапия
Klier и соавт. [514] (n=1)	Кветиапин, 300 мг (на протяжении беременности)	Нет	Нет
M.Reis, B.Källén [806] (n=4)	Кветиапин, доза: НД (I триместр)	Нет	Отсутствие гестационного диабета, неонатальные осложнения: НД
Twaites и соавт. [961] (n=6)	Кветиапин, доза: НД (I триместр: n=5; III семестр: n=1)	Нет	Спонтанные аборт (n=2); отсутствие сопутствующей терапии
Balke [83] (n=1)	Кветиапин, 25 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые

Tényi и соавт. [932]	Кветиапин, 300 мг (1–20 нед), 200 мг (20–22 нед), 150 мг (с 22 нед до родов)	Нет	Здоровые
Pace, D'Agostino [756] (n=1)	Кветиапин, 200 мг (III триместр)	Нет	Здоровые
Taylor и соавт. [930] (n=1)	Кветиапин, 300 мг (1–21 нед), 200 мг (21–35 нед)	Нет	Здоровые
Lee и соавт. [553] (n=1)	Кветиапин, 200 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Gentile [344] (n=1)	Кветиапин, 400 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Kruninger и соавт. [534] (n=1)	Кветиапин, 200 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Sabuk и соавт. [163] (n=1)	Кветиапин, 1200 мг (с 21 нед до родов)	Нет	Здоровые
McKenna и соавт. [628] (n=36)	Кветиапин, доза: НД (I триместр)	Нет	НД
Newport и соавт. [708] (n=6)	Рisperидон, 3,0±1,8 мг (последние 5 мес)	Нет	Здоровые
McKenna и соавт. [6280] (n=49)	Рisperидон, доза: НД (I триместр)	Нет	Отсутствие различий в исходах беременности и последствиях для новорожденного

			между группами подвергшихся воздействию препарата и контрольной
MacKay и соавт. [592] (n=7)	Рisperидон, доза и время воздействия: НД	Нет	НД
Ratnayake, Libretto [798] (n=2)	Рisperидон, 4–6 мг (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Kato и соавт. [492] (n=1)	Рisperидон, низкие (неуточненные) дозы (1–35 нед) и 6 мг (последний месяц)	Нет	Здоровые
Physician's Desk Reference (n=1)	Рisperидон, доза и время воздействия: НД	Агенезия мозолистого тела, сопутствующая терапия	НД
Grover, Avasthi [373] (n=1)	Рisperидон, 4 мг (на протяжении беременности)	Нет	Маловодие; отсутствие сопутствующей терапии
McCauley–Elsom, Kulkarni [618] (n=1)	Рisperидон, 4 мг (на протяжении беременности)	Нет	Несоответствие размеров плода сроку гестации, гипербилирубинемия, нарушение терморегуляции и питания; сопутствующее употребление никотина и марихуаны
Dabbert, Heinze [229] (n=1)	Рisperидон, 25 мг каждые 2 нед в пролонгированной инъекционной форме	Нет	Несоответствие размеров плода сроку гестации; отсутствие сопутствующей терапии

	(4–20 нед)		
M.Reis, B.Källén [806] (n=51)	Рisperидон, доза: НД (I триместр)	Атрезия ануса и мальформация легких (n=1); сопутствующая терапия: НД	Гестационный диабет (n=1); сопутствующая терапия: НД; неонатальные осложнения: НД
Kim и соавт. [506] (n=1)	Рisperидон, 25 мг каждые 2 нед, инъекционная форма продолженного действия (на протяжении беременности)	Нет	Здоровые
Corroia и соавт. [213] (n=201)	Рisperидон, доза: НД (различные стадии беременности)	Расщелина губы/неба (n=2); атрезия пищевода, гипоплазия ушной раковины и небольшая дисморфия лица (n=1); синдром Ивмарка (n=1); болезнь моя–моя (базальная церебральная телеангиоэктазия) (n=1); киста желудочка мозга (n=1); гипоплазия левой половины сердца (n=1); дилатационная кардиомиопатия (n=1); правосторонняя аурикулярная ахондроплазия (n=1); умеренная эквиноварусная деформация (n=1); гастрошизис (n=1);	Спонтанные аборт (n=42), мертворождения (n=4), перинатальные осложнения (n=40) (включая синдром отмены, респираторные нарушения, судороги, замедление внутриутробного роста, родовые травмы и желтуху); в некоторых случаях – сопутствующая терапия

		синдром Пьера Робена (расщелина неба, недоразвитие нижней челюсти, западение языка – п=1); в некоторых случаях – сопутствующая терапия	
--	--	--	--

Имеющиеся в настоящее время данные недостаточны для оценки безопасности антипсихотиков II поколения во время беременности [280, 339, 618]. Для решения этого вопроса необходимо проведение крупных исследований, включая проспективные регистры применения антипсихотиков у беременных.

4.3. НОРМОТИМИКИ

Безопасность нормотимиков во время беременности согласно классификации FDA представлена в табл. 45.

Таблица 45

Безопасность нормотимиков во время беременности [67]

ЛС	Категория безопасности FDA*
Карбамазепин	D
Ламотриджин	C
Литий	D
Вальпроат	D
Габапентин	C
Леветирацетам	C
Топирамат	D

4.3.1. Препараты лития

Тератогенность. По классификации FDA литий относится к категории D. Это означает, что при его применении во время беременности продемонстрирован существенный риск для плода, однако в определенных ситуациях потенциальная польза от его использования может перевешивать этот риск.

Беспокойство по поводу ассоциации между применением препаратов лития во время беременности и врожденными аномалиями у ребенка возникли вскоре после их внедрения в широкую медицинскую

практику, что привело к созданию Регистра младенцев лития (Register of Lithium Babies) – базы данных, содержащей добровольные сообщения врачей о влиянии пренатального воздействия лития на плод/новорожденного. Результаты 1-го анализа Регистра позволили предположить, что у детей, матери которых во время беременности принимали литий, риск возникновения врожденных сердечно-сосудистых дефектов, особенно аномалии Эбштейна, повышался в 400 раз по сравнению с общей популяцией [856]. Однако в последующих исследованиях показано, что частота этой врожденной аномалии при приеме лития составляет 0,05–0,1% и превышает частоту ее развития в общей популяции не более чем в 20–40 раз [276, 455]. В последних обзорах и метаанализах подвергается сомнению наличие причинно-следственной связи между применением лития и возникновением аномалии Эбштейна, авторы связывают выявленную ранее ассоциацию с недостатками ретроспективных исследований [630, 755, 1051]. Однако существуют доказательства, что литий может вызывать врожденные дефекты сердечных перегородок [755].

Абсолютный риск развития врожденных аномалий сердца при применении лития во время беременности достаточно низок, причем они развиваются только в том случае, когда воздействие лития на плод совпадает по срокам с периодом формирования сердца в процессе органогенеза (преимущественно 3–6-я недели гестации).

У плодов, подвергшихся воздействию лития, обнаружено повышение в эритроцитах уровня холина, являющегося метаболическим предшественником ацетилхолина [599]. Клиническое значение этого факта непонятно, но возможно, что накопление холина способствует развитию тератогенного эффекта лития, поскольку холин влияет на клеточный транспорт препарата.

Перинатальная токсичность. На поздних сроках беременности и в период родов вследствие изменений фармакокинетики лития (см. «Фармакокинетика психотропных препаратов в период беременности и рекомендации по терапевтическому мониторингу») повышен риск токсических эффектов у матери и плода/новорожденного. При воздействии лития на плод во II и III триместрах возможно развитие зоба [47, 451].

Токсические эффекты лития у новорожденного обычно проявляются летаргией и синдромом «вялого ребенка» (floppy baby syndrome), для которого характерны респираторные нарушения, цианоз и снижение мышечного тонуса. Эти симптомы являются дозозависимыми и развиваются на фоне высокого уровня лития в крови в поздние сроки беременности. Обычно они носят легкий и транзиторный характер [47, 451, 777].

Описаны случаи развития у ребенка кардиомегалии, гипотонии, брадикардии, трепетания предсердий, инверсии зубца T на ЭКГ, сахарного диабета, гипотиреоза, гепатомегалии, желудочно-кишечных

кровотечений, судорог и шока [490, 525, 672, 675, 686, 796, 911, 958, 1022]. Большинство нежелательных эффектов саморазрешались в течение 12 нед, что совпадает с $T_{1/2}$ препарата у новорожденных, составляющего 68–96 ч [796]. Однако в 2 описанных случаях нефрогенный диабет персистировал в течение 2 мес и более [590, 796].

Влияние на нейropsychическое развитие детей. Данные о влиянии лития на последующее развитие детей крайне ограничены. В 2 наибольших исследованиях нейрорепродуктивной токсичности не выявлено [455, 858]. В недавно опубликованном систематическом обзоре, включавшем информацию из электронных баз данных, книг и других источников, определенного заключения о влиянии лития на отдаленные исходы развития детей, сформулировать не удалось в связи с недостатком сведений [330].

Нежелательные эффекты у матери. У матери возможно развитие гипотиреоза (в редких случаях – гипертиреоза). Литий может усугублять полидипсию и полиурию, которые часто встречаются у беременных, вызывать поражения почек и нефрогенный (несахарный) диабет [106, 375, 788]. Возможно развитие многоводия [57, 525, 686].

4.3.2. Антиконвульсанты

Тератогенность. Большинство антиконвульсантов обладает тератогенным потенциалом (табл. 46). Предполагают, что риск развития больших врожденных аномалий при применении во время беременности монотерапии препаратами этой группы удваивается, а при применении комбинированной терапии – утраивается по сравнению с популяционным уровнем [241, 420]. Максимальный риск при монотерапии ассоциируется с применением высоких доз вальпроевой кислоты [241].

При политерапии, по данным систематического обзора, проанализировавшего 59 исследований (регистры беременности и когортные исследования) с участием 65 533 беременных с эпилепсией, риск мальформаций повышается в том случае, если комбинации включают вальпроат, фенобарбитал или фенитоин [636]. Наиболее опасной с точки зрения тератогенности представляется комбинация вальпроата с карбамазепином, особенно в случае, если в семейном анамнезе имеются случаи дефектов нервной трубки [245]. По данным Североамериканского регистра частота мальформаций при ее применении составляет 15,4% [431]. В последние годы беспокойство вызывает сочетанное применение вальпроата и ламотриджина. По данным Регистра беременностей (Великобритания) наибольшие врожденные аномалии наблюдались у 9,6% детей, матери которых принимали комбинацию вальпроата и ламотриджина ($n=141$), и полностью отсутствовали у детей, подвергшихся воздействию комбинации карбамазепина и ламотриджина ($n=118$) [687]. Сходный риск при использовании комби-

нации вальпроата с ламотриджином (9,1%) был продемонстрирован и в исследовании, основанном на данных Североамериканского регистра [433]. В то же время риск врожденных аномалий при использовании ламотриджина в комбинации с другими антиконвульсантами составил 2,9% (при монотерапии ламотриджином – 1,9%). Предполагают, что вальпроат снижает ассоциированную с беременностью индукцию метаболизма ламотриджина и таким образом способствует повышению его концентраций в крови [946]. При применении комбинацией карбамазепина с другими антиконвульсантами, помимо вальпроата, риск врожденных аномалий не превышал популяционного уровня (2,5%).

Следует отметить, что данные о безопасности антиконвульсантов во время беременности получены преимущественно в исследованиях с участием женщин, страдающих эпилепсией, поэтому при их оценке надо учитывать, что сама эпилепсия способствует повышению риска врожденных аномалий примерно в 4 раза [636].

Другие акушерские осложнения. Применение вальпроата и карбамазепина во время беременности ассоциировалось с замедлением внутриутробного роста, пониженной массой тела при рождении и уменьшением объема головы у новорожденного [38, 142, 728, 861].

Перинатальные синдромы. Возможно развитие синдрома отмены у новорожденных, клинически проявляющегося раздражительностью, беспокойством, нарушением питания и изменением мышечного тонуса [158, 501].

Влияние на нейropsychическое развитие детей. Риск когнитивных и поведенческих проблем, возможно, повышен у детей, матери которых принимали во время беременности карбамазепин и особенно вальпроат и его комбинации с другими антиконвульсантами [21, 22, 142, 329, 636, 640, 693].

Нежелательные эффекты у матери. Наиболее частыми побочными реакциями всех антиконвульсантов являются нарушения со стороны ЦНС: седативный эффект, расстройства сна и координации движений, головокружение, когнитивные расстройства и др. Центральные побочные эффекты обычно возникают на начальном этапе лечения, коррелируют с концентрацией препарата в крови и исчезают при уменьшении дозы или отмене препаратов [290].

Частым побочным эффектом антиконвульсантов является изменение аппетита и массы тела. Увеличение массы тела наиболее часто наблюдается при применении вальпроевой кислоты, реже – при лечении карбамазепином, габапентином и ламотриджином [290]. Напротив, топирамат ассоциируется со снижением массы тела, что, по-видимому, является следствием снижения аппетита [1043]. Анорексия относится к достаточно частым побочным эффектам карбамазепина.

Применение ламотриджина, особенно в период начала лечения, ассоциируется с повышенным риском нежелательных кожных реакций

(у 7–10% пациентов), в том числе синдрома Стивенса–Джонсона (у 3 из 1000 пациентов) и токсического эпидермального некролиза [830, 890]. Снижение начальной дозы препарата и удлинение периода титрации доз до 6–8 нед приводит к значительному уменьшению частоты серьезных кожных реакций [853].

Лечение карбамазепином сопряжено с риском нарушений сердечной проводимости. Возможны атриовентрикулярные блокады и угнетение синусного узла. Кардиотоксический эффект препарата проявляется преимущественно у больных с исходными заболеваниями сердца [500]. У женщин, начавших прием карбамазепина после зачатия, по сравнению с женщинами, принимавшими его до беременности, повышен риск развития серьезных побочных реакций (агранулоцитоз, печеночная недостаточность, синдром Стивенса–Джонсона), так как риск развития этих эффектов наиболее высок в первые 8 нед лечения [830].

Антиконвульсанты способны вступать во взаимодействия, в т.ч. клинически значимые, со многими ЛС других фармакологических групп, включая оральные контрацептивы, что повышает риск нежелательной беременности у женщин с ПЗ. Риск снижения эффективности оральных комбинированных или прогестеронсодержащих контрацептивов повышается под влиянием карбамазепина, окскарбазепина, ламотриджина и топирамата [831, 832, 876, 926].

Таблица 46

Сообщения о тератогенных эффектах при монотерапии антиконвульсантами [420]

Литературный источник	Дизайн исследования	Число пациентов	Частота больших врожденных аномалий, % (95% ДИ)	Риск (95% ДИ)
<i>Карбамазетин</i>				
[843]	Ретроспективное когортное	376	3,7	ОР: 2,6 (1,4–5,0)
[482]	Проспективное	158	5,7	ОШ: 1,9
[431]	Проспективное	58	5,2	ОШ: 3,0 (0,6–16)
[609]	Метаанализ	795	5,5	ОШ: 2,36 (1,62–3,43)
[1018]	Ретроспективное	703	4,0	НД
[69]	Ретроспективное	805	4,0	ОШ: 1,27 (0,7–

				2,23) p=1,0000
[967]	Перспективное и ретроспективное	155	3,8	
[687]	Перспективное	900	2,2	ОШ: 1,0
[418]	Перспективное	873	2,5 (1,6–3,7)	ОШ: 1,6 (0,9–2,8)
[968]	Перспективное	234	3,0	ОШ: 0,82 (0,21–3,26)
[636]	Систематический обзор и метаанализ	4411	4,6	НД
<i>Габапентин</i>				
[678]	Перспективное и ретроспективное	17	5,9	НД
[687]	Перспективное	31	3,2 (0,6–16,2)	ОШ: 1,33 (0,17–10,20)
[967]	Перспективное	11	0	НД
[431]	Перспективное	127	0,8 (0,039–3,8)	НД
<i>Ламотриджин</i>				
[687]	Перспективное	647	3,2 (2,1–4,9)	ОШ: 1,44 (0,77–2,67) ОР: 0,92 (0,41–2,05)
[967]	Перспективное и ретроспективное	61	0	p=0,3960
[968]	Перспективное	146	1,4	ОШ: 0,37 (0,06–2,26)
[636]	Систематический обзор и метаанализ	1337	2,9 (2,00–3,82)	НД
[430]	Перспективное	684	2,80 (1,7–4,3)	ОР: 1,4 (0,9–2,3)
[445]	Перспективное	1151	2,4 (1,7–3,5)	НД
<i>Леветирацетам</i>				
[687]	Перспективное	22	0	НД
[443]	Перспективное	39	0	НД
[431]	Перспективное	197	2,0 (0,65–4,8)	

<i>Топирамат</i>				
[687]	Проспективное	28	2,0	ОШ 7,1 (2,0–22,6)
[967]	Проспективное	15	0	НД
[749]	Проспективное	29	3,5	НД
[444]	Проспективное (Регистр эпилепсии и беременности Великобритании)	70	4,8 (1,7– 13,3)	НД
[431]	Проспективное	197	4, (1,9–7,6)	НД
<i>Вальпроат</i>				
[482]	Проспективное	81	11,1	ОШ: 4
[843]	Ретроспективное	158	5,7	ОР: 4,1 (1,9–8,8)
[1018]	Ретроспективное	268	9,7	НД
[69]	Ретроспективное	263	10,7	ОШ: 4,18 (2,31– 7,57)
[687]	Проспективное	715	6,2 (4,6–8,2)	ОШ: 2,78 (1,62– 4,76) ОР: 2,52 (1,17– 5,44)
[966]	Проспективное и ретроспективное	113	16,8	p=0,0262
[967]	Проспективное	166	13,3	ОШ: 4,07 (1,18– 14,0)
[636]	Систематический обзор и метаанализ	2097	10,7 (8,16– 13,29)	НД

Вальпроевая кислота относится к наиболее хорошо изученным антиконвульсантам при беременности. Данные национальных регистров и проспективных исследований однозначно свидетельствуют о значительном повышении риска развития у ребенка анатомических дефектов и нейроразвивающей токсичности в случае внутриутробного воздействия вальпроата. Однако частота развития врожденных аномалий при монотерапии вальпроевой кислотой, согласно регистрам разных стран, различается и составляет 6,2% из 715 случаев в Регистре Великобритании, 10,7% из 149 случаев в Североамериканском

регистре и 17,1% из 110 случаев в Австралийском регистре [397]. Это может объясняться разницей в размерах выборки, периоде наблюдения и методах оценки. Большинство исследователей придерживается мнения, что врожденные аномалии при применении вальпроата во время беременности развиваются в 6–11% случаев [949]. Согласно результатам метаанализа, в который были включены данные регистров и других исследований (59 исследований, 65 533 беременных с эпилепсией и 1 817 024 здоровые женщины), риск развития больших врожденных аномалий различных органов и систем при монотерапии вальпроатом составил 10,73% (95% ДИ: 8,16–13,29) [636].

Результаты исследований подчеркивают, что риск развития больших врожденных аномалий при применении вальпроата беременными в 2–4 раза выше, чем при применении карбамазепина и ламотриджина [69, 687, 969, 1018]. Это подтверждается и данными приведенного метаанализа [636].

К наиболее характерным врожденным дефектам, вызываемым препаратом, относится расщелина позвоночника. Частота дефектов нервной трубки при использовании вальпроата в I триместре беременности может достигать 5–9% [264, 307, 456, 501, 700], хотя в некоторых исследованиях она составляла 1–2%, что превышает популяционный уровень в 10–20 раз [516, 576, 577]. Другими проявлениями вальпроатного синдрома являются сердечно-сосудистые, черепно-мозговые, урогенитальные, дигитальные и респираторные аномалии, а также отставание детей в развитии. По данным Регистра антиэпилептических препаратов больницы Массачусетса (Antiepileptic Drug Registry at Massachusetts General Hospital), риск сердечно-сосудистых аномалий и дефектов нервной трубки при применении вальпроата во время беременности составляет 8% [435, 998], что значительно выше, чем при применении солей лития.

Действие вальпроата на нервную трубку проявляется в случае его применения в первые 17–30 дней после зачатия, риск увеличивается при использовании высоких доз и, соответственно, повышении концентрации препарата в сыворотке крови [700]. В большинстве исследований был продемонстрирован дозозависимый характер тератогенного эффекта вальпроатной кислоты [482, 613, 843]. Врожденные аномалии редко развивались при ее применении в суточной дозе ниже 1000 мг и концентрациях в крови ниже 70 мкг/мл. При применении в дозе ≤ 1000 мг/сут особенно выражено снижается частота поражений нервной трубки [843]. Дальнейшее уменьшение дозы, по данным анализа 5 европейских исследований, не приводит к снижению риска врожденных аномалий [843]. Последние наблюдались с одинаковой частотой в группах женщин, получавших вальпроат в дозах 600–1000 мг/сут и менее 600 мг/сут. В то же время, по данным Австралийского регистра беременности, «критическая» суточная доза вальпроата, сопряженная с повышением частоты врожденных аномалий, со-

ставляет не 1000, а 1400 мг [968]. В Регистре беременности Великобритании зависимость тератогенного эффекта вальпроата от применяемой дозы вообще не обнаружена [687].

Однако результаты большинства исследований подтверждают наличие взаимосвязи между дозой вальпроата и риском тератогенности. Критической дозой считается 1000 мг/сут. С целью профилактики врожденных аномалий при применении вальпроевой кислоты во время беременности рекомендуется назначать фолиевую кислоту в суточной дозе 5 мг. В последнее время эффективность профилактического назначения фолиевой кислоты стала подвергаться сомнению [188, 969]. В недавно опубликованном метаанализе 5 рандомизированных и квазирандомизированных исследований с участием 6105 женщин показано, что фолиевая кислота в виде монотерапии или в комбинации с другими витаминами и минералами предотвращает дефекты нервной трубки, но не оказывает протективного действия в отношении других врожденных аномалий [252].

Помимо врожденных дефектов, вальпроат может вызывать замедление внутриутробного роста и уменьшение объема головы у новорожденного [38, 142]. У детей, матери которых получали вальпроат незадолго до родов, описано замедление частоты сердечных сокращений [456], транзиторные симптомы гепатотоксичности [307], гипогликемии [940], снижение уровня фибриногена и кровотечения [597]. Возможно развитие синдрома отмены у новорожденных, клинически проявляющегося раздражительностью, беспокойством, нарушением питания и изменением мышечного тонуса [501].

Внутриутробное воздействие вальпроата ассоциируется с повышенным риском когнитивных и поведенческих проблем у детей, которые значительно чаще наблюдаются при применении данного препарата во время беременности по сравнению с другими антиконвульсантами [21, 22, 142, 634, 638, 639, 640, 693]. Особенно высокий риск нейроповеденческих нарушений наблюдается при применении вальпроата в комбинации с другими психотропными средствами. В одном из исследований отставание в развитии встречалось у 71% детей, матери которых во время беременности получали монотерапию вальпроевой кислотой, и у 90% детей матерей, получавших ее комбинацию с другими антиконвульсантами [65]. Эти данные подтверждаются и результатами недавно выполненного систематического обзора [330].

В проспективном исследовании NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs), направленном на изучение отдаленных когнитивных и поведенческих эффектов у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию противосудорожных препаратов (28 центров Великобритании и США, 322 пары мать-ребенок), серьезные нежелательные исходы (врожденные аномалии, отставание в развитии или смерть) при применении вальпроата наблюдались в 25% случаев [635], а в 3-летнем возрасте у детей, подвергшихся внутриутробному

воздействию вальпроата, отмечены более низкие показатели тестов IQ, чем у детей, подвергшихся воздействию других антиконвульсантов [638]. IQ у детей, матери которых получали вальпроат, был в среднем на 9 баллов ниже, чем у детей, матери которых получали ламотриджин, на 7 баллов – фенитоин, и на 6 баллов – карбамазепин. Ассоциация между применением вальпроата и IQ носила дозозависимый характер, однако в связи с выраженной индивидуальной вариабельностью определить наиболее безопасную дозу вальпроата не удалось.

В 2011 г. FDA опубликовано заявление по безопасности вальпроата, целью которого является привлечение внимания специалистов здравоохранения к повышенному риску нарушений когнитивных функций у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию вальпроата.

Возможные побочные эффекты у матери: тошнота, прибавка массы тела, тремор, атаксия, боль в животе, алопеция, гепатит, тромбоцитопения, инсулинорезистентность и в редких случаях – панкреатит [889].

Карбамазепин. Согласно результатам метаанализа Meador и соавт. (2009 г.), в который были включены данные 4411 женщин, получавших во время беременности карбамазепин, частота больших врожденных аномалий у детей, подвергшихся воздействию этого препарата, составила 4,6% (95% ДИ: 3,48–5,76) и оказалась достоверно ниже, чем при применении других антиконвульсантов [639]. По данным Регистра беременности Великобритании, общая частота врожденных аномалий при монотерапии данным препаратом во время беременности составила 2,2% [967]. Частота развития дефектов нервной трубки при лечении беременных карбамазепином составляет от 0,5 до 1% [259, 470, 578]. Дефекты нервной трубки не возникают, если карбамазепин назначается спустя 4 нед после зачатия, т.е. после закрытия нервной трубки [519, 939]. Однако его применение в этот период ассоциируется с другими мальформациями. В ряде исследований был выявлен повышенный риск ротолицевых расщелин при внутриутробном воздействии карбамазепина [417, 470, 819], причем в 1 из них этот риск в 24 раза превышал таковой у популяции в целом [417]. В проспективном исследовании у беременных, получавших карбамазепин в I триместре (n=35), черепно-лицевые дефекты наблюдались у 11% родившихся живыми детей, гипоплазия пальцев/ногтей – у 26%, отставание в развитии – у 20% [470]. В исследовании Thomas и соавт., проведенного в индийской популяции, выявлена повышенная частота (6,3%) дефектов сердца у новорожденных [942]. По данным Регистра беременности Великобритании, частота дефектов сердца (0,7%) у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию карбамазепина, не отличалась от таковой у населения в целом [687].

Применение карбамазепина во время беременности ассоциировалось с пониженной массой тела при рождении и уменьшением окружности головы [419].

Карбамазепин может вызывать дефицит витамина К у плода, приводя к развитию кровотечений у новорожденного и нарушению морфологии лица [1000]. Кроме того, описаны случаи транзиторной гипербилирубинемии у новорожденных [653].

В процитированном исследовании NEAD серьезные нежелательные исходы наблюдались у 14% детей, матери которых получали во время беременности карбамазепин [639]. Это исследование также выявило негативное дозозависимое влияние карбамазепина на вербальные функции детей 2–3 лет, подвергшихся его воздействию в пренатальном периоде [639]. Данные других исследований в отношении нейрорповеденческой токсичности карбамазепина противоречивы, однако считается, что он не вызывает серьезных нарушений когнитивных функций [39, 344]. В целом риск неблагоприятных исходов беременности, включая отставание в развитии детей, при применении карбамазепина беременными значительно ниже, чем при применении вальпроата [615].

Ламотриджин по классификации FDA относится к категории С, т.е. риск, связанный с его применением, оценивается ниже, чем при применении вальпроата и карбамазепина. Тератогенные эффекты ламотриджина были обнаружены в доклинических исследованиях на животных. Данные о тератогенном потенциале ламотриджина у людей достаточно противоречивы [786]. Согласно результатам анализа регистров беременности и других исследований, большие врожденные аномалии наблюдаются у 2,6–3,2% детей, внутриутробно подвергшихся действию этого препарата, что не отличается от частоты врожденных аномалий у населения в целом [226, 395, 547, 999]. Однако в одном из регистров беременности был показан повышенный риск развития лицевых расщелин под влиянием ламотриджина (0,89% из 564 случаев) [434]. Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований [445].

Анализ Регистра беременности Великобритании позволил выявить дозозависимый характер тератогенного эффекта ламотриджина. Повышение риска развития врожденных дефектов наблюдалось при его применении в высоких суточных дозах (выше 200 мг/сут) [687]. Однако в Австралийском регистре беременности такая зависимость не наблюдалась [968, 969]. Она также не обнаружена и в регистре производителя Ламиктала при его применении в дозах до 400 мг/сут [226]. Данные о применении ламотриджина у беременных в более высоких дозах были слишком ограничены и не позволили провести анализ. В недавно опубликованном большом когортном исследовании, основанном на данных регистров разных стран, достоверного повышенно-

го риска врожденных аномалий под влиянием внутриутробного воздействия ламотриджина не выявлено [679]. При применении препарата в I триместре (1019 случаев) большие врожденные аномалии наблюдались у 38 детей (3,7%). По данным Североамериканского регистра, риск мальформаций при использовании монотерапии ламотриджином (n=1441) составил 1,9% [435]. Таким образом, повышение риска развития ротолицевых расщелин под влиянием ламотриджина остается недоказанным [420].

Ограниченность и противоречивость данных не позволяет сделать окончательного заключения о тератогенном потенциале ламотриджина, однако он представляется более безопасным, чем вальпроат и карбамазепин. В исследовании NEAD серьезные нежелательные исходы зарегистрированы у 2% детей, матери которых получали во время беременности ламотриджин, что существенно ниже, чем при применении вальпроата (25%) или карбамазепина (14%) [639].

На сегодняшний день не описано акушерских или неонатальных осложнений, связанных с применением во время беременности монотерапии ламотриджином. Сведения о нейроповеденческой токсичности ламотриджина ограничены. В исследовании у детей (n=23) до 1,0 года, внутриутробно подвергшихся воздействию препарата, не было выявлено отклонений в развитии [591]. Аналогичные данные получены в другом исследовании с участием 62 детей, наблюдение которых проводилось в течение первого года жизни [840].

Основной побочный эффект у матери – кожные сыпи. Легкие кожные реакции развиваются у 7–10% пациентов, синдром Стивенса – Джонсона – у 3 из 1000. Развитие токсических эффектов, включая кожные сыпи, потенциально возможно у новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию ламотриджина. Повышенный риск их развития связан с тем, что ламотриджин метаболизируется преимущественно путем глюкуронирования – видом метаболизма, который находится у новорожденных в крайне незрелом состоянии [740].

Другие антиконвульсанты. Безопасность применения окскарбазепина у беременных изучена плохо. В нескольких исследованиях повышенного риска врожденных аномалий при монотерапии препаратом не выявлено [69, 435, 679].

Использование топирамата во время гестации сопряжено с повышенным риском возникновения расщелин губы и нёба. По данным Североамериканского регистра противосудорожных препаратов. ОР возникновения ротолицевых расщелин под влиянием топирамата повышается по сравнению с общепопуляционным уровнем в 21,3 раза, по данным регистра Великобритании – в 16 раз [606]. На основании этих данных в апреле 2011 г. FDA перевело его из категории безопасности С в категорию D.

В популяционном исследовании с использованием данных регистров разных стран повышенного риска врожденных аномалий при применении леветирацетама и габапентина не продемонстрировано [679]. Серьезные врожденные аномалии наблюдались у 1 из 59 (1,7%) детей, подвергшихся внутриутробному воздействию габапентина, и ни у одного из 58 детей, матери которых получали леветирацетам.

Частота серьезных врожденных аномалий в исследовании, включавшем 147 беременных, получавших леветирацетам, составила 2%, малых – 4,8% [583]. При этом в 11% случаев было неизвестно, принимала ли женщина препарат в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии. В целом данных об использовании габапентина и леветирацетама у беременных настолько мало, что их практически невозможно анализировать [620].

4.4. АНКСИОЛИТИКИ

Безопасность анксиолитиков во время беременности согласно классификации FDA представлена в табл. 47.

Таблица 47

Безопасность анксиолитиков во время беременности [67]

ЛС	Категория безопасности FDA*
<i>Бензодиазепины</i>	
Алпразолам	D
Хлордиазепоксид	D
Клоназепам	D
Диазепам	D
Эстазолам	X
Флуразепам	X
Лоразепам	D
Оксазепам	D
Квазепам	X
Темазепам	X
Триазолам	X
<i>Небензодиазепиновые анксиолитики и снотворные</i>	
Буспирон	B
Хлоралгидрат	C
Эзопиклон	C
Залеплон	C
Золпидем	B

4.4.1. Бензодиазепины

Тератогенность. Данные о безопасности применения бензодиазепинов в I триместре беременности противоречивы. Результаты ранних исследований, преимущественно диазепам, позволили предположить, что их применение сопряжено с пороками развития, прежде всего ротолицевыми расщелинами [13]. В большинстве последующих исследований, в том числе 2 больших, основанных на данных шведского и венгерского регистров беременности, повышенного риска врожденных аномалий при применении бензодиазепинов в I триместре не выявлено [245, 297, 349, 400, 407, 572, 659, 820, 1005]. В метаанализе Altshuler и соавт. отмечено небольшое (<1% по сравнению с 0,06% у населения в целом), но достоверное повышение риска возникновения расщелин губы и нёба при внутриутробном воздействии бензодиазепинов [39]. В другом метаанализе не удалось выявить повышенного риска врожденных аномалий на основании когортных исследований, однако по данным исследований типа случай–контроль этот риск оказался повышенным (табл. 48, 49) [267]. Разница в полученных результатах может быть обусловлена большей чувствительностью исследований типа случай–контроль к выявлению редких неблагоприятных явлений. По данным исследований случай–контроль, частота расщелин губы или неба при внутриутробном воздействии бензодиазепинов составляет 11:10 000 рождений по сравнению с 6:10 000 у населения в целом, т.е. ОР повышается на 80% [267], однако абсолютный риск остается низким [67, 999].

Таблица 48

Ассоциация между внутриутробным воздействием бензодиазепинов и врожденными аномалиями [23]

Исследования	Мальформации у подвергшихся воздействию бензодиазепинов	Мальформации у не подвергшихся воздействию бензодиазепинов	ОШ (95% ДИ)
<i>Когортные</i>			
[659]	5/86	10/229	1,35 (0,45–4,07)
[221]	3/300	382/19 143	0,75 (0,24–2,35)
[400]	11/257	2129/46 233	0,90 (0,49–1,66)
[538]	2/89	198/5664	0,63 (0,16–2,60)

[544]	1/17	1/29	1,75 (0,10–29,92)
[761]	1/106	3/115	0,36 (0,04–3,47)
[748]	9/335	10/363	0,97 (0,39–2,43)
Суммарный эффект	–	–	0,90 (0,61–1,35)
<i>Случай–контроль</i>			
[368]	36/60	800/1612	1,52 (0,9–2,58)
[138]	39/72	1331/4266	2,61 (1,63–4,16)
[724]	1/24	0/24	3,13 (0,12–80,68)
[543]	8/10	10/68	23,20 (4,29–125,55)
Суммарный эффект	–	–	3,01 (1,32–6,84)

Таблица 49

Ассоциация между внутриутробным воздействием бензодиазепинов и ротовыми расщелинами [23]

<i>Исследования</i>	<i>Ротовые расщелины у подвергшихся воздействию бензодиазепинов</i>	<i>Ротовые расщелины у не подвергшихся воздействию бензодиазепинов</i>	<i>ОШ (95% ДИ)</i>
<i>Когортные</i>			
[881]	1/854	31/32 395	1,22 (0,17–8,89)
[116]	0/1354	62/102 985	1,21 (0,17–8,71)
[747]	0/335	0/363	1,08 (0,07–17,39)

Суммарный эффект	—	—	1,19 (0,34–4,15)
<i>Случай-контроль</i>			
[838]	7/16	42/262	4,07 (1,44–11,54)
[849]	27/40	511/1044	2,17 (1,11–4,24)
[820]	13/67	590/3011	0,99 (0,54–1,82)
[813]	8/61	442/7990	2,58 (1,22–5,45)
[228]	48/91	1153/2311	1,12 (0,74–1,71)
[543]	2/10	4/68	4,00 (0,63–25,43)
Суммарный эффект	—	—	1,79 (1,13–2,82)

В проспективных исследованиях при регулярном приеме бензодиазепинов беременными были описаны и другие врожденные аномалии (табл. 50), в том числе эмбриофетопатия, напоминающая алкогольный синдром и специфический «бензодиазепиновый синдром» (синдром Мебиуса¹, мальформацию Денди–Уокера² в сочетании с лиссэнцефалией³, поликистозной почкой, субмукозной расщелиной твердого неба, микроцефалией, дисморфией, различной степенью отставания в умственном развитии, судорогами и абстинентным синдромом у новорожденного), однако существование этих синдромов большинством экспертов не признается [544, 746]. Следует отметить, что причинно-следственная связь между приемом ЛС и описанными мальформациями установлена далеко не во всех случаях, поэтому вопрос о наличии тератогенного потенциала у препаратов этой группы остается

¹ Характеризуется параличом лицевого нерва, который может быть односторонним или двусторонним, полным или частичным, сопровождаемым двусторонним параличом отводящего нерва. У 1/3 больных обнаруживаются признаки ослабления функции языка, эквиневарусная косолапость (изуродованная ступня).

² Аномалия развития области IV желудочка в сочетании с гипоплазией мозжечка, гидроцефалией, атрезией отверстий Люшка и Мажанди.

³ Сглаживание извилин коры больших полушарий головного мозга, возникающее в результате недостаточной миграции нейробластов из первичной нервной трубки. При лиссэнцефалии может наблюдаться агирия – отсутствие извилин мозга.

нерешенным [452]. Авторы последнего обзора, проанализировавшего 12 исследований, опубликованных за последние 10 лет, не выявили повышенного риска мальформаций при их применении в I триместре беременности, но подчеркнули методологические недостатки исследований [102].

Опубликованные данные позволяют предположить, что даже токсические дозы большинства бензодиазепинов, в том числе принимаемые на ранних сроках беременности с целью суицида, не оказывают тератогенного действия [297, 348–350, 572, 1005]. Исключение составляет нитразепам. Прием токсических доз хлордиазепоксида ассоциировался с дозозависимым замедлением внутриутробного роста [349].

Таблица 50

Нежелательные эффекты, описанные у плода/новорожденного при применении бензодиазепинов во время беременности [452]

<i>ЛС</i>	<i>Нежелательные эффекты</i>
Диазепам	Ротоллицевые расщелины, аномалии нервной системы, глазной гипертелоризм, отсутствие больших пальцев на руках, дислокация головки радиальной кости, поликистозная почка, периартикулярные выросты, сердечно-сосудистые аномалии, полидактилия, гемангиома, синдром отмены у новорожденного, синдром «вялого ребенка», низкая масса тела при рождении, уменьшение объема головы, отставание в психическом развитии, снижение подвижности плода, снижение вариабельности сердечных сокращений у плода, желтуха и желтизна склер у новорожденного
Хлордиазепоксид	Спастическая диплегия, микроцефалия, атрезия двенадцатиперстной кишки, смерть плода, отставание в психическом развитии, синдром отмены у новорожденного
Клоназепам	Врожденные дефекты сердца, врожденный вывих бедра, обструкция соединения мочеточника и почечной лоханки, двусторонняя паховая грыжа, неполное опущение яичка, паралитический илеус тонкого кишечника, цианоз, летаргия, гипотония, апноэ
Лоразепам	Атрезия ануса и симптомы отмены у новорожденного, ассоциирующиеся с внутривенным введением: низкое количество

	баллов по шкале Апгар, угнетение дыхания, гипотермия, нарушение сосания, желтуха и нарушения сна
Алпрозалам	Расщепление губы, паховая грыжа, гипоспадия, крипторхизм, трахеозофагеальная фистула, незакрытие аортального протока, микроцефалия, косоглазие, врожденный вывих бедра, отсутствие слезного протока, синдром Дауна, синдром кошачьего глаза с синдромом Пьера Робина, пилоростеноз, пупочная грыжа, инверсия лодыжки, липоменингоцеле, синдром отмены у новорожденного

Возможно, что повышенный риск ротолицевых расщелин при применении бензодиазепинов также связан не с влиянием самих ЛС, а с заболеванием матери, для лечения которого их применяли. Например, анализ Венгерского регистра, включавшего около 23 тыс. новорожденных с различными аномалиями, позволил предположить, что риск развития ротолицевых расщелин у детей, рожденных матерями с нелеченым ПР, выше, чем у получавших бензодиазепины [20].

В настоящее время принято считать, что применение бензодиазепинов в I триместре беременности может приводить к небольшому повышению абсолютного риска развития ротолицевых расщелин, в связи с чем их применения в I триместре рекомендуется избегать, а в случае необходимости применять в минимальных дозах на протяжении минимального времени. Американские эксперты считают наиболее безопасным применение на ранних сроках беременности пероральных лекарственных форм *лоразепама*, *алпрозалама* и *клоназепамы* [67, 193]. Авторы последнего из опубликованных обзоров в связи с лучшей изученностью в качестве препаратов выбора на ранних сроках беременности рекомендовали *диазепам* и *хлордиазепоксид* [102].

Данные об исходах беременности при применении *нитразепама* в доступной литературе ограничены. Результаты опубликованных исследований не выявили повышенного риска тератогенных эффектов при использовании препарата в терапевтических дозах, однако это может быть связано с небольшим количеством наблюдений [228, 297]. Прием токсических доз нитразепама (средняя доза 204 мг) с суицидальной целью приводил к развитию врожденных дефектов у 30,2% детей, однако в большинстве случаев мальформации были легкими [351]. С учетом данных экспериментальных исследований и фармакокинетических свойств нитразепама (хорошее проникновение через плаценту, длительный $T_{1/2}$, способность к кумуляции), французские эксперты не рекомендуют его применение во время беременности [871].

Есть данные, что риск структурных аномалий может значительно повышаться при комбинировании бензодиазепинов с противосудорожными средствами [299].

Другие акушерские осложнения. При использовании бензодиазепинов во время беременности описаны случаи замедления внутриутробного роста [542, 544], снижения массы тела и уменьшения объема головы у новорожденного [228, 542]. Нормализация массы тела наблюдалась к 10-му месяцу жизни, однако объем головы у детей, подвергшихся воздействию бензодиазепинов, оставался меньше, чем у их сверстников и в возрасте 1,5 года [542].

В 2 исследованиях применение бензодиазепинов во время беременности ассоциировалось с достоверным повышением риска преждевременных родов [166, 1019]. В одном из них скорректированное ОШ преждевременных родов при применении бензодиазепинов беременными составило в целом 6,79 (95% ДИ=4,01–11,5; $p<0,001$), для монотерапии препаратами этой группы – 5,56 (95% ДИ=2,71–11,4), для комбинированной терапии (2 или больше бензодиазепинов или бензодиазепин в сочетании с другими психотропными препаратами) – 8,48 [166]. При монотерапии лоразепамом, который был наиболее часто применяемым препаратом в этом исследовании, вероятность развития преждевременных родов оказалось выше, чем для других бензодиазепинов (ОШ=7,94). ОШ развития преждевременных родов в случае начала терапии до зачатия или в I триместре, II и III триместрах составило соответственно 5,15 (95% ДИ – 1,34–19,8; $p=0,017$), 7,39 (95% ДИ – 2,35–23,2; $p=0,001$) и 10,1 (95% ДИ – 4,84–21,1; $p<0,001$).

Перинатальные синдромы. Наибольшее беспокойство вызывает применение бензодиазепинов в поздние сроки беременности [622]. Их прием незадолго до родов может приводить к развитию токсических эффектов у новорожденных – летаргии, гипертонии, гиперрефлексии, нарушению терморегуляции, апноэ, тремора, седации, нарушению сна и питания, а также врожденной амиотонии, известной под названием синдрома Оппенгейма или синдрома «вялого ребенка» (floppy baby syndrome) [142, 6223, 1019]. Последний характеризуется низкой оценкой по шкале Апгар, мышечной гипотонией, гипотермией и вялым ответом на воздействие низкой температуры [806]. Для развития синдрома «вялого ребенка», возможно, достаточно однократного парентерального введения диазепама во время родов [353, 394, 806, 903, 904]. Развитие этого синдрома связывают с повышением концентрации свободных жирных кислот в первые дни жизни ребенка, что приводит к повышению пропорции не связанного с белками диазепама и его метаболита N-десметилдиазепама и, соответственно, более сильному фармакологическому воздействию на ребенка [452]. Как правило, все дети с синдромом «вялого ребенка» поправляются без каких-либо отдаленных последствий [1019].

У новорожденных могут наблюдаться также симптомы отмены, связанные с развитием внутриутробной зависимости [824]. Риск их возникновения особенно высок при длительном применении бензодиазепинов во время беременности и/или при применении в дозах, эквивалентных 30–40 мг/сут и более диазепам, а также при внутримышечном и внутривенном введении во время беременности и родов [79, 353, 394, 616, 806, 850, 877, 903]. Симптомы отмены описаны у новорожденных при длительном применении во время беременности бензодиазепинов внутрь даже в дозах ниже среднетерапевтических [79, 312, 602]. Они также наблюдались при однократном парентеральном введении диазепам и лоразепам с целью седации в родах [75, 312, 616, 806]. Внутривенное введение лоразепам вызывало тяжелой синдром отмены, требующий искусственной вентиляции легких [452], в связи с чем оно не рекомендуется ни на какой стадии беременности, включая естественные и оперативные роды [452]. Напротив, парентеральное применение хлордиазепоксида во время родов даже в высоких дозах представляется достаточно безопасным. В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 200 беременных внутримышечное введение 100 мг хлордиазепоксида в I стадии родов не ассоциировалось с выраженными негативными эффектами у новорожденных [243].

Клинически симптомы отмены проявляются гипертензией, гиперрефлексией, беспокойством, повышенной возбудимостью, судорогами, нарушением сна, постоянным криком, тремором или подергиванием конечностей, брадикардией, цианозом, жевательными движениями, нарушением сосательного рефлекса, апноэ, вздутием живота, диареей, рвотой и замедлением роста [71]. Применение диазепам в дозах 30 мг/сут ассоциировалось со снижением баллов по шкале Апгар [312].

Симптомы отмены могут возникать вскоре после родов или в течение первых 3 нед жизни ребенка и продолжаться, в зависимости от тяжести абстиненции и фармакокинетики конкретного препарата, до нескольких месяцев. Персистирование симптомов отмены в течение нескольких месяцев описано у детей, матери которых принимали в период гестации хлордиазепоксид, диазепам или алпрозолам [67]. В целом синдром отмены протекает более тяжело, но менее длительно при применении во время беременности препаратов с короткой продолжительностью действия (лоразепам и алпрозолам), чем препаратов с большей продолжительностью действия (клоназепам и диазепам).

Особого внимания с точки зрения синдрома отмены требуют недоношенные дети, так как экскреция бензодиазепинов у них замедлена [452]. Симптомы отмены у недоношенных детей могут развиваться уже после выписки из роддома и ускользать из поля зрения медицинских работников.

В целом синдром отмены при применении бензодиазепинов наблюдается чаще, чем при применении СИОЗС, и протекает более тяжело [194, 452]. С целью снижения риска его развития рекомендуется постепенное снижение доз бензодиазепинов незадолго до родов.

Парентеральное введение диазепам в родах также ассоциировалось с гипербилирубинемией и желтизной склер у новорожденных [353, 850]. Причиной этих осложнений может быть вытеснение билирубина из связи с белками плазмы консервантом натрия бензоатом, используемым в инъекционных лекарственных формах препарата.

Влияние на нейрорпсихическое развитие детей. Сведения о нейрорповеденческой тератогенности бензодиазепинов скудны и противоречивы [998]. Laegreid и соавт. описали нарушение моторного развития в возрасте 6 и 10 мес у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию бензодиазепинов, однако оно восстановилось к возрасту 1,5 года [542]. Отставание в развитии после внутриутробного воздействия бензодиазепинов было отмечено еще в одном исследовании у детей до 18 мес [979]. В других исследованиях, включая достаточно крупное исследование McElhatton (550 детей, подвергшихся воздействию бензодиазепинов и прослеженных до возраста 4,0 года), ассоциации между применением этих препаратов в период беременности и отставанием в развитии не выявлено [116, 621, 1005]. Прием очень высоких доз медазепам, хлордиазепоксида и алпрозалама во время беременности с целью суицида не ассоциировался с повышенным риском нейротоксических эффектов у детей [348–350].

Результаты недавно опубликованного ретроспективного исследования позволяют предположить, что внутриутробное воздействие бензодиазепинов, опиатов и их комбинации может приводить к перманентному нистагму и снижению остроты зрения у детей [379].

Нежелательные эффекты у матери. Самыми распространенными побочными эффектами бензодиазепинов у матери являются седация и сонливость. Большинство препаратов, за исключением оксазепам, лоразепам и темазепам, обладают высоким потенциалом лекарственных взаимодействий, метаболизируются изоферментами цитохрома P-450. При длительном применении возможно развитие зависимости, синдрома отмены, «рикошетной» бессонницы, а также парадоксальных реакций, проявляющихся агрессией, насилием, импульсивностью, раздражительностью и суицидальным поведением (менее 1%) [1070]. Парадоксальные реакции наиболее часто развиваются при применении высоких доз препаратов, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем и психоактивными веществами, а также у пациентов с РЛ [814].

4.4.2. Небензодиазепиновые анксиолитики

Сведения о безопасности применения у беременных *небензодиазепиновых анксиолитиков* из группы так называемых Z-препаратов (залеплон, золпидем, зопиклон) гораздо более ограничены, поэтому не позволяют оценить соотношение польза/риск [62]. Использование этих препаратов на ранних сроках гестации не ассоциировалось с повышенным риском развития врожденных аномалий в целом, но ассоциировалось с повышением риска пилоростеноза и мальформаций тонкого кишечника [257, 258, 1023]. Причинно-следственная связь препаратов с мальформациями ЖКТ не доказана, но требует наблюдения. При их применении во время беременности также наблюдались преждевременные роды и низкая масса тела у детей при рождении, однако эти осложнения могли быть связаны с заболеванием, для лечения которого их назначали, так как на практике их часто используют по незарегистрированным показаниям [1019].

При нарушениях сна у беременных допускается кратковременное применение зопиклона и золпидема [277]. При их длительном применении возможно повышение риска развития депрессии [527]. Данные о применении залеплона более противоречивы. Производитель не рекомендует его использование в период беременности.

Буспирон, по классификации безопасности FDA, относится к группе В. В исследованиях у животных его негативного влияния на плод не отмечено. Данные о его применении во время беременности у людей крайне ограничены, поэтому его применения, по возможности, рекомендуется избегать [998].

4.4.3. Седативные, анксиолитические и антидепрессивные средства растительного происхождения

Для большинства растительных продуктов отсутствуют научные данные об их активных компонентах и метаболитах, фармакокинетике и фармакодинамике, токсикологии, нежелательных реакциях, эффектах при длительном применении, взаимодействии с ЛС (включая другие растительные препараты), пищей и алкоголем, особенностях применения у специфических групп пациентов (детей, пожилых), противопоказаниях и предостережениях к применению во время беременности и лактации [8, 667].

Среди растительных препаратов с антидепрессивным действием в клинических исследованиях изучался только *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный). Данные об его эффективности вне периода беременности противоречивы и требуют дальнейшего изучения, особенно у больных с тяжелой депрессией [667]. При применении

Hypericum perforatum описано не менее 17 случаев развития психоза, в том числе 12 – у пациентов с манией или гипоманией [912], поэтому больным с БАР препараты зверобоя можно применять только на фоне нормотимика [667].

Эффективность и безопасность препаратов зверобоя в качестве антидепрессивных или аксиолитических средств у беременных в адекватных исследованиях не изучались [230]. Данные об их безопасности в период гестации и лактации крайне ограничены. У животных применение *Hypericum perforatum* ассоциировалось со снижением массы тела потомства [270]. В исследовании с участием беременных повышенного риска тератогенности не выявлено [680]. Препараты зверобоя могут индуцировать изофермент 3А4 цитохрома Р-450 в печени и вступать в клинически значимые взаимодействия с большим количеством ЛС (включая оральные контрацептивы), что опасно для женщин, получающих сопутствующую фармакотерапию [603]. Авторы систематического обзора не рекомендовали применение препаратов зверобоя во время беременности и лактации в связи с недостатком данных о безопасности [270].

Единственный из растительных продуктов, эффективность которого была доказана при ГТР вне периода беременности – *Piper methysticum* (кава-кава) [848] запрещен к применению во многих странах, включая Российскую Федерацию, из-за гепатотоксичности [935].

Сведения о безопасности других растительных средств во время беременности у людей практически отсутствуют. Валериана, согласно результатам экспериментальных исследований, вызывает существенное снижение в головном мозге у плода цинка, принимающего участие в регуляции функций нервной системы [594].

Многие растительные средства способны повышать тонус миометрия и вызывать abortивный эффект [589].

Препараты растительного происхождения являются одной из главных причин лекарственных поражений печени [567]. Они могут вызывать токсические и аллергические эффекты, в том числе за счет продуктов (тяжелые металлы, пестициды, микроорганизмы и др.), поступающих из окружающей среды [131, 165, 239, 793]. В международном токсикологическом исследовании в плацентарной крови беременных, получавших более 200 различных растительных средств, обнаружен колхицин, обладающий тератогенными свойствами [775].

Риск развития побочных реакций растительных препаратов значительно повышается при их одновременном применении со стандартными ЛС [461].

Существуют проблемы со стандартизацией растительных препаратов, включая *Hypericum perforatum* [8, 667]. Колебания качественных и количественных параметров активных веществ наблюдаются как между препаратами разных производителей, так и в пределах одного продукта, отсутствует мониторинг за условиями заготовки и хранения

растительного сырья, контаминацией и фальсификацией фитопрепаратов [8].

Таким образом, применения растительных препаратов в период беременности следует избегать.

akusher-lib.ru

Глава 5. Безопасность психотропных препаратов в период грудного вскармливания

5.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ

При решении вопроса о назначении/продолжении психофармакотерапии в период грудного вскармливания следует учитывать риск нелеченого заболевания для матери и ребенка, соотношение польза/риск конкретного ЛС для матери и ребенка, соотношение польза/риск грудного вскармливания и его отсутствия для ребенка, возможные риски для матери, связанные с отказом от кормления, и желание матери кормить грудью. Прием ЛС в период кормления грудью может быть сопряжен с риском развития нежелательных эффектов у ребенка, но нелеченое заболевание матери и лишение ребенка грудного молока также создают риск для его здоровья, поэтому ни одно клиническое решение в этой ситуации полностью не лишено риска [705]. Перед назначением ЛС следует рассмотреть вопрос о возможности применения психотерапии.

Безопасность всех психотропных ЛС в период лактации изучена недостаточно хорошо, однако имеющиеся данные позволяют предположить, что нежелательные реакции у детей развиваются редко и, как правило, носят нетяжелый характер. Единичные случаи побочных реакций у новорожденных описаны при применении 21 (34%) из 62 психотропных ЛС [317].

Выбор психотропных препаратов в период кормления грудью должен осуществляться индивидуально. Предпочтение следует отдавать монотерапии. Женщину надо подробно проинформировать о пользе и рисках, связанных с фармакотерапией, нелеченым заболеванием и отсутствием грудного вскармливания для ребенка [118, 487].

При выборе конкретного ЛС необходимо учитывать опыт его применения в индивидуальном и семейном анамнезе, наличие прочих заболеваний у женщины и прием других ЛС, наличие у нее аллергий, побочные эффекты психотропных средств и пожелания самой женщины. Если женщина принимала препарат во время беременности, его смена в послеродовом периоде нежелательна в связи с высоким риском рецидива и развития послеродового психоза. Предпочтение следует, по возможности, отдавать наиболее хорошо изученным ЛС. Психотропные препараты, профиль безопасности которых в период грудного вскармливания не определен, указаны в табл. 51.

Психотропные препараты, профиль безопасности которых в период грудного вскармливания не определен [317]

Антипси- хотики	Анксиоли- тики	Снотворные/ седативные	Антиде- прессанты	Антиконвуль- санты
Амисуль- пирид	Бромазепам	Бротизолам	Адеметио- нин	Буксамин
Бромпе- ридол	Буспирон	Эстазолам	Окситри- птан	Фелбамат
Клотиапин	Хлордиазепок сид	Флуразепам	Трими- прамин	Магнезии сульфат
Флуфена- зин	Клотиазе-пам	Нордазепам		Прегабалин
Левоме- промазин	Гидрокси-зин	Триазолам		Тиагабин
Левосу- льпирид	Кетазолам			Вальпромид
Перициа- зин	Мепробамат			
Пимозид				
Промазин				
Тиаприд				
Трифторпера зин				

На начальной стадии фармакотерапии во всех руководствах рекомендуются мониторинг симптомов заболевания у матери и тщательное наблюдение ребенка педиатром, в том числе контроль его роста и массы тела, особенно в случае, если ребенок недоношенный, с низкой массой тела при рождении или большой [549, 937, 1006]. Однако некоторые эксперты, учитывая низкий риск развития нежелательных эффектов у детей и их неспецифичность, не считают нужным проводить специальные регулярные обследования ребенка с целью их выявления [118]. В любом случае женщину и других членов семьи необходимо обучить распознавать признаки нежелательных эффектов у новорожденного и проинструктировать о необходимости срочного прекращения грудного вскармливания и обращения к врачу при подозрении на их появление.

Терапию рекомендуется начинать с минимальной эффективной дозы препарата с последующим ее постепенным повышением. Безопасной для ребенка принято считать суточную дозу (рассчитываемую на основании дозы матери и уровня препарата в молоке), составляющую не более 10% терапевтической дозы, рекомендуемой детям, или от

взрослой дозы, стандартизованной на 1 кг массы тела [388]. Для снижения риска развития нежелательных эффектов у ребенка (снижения концентраций в момент очередного кормления), принимать психотропные препараты рекомендуется сразу же после кормления [317]. Однако при применении препаратов с длительным $T_{1/2}$ их концентрации в молоке мало меняются в период между введениями, поэтому единственный способ некоторого снижения концентраций в период кормления – принимать суточную дозу препаратов вечером и не кормить грудью ночью [118].

Поскольку концентрации ЛС в молозиве могут быть выше, чем в молоке, кормление грудью рекомендуется начинать через 1–2 дня после родов.

Экскреция ЛС с молоком зависит от ряда факторов (табл. 52), оценка которых может позволить эмпирически предположить количество препарата, поступающего в организм ребенка. Наряду с физико-химическими свойствами препарата, на выделение ЛС с молоком матери может повлиять полиморфизм изоферментов печени, гипоальбуминемия у матери и прием других ЛС, включая растительные.

Таблица 52

Факторы, позволяющие оценить степень проникновения ЛС в молоко матери [681]

<i>Фактор</i>	<i>Экскреция с молоком</i>
Растворимость в жирах	Жирорастворимые препараты лучше проникают в молоко, чем водорастворимые, и могут накапливаться в протоках молочной железы
Размеры молекулы	Низкая вероятность поступления в молоко препаратов с очень большими размерами молекул
Кислотно-щелочные свойства препарата	pH молока ниже, чем плазмы крови, поэтому препараты с щелочными свойствами (основания), подвергающиеся ионизации при более низком pH, в большей степени поступают в молоко
Биодоступность при пероральном введении и уровень концентраций в крови у матери	Чем выше биодоступность у матери, тем выше уровень концентраций в крови и вероятность экскреции с молоком
Биодоступность при пероральном введении у ребенка	Чем выше уровень биодоступности, тем выше вероятность создания более высоких концентраций в крови ребенка

Связь с белками плазмы крови у матери	Поскольку через биологические мембраны проникает только свободная (не связанная с белками) фракция препарата, ЛС с высокой степенью связывания с белками хуже проникают в молоко
$T_{1/2}$ препарата из плазмы крови матери и ребенка	Чем больше $T_{1/2}$, тем дольше препарат циркулирует в организме матери/ребенка и тем выше его способность к кумуляции при повторных введениях

5.2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Большинство антидепрессантов выделяются с молоком матери в небольших количествах. Сертралин, пароксетин и флувоксамин создают очень низкие или неопределяемые концентрации в молоке [98, 292, 669, 742, 779, 919, 1033]. Доза, поступающая в организм ребенка при приеме кормящей матерью сертралина, пароксетина и флувоксамина, составляет 0,3–0,5 от материнской [1025, 1033]. Сертралин определяется в молоке только в случае, если суточная доза препарата у матери составляет 100 мг или более [412]. Максимальные концентрации сертралина и его метаболита десметилсертралина в молоке создаются через 8–9 ч после приема препарата матерью [412].

В небольших исследованиях показано, что флувоксамин создает низкие концентрации в молоке и очень низкие в сыворотке крови детей [532, 778, 1025, 1034, 1046].

Наиболее высокие концентрации в молоке среди СИОЗС характерны для флуоксетина (5–9% дозы, получаемой матерью) [387]. Высокие концентрации в плазме крови ребенка описаны также при применении венлафаксина и цитолапрама [119]. В отдельных случаях концентрации флуоксетина и венлафаксина у ребенка достигали 30–80% от терапевтических концентраций у взрослых [118, 1006]. Создание высоких концентраций в плазме крови, по-видимому, связано с незрелостью ферментов печени, так как практически во всех случаях они обнаруживались у детей младше 3–4 мес [119, 495]. Кроме того, концентрации антидепрессантов в крови у ребенка могут зависеть от генетически обусловленной метаболической активности ферментов печени, принимающих участие в их биотрансформации у матери и у ребенка [120]. Этим, возможно, объясняется значительная вариабельность концентрации венлафаксина и его метаболита, создаваемых в молоке и в сыворотке крови ребенка [411, 447, 448].

Высокие концентрации в крови цитолапрама чаще наблюдались в случае приема матерью высокой дозы препарата или потребления ребенком большого количества молока [1025].

Ограниченные сведения позволяют предположить, что при грудном вскармливании ребенок получают менее 1% стандартизированной на 1 кг массы тела дозы моклобемида [681]. Однако в связи с плохой изученностью назначения ИМАО в период лактации рекомендуется, по возможности, избегать.

Данные о проникновении в грудное молоко других антидепрессантов представлены в табл. 53. В целом концентрации антидепрессантов в сыворотке крови ребенка при грудном вскармливании в 5–10 раз ниже, чем концентрации в крови плода при внутриутробном воздействии препаратов этой группы [681].

Таблица 53

Экскреция антидепрессантов с молоком матери и их совместимость с грудным вскармливанием [317]

ЛС	Доза, мг/сут	Число пар мать–ребенок	Молоко/плазма ребенка	% дозы	Совместимость с грудным вскармливанием
<i>ТЦА</i>					
Амитриптилин	75–175	6	0,5–1,7	0,2–1,9	Да
Кломипрамин	75–150	3	0,4–3,0	0,4–4,0	Да
Дезипрамин	300	1	1,2	2,0	С осторожностью
Досулепин	25–500	32	0,8–4,5	<0,1–5,0	Да
Имипрамин	75–200	5	1,2–2,3	0,1–7,5	Да
Мапротилин	100–150	–	0,2–1,5	<0,1–1,6	С осторожностью
Миансерин	40–60	2	0,8–3,6	0,9–1,4	С осторожностью
Нортриптилин	125	1	0,9–3,7	0,6–3,0	С осторожностью
Тразодон	50	5	0,1	0,4	С осторожностью
<i>СИОЗС</i>					
Циталопрам	18–60	35	0,9–9,4	1,0–10,9	Нет
Эсциталопрам	5–20	10	1,7–2,7	2,9–8,3	Нет
Флуоксетин	10–80	83	0,1–6,1	0,8–16,3	Нет
Флувоксамин	42–200	7	0,3–1,4	0,1–1,6	Да
Пароксетин	10–50	68	0,1–3,3	0,1–5,5	Да
Сертралин	25–200	43	0,1–5,2	<0,1–3,6	Да

<i>Другие антидепрессанты</i>					
Дулоксетин	80	6	0,3	0,1	С осторожностью
<i>Hypericum perforatum</i> (зверобой продырявленный)	300– 900	6	≤0,1	0,1–2,5	Да
Миртазапин	3–120	13	0,7–2,6	0,5–4,4	Да
Ребоксетин	4–10	4	<0,1	1,4–2,5	С осторожностью
Венлафаксин	75– 450	12	1,6–5,2	3,5–9,2	Да

Распределение антидепрессантов по категориям риска при лактации (США) представлено в табл. 54.

Таблица 54

Безопасность антидепрессантов в период кормления грудью [67]

<i>Препарат</i>	<i>Риск при лактации*</i>
Трициклические и гетероциклические	
Амитриптилин	L2
Амоксапин	L2
Кломипрамин	L2
Дезипрамин	L2
Доксепин	L5
Имипрамин	L2
Мапротилин	L3
Нортриптилин	L2
СИОЗС	
Циталопрам	L3
Эсциталопрам	L3 (после периода новорожденности)
Флуоксетин	L3 у новорожденных, L2 после периода новорожденности
Флувоксамин	L2
Пароксетин	L2
Сертралин	L2
Другие	
Бупропион	L3
Миртазапин	L3
Нефазадон	L4

Тразодон	L2
Венлафаксин	L3

Примечание. Здесь и в табл. 57, 60: *категории риска при лактации: L1 – самые безопасные; L2 – достаточно безопасные; L3 – умеренно безопасные; L4 – возможно опасные; L5 – противопоказанные.

Вопрос о способности антидепрессантов оказывать фармакологический эффект в дозах, которые содержатся в грудном молоке, остается открытым. Побочные эффекты СИОЗС у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, регистрируются крайне редко и, как правило, носят нетяжелый характер. Единичные случаи серьезных нежелательных реакций, описанные при их применении, суммированы в табл. 55. Прием препаратов зверобоя в период кормления грудью ассоциировался с развитием колик, сонливости и летаргии у детей [270].

Таблица 55

Серьезные нежелательные реакции, наблюдавшиеся у детей при применении антидепрессантов в период кормления грудью

<i>Антидепрессант</i>	<i>Описание реакции</i>	<i>Литературный источник</i>
<i>Монотерапия</i>		
Циталопрам	Единичные случаи транзиторного апноэ, гипотонии, нарушения сна, нарушения питания, раздражительности, беспокойства и развития колик	[320], [554], [745]
Флуоксетин	Колика и повышенная судорожная активность у ребенка с необычно высокой концентрацией флуоксетина в крови, мать которого принимала препарат в дозе 20 мг/сут. Кома у ребенка, мать которого получала препарат во время беременности и продолжила его прием в период лактации; 2 случая замедления темпов роста и прибавки массы тела. Единичные случаи раздражительности, беспокойства, нарушения питания и жидкого стула	[119], [178], [386], [560]

Эсциталопрам	Некротизирующий энтероколит у доношенного ребенка в возрасте 5 дней, мать которого получала препарат во время беременности и продолжила его прием в период лактации	[784]
Пароксетин	Повышенная раздражительность	[652]
Бупропион	Судороги у 6-месячного ребенка при применении лекарственной формы с медленным высвобождением действующего вещества	[382]
Доксепин	2 случая седации и угнетения дыхания; повышение риска гипербилирубинемии у новорожденных	[611]
<i>Комбинированная терапия</i>		
Пароксетин + дезимпрамин	Некротизирующий энтероколит у доношенного ребенка	[916]
Пароксетин + бупирон	Некротизирующий энтероколит у доношенного ребенка	[916]
Пароксетин + кветиапин	2 случая легкого отставания в нейрорпсихическом развитии в возрасте 1 года	[668]

Сообщений о развитии серьезных реакций у ребенка при лечении кормящих грудью женщин сертралином и широко применяемыми ТЦА (имипрамин, нортриптилин, дезипрамин и кломипрамин) нет. Сведения о применении эсциталопрама во время грудного вскармливания крайне ограничены и не позволяют оценить профиль его безопасности [100].

Имеются данные наблюдений детей (до возраста 30 мес), матери которых принимали в период кормления грудью амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин или имипрамин [1066]. Отклонений в неврологическом, психологическом или моторном развитии не отмечено. Также не отмечено разницы в массе тела у детей первого года жизни, подвергшихся воздействию СИОЗС посредством грудного молока, и детей контрольной группы [405, 412, 652].

Безопасность венлафаксина в период лактации изучена недостаточно. В 3 исследованиях, суммарно включавших 12 грудных детей. побочных реакций не отмечено [118, 411, 448].

В целом большой опыт применения антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС у кормящих грудью женщин свидетельствует об их хорошей переносимости детьми и достаточно высокой безопасности.

Однако данные небольшого исследования позволяют предположить, что препараты из группы СИОЗС могут способствовать задержке лактации [608]. Этот риск при приеме СИОЗС оказался в 2 раза выше, чем у рожениц, не принимавших их. Среднее время появления молока после родов у женщин, получавших СИОЗС, составило 96 ч (при норме до 72 ч). Угнетение секреции молока и ускорение инволюции молочной железы под влиянием препаратов этой группы подтверждается и результатами экспериментальных исследований [416].

Рекомендации. Антидепрессанты в целом совместимы с грудным вскармливанием [441]. На основании имеющихся данных о фармакокинетике и безопасности антидепрессантов в период лактации нет оснований рекомендовать прекращение грудного вскармливания женщинам, которым показано их применение в послеродовом периоде [119, 232]. Следует избегать применения плохо изученных в период лактации препаратов (ИМАО, венлафаксин, дулоксетин, бупропион, миртазапин, ребоксетин) [317, 517]. В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не рекомендуются применение во время грудного вскармливания препаратов зверобоя и других растительных средств [148, 270].

Особую бдительность необходимо соблюдать при лечении кормящей грудью женщины, имеющей недоношенного ребенка или ребенка с низкой массой тела, так как у этих детей может быть нарушен метаболизм ЛС в связи с незрелостью ферментативных систем.

У женщин, принимавших во время беременности антидепрессант, позволявший эффективно контролировать заболевание, его смена на более безопасный препарат не рекомендуется [119]. Однако при назначении антидепрессантов женщинам, не принимавшим препараты этой группы во время гестации, основными критериями при выборе должны быть безопасность и лучшая изученность.

У женщин, ранее не принимавших антидепрессанты, в качестве препаратов первого выбора в период лактации рассматриваются пароксетин или сертралин, создающие низкие концентрации в молоке и сыворотке ребенка, и ассоциирующиеся с небольшим количеством побочных эффектов [18]. Флуоксетин рекомендуют применять только у женщин, принимавших этот препарат во время беременности с хорошим терапевтическим ответом. Такие же предосторожности следует соблюдать в отношении высоких доз циталопрама, создающего высокие концентрации в грудном молоке и в плазме крови ребенка [405].

ТЦА могут рассматриваться в качестве препаратов выбора для женщин, успешно применявших их для лечения предыдущих эпизодов депрессии при отсутствии противопоказаний, включая суицидальные мысли. В группе ТЦА наиболее хорошо изученными и безопасными препаратами считаются нортриптилин и имипрамин, создающие неопределяемые уровни в сыворотке крови ребенка [142].

В период кормления грудью не рекомендуется применение доксепина из-за его выраженных седативных свойств и наличия метаболита с длительным $T_{1/2}$. Его применение во время лактации ассоциировалось с седацией и угнетением дыхания у ребенка [611]. Кроме того, при использовании доксепина повышается риск развития гипербилирубинемии у детей [326].

В последнем систематическом обзоре, проанализировавшем данные всех доступных источников о применении антидепрессантов во время кормления грудью, сделаны следующие выводы:

- большинство антидепрессантов не противопоказано во время кормления грудью;
- наилучший профиль безопасности в период лактации имеют СИОЗС и нортриптилин;
- флуоксетин следует применять с осторожностью;
- по возможности следует избегать применения доксепина и нефазодона [232].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные о безопасности антидепрессантов в период кормления грудью позволяют рекомендовать их прием женщинам с постнатальной депрессией или другими ПЗ, нуждающихся в фармакотерапии, без прекращения кормления грудью [119].

5.3. АНТИПСИХОТИКИ

Данные об экскреции антипсихотиков с грудным молоком ограничены (табл. 56). Среди антипсихотиков I поколения эти сведения имеются только для галоперидола, хлорпромазина и перфеназина. С молоком выделяется менее 3% дозы типичных антипсихотиков, полученной матерью. Концентрации производных фенотиазина и бутирофенона в молоке составляют менее 1/3 концентраций препаратов в сыворотке крови матери.

Таблица 56

Экскреция антипсихотиков с грудным молоком и их совместимость с грудным вскармливанием [193]

Препарат	Доза, мг/сут	Число пар мать–ребенок	Соотношение молоко/плазма	% дозы	Совместимость уровня с грудным вскармливанием
Галоперидол	3–30	11	0,6–8,1	0,2–9,6	Да
Хлорпромазин	40–120	3	0,4–0,9	0,1–	Да

				0,2	
Клозапин	50–100	2	2,8–4,3	1,0–1,1	Нет
Оланзапин	2,5–20,0	14	0,1–0,8	<0,1–4,0	Да*
Перфеназин	16–24	2	0,7–1,1	0,1–0,2	С осторожностью
Кветиапин	25–400	8	0,3	0,1–0,5	С осторожностью
Рisperидон	1,5–4,0	3	0,1–0,5	2,8–4,7	С осторожностью
Сульпирид	100	65	–	2,3–17,7	Нет
Зуклопентиксол	4–50	7	0,1–0,7	<0,1–0,5	С осторожностью
Арипипразол	15	1	0,9	0,8	С осторожностью

Примечание. *Мнения экспертов в отношении применения оланзапина в период грудного вскармливания неоднозначны.

Имеющиеся данные в целом свидетельствуют о хорошей переносимости антипсихотиков I поколения в период кормления грудью, хотя при их применении описаны отдельные случаи патологической сонливости [18, 713]. При длительном применении кормящей матерью препаратов с большим $T_{1/2}$ (например, хлорпромазина и флуфеназина) возможна их кумуляция в сыворотке крови ребенка, что диктует необходимость тщательного мониторинга симптомов седации и других потенциальных побочных эффектов у детей [385]. В классификации безопасности применения в период кормления грудью (табл. 57) хлорпромазин и флуфеназин отнесены к категории L3 (умеренно безопасные), тиоридазин – L4 (возможно опасные), галоперидол – L2 (достаточно безопасные).

Таблица 57

Безопасность антипсихотиков в период кормления грудью [67]

Препарат	Риск при лактации*
Арипипразол	L3
Хлопромазин	L3
Клозапин	L3
Флуфеназин	L3
Галоперидол	L2
Локсапин	L4
Оланзапин	L2

Перфеназин	НП
Пимозид	L4
Кветиапин	L4
Рisperидон	L3
Тиоридазин	L4
Тиотиксен	L4
Трифлуоперазин	НП
Зипрасидон	L4

В проспективном контролируемом исследовании выявлена задержка развития в возрасте 12–18 мес у 3 детей, матери которых в период кормления грудью принимали комбинацию галоперидола и хлорпромазина (табл. 58) [955]. Поскольку определяемая концентрация антипсихотиков в сыворотке крови была отмечена только у 1 ребенка, авторы предположили, что задержка развития могла быть обусловлена другими факторами.

Результаты серий мониторинга побочных эффектов у детей, подвергшихся воздействию антипсихотиков в период грудного вскармливания, представлены в табл. 58.

Таблица 58

Побочные эффекты антипсихотиков, описанные у детей, находившихся на грудном вскармливании [317]

<i>Препарат</i>	<i>Число побочных эффектов/число детей</i>	<i>Описание побочных эффектов у детей</i>
Галоперидол	3/13	Замедление психомоторного развития
Хлорпромазин	4/20	Замедление психомоторного развития (3 случая); вялость и летаргия (1 случай)
Клозапин	2/4	Седация и агранулоцитоз (2 случая)
Оланзапин	0/7	–
Перфеназин	0/1	–
Кветиапин	0/8	–
Рisperидон	0/4	–
Сульпирид	0/66	–
Зуклопентиксол	0/7	–

Атипичные антипсихотики также выделяются с молоком кормящей матери в небольшом количестве (см. табл. 56) (<3% взрослой дозы, стандартизованной на 1 кг массы тела) [681]. В частности, доза оланзапина, поступающая в организм ребенка, находящегося на грудном вскармливании, составляет <1% материнской [333, 588]. Однако регулярное поступление препарата с грудным молоком в первые 4 мес жизни может привести к его кумуляции в плазме крови ребенка, по-видимому, в связи с незрелостью процессов глюкуронирования и изоферментов цитохрома Р-450, особенно СYP1A2 [887, 1016]. В последующие месяцы концентрации оланзапина в плазме детей снижаются вплоть до неопределяемого уровня.

Имеются единичные сообщения о нежелательных эффектах у детей, матери которых получали оланзапин во время кормления грудью, однако их причинно-следственная связь с применением препарата не установлена [341]. В одном исследовании нежелательные эффекты, включая кардиомегалию, желтуху, седацию и сердечный шум; тремор, плохое сосание и летаргию; высывание языка изо рта, сыпь, диарею и нарушения сна, наблюдались у 5 из 21 ребенка, подвергшегося воздействию оланзапина в период грудного вскармливания [340]. Наряду с этими сообщениями есть данные о хорошей переносимости оланзапина детьми, в том числе с высоким уровнем препарата в крови [302, 333, 362, 588, 1016]. В систематическом обзоре было предположено наличие ассоциации между применением оланзапина в период кормления грудью и повышенным риском развития экстрапирамидных симптомов у детей [341]. Согласно результатам этого обзора, риск применения оланзапина в период лактации может превышать пользу [341].

Мнения экспертов в отношении безопасности применения оланзапина в период грудного вскармливания расходятся. Авторы систематического обзора рекомендуют прекращение кормления грудью в период лечения этим препаратом [341]. В классификации безопасности при лактации он отнесен к категории L2 (достаточно безопасные) [142]. ААП не дает оценку безопасности оланзапина в период грудного вскармливания [45]. Авторы недавно опубликованного проспективного контролируемого обсервационного исследования, изучавшего отдаленные эффекты применения оланзапина в период кормления грудью, поддерживают его использование [352]. В этом исследовании не наблюдалось различия в нежелательных исходах в возрасте 1–2 лет у 22 детей, подвергшихся воздействию оланзапина посредством грудного молока, и у 51 ребенка контрольной группы. Средняя продолжительность кормления была одинаковой в обеих группах, однако существенно больше женщин в группе оланзапина прекратили кормление на ранних стадиях.

Концентрации, создаваемые в молоке рisperидоном, значительно ниже порога (10%), потенциально опасного в отношении развития

неблагоприятных эффектов у ребенка [45] и в 10 раз меньше концентраций препарата в сыворотке крови матери [28]. Есть данные о повышенном риске развития экстрапирамидных расстройств у детей, получавших рisperидон с грудным молоком, в связи с чем авторы систематического обзора не рекомендуют кормление грудью в период его применения [341].

Кветиапин также создает низкие концентрации в молоке, которые «слишком малы для того, чтобы оказывать существенный фармакологический эффект» [553]. Согласно серии измерений концентраций кветиапина в молоке у женщины, получавшей этот препарат в дозе 200 мг/сут на протяжении всей беременности и продолжившей его прием в период кормления грудью, средняя концентрация препарата на протяжении 6-часового периода составляла 13 мкг/л, максимальная – 62 мкг/л [553]. Пересчет на 150 мл/кг молока в сутки показал, что ребенок получает 0,09–0,43% от стандартизованной материнской дозы препарата.

Сообщений о развитии нежелательных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании при монотерапии кветиапином, не опубликовано [341]. В 6 случаях его применения (от 25 мг до 400 мг/сут) в комбинации с антидепрессантами из группы СИОЗС у 1 ребенка развилось легкое отставание в моторном и психическом развитии и у 1 – в психическом развитии, однако авторы считают, что эти осложнения не были связаны с применением препарата [668]. Концентрации кветиапина в молоке коррелировали с дозой препарата и колебались от неопределяемых до 264 нг/мл (при приеме матерью 400 мг/сут). Дозы препарата, которые дети получили с молоком, составили от 0,01 до 0,1 мг/кг/сут.

Клозапин способен концентрироваться в молоке матери [90]. Соотношение молоко/плазма для этого препарата составляет 2,8/4,3.

Dev и Kurr проследили 4 детей, матери которых принимали клозапин во время кормления грудью [254]. У 1 из них наблюдалась повышенная сонливость, у другого развился агранулоцитоз, который саморазрешился после отмены препарата, у 2 детей побочные эффекты отсутствовали. Есть 1 сообщение об отставании в речевом развитии ребенка, мать которого принимала препарат на протяжении беременности и во время кормления грудью [649].

Учитывая способность клозапина накапливаться в молоке при длительном применении, а также риск серьезных побочных эффектов у новорожденных, включая судороги и агранулоцитоз, его применение в период кормления грудью абсолютно противопоказано [159, 274, 341, 1052].

Во время грудного вскармливания следует также избегать применения зипразидона, амисульприда и арипипразола – препаратов, действие которых в этот период практически не изучено.

Таким образом, информация о безопасности антипсихотиков, особенно II поколения, во время лактации ограничена. Согласно результатам систематического обзора, проанализировавшего все публикации по этому вопросу в базах данных MEDLINE/PubMed/TOXNET в период с 1950 по январь 2008 г., оценить соотношение польза/риск большинства антипсихотиков на основании имеющихся данных не представляется возможным [341]. Исключение составляет клозапин, риск от применения которого во время кормления грудью может превышать пользу.

Рекомендации. Выбор антипсихотиков кормящим матерям должен определяться их эффективностью и индивидуальным терапевтическим ответом [341]. По возможности предпочтение следует отдавать препаратам I поколения, однако если женщина принимала антипсихотик во время беременности, смена эффективного препарата в послеродовом периоде не рекомендуется. По возможности следует избегать препаратов с длительным $T_{1/2}$, особенно лекарственных форм депо, при применении которых экстрапирамидные симптомы могут развиваться у ребенка спустя несколько месяцев после инъекции [63]. Грудное вскармливание не рекомендуется, если женщина получает клозапин. С целью снижения концентраций психотропных средств в молоке и риска развития нежелательных эффектов у ребенка их рекомендуется принимать сразу же после кормления грудью [712].

5.4. НОРМОТИМИКИ

Все нормотимики создают определяемые концентрации в грудном молоке (табл. 59) [772]. Их безопасность в период лактации в соответствии с классификацией ААП представлена в табл. 60.

Таблица 59

Концентрации нормотимиков в грудном молоке и их совместимость с грудным вскармливанием [317]

ЛС	Доза, мг/сут	Число пар мать-ребенок	Соотношение молоко/плазма	% дозы	Совместимость с грудным вскармливанием
Литий	600–1500	30	0,2–1,3	3,5–69,0	Нет
Вальпроат	500–2400	24	<0,1–0,1	0,1–3,9	Да
Карбамазепин	500–1300	33	0,2–2,6	1,1–7,3	Да

Ламотриджин	100–800	42	0,1–1,1	1,8–21,1	Нет
Топирамат	150–200	3	0,8–1,1	4,0–21,0	Нет
Габапентин	600–2400	8	0,7–1,3	1,3–6,5	С осторожностью
Леветирацетам	1000–3500	33	0,8–3,1	0,5–16,0	Нет
Окскарбазепин	600–900	2	0,5–5,0	0,1	Нет

Таблица 60

Безопасность нормотимиков в период лактации [67]

Препарат	Риск при лактации
Литий	L4
Вальпроат	L2
Карбамазепин	L2
Ламотриджин	L3

Концентрации лития в молоке подвержены значительным вариациям и в среднем составляют от 30 до 70% от концентраций в плазме матери [681]. В недавно опубликованном исследовании уровень лития в крови у 4 детей в возрасте 1 мес не превышал 10–17% материнского [133].

Побочные эффекты лития, описанные у детей, указаны в табл. 61. Следует иметь в виду, что стабильные концентрации лития в крови достигаются примерно к 10-му дню, поэтому его побочные эффекты у новорожденных могут не проявляться клинически в первые дни после родов [894]. Дети могут быть более чувствительны как к дегидратации, так и к токсическим эффектам лития в связи с незрелостью функции почек и потенциально более быстрым развитием дегидратации. Это обуславливает необходимость в случае применения лития в период лактации контролировать гидратационный статус, уровень креатинина, азота мочевины крови и тиреоидных гормонов у матери и ребенка [98, 890]. Безопасность препаратов лития при правильном применении в период грудного вскармливания была продемонстрирована как минимум в 3 исследованиях [387]. Результаты недавно проведенного исследования (n=4) подтверждают, что при своевременном выявлении несерьезные побочные эффекты препарата (нарушения

питания, возникшие в начале лечения у 2 детей) легко устранить обучением грудному вскармливанию и поддерживающими мерами [133].

Таблица 61

Побочные эффекты нормотимиков, описанные у детей, находившихся на грудном вскармливании [317]

<i>Препарат</i>	<i>Число побочных эффектов/число детей</i>	<i>Описание побочных эффектов у детей</i>
Литий	2/32	Симптомы угнетения ЦНС (гипотония, летаргия, гипотермия, инверсия зубца T на ЭКГ) – 1 случай. Токсичность на фоне респираторной инфекции – 1 случай
Вальпроат	1/13	Тромбоцитопеническая пурпура, анемия и ретикулоцитоз
Карbamазепин	4/39	Наиболее часто: плохое сосание, замедление прибавки массы тела и седация, спазмы после отмены препарата. Транзиторное нарушение функции печени – 3 случая, из них в 2 случаях – холестатический гепатит, в 1 случае – гипербилирубинемия с высокими уровнями γ -глутамилтранспептидазы. Плохое сосание – 1 случай. Периферический цианоз и отсутствие реакции на стимулы – 1 случай
Ламотриджин	1/46	Мотонейронная гипервозбудимость, раздражительность и плохое питание
Габалентин	6/6	Седация, метгемоглобинемия, кровотечение, анемия, сонливость – 1 случай; седация – 4 случая; судороги при отмене – 1 случай
Леветирацетам	1/19	Гипотония и плохое сосание
Оскарбазепин	0/3	–
Топирамат	2/5	Замедление прибавки массы тела и

		рвота – 1 случай; спазмы после отмены препарата – 1 случай
--	--	--

Значительная вариабельность концентраций в молоке отмечена и в исследованиях карбамазепина. Его концентрации в грудном молоке, как правило, низкие, однако у детей, чьи матери принимали карбамазепин во время беременности, концентрации в сыворотке крови ребенка могут достигать 65% уровня в крови матери [186]. Имеются отдельные сообщения о создании высоких концентраций, достигающих 15% общего уровня препарата в крови у матери и до 20% его активной (не связанной с белками) фракции, в случае, когда лечение карбамазепином начинали в послеродовом периоде [1029]. При приеме карбамазепина кормящими женщинами с эпилепсией описано несколько случаев нарушения функции печени (см. табл. 61) и 1 случай транзиторной судорожноподобной активности у детей [141]. Это предполагает необходимость мониторинга концентраций препарата в крови, а также уровня печеночных ферментов, билирубина и числа лейкоцитов у ребенка [161].

Вальпроат создает относительно низкие концентрации в грудном молоке (см. табл. 59), однако в случае, если мать принимала препарат во время беременности, в первые часы или дни после родов его концентрации у детей, находящихся на грудном вскармливании, могут колебаться от 4 до 40% уровня в сыворотке крови матери [988]. В послеродовом периоде они быстро снижаются. У детей, матери которых не принимали вальпроат во время беременности, его концентрации в среднем составляют около 6% уровня материнских [1031].

Побочные эффекты у детей при применении вальпроата во время лактации обычно не наблюдаются [1031], хотя описан 1 случай развития у ребенка тромбоцитопении и анемии [909]. Кроме того, при непосредственном приеме препарата детьми описаны гепатоксические реакции [268, 954]. В этой связи в период грудного вскармливания рекомендуется контролировать клиническое состояние детей, уровень ферментов печени и число тромбоцитов [161, 894]. Некоторые эксперты также рекомендуют мониторировать уровень концентраций препарата в крови у новорожденного [98].

Ламотриджин достаточно интенсивно выделяется с грудным молоком [740]. Его концентрации в сыворотке крови детей вариабельны, но в целом превышают таковые для других антиконвульсантов. Снижение концентраций ламотриджина в крови у детей, находящихся на грудном вскармливании, происходит медленно, что связывают с путем его метаболизма – глюкуронированием [740].

Серьезных побочных реакций ламотриджина у детей, находящихся на грудном вскармливании, не описано. В целенаправленном исследовании с участием 30 женщин, получавших этот нормотимик в пери-

од кормления грудью, показана его относительная безопасность и сопоставимая переносимость с другими антиконвульсантами [705]. Единственным побочным эффектом, зарегистрированным в этом исследовании у детей, был легкий тромбоцитоз. Однако применение ламотриджина в период грудного вскармливания потенциально опасно в отношении риска развития сыпи у ребенка [740]. Угрожающая жизни сыпь описана при применении ламотриджина у детей более старшего возраста [1055].

Исследование с участием 199 детей, подвергшихся воздействию монотерапии карбамазепином, ламотриджином, вальпроатом и фениитоином на протяжении беременности, включая 99 детей, матери которых продолжили прием антиконвульсантов в период кормления грудью, не позволяет предположить негативного влияния применения этих препаратов во время лактации на когнитивные функции в возрасте 3,0 года [638].

Данные о применении других антиконвульсантов II поколения в период лактации крайне ограничены. Топирамат, габапентин и левитирацетам, согласно результатам небольших исследований, определяются в молоке примерно в таких же концентрациях, как и в крови матери, однако концентрации в плазме детей, как правило, низкие, что предполагает их быструю элиминацию [464, 739, 741]. Также отмечено быстрое снижение в крови у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, концентраций окскарбазепина и его метаболита в первые 5 дней после родов [149].

Рекомендации. По мнению большинства экспертов, польза от применения антиконвульсантов в период лактации перевешивает их потенциальные риски [396].

Вальпроат и карбамазепин считаются препаратами, совместимыми с грудным вскармливанием [45, 335, 431, 681, 955]. Отношение к применению лития в период грудного вскармливания противоречиво. Официально (согласно инструкции по применению) использование препаратов лития в период лактации противопоказано. ААП считает возможным кормление грудью в период лечения литием при условии мониторинга его концентраций в крови у ребенка, общего анализа крови и клинических симптомов (гипотония, летаргия и цианоз) [45].

Эксперты Великобритании не рекомендуют применение лития в период лактации [712]. В качестве препаратов выбора у больных с БАР (основное показание к применению лития) во время грудного вскармливания они рассматривают антипсихотики (за исключением клозапина).

В связи с недостаточным опытом применения во всех международных руководствах рекомендуется избегать в период лактации антиконвульсантов II поколения, включая ламотриджин, топирамат, габапентин и окскарбазепин. Ламотриджин, по заключению ААП, относится к препаратам, «эффекты которых на детей, находящихся на

грудном вскармливании неизвестны, но могут вызывать беспокойство» [45].

5.5. АНКСИОЛИТИКИ

Бензодиазепины и их активные метаболиты выделяются с молоком матери в небольшом количестве (менее 5% материнской дозы) [622]. Экскреция с молоком, по-видимому, носит дозозависимый характер [149]. Соотношение концентраций бензодиазепинов молоко/плазма крови матери самое низкое из всех классов психотропных препаратов (табл. 62) [193].

Таблица 62

Экскреция анксиолитиков, снотворных и седативных средств с молоком матери [317]

ЛС	Доза, мг/сут	Число пар мать-ребенок	Молоко/плазма	% дозы	Совместимость с грудным вскармливанием
<i>Анксиолитики</i>					
Алпрозалам	0,5	8	0,2–0,5	≤1,3	С осторожностью
Клобазам	30	12	0,1–0,4	7,5–9,9	Нет
Клоразепат дикалия	20 внутри- мышечно	7	0,1–0,4	0,3–0,7	С осторожностью
Диазепам	1–30	8	0,1–7,7	3,2–12,0	Нет
Лоразепам	3,5–5,0	5	0,1–0,3	0,4–5,3	С осторожностью
Оксазепам	30	3	0,1–0,3	0,4–1,0	С осторожностью
Пиназепам	5–10	13	0,1–0,3	0,1–1,2	С осторожностью
Празепам	60	5	0,1	1,5	С осторожностью
<i>Снотворные и седативные</i>					
Флунитразепам	2	5	0,7	0,2	С осторожностью
Лорметазепам	20	5	<0,1	0,3	С осторожностью
Мидазолам	15	2	0,2	0,2	С осторожностью
Нитразепам	5	14	0,3–0,5	3,6	С осторожностью
Темазепам	10–20	10	<0,1– 0,6	1,3	С осторожностью
Залеплон	10	5	0,5	0,3	Да*
Золпидем	20	5	0,1	<0,1	Да
Зопиклон	7,5	15	0,3–0,6	0,6–1,4	Да*

Примечание. *Ряд экспертов рекомендуют избегать применения в период грудного вскармливания.

В связи с низкими концентрациями бензодиазепинов в молоке в организм ребенка, находящегося на грудном вскармливании, поступают незначительные количества препаратов и вероятность развития нежелательных эффектов у новорожденного низкая [517]. Если мать начала прием бензодиазепинов после родов, их концентрации в плазме ребенка находятся на не определяемом лабораторными методами уровне [517]. Проблемы могут возникать у недоношенных детей с незрелыми ферментами, принимающими участие в метаболизме бензодиазепинов, или при применении высоких доз во время беременности или родов [622, 1012]. У недоношенных детей седация и нарушения кормления могут наблюдаться даже когда мать принимает низкие дозы бензодиазепинов.

Безопасность разных препаратов бензодиазепинов в период лактации в соответствии с американской классификацией представлена в табл. 63.

Таблица 63

Безопасность анксиолитиков в период лактации [67]

<i>Препарат</i>	<i>Риск при лактации</i>	<i>Категория рейтинга AAP</i>
<i>Бензодиазепины</i>		
Алпразолам	L3	НИ, вызывает беспокойство
Хлордiazепоксид	L3	НП
Клоназепам	L3	НП
Диазепам	L3; L4 при длительном применении	НИ, вызывает беспокойство
Эстазолам	L3	НП
Флуразепам	L3	НП
Лоразепам	L3	НИ, вызывает беспокойство
Оксазепам	L3	НП
Квазепам	L2	НИ, вызывает беспокойство
Темазепам	L3	НИ, вызывает беспокойство
Триазолам	L3	НП
<i>Небензодиазепиновые анксиолитики и снотворные</i>		
Буспирон	L3	НП
Хлоралгидрат	L3	Совместим
Эсопиклон	НП	НП
Залеплон	L2	НИ, вызывает беспокойство
Золпидем	L3	Совместим

Примечание. НИ – неизвестно, НП – неприменимо.

В целом бензодиазепины хорошо переносятся здоровыми доношенными детьми, получающими их с грудным молоком. В недавно опубликованном когортном исследовании с участием 124 женщин, получавших бензодиазепины в период лактации, единственным побочным эффектом, зарегистрированным у 2 (1,6%) новорожденных была седация, развитие которой не зависело от дозы препаратов, продолжительности грудного вскармливания или каких-либо других показателей [497]. Нежелательные эффекты анксиолитиков, описанные у детей в период грудного вскармливания, приведены в табл. 64.

Таблица 64

Нежелательные эффекты, описанные у детей, находящихся на грудном вскармливании, при приеме матерью анксиолитиков [193, 317, 452]

<i>ЛС</i>	<i>Нежелательные эффекты, описанные у детей, находящихся на грудном вскармливании</i>	<i>Комментарии</i>
Диазепам	Сонливость, седация, снижение массы тела	Препарат и метаболит имеют длительный $T_{1/2}$, при длительном применении могут кумулироваться
Клоназепам	Апноэ, цианоз, гипотония, периодическое дыхание, угнетение ЦНС	—
Лоразепам	Не описаны	При необходимости применения бензодиазепинов имеет преимущества перед другими препаратами в связи с более коротким $T_{1/2}$ и отсутствием активных метаболитов
Алпрозалам	Синдром отмены у новорожденного, легкая сонливость	Из-за большего по сравнению с лоразепамом периода выведения не следует применять длительно. Необходимо мониторировать симптомы седации у ребенка
Клозепат дикалия	Возбудимость, резкий крик, плач, агитация, нарушения сна, седация	—
Золпидем	Седация и нарушение питания	—

Данные об эффектах небензодиазепиновых анксиолитиков/снотворных средств в период грудного вскармливания крайне ограничены. Золпидем выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Согласно результатам исследования с участием 5 жен-

щин, концентрации препарата в молоке через 3 ч после введения однократной дозы 20 мг составляли 0,76–3,88 мкг, что соответствовало 0,004–0,019% материнской дозы [783]. Через 13–16 ч после введения концентрации препарата в молоке не определялись. Описан 1 случай седации и нарушение питания у ребенка, получавшего золпидем с молоком матери [317]. Залеплон, по данным Darwish и соавт., быстро исчезает из молока матери [231]. Профиль безопасности буспирона в период лактации не изучен [317].

Рекомендации. Длительное использование анксиолитиков в период грудного вскармливания не рекомендуется. В этот период следует избегать новых назначений препаратов этой группы, за исключением тех случаев, когда возникают опасения о наличии зависимости у плода, подвергшегося внутриутробному воздействию бензодиазепинов. В связи с лучшей изученностью и относительной безопасностью предпочтение рекомендуется отдавать анксиолитикам из группы бензодиазепинов. Среди них в качестве препарата выбора обычно рассматривается лоразепам [317, 321]. Он создает очень низкие концентрации в молоке [955] и не оказывает негативного влияния на потребление молока ребенком [467]. Возможно применение других препаратов короткого действия (например, оксазепам) [317, 321]. Однако их использования следует избегать вскоре после родов, особенно, если ребенок недоношенный, так как препараты короткого действия преимущественно метаболизируются путем глюкуронирования – видом метаболизма, который находится у новорожденных в крайне незрелом состоянии [317]. Препараты короткого действия обладают более высоким потенциалом развития зависимости, чем препараты длительного действия, поэтому их следует назначать в минимальных эффективных дозах на протяжении минимального промежутка времени (1–2 нед).

Применение препаратов длительного действия (диазепам, хлордиазепоксид и другие) в период кормления грудью не рекомендуется в связи с риском кумуляции и развития токсических эффектов у ребенка. При применении диазепама у 2 из 14 детей, матери которых принимали препарат в период кормления грудью, наблюдалась седация и связанное с ней нарушение питания [317]. Профиль безопасности хлордиазепоксида в период грудного вскармливания не определен, однако по своим фармакокинетическим свойствам он близок диазепаму, что позволяет предположить возможность развития аналогичных побочных эффектов.

Отношение к применению небензодиазепиновых анксиолитиков более противоречиво. Многие авторы рекомендуют избегать применения золпидема и зопиклона в период кормления грудью [955]. ААП рассматривает золпидем как препарат, совместимый с грудным вскармливанием [45]. Fortinguerra и соавт., проанализировавшие доказательные данные по использованию психотропных препаратов в пе-

риод лактации, считают возможным применение зопиклона короткими курсами при нарушениях сна у кормящих грудью женщин [317], в то время как другие авторы рассматривают зопиклон как препарат, противопоказанный этой категории пациентов, и указывают на возможность его кумуляции в организме новорожденного даже после приема матерью однократной дозы [94, 517]. Аналогичные противоречия в рекомендациях наблюдаются и в отношении залеплона.

Следует отметить, что во всех международных руководствах женщинам с бессонницей в период беременности и грудного вскармливания прежде всего рекомендуется соблюдение гигиены сна (режим сна, избегание употребления кофеина, снижение активности перед сном). При тяжелых и хронических нарушениях сна в качестве препаратов выбора рассматривают низкие дозы amitriptилина или хлорпромазина [63].

Применения бупирона в период лактации рекомендуют избегать [94, 517] или, по крайней мере, не рассматривать его в качестве препарата выбора у кормящих матерей [277].

При применении любых анксиолитиков в период грудного вскармливания следует мониторить симптомы седации у ребенка [894]. В случае развития побочных эффектов необходимо прекратить грудное вскармливание или отменить препарат. Отменять бензодиазепины с целью профилактики синдрома отмены следует постепенно.

Заключение

Основные факторы, которые необходимо учитывать при назначении психотропных средств беременным и кормящим грудью

В период планирования беременности следует учитывать, что бензодиазепины не должны рутинно применяться у беременных, за исключением кратковременной терапии чрезмерной тревоги и ажитации. У женщин, получающих препараты этой группы, необходимо рассмотреть вопрос об их постепенной отмене.

В период планирования беременности следует, по возможности, отменить пароксетин, однако в случае наступления незапланированной беременности прием пароксетина с учетом пожеланий женщины можно продолжить.

Некоторые антипсихотики (препараты I поколения, а также рисперидон, амисульприд и сульпирид) могут повышать уровень пролактина в крови и снижать вероятность зачатия. У женщин с гиперпролактинемией следует рассмотреть возможность переключения на другой препарат. Вопрос о замене препарата на другой также необходимо рассмотреть у женщин, получающих клозапин (риск агранулоцитоза у плода/новорожденного). При решении вопроса о назначении/продолжении терапии оланзапином следует тщательно взвесить факторы риска гестационного диабета и прибавки массы тела (с учетом семейного анамнеза, массы тела пациентки в текущий момент и ее этнической принадлежности). Необходимо, по возможности, отменить депо-препараты антипсихотиков (недостаток данных о безопасности в период беременности, экстрапирамидные симптомы могут персистировать у ребенка в течение нескольких месяцев).

Антихолинергические препараты для коррекции экстрапирамидных расстройств могут вводиться в период беременности только кратковременно в острых ситуациях, поэтому женщинам, нуждающимся в их применении, следует рассмотреть вопрос о смене антипсихотика.

Вальпроат не должен рутинно назначаться женщинам детородного возраста. В случае отсутствия альтернативы женщине необходимо объяснить риски, связанные с его применением, и рекомендовать надежные методы контрацепции. При настоятельном желании женщины иметь ребенка суточная доза вальпроата не должна превышать 1 г. Препарат следует принимать в несколько приемов в день в лекарственной форме с медленным высвобождением действующего вещества в сочетании с 5 мг/сут фолиевой кислоты.

Женщинам, планирующим беременность, следует, по возможности, отменить карбамазепин и ламотриджин.

Основные факторы, которые необходимо учитывать при назначении психотропных средств беременным и кормящим грудью женщины, приведены в табл. 65.

Факторы, которые необходимо учитывать при назначении психотропных средств беременным и кормящим грудью женщинам [321]

ЛС	Мать	Плод	Грудное вскармливание
<i>Антидепрессанты</i>			
<i>СИОЗС</i>			
Флуоксетин Сертралин Циталопрам Эсциталопрам Пароксетин	Отмена препаратов повышает риск тревоги и депрессии. Ассоциация с повышенным риском невынашивания беременности может быть связана с заболеванием, для лечения которого они назначаются	Не ассоциируются с повышенным риском врожденных аномалий. Применения пароксетина во время беременности лучше избегать в связи с противоречивым и данными о риске врожденных аномалий сердца. Внутриутробное воздействие ассоциируется с синдромом отмены у новорожденного. Потенциальная ассоциация с легочной гипертензией у новорожденных менее вероятна, чем предполагалось	Выделяются с молоком матери в небольших количествах, совместимы с грудным вскармливанием. В большинстве исследований наблюдались единичные нежелательные явления
<i>СИОЗСН</i>			
Венлафаксин	В высоких дозах повышает АД	Не ассоциируется с повышенным риском врожденных аномалий.	Выделяется с молоком матери в умеренных количествах, совместим с грудным

		Внутриутробное воздействие ассоциируется с синдромом отмены у новорожденного	вскармливанием. Вызывает минимальные нежелательные явления
Миртазапин	Может быть полезен при тяжелой неукротимой рвоте беременных, не отвечающей на другую терапию	Имеющиеся данные не позволяют предположить повышенного риска врожденных аномалий	Выделяется с молоком матери в небольшом количестве, совместим с грудным вскармливанием
ТЦА	Низкий риск, но серьезные последствия при передозировке. Риск ортостатической гипотензии и антихолинергических побочных эффектов	Не ассоциируются с повышенным риском врожденных аномалий	Большинство совместимы с грудным вскармливанием. Следует избегать доксепина в связи со случаями серьезных побочных реакций
<i>Антипсихотики</i>			
<i>Типичные</i>			
Хлорпромазин Галоперидол Трифторперазин	Потенциальные экстрапирамидные побочные эффекты	Хорошие данные по безопасности, указывающие на отсутствие повышения риска врожденных аномалий	Выделяются с молоком матери в небольших количествах, совместимы с грудным вскармливанием
<i>Атипичные</i>			
Оланзапин Кветиапин Рисперидон	Повышенный риск гестационного диабета и прибавки массы тела	Имеющиеся данные не позволяют предположить повышенного риска врожденных аномалий, но количество данных	Небольшое количество исследований. Низкая экскреция с молоком – вероятно, совместимы с грудным вскармливанием

		ограничено. Возможно, повышен риск макросомии. Кветиапин проникает через плаценту в меньшей степени, чем другие атипичные антипсихотики	
<i>Нормотимики</i>			
Карбамазепин	Повышенная потребность в фолиевой кислоте – 5 мг до зачатия и на ранних сроках беременности	По возможности, избегать в связи с повышенным риском врожденных аномалий, включая дефекты нервной трубки	Ограниченное количество данных позволяет предположить безопасность
Ламотриджин	Риск серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса–Джонсона	Ротовые расщелины (9/1000)	Считается безопасным во время грудного вскармливания
Вальпроат	Часто наблюдается прибавка массы тела. Повышенная потребность в фолиевой кислоте – 5 мг до зачатия и на ранних сроках беременности	Избегать применения, повышенный риск врожденных аномалий (до 17%), включая сердечные и дефекты нервной трубки. Потенциальные нежелательные эффекты на нейропсихи- ческое развитие детей	Выделяется с молоком матери в небольших количествах, совместим с грудным вскармлива- нием
Литий	Необходима консультация психиатра на ранних стадиях беременности. Следует ежемесячно	Повышенный риск врожденных аномалий в целом и аномалии	Выделяется с молоком в значительных количествах, данные о возможности

	<p>определять сывороточные уровни, мониторировать функцию щитовидной железы на протяжении беременности. Необходима адекватная гидратация. Особые меры осторожности в период родов</p>	<p>Эбштейна. Избегать применения, особенно в I триместре</p>	<p>применения в период грудного вскармливания противоречивы. В случае необходимости применять под контролем врача и мониторировать концентрации в крови</p>
<p>Бензодиазепины</p>	<p>В случае необходимости применять в минимальной дозе коротким курсом лечения</p>	<p>Быстро проникают через плацентарный барьер. В некоторых исследованиях показана повышенная частота ротовых расщелин при применении в I триместре. Следует избегать в III триместре, так как применение в высоких дозах может приводить к развитию синдрома «вялого ребенка» у новорожденного</p>	<p>Поступают в молоко в небольших количествах, но экскреция с молоком может носить дозозависимый характер</p>

Приложения

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ЭДИНБУРГСКАЯ ШКАЛА ПОСТНАТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ [4]

В течение последних 7 дней:

1. Я была готова смеяться и видеть светлую сторону происходящего:

- так же, как всегда
- теперь несколько меньше, чем всегда
- определенно меньше
- совсем не вижу

2. Я смотрела в будущее с удовольствием к окружающим обстоятельствам:

- так же, как всегда
- меньше, чем обычно
- определенно меньше, чем обычно
- вряд ли

3. Я без надобности винила себя, если что-то происходило неправильно:

- да, в большинстве случаев
- да, иногда
- нет, не часто
- нет, никогда

4. Мне было тревожно и беспокоюно без видимой причины:

- нет, нисколько
- едва ли когда-нибудь
- да, иногда
- да, очень часто

5. Я чувствовала испуг или панику без значительного повода:

- да, довольно много
- да, иногда
- нет, не много
- нет, нисколько

6. Обстоятельства были сильнее меня:

- да, в большинство времени я не была готова справиться
- с ними вообще не справиться
- да, иногда я не справлялась так же, как обычно
- нет, большинство времени я справлялась достаточно хорошо
- нет, я справлялась так же, как всегда

7. Я была так несчастна, что даже плохо спала:

- да, большинство времени
- да, иногда
- нет, не очень часто
- нет, нисколько

8. Я грустила или была несчастна:

- да, большинство времени
- да, достаточно часто
- нет, не часто
- нет, нисколько

9. Я была так несчастна, что даже плакала:

- да, почти все время
- да, достаточно часто
- нет, только случайно
- нет, никогда

10. Мысль о нанесении вреда себе возникала у меня:

- да, достаточно часто

- иногда
- едва ли
- никогда

Подсчет баллов:

0 – отсутствие симптома

1–3 балла начисляются в зависимости от степени проявления симптома (пункты 1, 2, 4 считаются 0, 1, 2, 3; остальные пункты – 3, 2, 1, 0).

Интерпретация результатов

Количество баллов 8 и выше свидетельствуют о высокой вероятности депрессии (примерно в 86% случаев). Пункты 4 и 5 позволяют косвенно оценить наличие тревоги.

Чувствительность метода – 86%, специфичность – 85,4%. Для окончательного установления диагноза и уточнения степени тяжести необходимо провести интервью с учетом диагностических критериев депрессии по МКБ-10.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ТЕСТЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Какие положения верны в отношении применения большинства психотропных препаратов в период беременности:

1. Все ЛС рекомендуется использовать в минимальной эффективной дозе.
2. Минимальная эффективная доза у беременных может превышать среднетерапевтическую.
3. Дозу препаратов следует снижать в I триместре беременности.
4. Следует тщательно соблюдать баланс между терапевтической эффективностью лекарственной терапии и риском развития синдрома отмены у новорожденного.
5. Чтобы не подвергать ребенка, находящегося на грудном вскармливании, риску развития нежелательных эффектов, сразу после родов большинство психотропных препаратов можно отменить.

2. Какие положения верны:

1. Беременность оказывает протективное действие в отношении развития рецидивов большинства ПЗ.
 2. При выборе ЛС женщинам, планирующим беременность, предпочтение следует отдавать самым новым препаратам, показавшим высокую эффективность и безопасность в предрегистрационных исследованиях.
 3. В период беременности более безопасно применение комбинации 2 препаратов в низких дозах, чем монотерапии в высокой дозе.
 4. В период грудного вскармливания не рекомендуется переключение на другой психотропный препарат, если женщина получала фармакотерапию во время беременности.
 5. Все перечисленное.
3. С точки зрения риска развития рецидива ПЗ наиболее опасен:
1. I триместр беременности.
 2. II триместр беременности.
 3. III триместр беременности.
 4. Послеродовый период.

4. Какие положения верны:

1. В III триместре беременности может понадобиться повышение дозы ТЦА.
2. В III триместре беременности может понадобиться снижение дозы СИОЗС.
3. Препараты лития следует отменять в день родов.
4. Дозы препаратов лития следует снижать за 7–10 дней до предполагаемого срока родов.
5. При назначении ламотриджина впервые во время беременности его дозы следует медленно титровать.

5. Какие положения верны:

1. Применение во время беременности антидепрессантов связано с риском развития синдрома отмены или токсических эффектов у новорожденных.
2. СИОЗС являются самыми широко применяемыми на практике антидепрессантами в период беременности.
3. ТЦА часто используются для совершения суицида.
4. СИОЗСН являются резервными препаратами при беременности в связи с недостаточной изученностью.
5. Все перечисленное.

6. Какие положения верны в отношении применения СИОЗС в период беременности:

1. Большинство экспертов рекомендуют в качестве препаратов выбора сертралин, флувоксамин и эсциталопрам.
2. У пациенток с коронарной болезнью сердца предпочтение рекомендуется отдавать флуоксетину.
3. СИОЗС повышают потребность в инсулине у больных СД.
4. Флуоксетин не рассматривается в качестве препарата выбора при лактации из-за длительного T_{1/2}, способствующего кумуляции препарата в сыворотке крови новорожденного.

7. Применение СИОЗС в период беременности ассоциируется с повышенным риском:

1. Метаболических нарушений у матери и плода.
2. Ортостатической гипотензии у матери.
3. Легочной гипертензии у плода.
4. Нарушений адаптации у новорожденного.
5. Ничего из перечисленного.

8. Какие положения верны в отношении применения ТЦА в период беременности:

1. ТЦА хуже изучены во время беременности, чем препараты других групп.
2. Существенным недостатком ТЦА является узкий терапевтический индекс и высокий риск передозировки.
3. Применение в период гестации amitриптилина, имипрамина и нортриптилина сопряжено с меньшими рисками, чем применение других препаратов.
4. Все перечисленное.
5. Ничего из перечисленного.

9. Сертралин:

1. Рекомендован большинством экспертов в качестве препарата выбора в период беременности и грудного вскармливания.
2. Не рекомендуется к применению при беременности во всех руководствах.
3. Обладает линейной фармакокинетикой.

4. Создает высокие концентрации в пуповинной крови.
5. Создает высокие концентрации в грудном молоке.

10. Пароксетин:

1. Рекомендован большинством экспертов в качестве препарата выбора в период беременности.
2. Не рекомендуется к применению при беременности во всех руководствах.
3. Относится к препаратам выбора в период грудного вскармливания.
4. Может повышать риск развития сердечно-сосудистых дефектов у плода.
5. Создает высокие концентрации в грудном молоке.

11. ИМАО:

1. Являются наиболее хорошо изученными антидепрессантами в период беременности.
2. Большинство экспертов рассматриваются в качестве препаратов выбора в период грудного вскармливания.
3. Лучше переносятся матерью, чем ТЦА.
4. Могут провоцировать развитие гипертонического криза у матери в послеродовом периоде.
5. Все перечисленное.

12. Препаратами выбора при ТР во время беременности являются:

1. Бензодиазепины.
2. Небензодиазепиновые анксиолитики.
3. Растительные препараты с седативным действием
4. СИОЗС.
5. ТЦА.

13. Бензодиазепины:

1. Являются препаратами выбора для лечения ТР в период беременности и грудного вскармливания.
2. Не должны применяться во время беременности длительное время.
3. Сопряжены с высоким абсолютным риском развития тератогенных эффектов при использовании в I триместре беременности.
4. Могут вызывать развитие зависимости.
5. Могут вызывать развитие синдрома «вялого ребенка».

14. Растительные препараты с седативным и антидепрессивным действием:

1. Относятся к числу наиболее хорошо изученных во время беременности.
2. Безопасны в период грудного вскармливания.
3. Относятся к числу препаратов выбора при тревожно-депрессивных расстройствах в период беременности и лактации.
4. Могут вызывать токсические реакции у матери.
5. Все перечисленное.

15. Венлафаксин:

1. Является препаратом выбора для лечения ТР и ДР в период беременности.
2. Лучше изучен в период беременности и грудного вскармливания, чем СИОЗС.
3. Может назначаться в случаях тяжелой тревоги у беременной, требующей срочных терапевтических мероприятий.
4. Создает более низкие концентрации в грудном молоке, чем СИОЗС.
5. Все перечисленное.

16. Какие положения верны в отношении применения нормотимиков в перинатальном периоде:

1. Относятся к числу наиболее безопасных психотропных препаратов для плода.
2. Следует отменять в период планирования беременности.
3. Следует снижать дозы в I триместре беременности.
4. Несовместимы с грудным вскармливанием.
5. Все перечисленное.

17. Какие положения верны в отношении применения препаратов лития в период беременности:

1. Наиболее распространенным тератогенным эффектом лития является аномалия Эбштейна.
2. Абсолютный риск врожденных аномалий невысок.
3. Уровень сывороточных концентраций препарата может существенно изменяться в период беременности.
4. В случае необходимости проведения нормотимической терапии является препаратом выбора.
5. Ничего из перечисленного.

18. Какие положения верны:

1. Во время беременности дозы препаратов лития подбирают индивидуально на основании данных мониторинга концентраций в крови.
2. Целесообразна отмена препаратов лития в день родов.
3. Для профилактики рецидива или токсических эффектов лития во время родов необходимо поддерживать адекватную гидратацию и предусмотреть внутривенное введение жидкостей.
4. В случае отмены препаратов лития перед родами необходимо возобновить их прием в послеродовом периоде.
5. Все перечисленное.

19. Препараты вальпроевой кислоты:

1. Ассоциируются с самым высоким риском тератогенности среди всех психотропных средств.
2. Ассоциируются с самым низким риском тератогенности среди всех психотропных средств.
3. Могут вызывать дефекты нервной трубки и лицевые мальформации у плода.
4. Относительно безопасны в период грудного вскармливания.
5. Несовместимы с грудным вскармливанием.

20. Какие положения верны:

1. Абсолютный риск развития врожденных сердечно-сосудистых дефектов при применении в период беременности препаратов лития значительно выше, чем при применении препаратов вальпроевой кислоты.
2. Риск развития тератогенных эффектов вальпроата значительно повышается при применении в суточной дозе выше 1000 мг.
3. Риск развития тератогенных эффектов вальпроата не зависит от используемой дозы.
4. Риск развития дефектов нервной трубки при применении антиконвульсантов снижается при одновременном использовании фолиевой кислоты.
5. Самый безопасным нормотимиком в период грудного вскармливания является литий.

21. Карбамазепин и оксакарбазепин:

1. Могут снижать концентрацию оральных контрацептивов.
2. Могут вызывать аномалии строения лицевого черепа и конечностей.
3. Повышают риск кровотечений у новорожденного.
4. Чаще других психотропных препаратов вызывают врожденные аномалии сердца.

5. Ничего из перечисленного.

22. Ламотриджин:

1. Реже вальпроата вызывает врожденные аномалии.
2. Может применяться во время беременности в комбинации с вальпроатом.
3. Может повышать риск возникновения ротолицевых расщелин.
4. Не влияет на метаболизм оральных контрацептивов.
5. Ничего из перечисленного.

23. Оральные контрацептивы для предотвращения нежелательной беременности не следует назначать женщинам, получающим:

1. Карбамазепин.
2. Окскарбазепин.
3. Топирамат.
4. Ламотриджин.
5. Препараты лития.

24. В течение последнего месяца беременности следует назначить витамин К женщинам, получающим:

1. Препараты лития.
2. ТЦА.
3. СИОЗС.
4. Карбамазепин.
5. Ламотриджин.

25. Какие положения верны:

1. Во время беременности препаратом выбора среди нормотимиков является вальпроат.
2. Суточная доза вальпроата не должна превышать 1000 мг.
3. Суточную дозу вальпроата рекомендуется принимать в 1 прием.
4. Для снижения риска тератогенности вальпроат следует принимать в низких дозах в комбинации с ламотриджином или карбамазепином.
5. Для снижения риска тератогенности вальпроат следует принимать в комбинации с фолиевой кислотой.

26. Какой препарат может вызывать серьезные нежелательные реакции у матери в начальном периоде лечения:

1. Ламотриджин.
2. Карбамазепин.
3. Вальпроат.
4. Литий.
5. Габапентин.

27. При применении препаратов лития следует мониторировать:

1. Концентрации препарата в сыворотке крови матери.
2. Уровни электролитов в сыворотке крови матери.
3. Функцию почек.
4. Функцию печени.

5. Функцию щитовидной железы.

28. Гендерные особенности, которые следует учитывать при применении антипсихотических препаратов:

1. Женщинам необходимы более низкие дозы, чем мужчинам.
2. Депо-препараты для внутримышечного введения следует вводить женщинам с меньшим интервалом, чем мужчинам.
3. Уровень пролактина у мужчин выше, чем у женщин.
4. У женщин выше риск развития СД и сердечно-сосудистых осложнений антипсихотиков, чем у мужчин.
5. Все перечисленное.

29. Какие положения верны:

1. При применении традиционных антипсихотиков следует контролировать экstrapирамидную симптоматику и метаболические показатели.
2. Атипичные антипсихотики повышают риск развития метаболических осложнений.
3. У новорожденных, матери которых принимали во время беременности клозапин, с целью выявления агранулоцитоза необходимо еженедельно в течение первых 6 мес после родов определять уровень лейкоцитов в крови.
4. Необходима отмена антипсихотической терапии за 2 нед до предполагаемой даты родов.

30. Высокий риск развития гиперпролактинемии существует при применении:

1. Оланзапина.
2. Рисперидона.
3. Галоперидола.
4. Хлорпромазина.
5. Сульпирида.

31. При тяжелых нарушениях сна в период беременности рекомендуется применение:

1. Флуоксетина.
2. Амитриптилина.
3. Хлорпромазина.
4. Нитразепама.
5. Зверобоя.

32. Наиболее хорошо изученными психотропными препаратами во время беременности являются:

1. ТЦА.
2. ИМАО.
3. СИОЗСН.
4. Типичные антипсихотики.
5. Атипичные антипсихотики.

33. Какие положения верны:

1. Для терапии послеродового психоза наиболее оправдано применение атипичных антипсихотиков и нормотимиков.
2. Литий может быть назначен до родов женщинам с высоким риском послеродового психоза.
3. Кормление грудью противопоказано при применении препаратов лития, однако многие эксперты считают его совместимым с грудным вскармливанием.

4. Ламотриджин не рекомендуется применять при кормлении грудью в связи с риском развития кожных реакций у новорожденного.

5. Ничего из перечисленного.

34. Какие положения верны:

1. Польза от грудного вскармливания в большинстве случаев превышает риск развития нежелательных эффектов у ребенка.

2. Если женщина принимала психотропный препарат во время гестации, его смена в послеродовом периоде нежелательна.

3. Безопасной для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, является суточная доза препарата, составляющая не более 15% терапевтической дозы, рекомендуемой детям, или от взрослой дозы, стандартизованной на 1 кг массы тела.

4. Для снижения риска развития нежелательных эффектов у ребенка принимать психотропные препараты рекомендуется непосредственно перед кормлением грудью.

5. Ничего из перечисленного.

35. Более высокие концентрации в молоке создают:

1. Водорастворимые препараты.

2. Препараты с высокой биодоступностью.

3. Препараты с очень большими размерами молекулы.

4. Препараты с высокой степенью связывания с белками плазмы.

5. Препараты с длительным $T_{1/2}$.

36. Наиболее высокие концентрации в грудном молоке среди антидепрессантов создают:

1. Флуоксетин.

2. Пароксетин.

3. Венлафаксин.

4. Сертралин.

5. Циталопрам.

37. Среди нормотимиков наиболее высокие концентрации в молоке создает:

1. Литий.

2. Вальпроат.

3. Карбамазепин.

4. Ламотриджин.

38. Применение какого атипичного антипсихотика во время грудного вскармливания сопряжено с наиболее высоким риском развития серьезных нежелательных реакций у ребенка:

1. Оланзапина.

2. Рисперидона.

3. Кветиапина.

4. Клозапина.

39. Нежелательные эффекты при применении бензодиазепинов в период грудного вскармливания обычно наблюдаются у:

1. Недоношенных детей.

2. Детей, матери которых принимали бензодиазепины в высоких дозах на протяжении беременности.

3. Детей, матери которых получали высокие дозы бензодиазепинов во время родов.

4. Ничего из перечисленного.

40. Среди анксиолитиков в период грудного вскармливания в качестве препарата выбора рассматривают:

1. Нитразепам.
2. Лоразепам.
3. Зверобой.
4. Зопиклон.
5. Золпидем

Правильные ответы:

1. 1, 2, 4
2. 4
3. 4
4. 1, 4, 5
5. 5
6. 4
7. 3, 4
8. 2, 3
9. 1, 3
10. 2, 3, 4
11. 4
12. 4
13. 2, 4, 5
14. 4
15. 3
16. 2
17. 1, 2, 3, 4
18. 1, 3, 4
19. 1, 3, 4
20. 2, 4
21. 1, 2, 3
22. 1, 3
23. 1, 2, 3, 4
24. 4
25. 2, 5
26. 1, 2
27. 1, 2, 3, 5
28. 1, 4
29. 1, 2, 3
30. 2, 3, 4, 5
31. 2, 3
32. 1, 4
33. 1, 2, 3, 4
34. 1, 2
35. 2, 5
36. 1, 3, 5
37. 1
38. 4
39. 1, 2, 3
40. 2

Литература

1. Аведисова А.С. Депрессия + тревога: диагностика и лечение. М., 2003; 52.
2. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.: Литтерра, 2005; с. 288.
3. Ганнушкин П.Б. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 1998; 124 с.
4. Голубович В.В. Оценка риска и использование специализированных шкал скрининг-диагностики послеродовой депрессии. Инструкция по применению. 2003 г. <http://www.med.by/methods/pdf/158-1203.pdf>
5. Маляров С.А. Послеродовая депрессия. Педиатрия. Акушерство. Гинекология 2006; 19 (1).
6. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Женева, СПб 1998.
7. Петрюк П.Т. Шизофрения и беременность: состояние вопроса и пути решения. Психичне здоров'я 2009; 2: 108–18.
8. Решетько О.В., Горшкова Н.В., Луцкевич К.А. и др. Регуляторный статус и проблема безопасности средств растительного происхождения. Ремедиум 2010; 5: 30–3.
9. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике. РМЖ 2004; 22: 1277–83.
10. Харьковская О.А. Клинико-психологические и социальные характеристики беременных женщин с никотиновой зависимостью. Автореф. дис. ... канд. псих. наук. СПб, 2010.
11. Эванс А. Наркомания у беременных. Гл. 3. В кн.: Акушерство. Справочник калифорнийского университета. Под ред. Нисвандер К., Эванс А. Пер. с англ. М.: Практика, 1999.
12. Яглов В.В., Прилепская В.Н. Контрацепция после аборта. Контрацепция и здоровье женщины, 2005; с. 38–43.
13. Aarskog D. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts (letter). Lancet 1975; 2: 921.
14. Abdel-Baki A, Lesage A, Nicole L, et al. Schizophrenia, an illness with bad outcome: myth or reality? Can J Psychiat 2011; 56 (2): 92–10.
15. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. Int Rev Psychiat 2010; 22 (5): 417–28.
16. Abernethy V, Grunebaum H, Groover B et al. Contraceptive continuation of hospitalized psychiatric patients. Fam Plann Perspect. 1975; 7 (5): 231–4.
17. Abrams B, Laros RJ. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 503–509.
18. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol-18: use of antidepressants in nursing mothers. Breastfeed Med 2008; 3 (1): 44–52.
19. Aceti F, Baglioni V, Ciolli P et al. (Maternal attachment patterns and personality in post partum depression). Riv Psychiat. 2012; 47 (3): 214–20.
20. Acs N, Bánhidly F, Horváth-Puhó E et al. Maternal panic disorder and congenital abnormalities: a population-based case-control study. Birth Defects Research (Part A) 2006; 76, 253–61.
21. Adab N, Jacoby A, Smith D et al. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 15–21.

22. Adab N, Kini U, Vinten J et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2004; 75: 1575–1583.
23. Addis A, Dolovich LR, Einarson TR et al. Can we use anxiolytics during pregnancy without anxiety? *Can Fam Phys* 2000; 46: 549–51.
24. Advisory Council on the Misuse of Drugs. Hidden harm: responding to the needs of children of problem drug users. Home Office, London, UK (GENERIC), 2003.
25. Agras WS, Hammer LD, McNicholas F. A prospective study of the influence of eating-disordered mothers on their children. *Int J Eat Disord* 1999; 25: 253–62.
26. Ahlsson FS, Diderholm B, Ewald U et al. Lipolysis and insulin sensitivity at birth in infants who are large for gestational age. *Pediatrics* 2007; 120: 958–65.
27. Ahokas A, Aito M, Rimón R. Positive treatment effect of estradiol in postpartum psychosis: a pilot study. *J Clin. Psychiat* 2000; 61: 166–70.
28. Aichhorn W, Stuppaeck C, Whitworth AB. Risperidone and breast-feeding. *J Psychopharmacol* 2005; 19 (2): 211–3.
29. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM et al. Second generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006; 29 (7): 587–98.
30. Aichhorn W, Yadzi K, Kralovec K et al. Olanzapine plasma concentration in a newborn. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (8): 923–4.
31. Aigner M, Treasure J, Kaye W et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiat* 2011; 12 (6): 400–43.
32. Akiskal HS, Pinto Q. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III and IV. *The Psychiatric clinics of North America. Bipolarity: Beyond classic mania.* ed. H. Akiskal. Saunders Co., Philadelphia 1999; 22(3): 517–35.
33. Alcorn KL, O'Donovan A, Patrick JC et al. A prospective longitudinal study of the prevalence of post-traumatic stress disorder resulting from childbirth events. *Psychol Med* 2010; 40 (11): 1849–59.
34. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (6): 565–71.
35. Alford D, Compton P, Samet J. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006; 144: 127.
36. Allen MD, Greenblatt DJ. Comparative protein binding of diazepam and desmethyldiazepam. *J Clin. Pharmacol* 1981; 21: 219–23.
37. Allison DB, Mentore JL, Moonseong H et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiat* 1999; 156: 1686–96.
38. Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero-influence on head circumference in newborns. *Seizure* 2009; 18 (10): 672–5.
39. Altshuler L, Cohen L, Martin S et al. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiat* 1996; 153: 592–6.
40. Altshuler LL, Cohen L, Moline M et al. The Expert Consensus Guideline Series: treatment of depression in women. *Postgrad Med* 2001; 1: 1–107.
41. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiat* 1996; 153: 592–606.
42. Altshuler LL, Hendrick VC. Pregnancy and psychotropic medication: changes in blood levels. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 78–80.
43. Alwan S, Reefhuis J, Botto LD et al. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. *AJ Obstet Gynecol* 2010; 203 (1): 52.e1–6.

44. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356 (26): 2684–92.
45. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776.
46. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000; 105: 880.
47. American Academy of Pediatrics. Use of Psychoactive Medication During Pregnancy and Possible Effects on the Fetus and Newborn (RE9866). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1129–32.
48. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, American Psychiatric Association, Washington, DC 2000.
49. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiat* 2002; 159: 1–50.
50. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders, third edition. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (Suppl. 1): 1.
51. American Psychiatric Association. The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc 2001.
52. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (10): 989–1008.
53. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (4): 343–96.
54. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA et al. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology* 2005; 16: 87–92.
55. Andrade SE, McPhillips H, Loren D et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol & Drug Saf* 2009; 18 (3): 246–52.
56. Andrews EB, Tennis P. Promise and pitfalls of administrative data in evaluating pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16 (11): 1181–3.
57. Ang MS, Thorp JA, Parisi VM. Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 5179.
58. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiat* 2007; 190: 189–91.
59. Anonymous. Bupropion: congenital heart defects (continued). *Prescrire Int* 2012; 21 (126): 97.
60. Anonymous. Bupropion (amfebutamone): caution during pregnancy. *Prescrire Int* 2005; 14 (80): 225–56.
61. Anonymous. Neuroleptics: increased rate of venous thromboembolic events. *Prescrire Int* 2006; 15: 224.
62. Anonymous. Sleep complaints: Whenever possible, avoid the use of sleeping pills. *Prescrire Int* 2008; 17 (97): 206–12.
63. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance' (NICE clinical guideline 45) CG45. Is: 2007.
64. Antony MM, Swinson RP. Anxiety disorders and their treatment: a critical review of the evidence-based literature. Ottawa (ON): Health Canada 1996.
65. Ardinger HH, Atkin JF, Blackson DR et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988; 29: 171–85.
66. Aripiprazole. Drugdex drug evaluations. Thomson Micromedex, Healthcare Series 1974–2003; p. 117.

67. Armstrong C. ACOG Guidelines on Psychiatric Medication Use During Pregnancy and Lactation Practice Guidelines. *Am Fam Physician* 2008; 78 (6): 772–8.
68. Arora M, Praharaj SK. Meningocele and ankyloblepharon following in utero exposure to olanzapine. *Eur Psychiat* 2006; 21: 341–6.
69. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64 (11): 1874–8.
70. Attia E, Kaplan AS, Walsh BT et al. Olanzapine versus placebo for outpatients with anorexia nervosa. *Psychol Med* 2011; 41: 2177–82.
71. Auerbach JG, Hans SL, Marcus J et al. Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14: 399–406.
72. Austin MP, Priest SR, Sullivan EA. Antenatal psychosocial assessment for reducing perinatal mental health morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD005124.
73. Austin MP. Puerperal affective psychosis: is there a case for lithium prophylaxis? *Br J Psychiatry* 1992; 161: 692–4.
74. Avni-Barron O, Hoagland K, Ford C et al. Preconception Planning to Reduce the Risk of Perinatal Depression and Anxiety Disorders. *Exp Rev Obstet Gynecol* 2010; 5 (4): 421–35.
75. Ayd FJ Jr. Children born to mothers treated with chlorpromazine during pregnancy. *Clin Med* 1964; 71: 1758–63.
76. Azorin JM. Major depression: features indicative of bipolarity? *Encephale* 2011; 37 (Suppl. 3): S163–8.
77. Babu GN, Desai G, Tippteswamy H et al. Birth weight and use of olanzapine in pregnancy: a prospective comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 331–2.
78. Bachrach CA. Contraceptive practice among American women, 1973–1982. *Fam Plann Perspect* 1984; 16 (6): 253–9.
79. Backes CR, Cordero L. Withdrawal symptoms in the neonate from presumptive intrauterine exposure to diazepam: report of case. *J Am Osteopath Assoc* 1980; 79: 584–5.
80. Baguelin-Pinaud A, Robert S et al. Prenatal exposure to tobacco and risk for schizophrenia: a retrospective epidemiological study. *Compr Psychiat* 2010; 51 (2): 106–9.
81. Bakke OM, Haram K, Lygre T et al. Comparison of the placental transfer of thiopental and diazepam in caesarian section. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21: 221–7.
82. Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, BuysCH et al. First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: a population-based case-control study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 94–100.
83. Balke LD. Quetiapine is effective in the treatment of bipolar affective disorder during pregnancy. Poster session presented at: 7th World Congress of Biological Psychiatry 2001; 1–6.
84. Ballard C, Davis R, Cullen P et al. Prevalence of postnatal psychiatric morbidity in mothers and fathers. *Br J Psychiat* 1994; 164 (6): 782–8.
85. Ban L, Tata LJ, West J et al. Live and non-live pregnancy outcomes among women with depression and anxiety: a population-based study. *PLoS One* 2012; 7 (8): e43462. Epub 2012 Aug 24.
86. Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9 (4): 248–312.

87. Bánhidly F, Ács N, Puhó E, Czeizel AE. Association between maternal panic disorders and pregnancy complications and delivery outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 47–52.
88. Banti S, Mauri M, Oppo A et al. From the third month of pregnancy to 1 year postpartum. Prevalence, incidence, recurrence, and new onset of depression. Results from the perinatal depression-research & screening unit study. *Compr Psychiat* 2011; 52 (4): 343–51.
89. Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 15): 42–8.
90. Barnas C, Bergant A, Hummer M et al. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk (letter) *Am J Psychiat* 1994; 151: 945.
91. Barnes C, Mitchell P. Considerations in the management of bipolar disorder in women. *Aust N Z J Psychiat* 2005; 39 (8): 662–73.
92. Barnes TR. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25 (5): 567–620.
93. 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): 918–26.
94. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Salisbury, UK: Fivepin Limited 2005; p. 239.
95. BC Perinatal Health Program. Reproductive mental health guide 5. Mental illness during the perinatal period. *Anxiety disorders* 2003.
96. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF et al: *Cognitive therapy of depression*, New York, Guilford, 1979
97. Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res* 2001; 50: 275–85.
98. Becker MA, Mayor GF, Elisabeth JS. Psychotropic Medications and Breastfeeding. *Primary Psychiat* 2009; 16 (3): 42–51.
99. Begg EJ, Duffull SB, Saunders DA et al. Paroxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 142.
100. Bellantuono C, Bozzi F, Orsolini L et al. The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol* 2012. Epub ahead of print.
101. Bellantuono C, Migliarese G, Gentile S. Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22 (3): 121–8.
102. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G et al. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiat* 2012. Epub ahead of print.
103. Ben-Amital D, Merlob P. Neonatal fever and cyanotic spells from maternal chlorpromazine (letter) *DICP* 1991; 25: 1009–10.
104. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression. A203-case study in private practice. *J Affect Disord* 1997; 43: 163–16.
105. Benazzi F. Bipolar II disorder : epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007; 21 (9): 727–40.
106. Bendz H, Schön S, Attman PO et al. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010; 77: 219.
107. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV et al. Obstetric complications in women with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 47 (2–3): 167–75.

108. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV et al. Congenital malformations, stillbirths, and infant deaths among children of women with schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 2001; 58 (7): 674–9.
109. Bennett HA, Einarson A, Taddio A et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (4): 698–709.
110. Benowitz NL, Dempsey DA. Pharmacotherapy for smoking cessation during pregnancy. *Nicotine Tobacco Res* 2004; 6 (Suppl. 2): S189–202.
111. Benute GR, Nomura RM, Reis JS et al. Depression during pregnancy in women with a medical disorder: risk factors and perinatal outcomes. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65 (11): 1127–31.
112. Benzodiazepines: how they work and how to withdraw (The Ashton Manual), University Newcastle, 2007.
113. Berard A, Ramos E, Rey E et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80 (1): 18–27.
114. Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS et al. Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiat* 2012; 169 (6): 609–15.
115. Bergink V, Kushner SA, Pop V et al. Prevalence of autoimmune thyroid dysfunction in postpartum psychosis. *Br J Psychiat* 2011; 198 (4): 264–8.
116. Bergman U, Rosa FW, Baum C et al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992; 340: 694–6.
117. Berkman ND, Lohr KN, Bulik CM. Outcomes of eating disorders: a systematic review of the literature. *Int J Eat Disord* 2007; 40: 293–309.
118. Berle J, Steen VM, Aamo TO et al. Breast-feeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: Infant exposure, clinical symptoms and cytochrome P-450 (CYP) genotypes. *J Clin Psychiat* 2004; 65: 1228–34.
119. Berle JO, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev* 2011; 7 (1): 28–34.
120. Berle JO, Steen VM, Aamo TO et al. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome P450 genotypes. *J Clin Psychiat* 2004; 65 (9): 1228–34.
121. Billert H. Tokophobia-a multidisciplinary problem. *Ginekol Pol* 2007; 78 (10): 807–11.
122. Birdsall KM, Vyas S, Khazaezadeh N. Maternal obesity: a review of interventions. *Clin Pract* 2009; 63: 494–507.
123. Birmingham CL, Su J, Hlynsky JA et al. The mortality rate from anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2005; 38 (2): 143–46.
124. Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW et al. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: A case series. *Pediatrics* 1999; 104: e11.
125. Bissada H, Tasca GA, Barber AM et al. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1281–8.
126. Biswas PN, Wilton LV, Pearce GL et al. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 265–71.
127. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW. The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13,554 patients in England. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 121–6.
128. Bjarnason NH, Rode L, Dalhoff K. Fetal exposure to pimozide: a case-report. *J Reprod Med* 2006; 51: 443–4.

129. Blais MA, Becker AE, Burwell RA et al. Pregnancy: outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women. *Int J Eat Disord* 2000; 27: 140.
130. Blazer DG. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Seventh Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2000; 1298–308.
131. Bloniarz J, Zareba S, Rahnema M. Examination of nickel and chromium contents in selected herbs, herbal fruit teas and their infusions. *Przeegl Lek* 2004; 61 (Suppl. 3): 58–62.
132. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, et al. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiat* 2012; 69 (7): 715–21.
133. Bogen DL, Sit D, Genovese A et al. Three cases of lithium exposure and exclusive breastfeeding. *Arch Womens Ment Health* 2012; 15 (1): 69–72.
134. Bonari L, Pinto N, Ahn E et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiat* 2004; 49 (11): 726–73.
135. Borison RL. Pharmacology of antipsychotic drugs. *J Clin Psychiat* 1985; 46 (4 Pt 2): 25–8.
136. Börjesson K, Ruppert S, Bågedahl-Strindlund M. A longitudinal study of psychiatric symptoms in primiparous women: relation to personality disorders and sociodemographic factors. *Arch Womens Ment Health* 2005; 8: 232–42.
137. Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L. Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 2009; 31 (3): 404–9.
138. Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 336–44.
139. Brady K, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiat* 2005; 162: 1483.
140. Brambilla F, Garcia CS, Fassino S et al. Olanzapine therapy in anorexia nervosa: psychobiological effects. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 197–204.
141. Brent N, Wisner K: Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr* 1998; 37: 41–4.
142. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 8th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA 2008.
143. Brinch M, Isager T, Tolstrup K. Anorexia nervosa. Pregnancies occurring before, during and after anorexia nervosa. *Ugeskr Laeger* 1985; 147 (4): 292–6.
144. Brockington IF. *Puerperal psychosis: Motherhood and mental health*. New York: Oxford University Press 1996; p. 200.
145. Bromley RL, Mawer G, Love J et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010; 51: 2058.
146. Brougher JC. The treatment of emotional disorders in obstetrics and gynecology with thioridazine. *Q Rev Surg Obstet Gynecol* 1960; 3: 44–7.
147. Brown TA, Keel PK. Current and emerging directions in the treatment of eating disorders. *Subst Abuse* 2012; 6: 33–61.
148. Budzynska K, Gardner ZE, Duguo JJ et al. Systematic Review of Breastfeeding and Herbs. *Breastfeed Med* 2012. Epub ahead of print.
149. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. Part 1: Teratology. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 166–88.
150. Buist A, Gotman N, Yonkers KA. Generalized anxiety disorder: course and risk factors in pregnancy. *J Affect Disord* 2011; 131 (1–3): 277–83.
151. Buist A. In: Romans SE, Secman MV Ed. *Women's mental health: a life-cycle approach*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2006; p. 269–82.

152. Bulak P, Paar WD, von Unruh GE. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 311.
153. Bulik C, Sullivan P, Fear J et al. Fertility and reproduction in women with a history of anorexia nervosa: A controlled study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 130–5.
154. Bulik CM, Von Holle A, Hamer R et al. Patterns of remission, continuation and incidence of broadly defined eating disorders during early pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Psychol Med* 2007; 37: 1109.
155. Bulik CM, Von Holle A, Siega-Riz AM et al. Birth outcomes in women with eating disorders in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Eat Disord* 2009; 42 (1): 9–18.
156. Bundy H, Stahl D, MacCabe JH. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123 (2): 98–106.
157. Burgess HA: Schizophrenia in pregnancy. *Issues Health Care Women* 1980; 2: 61–9.
158. Burja S, Rakovec-Felser Z, Treiber M et al. The frequency of neonatal morbidity after exposure to antiepileptic drugs in utero: a retrospective population-based study. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118 (Suppl. 2): 12–6.
159. Burt VK, Hendrick VC. Clinical manual of women's mental health. In: Wyszynski AA, Wyszynski B, eds, *Manual of psychiatric care for the medically ill*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing Inc 2004.
160. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord* 2004; 6: 2–13.
161. Burt VK, Suri R, Altshuler L et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (7): 1001–9.
162. Burt VK, Hendrick VC. Gender issues in the treatment of mental illness 2006; IV (1 FOCUS): 66–80.
163. Cabuk D, Sayin A, Derinöz O et al. Quetiapine use for the treatment of manic episode during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10: 235–6.
164. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ et al. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord* 2001; 67 (1–3): 241–55.
165. Caldas ED, Machado LL: Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 599–603.
166. Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A et al. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201 (6): 579 e1–8.
167. Canadian Department of National Health and Welfare, Food and Drug Directorate. Letter of notification to Canadian physicians Ottawa, ON 1962.
168. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatr* 2006; 51 (8 Suppl. 2): 9S–91S.
169. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118 (Suppl. 1): 1–203.
170. Carmichael S, Shaw G, Schaffer D et al: Dieting behaviors and risk of neural tube defects. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1127.
171. Carson G, Cox LV, Crane J et al. Alcohol use and pregnancy consensus clinical guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32 (8 Suppl. 3): S1–31.
172. Carter D, Misri S, Tomfohr L. Psychologic aspects of early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50 (1): 154–65.

173. Casiano ME, Hawkins DR. Major mental illness and childbearing. A role for the consultation-liaison psychiatrist in obstetrics. *Psychiatr Clin North Am.* 1987 Mar; 10 (1): 35–51.
174. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancajas JC et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003; 42: 402–8.
175. Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, et al. Proposed Subtypes of bipolar 2 and related disorders: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 1992; 11: 205–6.
176. Castle D, Sham P, Murray R. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 33 (3): 179–83.
177. Chabrol H, Callahan S. Prevention and treatment of postnatal depression: review. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 7: 557–76.
178. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* 1999; 104 (5): e61.
179. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579–87.
180. Chambers CD, Hughes S, Meltzer SB et al. Alcohol consumption among low-income pregnant Latinas. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29 (11): 2022–8.
181. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010.
182. Chambers CD, Kavteladze L, Joutchenko L et al. Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation. *Alcohol* 2006; 38: 133–7.
183. Chandra PS, Venkatasubramanian G, Thomas T. Infanticidal ideas and infanticidal behavior in Indian women with severe postpartum psychiatric disorders. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190 (7): 457–61.
184. Chasnoff IJ, Landress HJ, Barrett ME. The prevalence of illicit-drug or alcohol use during pregnancy and discrepancies in mandatory reporting in Pinella County, Florida. *N Engl J Med* 1990; 322: 1202.
185. Chatzi L, Koutra K, Vassilaki M et al. Maternal personality traits and risk of preterm birth and fetal growth restriction. *Eur Psychiat* 2012. Epub ahead of print.
186. Chaudron L: Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiat* 2000; 61: 79–90.
187. Chaudron LH, Klein MH, Remington P et al. Predictors, prodromes and incidence of postpartum depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 103–12.
188. Chiaffarino F, Ascone GB, Bortolus R et al. Effects of folic acid supplementation on pregnancy outcomes: a review of randomized clinical trials. *Minerva Ginecol* 2010; 62 (4): 293–301.
189. Chioqueta A, Stiles T. Suicide risk in outpatients with specific mood and anxiety disorders. *Crisis* 2003; 24: 105–1.
190. Chu SY et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (3): 223–8.
191. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 932–6.
192. Clearly MF. Fluphenazine decanoate during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 815–6.
193. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation. *ACOG Practice Bulletin* 2009; 7: 385–400.

194. Coghlan D, Milner M, Clarke T et al. Neonatal abstinence syndrome. *Irish Med J* 1999; 92: 232–6.
195. Cohen L, Goldstein J, Grush L. Impact of pregnancy on risk for relapse of major depressive disorder. Paper presented at the American Psychiatric Association Annual meeting New York 1996.
196. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295 (5): 499–507.
197. Cohen LS, Altshuler LL, Stowe ZN et al: Reintroduction of antidepressant therapy across pregnancy in women who previously discontinued treatment. A preliminary retrospective study. *Psychother Psychosom* 2004; 73 (4): 255–8.
198. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271: 146–50.
199. Cohen L, Heller V, Bailey J et al. Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine. *Biol Psychiat* 2000; 48: 996–1000.
200. Cohen LS, Nonacs RM, Bailey JW et al. Relapse of depression during pregnancy following antidepressant discontinuation: a preliminary prospective study. *Arch Womens Ment Health* 2004; 7 (4): 217–21.
201. Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, Heckscher E, Rosenbaum JF. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1641–5.
202. Cohen LS. Pharmacologic treatment of depression in women: PMS, pregnancy, and the postpartum period. *Depress Anxiety* 1998; 8 (Suppl. 1): 18–26.
203. Cohen LS. Treatment of bipolar disorder during pregnancy. *J Clin Psychiat* 2007; 68 (Suppl. 9): 4–9.
204. Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA et al. Impact of pregnancy on panic disorder: a case series. *J Clin Psychiat* 1994; 55: 284–92.
205. Cohen LS, Sichel DA, Faraone SV et al. Course of panic disorder during pregnancy and the puerperium: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 950–4.
206. Colburn WA, Gibaldi M: Plasma protein binding of diazepam after a single dose of sodium oleate. *J Pharmaceutical Sci* 1978; 67: 891–2.
207. Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, et al. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1075–85.
208. Cole JA, Modell JG, Haight BR et al. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 474.
209. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ et al. Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91 (3): 142–52. Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011; 13 (4): pii: PCC.10r01097.
210. Cook CAL, Flick LH, Homan SM et al. Posttraumatic stress disorder in pregnancy: prevalence, risk factors, and treatment. *Obstet. Gynecol* 2004; 103: 710–7.
211. Cooper PJ, Murray L. The impact of psychological treatments of postpartum depression on maternal mood and infant development. In: Murray L, Cooper PJ ed. *Postpartum depression and child development*. New York, NY, USA. The Guilford Press 1997; p. 201–20.
212. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ et al. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; p. 544.e1–544.e5.
213. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr et al. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007; 30 (3): 247–64.
214. Corner BD. Congenital malformations. Clinical considerations. *Med J South-west* 1962; 77: 46–52.

215. Council on drugs. Evaluation of a new antipsychotic agent. Haloperidol (Haldol) JAMA 1968; 205: 105–6.
216. Courmos F, Guido JR, Coomaraswamy S et al. Sexual activity and risk of HIV infection among patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1994; 151 (2): 228–32.
217. Cowe L, Lloyd DJ, Dawling S. Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 284: 1837.
218. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. CNS Drugs 2002; 16: 263–72.
219. Creanga AA, Sabel JC, Ko JY et al. Maternal drug use and its effect on neonates: a population-based study in Washington State. Obstet Gynecol 2012; 119 (5): 924–33.
220. Cree JE, Meyer J, Hailey DM: Diazepam in labour: its metabolism and effect on the clinical condition and thermogenesis of the newborn. Brit Med J 4: 251–255, 1973.
221. Crombie DL, Pinsent RJ, Fleming DM, Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Fetal effects of tranquilizers in pregnancy. N Engl J Med 1975; 293: 198–9.
222. Crow S, Thuras P, Keel P et al. Long-term menstrual and reproductive function in patients with bulimia nervosa. Am J Psychiatry 2002; 159: 1048.
223. Crow SJ, Agras WS, Crosby R et al. Eating disorder symptoms in pregnancy: a prospective study. Int J Eat Disord 2008; 41 (3): 277–9.
224. Crow SJ, Peterson CB, Swanson SA, et al. Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. Am J Psychiat 2009; 166 (12): 1342–6.
225. Crowley SK, Youngstedt SD. Efficacy of light therapy for perinatal depression: a review. J Physiol Anthropol 2012; 31 (1): 15.
226. Cunningham M, Ferber S, Quartey G. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory C. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. Epilepsia 2007; 48 (6): 1207–10.
227. Curtis V. Women are not the same as men: Specific clinical issues for female patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2005; 7: 16–24.
228. Czeizel A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary. Reprod Toxicol 1987–88; 1: 183–8.
229. Dabbert D, Heinze M. Follow-up of a pregnancy with risperidone microspheres (letter) Pharmacopsychiat 2006; 39: 235.
230. Dante G, Pedrielli G, Facchinetti F et al. Herb remedies during pregnancy: a systematic review of controlled clinical trials. J Matern Fetal Neonatal Med 2012. Epub ahead of print.
231. Darwish M, Martin PT, Cevallos WH et al. Rapid disappearance of zaleplon from breast milk after oral administration to lactating women. J Clin Pharmacol 1999; 39: 670–4.
232. Davanzo R, Copertino M, De Cunto A et al. Antidepressant drugs and breastfeeding: a review of the literature. Breastfeed Med 2011; 6 (2): 89–98.
233. Davidson J R. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001; 62 (Suppl. 2): 46–50.
234. Davies K, Wardle J. Body image and dieting in pregnancy. J Psychosom Res 1994; 38 (8): 787–99.
235. Day E, Sanju G. Management of drug misuse in pregnancy Advances in Psychiatric Treatment 2005; (11) 253–61.
236. Dayan J. Clinical approach and epidemiological aspects of mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum. Review and synthesis. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007; 36 (6): 549–61.

237. De Genna NM, Feske U, Larkby C et al. Pregnancies, abortions, and births among women with and without borderline personality disorder. *Wom Health Is* 2012; 22 (4): e371–7.
238. De Hert M, Dekker JM, Wood D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiat* 2009; 24 (6): 412–24.
239. Deng JF. Clinical and laboratory investigations in herbal poisonings. *Toxicology* 2002; 181 (2): 571–6.
240. De Pender AM, Lambregtse-van den Berg MP, Raats ME. (Obsessive compulsive disorder during pregnancy and the postpartum period). *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54 (6): 549–53.
241. De Santis M, De Luca C, Mappa I et al. Antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacokinetics and transplacental transfer. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12 (5): 781–8.
242. De Vera MA, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74 (2): 362–9.
243. Decaneq Jr HG, Bosco JR, Townsend EH. Chlordiazepoxide in labor: its effect on the newborn infant. *J Pediatrics* 1965; 67: 836–40.
244. Delaney AG. Anaesthesia in the pregnant women. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26: 795–800.
245. Delgado-Escueta A, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of pregnant women with epilepsy. *Neurology* 1992; 42: 149–60.
246. Dempsey D, Benowitz N. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation during pregnancy. *Drug Saf* 2001; 24: 277.
247. Dennis CL, Allen K. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 4: CD006795. DOI: 10.1002/14651858.CD006795.pub2
248. Dennis CL, Creedy DK. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression (review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 4: CD001134. DOI: 10.1002/14651858.CD001134.pub2
249. Dennis CL, Hodnett ED. Psychosocial and psychological interventions for treating postpartum depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; Issue 4. Art. No. CD006116. DOI: 10.1002/14651858.CD006116.pub2.
250. Dennis CL, Ross LE, Herxheimer A. Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD001690.
251. Depression During Pregnancy: Treatment Recommendation A Joint Report from APA and ACOG 2009, <http://www.psych.org/MainMenu/Newsroom/NewsReleases/2009NewsReleases/Depression-and-Pregnancy.aspx>
252. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10): CD007950.
253. Dervaux A, Ichou P, Pierrot F et al. Olanzapine and pregnancy. *Eur Psychiatry* 2007; 22: S110.
254. Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 197–208.
255. Di Michele V, Ramenghi LA, Sabatino G. Clozapine and lorazepam administration in pregnancy (letter). *Eur Psychiat* 1996; 11: 214.
256. Diaconu G, Turecki G. Obsessive-compulsive personality disorder and suicidal behavior: evidence for a positive association in a sample of depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (11): 1551–6.

257. Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone: a prospective controlled cohort study. *Am J Perinatol* 1999; 16 (4): 157–60.
258. Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K et al. Zopiclone use during pregnancy. *Can Fam Physician* 2000; 46: 63–4.
259. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J et al. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001; 57: 321–4.
260. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (3): 317–22.
261. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 695–705.
262. Dickson RA, Hogg L. Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1081–3.
263. Dieulangard P, Coignet J, Vical JC. Sur un cas d'ectro-phocomelia peut-être d'origine médicamenteuse. *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Lang Fr* 1966; 18: 85–7.
264. DiLiberti J, Farndon P, Dennis N et al. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genetics* 1984; 19: 473–81.
265. Djulus J, Koren G, Einaron TR et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (8): 1280–4.
266. Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA* 1978; 239: 843–6.
267. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM et al. 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: 839–43.
268. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379–85.
269. Drug Misuse in Pregnancy Breastfeeding Project Breastfeeding and drug misuse. An information guide for mothers. Plymouth: University of Plymouth 2003.
270. Dugoua JJ, Mills E, Perri D et al. Safety and efficacy of St. John's wort (hypericum) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13 (3): e268–76.
271. Duijvestijn YC, Kalmeijer MD, Passier AL et al. Neonatal intraventricular haemorrhage associated with maternal use of paroxetine. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (5): 581–2.
272. Duran A, Ugur MM, Turan S et al. Clozapine use in two women with schizophrenia during pregnancy. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 111–3.
273. Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment of and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders. National Institute for Clinical Excellence, Clinical Guideline 9. 2004.
274. Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation : practical recommendations. *CNS Drugs* 2006; 20 (3): 187–98.
275. Eddahibi S, Raffestin B, Hamon M et al. Is the serotonin transporter involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension? *J Lab Clin Med* 2002; 139: 194.
276. Edmonds LD, Oakley GP. Ebstein's anomaly and maternal lithium exposure during pregnancy. *Teratology* 1990; 41: 551–2.
277. Einars A, Kahan M, Ordean A et al. Exposure to Psychotropic Medications and Other Substances during Pregnancy and Lactation: A Handbook for Health Care Providers CAMH 2007.

278. Einarson A, Bumfi F, Sarkar M et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatr* 2001;158: 1728–30.
279. Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 106.
280. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 183–92.
281. Einarson A, Choi J, Einarson TR et al. Rates of spontaneous and therapeutic abortions following use of antidepressants in pregnancy: results from a large prospective database. *JOGC* 2009; 31 (5): 452–56.
282. Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26 (1): 44–8.
283. Einarson A. Antipsychotic medication (safety/risk) during pregnancy and breastfeeding. *Curr Women's Health Rev* 2010; 6: 34–8.
284. Einarson A. Paroxetine use in pregnancy and increased risk of heart defects: Evaluating the evidence. *Can Fam Physician* 2010; 56 (8): 767–8.
285. Einarson A. The Safety of Psychotropic Drug Use During Pregnancy. *Rev Medscape Gen Med* 2005; 7 (4): 3.
286. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: A meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2005; 14: 823–7.
287. Ekéus C, Lindberg L, Lindblad F et al. Birth outcomes and pregnancy complications in women with a history of anorexia nervosa. *BJOG* 2006; 113 (8): 925–9.
288. Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod Toxicol* 2010; 30 (2): 249–60.
289. Ellman LM, Huttunen M, Lönnqvist J et al. The effects of genetic liability for schizophrenia and maternal smoking during pregnancy on obstetric complications. *Schizophren Res* 2007; 93 (1–3): 229–36.
290. Engel J Jr, Pedley TA. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; p. 1544.
291. Entringer S, Kumsta R, Hellhammer DH et al. Prenatal exposure to maternal psychosocial stress and HPA axis regulation in young adults. *Horm Behav* 2009; 55 (2): 292–8.
292. Epperson CN, Anderson GM, McDougale CJ. Sertraline and breast-feeding. *N Engl J Med* 1997; 336: 1189.
293. Ergenkon E, Atalay Y, Tunaoglu S et al. Transient heart block in a newborn due to maternal antipsychotic treatment during pregnancy. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 137–8.
294. Ericson A, Källén B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 503–41.
295. Erkkola R, Kangas L, Pekkarinen A. The transfer of diazepam across the placenta during labour. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1973; 52: 167–70.
296. Erkkola R, Kanto J, Sellman R. Diazepam in early human pregnancy. *Acta Obst Gynecol Scandinav* 1974; 53: 135–8.
297. Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M et al. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101 (2): 147–54.
298. Eros E, Hajós A. Prevention of perinatal depression and anxiety with periconceptional care. *Orv Hetil* 2011; 152 (23): 903–8.
299. Eskazan E, Aslan S. Antiepileptic therapy and teratogenicity in Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 261–4.

300. Evans J, Heron J, Francomb H et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 2001; 323 (7307): 257–60.
301. Evans L, Wertheim EH. Attachment styles in adult intimate relationships: Comparing women with bulimia nervosa symptoms, women with depression and women with no clinical symptoms. *Eur Eat Disord Rev* 2005; 13: 285–93.
302. Exposure to Psychotropic Medications and Other Substances during Pregnancy and Lactation. A Handbook For Health Care Providers. CAMH 2007.
303. Falterman CG, Richardson CJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J Pediatr* 1980; 97: 308–10.
304. Farag RA, Ananth J. Thanatrophic dwarfism associated with prochlorperazine administration. *NY State J Med* 1978; 78: 279–82.
305. Favrelière S, Nourrisson A, Jaafari N et al. Treatment of depressed pregnant women by selective serotonin reuptake inhibitors: risk for the foetus and the newborn. *Encephale* 2010; 36 (Suppl. 2): D133–8.
306. Favre-Tissot M, Broussolle P. Du pouvoir teratogène éventuel des produits psychopharmacologiques. In: Brill A, ed. *Neuropsychopharmacology. Proceedings of the Fifth International Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. Amsterdam, The Netherlands: Excerpta Medica Foundation, 1967; pp. 583–96.
307. Felding I, Rane A. Congenital liver damage after treatment of mother with valproic acid and phenytoin. *Acta Paediatrica Scand* 1984; 73: 565–8.
308. Field T, Healy B, Goldstein S et al. Infants of depressed mothers show “depressed” behavior even with nondepressed adults. *Child Dev* 1988; 59 (6): 1569–79.
309. Figueira ML, Ouakinin S. Gender-related endocrinological dysfunction and mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23 (4): 369–72.
310. Fishell A. Depression and Anxiety in Pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2010; 17 (3): e363–e369.
311. Fisher J, Cabral de Mello M et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2012; 90 (2): 139G–149G.
312. Fisher JB, Edgren BE, Mammel MC et al. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report. *Obstetrics and Gynecology* 1985; 66: 34S–35S.
313. Flowers CE, Rudolph AJ, Desmond MM. Diazepam (valium) as an adjunct in obstetric analgesia. *Obstetrics and Gynecology* 1969; 34: 68–81.
314. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiat* 1992; 49: 139–47.
315. Ford E, Ayers S. Support during birth interacts with prior trauma and birth intervention to predict postnatal post-traumatic stress symptoms. *Psychol Health* 2011; 1: 1–18.
316. Forray A, Mayes LC, Magriples U et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in pregnant women with prior pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22 (6): 522–7.
317. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics* 2009; 124 (4): e547–56.
318. Franko DL, Blais MA, Becker AE et al. Pregnancy complications and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1461–6.
319. Franko DL, Spurrell EB. Detection and management of eating disorders during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 942.
320. Franssen EJJ, Meijis V, Ettaher F et al. Citalopram serum and milk levels in mother and infant during lactation. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 2–4.
321. Frayne J, Nguyen T, Allen S et al. Motherhood and mental illness-part 2-management and medications. *Aust Fam Physician* 2009; 38 (9): 688–92.

322. Freeman M, Freeman S, McElroy S. The comorbidity of bipolar and anxiety-disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord* 2002; 68: 1–23.
323. Freeman M, Smith K, Freeman S et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 284–7.
324. Freeman MP, Nolan PE Jr, Davis MF et al. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (6): 646–53.
325. Freeman R. Limb deformities: possible association with drugs (letter). *Med J Aust* 1972; 3: 606–7.
326. Frey OR, Scheidt P, von Brendorff AI. Adverse effects in a newborn infant breast-fed by a mother treated with doxepin. *Ann Pharmacother* 1999; 33 (6): 690–3.
327. Frieder A, Dunlop AL, Culpepper L et al. The clinical content of preconception care: women with psychiatric conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (6 Suppl. 2): S328–32.
328. Friedman SH, Rosenthal MB. Treatment of perinatal delusional disorder: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33: 391–4.
329. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62: 28–32.
330. Galbally M, Roberts M, Buist A. Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44 (11): 967–77.
331. Galbally M, Snellen M, Walker S et al. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44 (2): 99–108.
332. Gamble JAS, Moore J, Lamki H et al: A study of plasma diazepam levels in mother and infant. *Brit J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 588–91.
333. Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ et al. Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1428.
334. Gardner DM, Teehan MD. *Antipsychotics and their Side Effects*. Foreword by Ross Baldessarini Cambridge University Press Cambridge University Press 2010.
335. Gartner L. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035–9.
336. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1071–83.
337. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S et al. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Sum)* 2005; p. 1.
338. Gentile S, Bellantuono C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of fetal major malformations: focus on paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (3): 414–22.
339. Gentile S, de'Tirreni C. Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy. A Systematic Review *Schizophr Bull* 2010; 36 (3): 518–44.
340. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother*. 2004 Jul-Aug; 38 (7–8): 1265–71.
341. Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review. *Clin Psychiatry* 2008; 69 (4): 666–73.
342. Gentile S. Long term atypical antipsychotics treatment and risk of weight gain. A literature analysis. *Drug Saf* 2006; 29: 303–19.
343. Gentile S. More than half of women with a history of psychosis have a psychiatric episode in the first year after childbirth (commentary). *Evid Based Ment Health* 2005; 32: 33.

344. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety* 2010; 27 (7): 675–86.
345. Gentile S. Quetiapine-fluvoxamine combination during pregnancy and while breastfeeding (letter) *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 158–9.
346. George DT, Ladenheim JA, Nutt DJ. Effect of pregnancy on panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1078–9.
347. Gewolb I, Fishman D, Qureshi M et al. Coordination of suck-swallow-respiration in infants born to mothers with drug-abuse problems. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 700.
348. Gidai J, Acs N, Bánhidly F et al. A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of chlordiazepoxide used for self-poisoning by 35 pregnant women. *Toxicol Ind Health* 2008; 24 (1–2): 41–51.
349. Gidai J, Acs N, Bánhidly F et al. A study of the effects of large doses of medazepam used for self-poisoning in 10 pregnant women on fetal development. *Toxicol Ind Health* 2008; 24 (1–2): 61–8.
350. Gidai J, Acs N, Bánhidly F et al. An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy. *Toxicol Ind Health* 2008; 24 (1–2): 53–60.
351. Gidai J, Acs N, Bánhidly F et al. Congenital abnormalities in children of 43 pregnant women who attempted suicide with large doses of nitrazepam. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19 (2): 175–82.
352. Gilad O, Merlob P, Stahl B et al. Outcome of infants exposed to olanzapine during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2011; 6 (2): 55–8.
353. Gillberg C: Floppy infant syndrome» and maternal diazepam. *Lancet* 1977; 2: 244.
354. GlaxoSmithKline Use of paroxetine in first trimester of pregnancy may have a small increased risk of birth defects, compared to other antidepressants. Mississauga, ON: GlaxoSmithKline. 2005. Available from: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medell/paxil_3_pa-ap-eng.pdf
355. Glover V, O'Connor TG. Effects of antenatal maternal stress or anxiety: from fetus to child. In: Hopkins B, Johnson SP, editors. *Prenatal development of postnatal functions*. Westport CT: Praeger; 2005. p. 221–45.
356. Godet PF, Marie-Cardine M. Neuroleptics, schizophrenia, and pregnancy. *Epidemiological and teratologic study Encéphale* 1991; 7: 543–7.
357. Gold K J, Marcus SM. Effect of Maternal Mental Illness on Pregnancy Outcomes. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2008; 3 (3): 391–401.
358. Goldberg HL, Nissim R. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 1994; 24: 129–47.
359. Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE et al. Eating disorders in adolescents: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003; 33: 496.
360. Golden NH, Meyer W: Nutritional rehabilitation of anorexia nervosa. Goals and dangers. *Int J Adolesc Med Health* 2004; 16: 131.
361. Goldfield MD, Weinstein MR. Lithium carbonate in obstetrics: guidelines for clinical use. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 15–22.
362. Goldstein D. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 399–403.
363. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 713.
364. Goldstein DJ, Wilson MG, Thompson VL et al. Longterm fluoxetine treatment of bulimia nervosa. Fluoxetine Bulimia Nervosa Research Group. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 660–6.
365. Goldstein JM, Santangelo SL, Simpson JG et al. Gender and mortality in schizophrenia: do women act like men? *Psychol Med* 1993; 23: 941–8.

366. Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1988; 145: 684–9.
367. Gracious BL, Wisner KL. Phenelzine use throughout pregnancy and the puerperium: case report, review of the literature, and management recommendations. *Depress Anxiety* 1997; 6: 124.
368. Greenberg G, Inman WH, Weatherall JA et al. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *BMJ* 1977; 2: 853–6.
369. Greenberg P, Sisitsky T, Kessler R et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 427–35.
370. Greene MF. Teratogenicity of SSRIs-serious concern or much ado about little? *N Engl J Med* 2007; 356: 2732.
371. Greenough A, Khetriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 111–6.
372. Grigoriadis S, Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can J Psychiatry* 2002; 47 (5): 437–42.
373. Grover S, Avasthi A. Risperidone in pregnancy: a case of oligohydramnios (in German) *J Psychiatry* 2004; 7: 56–7.
374. Grunebaum HU, Abernethy VD, Rofman ES. The family planning attitudes, practices, and motivations of mental patients. *Am J Psychiatry* 1971; 128 (6): 740–4.
375. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 270.
376. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Neonatal outcomes after late-gestation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32 (5): 615–21.
377. Guclu S, Gol M, Dogan E. Mirtazapine use in resistant hyperemesis gravidarum: report of three cases and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 298.
378. Gundersen DC. Chapter 63. Psychiatric disorders and pregnancy. In: Jacobson: *Psychiatric Secrets*, 2nd ed. 2001.
379. Gupta M, Mulvihill AO, Lascaratos G et al. Nystagmus and Reduced Visual Acuity Secondary to Drug Exposure in Utero: Long-Term Follow-up. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012; 49 (1): 58–63.
380. Gupta N, Grover S. Safety of clozapine in 2 successive pregnancies (letter). *Can J Psychiatry* 2004; 49: 863.
381. Gyarmathy VA, Giraudon I, Hedrich D et al. Drug use and pregnancy challenges for public health. *Euro. Surveill* 2009; 14 (9): 33–6.
382. Haas JS, Kaplan CP, Barenboim D et al. Bupropion in breast milk: an exposure assessment for potential treatment to prevent post-partum tobacco use. *Tob Control* 2004; 13 (1): 52–6.
383. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011; 17 (5): 589–604.
384. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16: 765–76.
385. Hale TW. Drug Therapy and Breastfeeding: Antidepressants, Antipsychotics, Antimanics, and Sedatives. *Neo Reviews* 2004; 5 (10): e451.
386. Hale TW, Shurm S, Grossberg M. Fluoxetine toxicity in a breastfed infant. *Clin Pediatr* 2001; 40: 681–4.
387. Hale TW. Maternal medications during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47 (3): 696–711.
388. Hale TW. Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology (12th ed.). Amarillo, TX: Hale Publishing 2006.

389. Hall G. A case of phocomelia of the upper limbs (letter). *Med J Aust* 1963; 1: 449–50.
390. Hamdan A, Tamim H. The relationship between postpartum depression and breastfeeding. *Int J Psychiatry Med* 2012; 43 (3): 243–59.
391. Hans SL. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol* 1999; 26 (1): 55–74.
392. Hansen LM, Megerian G, Donnenfeld AE. Haloperidol overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 659–61.
393. Hautecouverte S, Limosin F, Rouillon F. [Epidemiology of schizophrenic disorders]. *Presse Med*. 2006 Mar;35(3 Pt 2):461–8.
394. Haram K. «Floppy infant syndrome» and maternal diazepam (letter). *Lancet* 1977; 2: 612–3.
395. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB et al. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50 (5): 1237–46.
396. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73 (2): 142–9.
397. Harden CL. Do the Results of Pregnancy Registries Contradict One Another? *Epilepsy Curr* 2006; 6 (3): 73–5.
398. Harlow B., Vitonis A, Sparen P et al. Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior prepregnancy or prenatal psychiatric hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 42–8.
399. Harris EC, Barraclough BM. Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 281–96.
400. Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S et al. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality. *N Engl J Med* 1975; 292: 726–8.
401. Hauck Y, Rock D, Jackiewicz T et al. Healthy babies for mothers with serious mental illness: a case management framework for mental health clinicians. *Int J Ment Health Nurs* 2008; 17 (6): 383–9.
402. Hautecouverte S, Limosin F, Rouillon F. (Epidemiology of schizophrenic disorders). *Presse Med* 2006; 35 (3 Pt 2): 461–8.
403. Hay DF, Pawlby S, Waters CS et al. Antepartum and postpartum exposure to maternal depression: different effects on different adolescent outcomes. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49 (10): 1079–88.
404. Heberlein A, Leggio L, Stichtenoth D et al. The treatment of alcohol and opioid dependence in pregnant women. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25 (6): 559–64.
405. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P et al. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 184–91.
406. Heikkinen T, Ekblad U, Palo P et al. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73 (4): 330–7.
407. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, Mass. Publishing Sciences Group, 1999.
408. Hellemans KG, Verma P, Yoon E et al. Prenatal alcohol exposure increases vulnerability to stress and anxiety-like disorders in adulthood. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1144: 154–75.

409. Hemels ME, Einarson A, Koren G et al. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (5): 803–9.
410. Henderson DC, Borba CP, Daley TB et al. Dietary intake profile of patients with schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18 (2): 99–105.
411. Hendrick V, Altshuler L, Wertheimer A et al. Venlafaxine and breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2089.
412. Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L et al. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 163–6.
413. Hendrick V, Smith LM, Hwang S et al. Weight gain in breastfed infants of mothers taking antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 410–2.
414. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL et al. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (5): 993–6.
415. Henshaw C, Foreman D, Cox J. Postnatal blues: a risk factor for postnatal depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004; 25 (3–4): 267–72.
416. Hernandez LL, Collier JL, Vomachka AJ et al. Suppression of lactation and acceleration of involution in the bovine mammary gland by a selective serotonin reuptake inhibitor. *J Endocrinol* 2011; 209 (1): 45–5.
417. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Wyszynski DF et al. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 17: 357.
418. Heron J, O'Connor TG, Evans J et al. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *Journal of Affective Disorders* 2004; 80 (1): 65–73.
419. Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML et al. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet* 1981; 2: 165–7. Минус 2
420. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010; 10 (6): 943–59.
421. Hill RM, Desmond MM, Kay JL. Extrapyrmidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J Pediatr* 1966; 69: 589–95.
422. Hironaka M, Kotani T, Sumigama S et al. Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: A clinical study in a Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37 (10): 1283–9.
423. Hizkiyahu R, Levy A, Sheiner E. Pregnancy outcome of patients with schizophrenia. *Am J Perinatol* 2010; 27 (1): 19–23.
424. Ho CK, Kaufman RL, McAlister WH. Congenital malformations. Cleft palate, congenital heart disease, absent tibiae, and polydactyly. *Am J Dis Child* 1975; 129: 714–5.
425. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 389–94.
426. Hofberg K, Brockington I. Tokophobia: an unreasoning dread of childbirth. A series of 26 cases. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 83–5.
427. Hofberg K, Ward MR. Fear of pregnancy and childbirth. *Postgrad Med J* 2003; 79 (935): 505–10.
428. Hoffman ER, Zerwas SC, Bulik CM. Reproductive issues in anorexia nervosa. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011; 6 (4): 403–14.
429. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (12): 1890–900.
430. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70 (22 Pt 2): 2152–8.
431. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344 (15): 1132–8.

432. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A et al. Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies: Different Risks From Different Drug Combinations. *Arch Neurol* 2011; 68 (10): 1275–81.
433. Holmes LB, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Pregnancy registries; larger sample sizes essential. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 307.
434. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76: 318.
435. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004; 61 (5): 673–8.
436. Homel P, Casey D, Allison DB. Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987–1996. *Schizophr Res* 2002; 55: 277–84.
437. Hostetter A, Stowe ZN, Strader JR Jr et al. Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depress Anxiety* 2000; 11 (2): 51–7.
438. Howard LM, Flach C, Mehay A et al. The prevalence of suicidal ideation identified by the Edinburgh Postnatal Depression Scale in postpartum women in primary care: findings from the RESPOND trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 57.
439. Howard LM. Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119 (1): 3–10.
440. Hsu LK. Eating disorders: practical interventions. *J Am Med Womens Assoc* 2004; 59: 113.
441. Hübner-Liebermann B, Hausner H, Wittmann M. Recognizing and treating peripartum depression. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (24): 419–24.
442. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr et al. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 348–58.
443. Hunt S, Craig J, Russell A et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2006; 67 (10): 1876–9.
444. Hunt S, Russell A, Smithson WH et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK epilepsy and pregnancy registry. *Neurology* 2008; 71: 272–6.
445. Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2009; 72 (12): 1108.
446. Idänpään-Heikkilä J, Saxen L. Possible teratogenicity of imipramine/chloropyramine. *Lancet* 1973; 8: 282–4.
447. Ilett KF, Hackett LP, Dusci LJ et al. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 459.
448. Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP et al. Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 17.
449. Ingram IM. Obsessional illness in mental hospital patients. *J Ment Sci* 1961; 107: 382–402.
450. Iqbal MM, Aneja A, Rahman A et al. Evidence-based pharmacology: the potential risks of commonly prescribed antipsychotics during pregnancy and lactation. *Psychiatry* 2005; 2: 36–44.
451. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG et al. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001; 94: 304.
452. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002; 53 (1): 39–49.
453. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR et al. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (1): 79–91.

454. Jacobsen T, Miller LJ, Kirkwood KP. Assessing parenting competency in individuals with severe mental illness: a comprehensive service. *J Ment Health Adm* 1997; 24: 189–99.
455. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339: 530–3.
456. Jager-Roman E. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatrics* 1986; 108: 997–1004.
457. James ME. Neuroleptic malignant syndrome in pregnancy. *Psychosomatics* 1988; 29: 119–22.
458. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA et al. Prolactin and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40 (1): 50–9.
459. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Sudden death in eating disorders. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 91–8.
460. Jensen DM, Damm P, Sorensen B et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2,459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 239–44.
461. Jeong TY, Park BK, Cho JH et al. A prospective study on the safety of herbal medicines, used alone or with conventional medicines. *J Ethnopharmacol* 2012; 143 (3): 884–8.
462. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 59–64.
463. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005; 46: 775.
464. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (11): 1061–75.
465. Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA et al. Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69 (8): 787–94.
466. Johnston RG, Brown AE. Maternal trait personality and childbirth: The role of extraversion and neuroticism. *Midwifery* 2012. Epub ahead of print.
467. Johnstone MJ. The effect of lorazepam on neonatal feeding behavior at term. *Pharmatherapeutica* 1982; 3: 259–62.
468. Jones BJ, Gallagher BJ, Moss DM et al. Obstetrical complications, social class and type of schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2011; 5 (1): 33–9.
469. Jones H, Johnson R, Jasinski D et al: Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: Effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2005; 79: 1.
470. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA et al. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1661–6.
471. Jones I, Craddock, N. Familiarity of the puerperal trigger in bipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 913–7.
472. Josefsson A, Berg G, Nordin C et al. Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80 (3): 251–5.
473. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530–37.
474. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003; 73 (1–2): 123–31.
475. Judge KA. Serving children, siblings, and spouses: understanding the needs of other family members, in *Helping Families Cope With Mental Illness*. Ed. by H. Lefley, J. Wasow. New York, Harwood, 1994.

476. Juric S, Newport DJ, Ritchie JC et al. Zolpidem (Ambien) in pregnancy: placental passage and outcome. *Arch Womens Ment Health* 2009; 12 (6): 441–6.
477. Kalichman, SC, Sikkema KJ, Kelly JA et al. Use of a brief behavioral skills intervention to prevent HIV infection among chronic mentally ill adults. *Psychiatric Services* 1995; 446: 275–80.
478. Källén B. The problem of confounding in studies of the effect of maternal drug use on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 148–616.
479. Källén BA, Otterblad OP. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 221–2.
480. Källén BA, Otterblad OP. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 301.
481. Kalra S, Einarson A, Koren G. Taking antidepressants during late pregnancy: how should we advise women? *Can Fam Physician* 2005; 51: 1077–8.
482. Kaneko S, Battino D, Andermann E et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33 (2–3): 145–58.
483. Kangas L, Erkkola R, Kanto J et al. Transfer of free and conjugated oxazepam across the human placenta. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17 (4): 301–4.
484. Kangas L, Kanto J, Erkkola R. Transfer of nitrazepam across the human placenta. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12 (5): 355–7.
485. Kanto J, Aaltonen L, Linkka P et al. Transfer of lorazepam and its conjugate across the human placenta. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1980; 47: 130–4.
486. Kanto J, Erkkola R, Sellman R. Accumulation of diazepam and N-desmethyldiazepam in the fetal blood during labour. *Ann Clin. Res* 1973; 5: 375–9.
487. Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Eds. B.Sadock, V.Sadock. 8th ed. Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 1: 1–2054. 2: 2055–4064.
488. Karakula H, Szajer K, Špila B et al. Clozapine and pregnancy. A case history. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 303–4.
489. Karceski S, Morrell M, Carpenter D: The expert consensus guideline series: treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: A1–A50.
490. Karlsson K, Lindstedt G, Lundberg PA et al. Transplacental lithium poisoning: reversible inhibition of fetal thyroid. *Lancet* 1975; 1: 1295.
491. Karsnitz DB, Ward S. Spectrum of anxiety disorders: diagnosis and pharmacologic treatment. *J Midwifery Womens Health* 2011; 56 (3): 266–81.
492. Kato S, Sato J, Suzuki H. Anesthesia for caesarean section in a parturient taking risperidone and haloperidol. *Masui* 2005; 54: 301–3.
493. Kay J. *Psychiatry: Behavioral Science and Clinical Essentials*. Philadelphia: W.Saunders, 2000.
494. Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 644–52.
495. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW et al. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–67.
496. Kelly J, Stephens I. Community case management for mental illness. *Aust Nurs J* 1999; 6 (10): 24–6.
497. Kelly LE, Poon S, Madadi P, Koren G. Neonatal Benzodiazepines Exposure during Breastfeeding. *J Pediatr* 2012; 161 (3): 448–51.
498. Kelly R, Zatzick D, Anders T. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 213.

499. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662.
500. Kenneback G, Bergfeldt L, Vallin H et al. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurologic disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system. *Am Heart J* 1991; 121: 1421–8.
501. Kennedy D, Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. *J Psychiatry Neuroscience* 1998; 23: 223–8.
502. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF et al. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 305–12.
503. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593–602.
504. Kieler H, Artama M, Engeland A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ*. 2012 Jan 12; 344: d8012. doi: 10.1136/bmj.d8012.
505. Kim J, Riggs KW, Misri S et al. Stereoselective disposition of fluoxetine and norfluoxetine during pregnancy and breast-feeding. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61 (2): 155–63.
506. Kim SW, Kim KM, Kim JM et al. Use of long-acting injectable risperidone before and throughout pregnancy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 543–5.
507. King JT, Barry MC, Neary ER. Perinatal findings in women treated during pregnancy with oral fluphenazine. *J New Drugs* 1963; 3: 21–5.
508. King-Hele SA, Abel KM, Webb RT et al. Risk of sudden infant death syndrome with parental mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1323–30.
509. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H et al. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: Characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinol* 2003; 28 (Suppl. 2): 69.
510. Kirchheiner J, Berghöfer A, Bolk-Weischedel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 78–80.
511. Kisa C, Aydemir C, Kurt A et al. Long term follow-up of patients with postpartum psychosis. *Turk Psikiyatri Derg* 2007; 18 (3): 223–30.
512. Klasco RK, Ed. POISINDEX® System. Thomson MICROMEDEX, 2004.
513. Klein DF, Skrobala AM, Garfinkel RS. Preliminary look at the effects of pregnancy on the course or panic disorder. *Anxiety* 1994/1995; 1: 227–32.
514. Klier CM, Mossaheb N, Saria A et al. Pharmacokinetics and elimination of quetiapine, venlafaxine, and trazodone during pregnancy and postpartum (letter). *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 720–1.
515. Klys M, Rojek S, Rzepecka-Woźniak E. Neonatal death following clozapine self-poisoning in late pregnancy. An unusual case-report. *Forensic Sci Int* 2007; 171: e5–e10.
516. Koch S, Lösche G, Jager-Román E et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42: 83.
517. Kohen D. Psychotropic medication and breast-feeding. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11: 371–9.
518. Kopelman AE, Mc Cullar FW, Heggeness L. Limb malformations following maternal use of haloperidol. *JAMA* 1975; 231: 62–4.
519. Koren G (ed.). Maternal-fetal toxicology, a clinician's guide. Marcel Dekker: New York (2nd ed.), 1994.

520. Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol* 2010; 2: 29–36.
521. Kouba S, Hallstrom T, Lindholm C et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 255.
522. Koubaa S, Hällström T, Hirschberg AL. Early maternal adjustment in women with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2008; 41 (5): 405–10.
523. Kramer MS. Breast is best. The evidence. *Early Hum Dev* 2010; 86 (11): 729–32.
524. Krasner J, Yaffe SJ. Drug-protein binding in the neonate, in *Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology*. Edited by Morselli PL, Garattini S, Sereni F. New York, Raven 1975.
525. Krause S, Ebbesen F, Lange AP. Polyhydramnios with maternal lithium treatment. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 5046.
526. Krener P, Simmons MK, Hansen RL, Treat JN. Effect of pregnancy on psychosis: life circumstances and psychiatric symptoms. *Int J Psychiatry Med* 1989; 19 (1): 65–84.
527. Kripke DF. Greater incidence of depression with hypnotic use than with placebo. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 42.
528. Kris BE, Carmichael DM. Chlorpromazine maintenance therapy during pregnancy and confinement. *Psychiatr Q* 1957; 31: 690–5.
529. Kris BE. Children of mothers maintained on pharmacotherapy during pregnancy and postpartum. *Curr Ther Res* 1965; 7: 785–9.
530. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67: 1–8.
531. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 403–8.
532. Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R et al. The amount of fluvoxamine in milk is unlikely to be a cause of adverse effects in breastfed infants. *J Hum Lact* 2002; 18: 139.
533. Kristjanson AF, Wilsnack SC, Zvartau E et al. Alcohol use in pregnant and non-pregnant Russian women. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 299–307.
534. Kruninger U, Meltzer V, Hiemke C et al. Pregnancy and lactation under treatment with quetiapine. *Psychiatr Prax* 2007; 34 (Suppl.): 75–6.
535. Kuhnz W, Nau H: Differences in in vitro binding of diazepam and N-desmethyldiazepam to maternal and fetal plasma proteins at birth: relation to free fatty acid concentration and other parameters. *Clin Pharmacol Therapeut* 1983; 34: 220–6.
536. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609.
537. Kulkarni J, McCauley-Elsom K, Marston N et al. Preliminary findings from the National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 42: 38–44.
538. Kullander S, Kallen B. A prospective study of drugs and pregnancy. I. Psychopharmacology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55: 25–33.
539. Kumar C, McIvor RJ, Davies T et al. Estrogen Administration Does Not Reduce the Rate of Recurrence of Affective Psychosis After Childbirth. *Fam Med* 2003; 35: 119–23.
540. Lacey J, Smith G. Bulimia nervosa: The impact of pregnancy on mother and baby. *Br J Psychiatry* 1987; 50: 777–81.
541. Lacut K, Le Gal G, Couturaud F et al. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21 (6): 643–50.

542. Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines a prospective study. *Neuropediatrics* 1992; 23: 60–7.
543. Laegreid L, Olegard R, Conradi N et al. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 432–41.
544. Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J et al. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1: 108–9.
545. LaGasse LL, Derauf C, Smith LM. Prenatal methamphetamine exposure and childhood behavior problems at 3 and 5 years of age. *Pediatrics* 2012; 129 (4): 681–8.
546. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117 (Suppl. 1): S26–43.
547. Lamotrigine Pregnancy Registry. Interim Report. 1 September 1992 through 31 March 2009. Kendle International, Inc, Wilmington NC, January 2009.
548. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 (1): 5–14.
549. Lanza Di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52: 483–97.
550. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Human Reproduction* 2004; 19 (7): 1644–6.
551. Latoo J, Mufti F. Use of Antidepressants During Pregnancy. 2006 <http://www.priory.com/psych/adspregnancy.htm>
552. Lebow J, Sim LA, Erwin PJ et al. The effect of atypical antipsychotic medications in individuals with anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2012. Epub. ahead of print.
553. Lee A, Giesbrecht E, Dunn E Ho S. Excretion of quetiapine in breast milk (letter). *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1715–6.
554. Lee A, Woo J, Ito S. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 218–21.
555. Lee AM; Lam SK; Sze ML et al. Prevalence, Course, and Risk Factors for Antenatal Anxiety and Depression. *Obstet Gynecol* 2007; 5 (110): 1102–12.
556. Lee HC, Lin HC. Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: a nationwide population-based study. *J Affect Disord* 2010; 121 (1–2): 100–5.
557. Lee LJ, Lupo PJ. Maternal Smoking During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Metaanalysis. *Pediatr Cardiol* 2012. Epub. ahead of print.
558. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. 2nd ed. *Am Psychiat Assoc* 2004.
559. Lemberg R, Phillips J. The impact of pregnancy on anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord* 1989; 8: 285–95.
560. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L et al. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32 (6): 1253–5.
561. Lester BM, ElSohly M, Linda LW et al. The Maternal Lifestyle Study: drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics* 2001; 107 (2): 309–17.
562. Levinson-Castiel R, Merlob P et al. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 173–6.

563. Levy M, Spino M. Neonatal withdrawal syndrome: associated drugs and pharmacologic management. *Pharmacotherapy* 1993; 13 (3): 202–11.
564. Levy W, Wisniewski K. Chlorpromazine causing extrapyramidal dysfunction in newborn infant of psychotic mother. *NY State J Med* 1974; 74: 684–5.
565. Lewis C, Pearce J, Bisson JI. Efficacy, cost-effectiveness and acceptability of self-help interventions for anxiety disorders: systematic review. *Br J Psychiatry* 2012; 200 (1): 15–21.
566. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study *Hum Reprod* 2009; 24 (1): 146–53.
567. Licata A, Macaluso FS, Craxi A. Herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. *Intern Emerg Med* 2012. Epub. ahead of print.
568. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C et al. Border line personality disorder. *Lancet* 2004; 364 (9432): 453–61.
569. Lieberman J, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. In: Lapiere Y, Jones B, editors. *Clozapine in Treatment Resistant Schizophrenia: A Scientific Update*. London, UK: Royal Society of Medicine 1992.
570. Lieberman J, Stroup T, McEvoy J et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209.
571. Lim LM. Olanzapine and pregnancy. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 856–7.
572. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70 (8): 534–6.
573. Lin HC, Chen IJ, Chen YH et al. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res* 2010; 116: 55–60.
574. Lin HC, Chen YH, Lee HC et al. Prenatal care and adverse pregnancy outcomes among women with schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (9): 1297–303.
575. Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Ment Health* 2005; 8 (2): 77–87.
576. Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42: 111.
577. Lindhout D, Schmidt D. In utero exposure to valproate and neural-tube defects. *Lancet* 1986; 2: 1932.
578. Lindhout D. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42: 94–110.
579. Littrell KH, Johnson CG, Peabody BA et al. Antipsychotics during pregnancy (letter). *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1342.
580. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader Jr JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 6): 57–64.
581. Lo WH. A follow-up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 823–32.
582. Longenecker J, Dickinson D, Weinberger DR et al. Cognitive differences between men and women: a comparison of patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Schizophr Res* 2010; 120 (1–3): 234–5.
583. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (10): 1692–5.
584. Loomans EM, der Stelt OV, van Eijsden M et al. Antenatal maternal anxiety is associated with problem behaviour at age five. *Early Hum Dev* 2011; 87 (8): 565–70.

585. Lopes R, Fernandes L. Bipolar disorder: clinical perspectives and implications with cognitive dysfunction and dementia. *Depress Res Treat* 2012; 2012: 275957. Epub. 2012.
586. Louik C, Lin AE, Werler MM et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2675.
587. Lusskin S, Misri S. Management of depression in pregnant women. *Uptodate* 2011.
588. Lutz UC, Wiatr G, Orlikowsky T et al. Olanzapine treatment during breast feeding: a case report. *Ther Drug Monit* 2008; 30 (3): 399–401.
589. Macias-Peacock B, Pérez-Jackson L, Suárez-Crespo MF et al. (Use of medicinal plants during pregnancy). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47 (3): 331–4.
590. MacKay AVP, Loose R, Glen AIM. Labour on lithium. *Br Med J* 1976; 1: 878.
591. Mackay F, O'Brien T, Hitchcock A: Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 881–6.
592. MacKay FJ, Wilton GL, Pearce SN et al. The safety of risperidone: a post-marketing study on 7684 patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998; 13: 423–8.
593. Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl. 4): 56–62.
594. Mahmoudian A, Rajaei Z, Haghiri H et al. Effects of valerian consumption during pregnancy on cortical volume and the levels of zinc and copper in the brain tissue of mouse fetus. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2012; 10 (4): 424–9.
595. Maia BR, Marques M, Bos S et al. Epidemiology of perinatal depression in Portugal: categorical and dimensional approach. *Acta Med Port* 2011; 24 (Suppl. 2): 443–8.
596. Maina G, Albert U, Bogetto F et al. Recent life events and obsessive-compulsive disorder (OCD): the role of pregnancy/delivery. *Psychiatry Res* 1999; 89: 49–58.
597. Majer R, Green P: Neonatal afibrinogenemia due to sodium valproate. *Lancet* 1987; 2: 740–1.
598. Malek-Ahmadi PM. Olanzapine in pregnancy (letter). *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1294–5.
599. Mallinger AG, Hanin I, Stumpf RL et al. Lithium treatment during pregnancy: a case study of erythrocyte choline content and lithium transport. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 3814.
600. Malm H, Artama M, Gissler M et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk for Major Congenital Anomalies. *Obstet Gynecol* 2011; 118 (1): 111–20.
601. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1289.
602. Mandelli M, Morselli PL, Nordio S et al. Placental transfer of diazepam and its disposition in the newborn. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1975; 17: 564–72.
603. Mannel M. Drug interactions with St John's wort: Mechanisms and clinical implications. *Drug Saf* 2004; 27: 773–97.
604. Marcus SM et al. Perinatal Depression: Neuroendocrine and Behavioral Impacts on the Neonate. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 33: A16.
605. Marcus SM, Flynn HA, Blow F et al. A screening study of antidepressant treatment rates and mood symptoms in pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2005; 8: 25.
606. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM et al Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207 (5): 405.
607. Markham JA. Sex steroids and schizophrenia. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13 (3): 187–207.

608. Marshall AM, Nommsen-Rivers LA, Hernandez LL et al. Serotonin transport and metabolism in the mammary gland modulates secretory activation and involution. *J Clin Endocrinol Met* 2010; 95 (2): 837–46.
609. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G et al. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16 (1): 9–17.
610. Matevosyan NR. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283 (2): 141–7.
611. Matheson I, Pande H, Alertsen AR. Respiratory depression caused by N-desmethyldoxepin in breast milk. *Lancet* 1985; 2: 1124.
612. Matthey S, Barnett B, Ungerer J et al. Paternal and maternal depressed mood during the transition to parenthood. *J Affect Disord* 2000; 60 (2): 75–85.
613. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H et al. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure – Eur J Epilep* 2002; 11: 512–8.
614. Mayberry LJ, Horowitz JA, Declercq E. Depression symptom prevalence and demographic risk factors among U.S. women during the first 2 years postpartum. *J Obst Gynecol Neonat Nurs* 2007; 36 (6): 542–9.
615. Mazzeo SE, Slof-Op't Landt MC, Jones I et al: Associations among postpartum depression, eating disorders, and perfectionism in a population-based sample of adult women. *Int J Eat Disord* 2006; 39: 202.
616. Mazzi E: Possible neonatal diazepam withdrawal: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 586–7.
617. McBride RJ, Dundee JW, Moore J et al: A study of the plasma concentrations of lorazepam in mother and infant. *Brit J Anaesthes* 1979; 51: 971–8.
618. McCauley-Elson K, Gurvich C, Elsom SJ et al. Antipsychotics in pregnancy. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2010; 17 (2): 97–104.
619. McCullough LB, Coverdale J, Bayer T et al. Ethically justified guidelines for family planning interventions to prevent pregnancy in female patients with chronic mental illness. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167 (1): 19–25.
620. McDonagh M, Peterson K, Lee N et al. Antiepileptic Drugs for Indications Other Than Epilepsy. Final Report Update 2. Drug Effectiveness Review Project 2008.
621. McElhatton PR, Garbis HM, Eléfant E et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996.
622. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 461–47.
623. McEvoy GK (ed): AHFS Drug Information 1999. Bethesda, Md, American Society of Health-System Pharmacists 1999.
624. McGlashan TH, Bardenstein KK. Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 1990; 16 (2): 319–29.
625. McGrath J, Saha S, Welham J et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 2: 13.
626. McGuinness M, Blissett J, Jones C. OCD in the perinatal period: is postpartum OCD (ppOCD) a distinct subtype? A review of the literature. *Behav Cogn Psychother* 2011; 39 (3): 285–310.
627. McIntosh VV, Jordan J, Luty SE et al. Specialist supportive clinical management for anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2006; 39: 625.
628. McKenna K, Einarson A, Levinson A et al. Significant changes in antipsychotic drug use during pregnancy. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46 (1): 44–6.
629. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 444–9.

630. McKnight RF, Adida M, Budge K et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379 (9817): 721–8.
631. McNeil TF, Kaij L, Malmquist-Larsson A. Women with nonorganic psychosis: pregnancy's effect on mental health during pregnancy. Obstetric complications in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 140–8.
632. McNeil TF, Kaij L, Malmquist-Larsson A. Pregnant women with nonorganic psychosis: life situation and experience of pregnancy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 68: 445–57.
633. McNeil TF, Kaij L, Malmquist-Larsson A. Women with nonorganic psychosis: factors associated with pregnancy's effect on mental health. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1984; 70: 209–19.
634. McVeary KM, Gaillard WD, VanMeter J et al. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav* 2009; 16 (4): 609–16.
635. Meador K, Baker GA, Smith CJ et al. Differential effects of antiepileptic drugs on serious adverse outcomes in children exposed in utero. *Epilepsia* 2004; 45: 48.
636. Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81 (1): 1–13.
637. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010; 75 (22): 1954–60.
638. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597.
639. Meador KJ, Penovich P, Baker GA et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009; 15 (3): 339–43.
640. Meador KJ, Zupanc ML. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (Suppl. 2): S38–41.
641. Mellin GW. Report of prochlorperazine utilization during pregnancy from Fetal Life Study Data Bank Teratology 1975; 11: 28A.
642. Meltzer-Brody S. New insights into perinatal depression: pathogenesis and treatment during pregnancy and postpartum. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13 (1): 89–100.
643. Melville JL, Gavin A, Guo Y et al. Depressive disorders during pregnancy: prevalence and risk factors in a large urban sample. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (5): 1064–70.
644. Mendhekar DN, Sharma JB, Srilakshmi P. Use of aripiprazole during late pregnancy in a woman with psychotic illness (letter). *Ann Pharmacother* 2006; 40: 575.
645. Mendhekar DN, Sharma JB, Srivastava PK et al. Clozapine and pregnancy (letter). *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 850, 209.
646. Mendhekar DN, War L, Sharma JB et al. Olanzapine and pregnancy. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 122–31.
647. Mendhekar DN. Possible delayed speech acquisition with clozapine therapy during pregnancy and lactation (letter) *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 196–7.
648. Mendlowicz MV, da Silva FJF, Gekker M et al. Mothers murdering their newborns in the hospital. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 53–5.
649. Menon SJ. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 1–13.
650. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiat* 2007; 64 (5): 543–52.

651. 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: 1563–5.
652. Merlob P, Stahl B, Sulkes J. Paroxetine during breast-feeding: infant weight gain and maternal adherence to counsel. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 135–9.
653. Mervak B, Collins J, Valenstein M. Case report of aripiprazole usage during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2008; 11 (3): 249–50.
654. Meut C, Bavoux F, Cynober E et al. Necrotizing enterocolitis in a newborn: maternal psychotropic drugs suspected (letter) *Can J Psychiatry* 1994; 39: 127.
655. Micali N, Simonoff E, Stahl D et al. Maternal eating disorders and infant feeding difficulties: maternal and child mediators in a longitudinal general population study. *J Child Psychol Psychiatr* 2011; 52 (7): 800–7.
656. Micali N, Simonoff E, Treasure J. Risk of major adverse perinatal outcomes in women with eating disorders. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 255–9.
657. Micali N, Treasure J, Simonoff E. Eating disorders symptoms in pregnancy: a longitudinal study of women with recent and past eating disorders and obesity. *J Psychosom Res* 2007; 63 (3): 297–303.
658. Milkovich L, van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain anti-nauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 244–8.
659. Milkovich L, van den Berg BJ. Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. *N Engl J Med* 1974; 291: 1268–71.
660. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J et al. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* 2005; 165 (5): 561–6.
661. Miller L, Raskin V: Pharmacological therapies in pregnant women with drug and alcohol addictions. In: Miller N, Gold M, ed. *Pharmacological Therapies for Drug and Alcohol Addictions*, New York: Marcel Dekker 1995; p. 265.
662. Miller LJ, Finnerty M. Family planning knowledge, attitudes and practices in women with schizophrenic spectrum disorders. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1998; 19 (4): 210–7.
663. Miller LJ, Finnerty M. Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatr Serv* 1996; 47 (5): 502–6.
664. Miller LJ. Psychotic denial of pregnancy: phenomenology and clinical management. *Hosp Com Psychiatr* 1990; 41 (11): 1233–7.
665. Miller LJ. Sexuality, Reproduction, and Family Planning in Women With Schizophrenia *Schizophrenia Bulletin* 1997; 23 (4): 623–35.
666. Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals – the Food and Drug Administration’s perspective. *Int J Toxicol* 2001; 20: 149–52.
667. Mischoulon D. Update and Critique of Natural Remedies as Antidepressant Treatments. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36 (4): 789–807.
668. Misri S, Corral MMD, Wardrop AA et al. Quetiapine augmentation in lactation. A series of case reports. *J Clin Psychopharm* 2006; 26: 508–11.
669. Misri S, Kim J, Riggs KW et al. Paroxetine levels in postpartum depressed women, breast milk, and infant serum. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 82.
670. Misri S, Lusskin S, Schultz M et al. Obsessive-compulsive disorder in pregnant and postpartum women. Last literature review version 19.1: 2011. UpToDate® www.uptodate.com
671. Misri S, Sivertz K. Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21: 157.
672. Mitchell PB, Ball JR, Best JA et al. The management of bipolar disorder in general practice. *Med J Aust* 2006; 184 (11): 566–70.
673. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF et al. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008; 10 (N1 Pt 2):144–52.

674. Mitchell-Gielegem A, Mittelstaedt ME, Bulik C. Eating disorders and child-bearing: concealment and consequences. *Birth* 2002; 29: 182.
675. Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr* 1979; 94: 49–35.
676. Mohan MS, Patole SK, Whitehall JS. Severe hypothermia in a neonate following antenatal exposure to haloperidol (letter) *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 412.
677. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011; 305 (19): 1996–2002.
678. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (3): 310–7.
679. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (5): 693–701.
680. Moretti ME, Maxson A, Hanna F et al. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28 (1): 96–9.
681. Moretti ME. Psychotropic drugs in lactation-Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16 (1): e49–57.
682. Morgan VA, Croft ML, Valuri GM et al. Intellectual disability and other neuropsychiatric outcomes in high-risk children of mothers with schizophrenia, bipolar disorder and unipolar major depression. *Br J Psychiatry* 2012; 200 (4): 282–9.
683. Morgan JF, Lacey JH, Chung E. Risk of postnatal depression, miscarriage, and preterm birth in bulimia nervosa: retrospective controlled study. *Psychosom Med* 2006; 68, 487–92.
684. Moriarty AJ, Nance MR. Trifluoperazine and pregnancy (letter) .*Can Med Assoc J* 1963; 88: 375–6.
685. Morland L, Goebert D, Onoye J et al. Posttraumatic stress disorder and pregnancy health: preliminary update and implications. *Psychosomatics* 2007; 48 (4), 304–8.
686. Morrell P, Sutherland GR, Buamah PK et al. Lithium toxicity in a neonate. *Arch Dis Child* 1983; 58: 539–41
687. Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (2): 193–8.
688. Moses-Kolko EL, Boegn D, Perel J et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005; 293: 2372–83.
689. Muench J, Hamer AM. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Am Fam Physician* 2010; 81 (5): 617–22.
690. Munk-Olsen T, Laursen TM, Meltzer-Brody S et al. Psychiatric disorders with postpartum onset: possible early manifestations of bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69 (4): 428–34.
691. Murray L, Cooper P. Effects of postnatal depression on infant development. *Arch Dis Child* 1997; 77 (2): 99–101.
692. Murray L, Cooper PJ, Wilson A, Romaniuk H. Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression: 2. Impact on the mother-child relationship and child outcome. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 420–7.
693. Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F et al. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 2011; 76 (8): 719–26.
694. Nagy A, Tenyi T, Lenard K et al. Olanzapine and pregnancy (in Hungarian) *Orv Hetil* 2001; 142: 137–8.
695. Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010; 182 (10): 1031–7.
696. Namir S, Melman K, Yager J. Pregnancy in restrictor-type anorexia nervosa: A study of six women. *Int J Eating Disorders* 1986; 5: 837–45.

697. Nasreen HE, Kabir ZN, Forsell Y et al. Prevalence and associated factors of depressive and anxiety symptoms during pregnancy: A population based study in rural Bangladesh. *BMC Womens Health* 2011; 11 (1): 22.
698. National Toxicology Program and Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR). Expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of fluoxetine. NTP-CERHR-Fluoxetine-04. April 2004. http://cerhr.niehs.nih.gov/news/fluoxetine/fluoxetine_final.pdf Проставлено по-новому
699. Nau H, Kuhnz W, Egger H et al. Anticonvulsants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1982; 6: 508–43.
700. Nau H, Rating D, Koch S et al. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 768–77.
701. Neumann NU, Frasch K. Olanzapine and pregnancy (in German). 2 case reports. *Nevernatz* 2001; 72: 876–8.
702. New Zealand Committee on Drug Reactions. Fourth Annual Report. *NZ Med J* 1969; 70: 118–22.
703. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K et al. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008; 192 (5): 333–7.
704. Newport DJ, Hostetter A, Arnold A et al. The treatment of post-partum depression: minimizing infant exposures. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (S7): 31–44.
705. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008; 122 (1): e223–31.
706. Newport DJ, Stowe ZN, Nemeroff CB. Parental depression: animal models of an adverse life event. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1265–83.
707. Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC et al. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord* 2008; 10 (3): 432–6.
708. Newport J, Calamaras MR, DeVane CL et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcome. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1214–20.
709. Neziroglu F, Anemone R, Yaryura-Tobias JA. Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 947–50.
710. Nguyen HN, Lalonde P. Clozapine and pregnancy. *Encephale* 2003; 29: 119–24.
711. Nguyen HTT, Sharma V, McIntyre RS. Teratogenesis associated with anti-bipolar agents. *Adv Ther* 2009, 26 (3): 281–94.
712. NICE clinical guideline 38 Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care 2006.
713. Nielsen HC, Wiriathian S, Rosenfeld CR, et al. Chlorpromazine excretion by the neonate following chronic in utero exposure. *Pediatr Pharmacol* 1983; 3: 1–5.
714. Nielsen RE, Damkier P. Pharmacological treatment of unipolar depression during pregnancy and breast-feeding—a clinical overview. *Nord J Psychiatry* 2012; 66 (3): 159–66.
715. Nilsson E, Lichtenstein P, Cnattingius S et al. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr Res* 2002; 58: 221–9.
716. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *J Affect Disord* 2011; 133 (3): 443–9.
717. Nonacs R, Cohen LS. Postpartum mood disorders: diagnosis and treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 2): 34–40.

718. Nonacs RM. Postpartum mood disorders. In: Cohen LS, Nonacs RM, ed. *Mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum*. Washington, DC: Am Psychiat Publish 2005; p. 77–104.

719. Nora A, Nora J, Blue J. Limb reduction abnormalities in infants born to disulfiram treated alcoholic mothers. *Lancet* 1977; 2: 664.

720. Norcott C J, Stein MB. Panic disorder in pregnancy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 539–42.

721. Nordeng H, Spigset O. (Use of antipsychotics during pregnancy and lactation). *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003; 123 (15): 2033–5.

722. Nordeng H., Lindemann R., Perminov KV et al. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatrica* 2001; 90: 288–91.

723. Novikova N, Chitnis M, Linder V et al. Atypical antipsychotic (clozapine) self-poisoning in late pregnancy presenting with absent fetal heart rate variability without acidosis and delayed peristalsis in the newborn baby: a case report. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2009; 49 (4): 442–4.

724. Noya CA. Epidemiological study on congenital malformations. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1981; 19: 200–10.

725. Nulman I, Rovet J, Stewart DE et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout foetal life: a prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1889–95.

726. Nulman I, Rovet J, Stewart DE et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Eng J Med* 1997; 336, 258–62.

727. O'Brien L, Einarson Th R, Sarkar M et al. Does Paroxetine Cause Cardiac Malformations? *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30 (8): 696–701.

728. Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE et al. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (2): 230–7.

729. Oberlander TF, Papsdorf M, Brain UM et al. Prenatal effects of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, serotonin transporter promoter genotype (SLC6A4), and maternal mood on child behavior at 3 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 444–51.

730. Oberlander TF, Warburton W, Misri S et al. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83: 68–76.

731. O'Brien L, Baumer C, Thieme D et al. Changes in antidepressant metabolism in pregnancy evidenced by metabolic ratios in hair: A novel approach 2010; 196 (1–3): 93–6.

732. Occhiogrosso M, Omran SS, Altemus M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors: lessons from clinical and translational studies. *Am J Psychiatry* 2012; 169 (2): 134–40.

733. O'Collins KO, Comer JB. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 2253–5.

734. O'Connor M, Johnson GH, James DI. Intrauterine effects of phenothiazines. *Med J Aust* 1981; 1: 416–7.

735. O'Connor TG, Heron J, Glover V. Antenatal anxiety predicts child behavioural/emotional problems independently of postnatal depression. *J Am Acad Child & Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (12): 1470–7.

736. O'Connor TG, Heron J, Golding J et al. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years: report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Brit J Psychiatry* 2002; 180 (6): 502–8.

737. O'Donnell M, Nassar N, Leonard H et al. Increasing prevalence of neonatal withdrawal syndrome: population study of maternal factors and child protection involvement. *Pediatrics* 2009; 123 (4), e614–e621.
738. Ohman I, Sabers A, de Flon et al. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy. *Epilepsy Res* 2009; 87 (2–3): 124–9.
739. Ohman I, Vitols S, Luef G et al. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002; 43: 1157.
740. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy, pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41: 709–13.
741. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 2005; 46: 1621.
742. Ohman R, Hägg S, Carleborg L et al. Excretion of paroxetine into breast milk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 519.
743. O'Leary JL, O'Leary JA. Non-thalidomide ectromelia. *Obstet Gynecol* 1964; 23: 17–20.
744. Olegard R, Sabel KG, Aronson M et al. Effects on the child of alcoholic abuse during pregnancy. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1979; 275: 112–1.
745. Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 164.
746. Olive G, Rey E. Benzodiazepines and pregnancy. Transplacental passage, labor and lactation. *Encephale* 1983; 9 (4 Suppl. 2): 87B–96B.
747. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S et al. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reproductive Toxicology* 1998; 12: 511–5.
748. Ornoy A, Moerman L, Lukashova I et al. The outcome of children exposed in utero to benzodiazepines. *Teratology* 1997; 55: 102A.
749. Ornoy A, Zvi N, Arnon J et al. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies. *Reprod Toxicol* 2008; 25 (3): 388–9.
750. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10): CD002059.
751. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10): CD002053.
752. Ottawa ON, Clearly MF. Fluphenazine decanoate during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 815–6.
753. Otte C. Cognitive behavioral therapy in anxiety disorders: current state of the evidence. *Dialogues Clin Neurosc* 2011; 13 (4): 413–21.
754. Ougrin D. Efficacy of exposure versus cognitive therapy in anxiety disorders: systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 200.
755. Oyebode F, Rastogi A, Berrisford G et al. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther* 2012; 135 (1): 71–7.
756. Pace A, D'Agostino F. Quetiapine in pregnancy: a case report (in Italian) *Giorn It Ost Ginecol* 2003; XXV: 381–5.
757. Pankaj V, Brain PF. Effects of prenatal exposure to benzodiazepine-related drugs on early development and adult social behavior in Swiss mice: I. agonists. *General Pharmacology* 1991; 22: 33–41.
758. Papadopoulos FC, Ekblom A, Brandt L et al. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 2009; 194 (1): 10–7.
759. Papini O, da Cunha SP, da Silva Mathes Ado C et al. Kinetic disposition of lorazepam with focus on the glucuronidation capacity, transplacental transfer in parturients and racemization in biological samples. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 40 (2): 397–403.
760. Pariante CM, Seneviratne G, Howard L. Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? *Psychol Med* 2011; 41 (1): 15–7.

761. Pastuszak A, Milich V, Chan S, Chu J, Koren G. Prospective assessment of pregnancy outcome following first trimester exposure to benzodiazepines. *Can J Clin Pharmacol* 1996; 3: 167–71.
762. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269: 2246–8.
763. Patton SW, Misri S, Corral MR et al. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 959–65.
764. Pavy TJ, Kliffer AP, Douglas MJ. Anaesthetic management of labour and delivery in a woman taking long-term MAOI. *Can J Anaesth* 1995; 42: 618.
765. Pawar G, Wetzker C, Gjerdingen D. Prevalence of depressive symptoms in the immediate postpartum period. *J Am Board Fam Med* 2011; 24 (3): 258–61.
766. Pawlby S, Hay DF, Sharp D et al. Antenatal depression predicts depression in adolescent offspring: Prospective longitudinal community-based study. *J Affect Disord* 2009; 113 (3): 236–43.
767. Payne JL, Meltzer-Brody S. Antidepressant use during pregnancy: current controversies and treatment strategies. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52 (3): 469–82.
768. Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics* 2010; 125 (3): e600–8.
769. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b3569.
770. Pennel PB, Montgomery JQ, Clements SD et al. Lamotrigine clearance markedly increases during pregnancy (abstract). *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl. 7): 234.
771. Pennell PB, Gidal BE, Sabers A et al. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 263.
772. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61 (6 Suppl. 2): S35–42.
773. Pérault MC, Favrelière S, Minet P et al. Benzodiazepines and pregnancy. *Thérapie* 2000; 55 (5): 587–95.
774. Pereira PK, Lima LA, Magnanini MM et al. (Severe mental illness in mothers and congenital malformations in newborns: a meta-analysis). *Cad Saude Publica* 2011; 27 (12): 2287–98.
775. Petty H, Fernando M, Kindzelskii et al. Identification of colchicine in placental blood from patients using herbal medicines. *Chemical Research Toxicology* 2001; 14 (9): 1254–8.
776. Pico C, Jilkova ZM, Kus V et al. Perinatal programming of body weight control by leptin: putative roles of AMP kinase and muscle thermogenesis. *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (6 Suppl.): 1830S–1837S.
777. Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA et al. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 245.
778. Piontek CM, Wisner KL, Perel JM et al. Fluvoxamine concentrations in breast milk and in maternal and infant sera. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 491.
779. Piontek CM, Wisner KL, Perel JM et al. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (11): 167.
780. Pirilä S, Taskinen M, Viljakainen H et al. Infant milk feeding influences adult bone health: a prospective study from birth to 32 years. *PLoS One* 2011; 6 (4): e19068.
781. Pollitt J. Natural history of obsessional states. *BMJ* 1957; 1: 194–7.
782. Ponder KL, Salisbury A, McGonnigal B et al. Maternal depression and anxiety are associated with altered gene expression in the human placenta without modification by antidepressant use: Implications for fetal programming. *Dev Psychobiol* 2011; 53 (7): 711–23.

783. Pons G, Francoual C, Guillet P et al. Zolpidem excretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 245–8.
784. Potts AL, Young KL, Carter BS et al. Necrotizing enterocolitis associated with in utero and breast milk exposure to the selective serotonin reuptake inhibitor, escitalopram. *J Perinatol* 2007; 27: 120–2.
785. Powers P, Santana C. Available pharmacological treatments for anorexia nervosa. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 2287.
786. 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.
787. Praprotnik S, Agmon-Levin N, Porat-Katz BS et al. Prolactin's role in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19 (13): 1515–9.
788. Presne C, Fakhouri F, Noël LH et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585.
789. Preti A, Girolamo G, Vilagut G et al. ESEMeD-WMH Investigators. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of theESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res* 2009;43 (14): 1125–32.
790. Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J et al. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44: 194–202.
791. Rafla N. Limb deformities associated with prochlorperazine (letter). *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1557.
792. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol* 2006; 22 (4): 571–5.
793. Raman P, Patino LC, Nair MG. Evaluation of metal and microbial contamination in botanical supplements. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 7822–7.
794. Ramos E, St-André M, Bérard A. Association between antidepressant use during pregnancy and infants born small for gestational age. *Can J Psychiatry* 2010; 55 (10): 643–52.
795. Ramos E, St-André M, Rey E et al. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry* 2008; 192 (5): 344–50.
796. Rane A, Tomson G, Bjarke B. Effects of maternal lithium therapy in a newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93: 2967.
797. Rapkin AJ, Mikacich JA, Moatakef-Imani B. Reproductive mood disorders. *Primary Psychiatry* 2003; 10 (12): 31–40.
798. Ratnayake T, Libretto SE. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period (letter). *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 76–7.
799. Rawlings WJ, Ferguson R, Madison TG. Phenmetrazine and trifluoperazine (letter). *Med J Aust* 1963; 1: 370.
800. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA et al. Medical Outcomes Study hypertension in pregnancy: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev* 2001; 64: 129–43.
801. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75 (3): 234–41.
802. Reed P, Sermin N, Appleby L. A comparison of clinical response to electroconvulsive therapy in puerperal and non-puerperal psychoses. *J Affective Disord* 1999; 54: 255.
803. Regier DA, Narrow WE, Rae DS. The epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatr Res* 1990; 2: 3–14.
804. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 279–88.

805. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med* 2010; 40 (10): 1723–33.
806. Rementeria JL, Bhatt K: Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *Journal of Pediatrics* 1977; 90: 123–6.
807. Rendu A, Moran P, Patel A et al. Economic impact of personality disorders in UK primary care attenders. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 62.
808. Reynolds JL. Post-traumatic stress disorder after childbirth: the phenomenon of traumatic birth. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 831–5.
809. Riecher-Rössler A, Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses. *Curr Top Behav Neurosci* 2011; 8: 155–71.
810. Rizzardo R, Magni G, and Cremonese C. et al. Variations in anxiety levels during pregnancy and psychosocial factors in relation to obstetric complications. *Psychother Psychosom.* 1988. 49:10–16.
811. Robling S, Paykel E, Dunn V et al. Long-term outcome of severe puerperal psychiatric illness: a 23 year follow-up study. *Psychol Med* 2000; 30, 1263–71.
812. Rochat B, Amey M, Gillet M et al. Identification of three cytochrome P450 isozymes involved in N-demethylation of citalopram enantiomers in human liver microsomes. *Pharmacogenetics* 1997; 7 (1): 1–10.
813. Rodriguez PE, Salvador PJ, Garcia AF et al. Relationship between benzodiazepine ingestion during pregnancy and oral clefts in the newborn: a case-control study. *Med Clin* 1986; 87: 741–3.
814. Roehrs T, Roth T. *Insomnia Pharmacotherapy.* Neurotherapeutics 2012. Epub ahead of print.
815. Rogal SS, Poschman K, Belanger K et al. Effects of posttraumatic stress disorder on pregnancy outcomes. *J Affect Disord* 2007; 102 (1–3), 137–43.
816. Rohde A, Dembinski J, Dorn C. Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 219.
817. Romano SJ, Halmi KA et al. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 96–102.
818. Rome E, Ammerman S, Rosen D et al. Children and adolescents with eating disorders: the state of the art. *Pediatrics* 2003; 111: 98.
819. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1991; 324 (10): 674–677
820. Rosenberg L, Mitchel A A, Parsells J L, et al. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 24: 1282–5.
821. Ross LE, McLean LM. Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (8): 1285–98.
822. Rosso G, Bechon E, Bogetto F et al. OCD during pregnancy and post partum. *Riv Psichiatri* 2012; 47 (3): 200–4.
823. Roy MA, Maziade M, Labbé A et al. Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2001; 47: 141–7.
824. Rubinchik SM, Kablinger AS, Gardner JS. Medications for panic disorder and generalized anxiety disorder during pregnancy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7 (3): 100–5.
825. Rufer ES, Tran TD, Attridge MM et al. Adequacy of Maternal Iron Status Protects against Behavioral, Neuroanatomical, and Growth Deficits in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *PLoS One* 2012; 7 (10): e47499.
826. Rumeau-Roquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in humans beings. *Teratology* 1975; 15: 57–64.
827. Russell GF, Treasure J, Eisler I. Mothers with anorexia nervosa who underfeed their children: their recognition and management. *Psychol Med* 1998; 28: 93–108.

828. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 537–51.
829. Ryan D, Milis L, Misri N. Depression during pregnancy. *Can Fam Physician* 2005; 51: 1087.
830. Rzany B, Correia O, Kelly JP et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999; 353: 2190–4.
831. Rzewuska M. Leczenie zaburzeń psychicznych (in Polish) Warszawa, Poland: PZWL 2000.
832. Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* 2000; 60: 23–33.
833. Sabers A, Ohman I, Christensen J et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Neurology* 2003; 61: 570–1.
834. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009; 22 (2): 157–61.
835. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 17 (2): 141–4.
836. Sacker A, Done DJ, Crow TJ. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med* 1996; 26 (2): 279–87.
837. Safer DJ, Zito JM, Safer AM. Age-grouped differences in bipolar mania. *Compr Psychiatry* 2012. Epub ahead of print.
838. Safra MJ, Oakley GP. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975; 2: 478–80.
839. Saks, BR. Mirtazapine: treatment of depression, anxiety, and hyperemesis gravidarum in the pregnant patient. A report of 7 cases. *Arch Women's Ment Health* 2001; 3: 165.
840. Salgado DM, Santiago MA, Gomez R et al. Gestational lamotrigine monotherapy: Congenital malformations on psychomotor development. *Epilepsia* 2004; 45: 229–30.
841. Salihi HM, Dunlop A, Hedayatzadeh M et al. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 552–7.
842. Sameroff AJ, Zax M: Perinatal characteristics of the offspring of schizophrenic women. *J Nerv Ment Dis* 1973; 157: 191–9.
843. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46 (5): 739–46.
844. Saravane D, Fève B, Frances Y et al. (Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness). *Encephale* 2009; 35 (4): 330–9.
845. Sareen J, Houlahan T, Cox BJ et al. Anxiety disorders associated with suicidal ideation and suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 450–4.
846. Sarchiapone M, Mandelli L, Iosue M, et al. Controlling access to suicide means. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8 (12): 4550–62.
847. Sarkar P, Bergman K, O'Connor TG et al. Maternal antenatal anxiety and amniotic fluid cortisol and testosterone: possible implications for foetal programming. *J Neuroendocrinol* 2008; 20 (4): 489–96.
848. Sarris J, Kavanagh DJ. Kava and St. John's Wort: current evidence for use in mood and anxiety disorders. *J Altern Complement Med* 2009; 15 (8): 827–36.
849. Saxen I, Saxen L. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975; 2: 498.

850. Scanlon JW: Effect of benzodiazepines in neonates (letter). *New England Journal of Medicine* 292: 649. 1975.
851. Schiff D, Chan G, Stern L: Fixed drug combinations and the displacements of bilirubin from albumin. *Pediatrics* 1971; 8: 139–41.
852. Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y et al. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29: 479.
853. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998; 39: S22–S26.
854. Schlotz W, Phillips DI. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun* 2009; 23 (7): 905–16.
855. Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101 (1): 53–6.
856. Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR: Lithium and pregnancy, II: hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. *Br Med J* 1973; 2: 137–8.
857. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR et al. Lithium and pregnancy, I: report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J* 1973; 2: 135–6.
858. Schou M. What happened later to the lithium babies? a follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54: 193–7.
859. Schrire I. Trifluoperazine and foetal abnormalities (letter). *Lancet* 1963; 1: 174.
860. Scokel PW 3rd, Jones WN. Infant jaundice after phenothiazine drugs for labor: an enigma. *Obstet Gynecol* 1962; 20: 124–7.
861. Scolnick D: Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994; 271: 767–70.
862. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of perinatal mood disorders. Edinburgh: SIGN; 2012. (SIGN publication №127). 2012.
863. Scrandis DA, Sheik TM., Niazi R et al. Depression after Delivery. Risk Factors, Diagnostic and Therapeutic Considerations. *Scient World J* 2007; 7: 1670–82.
864. Seeman MV, Ross R. Prescribing contraceptives for women with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2011; 17 (4): 258–69.
865. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull* 2009; 35 (5): 937–48.
866. Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21: 123–7.
867. Seeman MV. Women and Schizophrenia. *Medscape General Medicine*. 2000; 2 (2).
868. Seeman MV: Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1324–133315.
869. Seng JS, Low LK, Ben-Ami D et al. Cortisol level and perinatal outcome in pregnant women with posttraumatic stress disorder: a pilot study. *J Midwif Wom Health* 2005; 50 (5): 392–8.
870. Seng JS, Oakley DJ, Sampselle CM et al. Posttraumatic stress disorder and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (1): 17–22.
871. Serreau R. Collège national des gynécologues et obstétriciens; Société française de médecine périnatale; Société française de néonatalogie; Société française de anesthésie et de réanimation. Drugs during preeclampsia. Fetal risks and pharmacology. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29 (4): e37–46.
872. Sethi S. Clozapine in pregnancy. *Indian J Psychiatry* 2006; 48 (3): 196–7.
873. Sexson WR, Barak Y. Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy. *J Perinatol* 1989; 9: 170–2.
874. Seyfried L, Marcus S. Postpartum mood disorders. *Int Rev Psychiatry* 2003; 15 (3): 231–42.

875. Shah R, Diaz SD, Arria A et al. Prenatal methamphetamine exposure and short-term maternal and infant medical outcomes. *Am J Perinatol* 2012; 29 (5): 391–400.
876. Shane-McWhorter L, Cerveny JD et al. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1360–4.
877. Shannon RW, Fraser GP, Aitken RG et al. Diazepam in preeclamptic toxemia with special reference to its effect on the newborn infant. *British Journal of Clinical Practice* 1972; 26: 271–5.
878. Sharma V, Smith A, Mazmanian D. Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 400–4.
879. Sharma V. Role of sleep loss in the causation of puerperal psychosis. *Med Hypotheses* 2003; 61: 477–81.
880. Shinozaki Y, Nakao M, Takeuchi T et al. Smoking rates among schizophrenia patients in Japan. *Psychiatry Res* 2011; 186 (2–3): 165–9.
881. Shiono PH, Mills JL. Oral clefts and diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1984; 311: 919–20.
882. Sholomskas DE, Wickamaratne PJ, Dogolo L et al. Postpartum onset of panic disorder: a coincidental event? *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 156–9.
883. Sichel DA, Cohen LS, Dimmock JA et al. Postpartum obsessive compulsive disorder: a case series. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 156–9.
884. Sichel DA, Cohen LS, Rosenbaum JF et al. Postpartum onset of obsessive-compulsive disorder. *Psychosomatics* 1993; 34: 277–9.
885. Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97 (6): F472–6.
886. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of Prenatal Antidepressant Exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2055–61.
887. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (4): 652–8.
888. Sit D, Perel JM, Luther JF et al. Disposition of chiral and racemic fluoxetine and norfluoxetine across childbearing. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30 (4): 381–6.
889. Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. A review of postpartum psychosis. *J Womens Health (Larch)*. 2006 ; 15 (4): 352–68.
890. Sivertz K, Kostaras X. The use of psychotropic medications in pregnancy and lactation. *BC Medical Journal* 2005; 47 (3): 135–8.
891. Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L et al. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 2004.
892. Slone D, Siskind V, Heinonen OP et al. Antenatal exposure to phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 486–8.
893. Smith LM, LaGasse LL, Derauf C et al. The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 1149–56.
894. Snellen M, Galbally M, Udechuku A et al. *Psychotropic Medication in Pregnancy/Lactation*. Revised 2nd Edition. Mercy Health & Aged Care: Melbourne 2007.
895. Sobel DE. Fetal damage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine, or reserpine. *Arch Gen Psychiatry* 1960; 2: 606–11.
896. Soderquist J, Wijma B, Wijma K. The longitudinal course of post-traumatic stress after childbirth. *J Psychos Obstet Gynecol* 2006; 27 (2): 113–9.

897. Soet JE, Brack GA, Dilorio C. Prevalence and predictors of women's experience of psychological trauma during childbirth. *Birth: Issues in Perinatal Care* 2003; 30 (1): 36–46.
898. Solari H, Dickson KE, Miller L. Understanding and treating women with schizophrenia during pregnancy and postpartum. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16 (1): e23–32.
899. Sollid CP, Wisborg K, Hjort J et al. Eating disorder that was diagnosed before pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 206–10.
900. Sørensen HJ, Mortensen EL, Reinisch JM et al. A prospective study of smoking in young women and risk of later psychiatric hospitalization. *Nord J Psychiatry* 2011; 65 (1): 3–8.
901. South Australian Perinatal Mental Health and South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup. South Australian Perinatal Practice Guidelines. Chapter 144 Eating disorders and pregnancy. 29 March 2010.
902. South Australian Perinatal Mental Health and South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroups. South Australian Perinatal Practice Guidelines Chapter 146. Personality disorders and pregnancy. 2011.
903. Speight ANP: Diazepam in pre-eclamptic toxemia. *Brit Med J* 1978; 1: 1420–1.
904. Speight ANP: Floppy-infant syndrome and maternal diazepam and/or nitrazepam (letter). *Lancet* 1977; 2: 878.
905. Spielvogel A, Wile J. Treatment of the psychotic pregnant patient. *Psychosomatics* 1986; 27 (7): 487–92.
906. Spinelli M: Interpersonal psychotherapy for depressed antepartum women: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1028–30.
907. Spyropoulou AC, Zervas IM, Soldatos CR. Hip dysplasia following a case of olanzapine exposed pregnancy: a questionable association. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 219–22.
908. St Clair SM, Schirmer RG. First trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 843–6.
909. Stahl MM, Neiderud J, Vinge E: Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J Pediatr* 1997; 130: 1001–3.
910. Stein A, Woolley H, Cooper SD et al. An observational study of mothers with eating disorders and their infants. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35: 733–74.
911. Stevens D, Burman D, Midwinter A. Transplacental lithium poisoning. *Lancet* 1974; 2: 595.
912. Stevinson C, Ernst E. Can St. John's wort trigger psychoses? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42 (9): 473–80.
913. Stewart D. Pregnancy and Schizophrenia. *Can Fam Physician* 1984; 30: 1537–42.
914. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendall RE et al. Prophylactic lithium in puerperal psychosis: the experience of three centers. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 393–7.
915. Štika L, Elisova K, Honzáková H et al. Effects of drug administration in pregnancy on children's school behaviour. *Pharm Weekbl Sci* 1990; 12: 252–5.
916. Stiskal JA, Kulin N, Koren G et al. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F134–F135.
917. Stoner SC, Sommi RW Jr, Marken PA et al. Clozapine use in two full-term pregnancies (letter). *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 364–5.
918. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301 (6): 636–50.

199. Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ et al. The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 73.
920. Streissguth A, Barr H, Martin D. Alcohol exposure in utero and functional deficits in children during the first four years of life. In: O'Connor M, ed. *Mechanisms of Alcohol Damage in Utero*, London, Pittman: Ciba Foundation Symposium 1984; 176: 105.
921. Sullivan PF, Bulik CM, Fear JL et al. Outcome of anorexia nervosa: a case-control study. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 939.
922. Swanson LM, Pickett SM, Flynn H et al. Relationships among depression, anxiety, and insomnia symptoms in perinatal women seeking mental health treatment. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20 (4): 553–8.
923. Szabo KT, Brent RL. Species differences in experimental teratogenesis by tranquillising agents (letter) *Lancet* 1974; 1: 565.
924. 't Jong GW, Einaron T, Koren G et al. Antidepressant use in pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): a systematic review. *Reprod Toxicol* 2012; 34 (3): 293–7.
925. Tamer A, McKey R, Arias D et al. Phenothiazine-induced extrapyramidal dysfunction in the neonate. *J Pediatr* 1969; 75: 479–80.
926. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 87–92.
927. Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24 (5): 339–46.
928. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «just the facts» what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008; 102 (1–3): 1–18.
929. Tang SW, Helmeste D Paroxetine. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (5): 787–94.
930. Taylor C, Richens Y, Burbeck R. Mental health and childbirth. *RCM Midwives* 2007; 10 (4): 176–7.
931. Taylor TM, O'Toole MS, Ohlsen RI et al. Safety of quetiapine during pregnancy (letter). *Am J Psychiatry* 2003; 160: 588–9.
932. Tényi T, Trixler M. (Clozapine in the treatment of pregnant schizophrenic women). *Psychiatr Danub* 1998; 10: 15–8.
933. Tényi T, Trixler M, Kerestes Z. Quetiapine and pregnancy (letter). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 674.
934. Terp IM, Mortensen PB. Postpartum psychoses: clinical diagnoses and relative risk of admission after parturition. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 521–6.
935. Teschke R, Wolff A, Frenzel C et al. Herbal hepatotoxicity: a tabular compilation of reported cases. *Liver Int* 2012; 32 (10): 1543–56.
936. Testa M, Quigley BM, Eiden RD. The effects of prenatal alcohol exposure on infant mental development: a meta-analytical review. *Alcohol* 2003; 38 (4): 295–304.
937. The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol No. 18. Use of antidepressants in nursing mothers. *Breastfeed Med* 2008; 3: 44–52.
938. The Swedish National Institute of Public Health. Low dose alcohol exposure during pregnancy—does it harm? A systematic literature review. Stockholm: Stromberg; 2009.: <http://www.fhi.se/cn/>.
939. Theis JWG, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG (eds). *Avery's Drug Treatment*, Adis International Limited, Auckland (4th ed.), 1997.
940. Thisted E, Ebbesen F. Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Childhood* 1993; 69: 288–91.

941. Thomas P, Wood J, Chandra A et al. Differences among Men and Women with Schizophrenia: A Study of US and Indian Samples. *Psychiatry Investig* 2010; 7 (1): 9.
942. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K et al. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol* 2008; 29 (3): 604–8.
943. Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders: VI. Special populations. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 647–768.
944. Tiet QQ, Mausbach B. Treatments for patients with dual diagnosis: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31 (4): 513–36.
945. Toh S, Mitchell AA, Louik C et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of gestational hypertension. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (3): 320–8.
946. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46 (3): 209–19.
947. Tomson T, Luef G, Sabers A et al. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* 2006; 67: 1297–9.
948. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther Drug Monit* 2005; 27 (6): 718–21.
949. Tomson T. Which Drug for the Pregnant Woman with Epilepsy? *NEJM* 2009; 360: 1667–9.
950. Topiwala A, Hothi G, Ebmeier KP. Identifying patients at risk of perinatal mood disorders. *Practitioner* 2012; 256 (1751): 15–8.
951. Tormoehlen K, Lessick M. Schizophrenia in women: implications for pregnancy and postpartum. *Nurs Womens Health* 2010–2011; 14 (6): 482–94.
952. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD et al. National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine U. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (2): 633–9.
953. Tran TA, Leppik IE, Blesi K et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59: 251–5.
954. Trimble MR: Anticonvulsants in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1990; 1: 107–24.
955. Tripathi BM, Majumder P. Lactating mother and psychotropic drugs. *Mens Sana Monogr* 2010; 8 (1): 83–95.
956. Trixler M, Gáti A, Fekete S et al. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005; 65: 1193–206.
957. Tuccori M, Testi A, Antonioli L et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther* 2009; 31 (Pt 1): 1426–53.
958. Tunnessen WW Jr, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: a commentary. *J Pediatr* 1972; 81: 8047.
959. Turton P, Hughes P, Bolton H et al. Incidence and demographic correlates of eating disorder symptoms in a pregnant population. *Int J Eat Disord* 1999; 26: 448.
960. Turton P, Hughes P, Evans CD et al. Incidence, correlates and predictors of post-traumatic stress disorder in the pregnancy after stillbirth. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 556–60.
961. Twaites BR, Wilton LV, Shakir SAW. The safety of quetiapine: results of a post-marketing surveillance study on 1728 patients in England. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 392–9.
962. Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44 (11): 978–96.

963. Uguz F, Gezginc K, Kayhan F et al. Is hyperemesis gravidarum associated with mood, anxiety and personality disorders: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34 (4): 398–402.

964. Uguz F, Gezginc K, Zeytinci IE et al. Obsessive-compulsive disorder in pregnant women during the third trimester of pregnancy. *Compr Psychiatry* 2007; 48 (5): 441–532.

965. Uguz F, Kaya V, Gezginc K et al. Clinical correlates of worsening in obsessive-compulsive symptoms during pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33 (2): 197–9.

966. Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal Valproate Dosage and Foetal Malformations. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 (3): 137–43.

967. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006; 13 (6): 645–54.

968. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J et al. The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2007; 47 (6): 468–74.

969. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A et al. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *Clin Neurosci* 2003; 10 (5): 543–9.

970. Valdimarsdóttir U, Hultman CM, Harlow B et al. Psychotic illness in first-time mothers with no previous psychiatric hospitalizations: a population-based study. *PLoS Med* 2009; 6 (2): e13.

971. van der Spuy ZM, Steer PJ, McCusker M et al. Outcome of pregnancy in underweight women after spontaneous and induced ovulation. *Br Med J* 1988; 296: 962–5.

972. Van Waes A, Van de Velde E. Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J Clin Pharmacol* 1969; 9: 224–7.

973. Vavrusova L, Konikova M. Clozapine administration during pregnancy (in Czechoslovakian) *Ceska Slov Psychiatr* 1998; 94: 282–5.

974. Vellut N, Cook JM, Tursz A. Analysis of the relationship between neonaticide and denial of pregnancy using data from judicial files. *Child Abuse Negl* 2012; 36 (7–8): 553–63.

975. Vemuri MP, Rasgon NL. A case of olanzapine-induced gestational diabetes mellitus in the absence of weight gain (letter). *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1989.

976. Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P et al. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (10): 677–83.

977. Vesga-Lopez O, Blanco C, Keyes K et al. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 805–15.

978. Vieta E. *Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice*. Published by Current medicine group Ltd, Porters South, London, UK, 2006.

979. Viggedal G, Hagberg BS, Laegreid L, Aronsson M. Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines—a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34 (3): 295–305.

980. Viguera A, Nonacs R, Cohen LS et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179–84.

981. Viguera A.C., Cohen LS, Bouffard SBA. Reproductive Decisions by Women With Bipolar Disorder After Prepregnancy Psychiatric Consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2102–4. Проставлено по-новому

982. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE et al. Episodes of mood disorders in 2.252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry* 2011; 168 (11): 1179–85.

983. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (12): 1817–24.
984. Viguera AC, Emmerich AD, Cohen LS. Case 24-2008 A 35-Year-Old Woman with Postpartum Confusion, Agitation, and Delusions. *N Engl J Med* 2008; 359: 509–15.
985. Villeponteaux VA, Lydiard RB, Laraia MT et al. The effects of pregnancy on preexisting panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 201–3.
986. Vince DJ. Congenital malformations following phenothiazine administration during pregnancy (letter). *Can Med Assoc J* 1969; 100: 223.
987. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC et al. The impact of prenatal care in the United States on preterm births in the presence and absence of antenatal high-risk conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (5): 1254–7.
988. von Unruh G, Froescher W, Hoffmann F et al. Valproic acid in breast milk: how much is really there? *Ther Drug Monit* 1984; 6: 272–6.
989. Vukelić J, Kapamadzija A, Kondić B (Investigation of risk factors for acute stress reaction following induced abortion). *Med Pregl* 2010; 63 (5–6): 399–403.
990. Wade TD, Bulik CM, Neale M et al. Anorexia nervosa and major depression: Shared genetic and environmental risk factors. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 469–71.
991. Wadelius M, Darj E, Frenne G et al. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62 (4): 400–7.
992. Waldman MD, Safferman A. Pregnancy and clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1993; 150: 168–9.
993. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen AS et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 745–50.
994. Walloch JE, Klauwer C, Lanczik M et al. Delusional denial of pregnancy as a special form of Cotard's syndrome: case report and review of the literature. *Psychopathology* 2007; 40 (1): 61–4.
995. Walsh B, Wilson G, Loeb K et al. Medication and psychotherapy in the treatment of BN. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 523.
996. Walsh BT, Agras WS, Devlin MJ et al. Fluoxetine for bulimia nervosa following poor response to psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1332–4.
997. Walsh BT, Kaplan AS, Attia E et al. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa. A randomized controlled trial. *Jama-J Am Med Assoc* 2006; 295: 2605–12.
998. Wang BC et al. Psychiatric Illness during Pregnancy and the Postpartum Period. In: *Stern Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry* 2008; Ch. 31.
999. Ward S, Wisner L. Collaborative Management of Women with Bipolar Disorder During Pregnancy and Postpartum: Pharmacologic Considerations. *J Midwifery Womens Health* 2007; 52 (1): 3–13.
1000. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA et al. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152–8.
1001. Webb R, Abel K, Pickles A et al. Mortality in offspring of parents with psychotic disorders: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1045–56.
1002. Webb RT, Howard L, Abel KM. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004411.
1003. Webster PA. Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal antidepressant therapy. *Lancet* 1973; 2: 318–9.

1004. 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; 421–9.

1005. Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW et al. Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. *Psychother Psychosom* 2001; 70 (3): 158–62.

1006. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1066–78.

1007. Welle-Strand GK, Skurtveit S, Jones HE et al. Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: A National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009. *Drug Alcohol Depend* 2012. Epub. ahead of print.

1008. Wells KB, et al. *Caring for depression*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1996.

1009. Wenzel A, Haugen E, Jackson L et al. Prevalence of generalized anxiety at eight weeks postpartum. *Archives of Women's Mental Health* 2003; 6 (1): 43–9.

1010. Wenzel A, Haugen EN, Jackson LC et al. Anxiety symptoms and disorders at eight weeks postpartum. *J Anxiety Disord* 2005; 19 (3): 295–311.

1011. Wessel J, Gauruder-Burmester A, Gerlinger C. Denial of pregnancy-characteristics of women at risk. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86 (5): 542–6.

1012. Wesson DR, Camber S, Harkey M et al. Diazepam and desmethyldiazepam in breast milk. *J Psychoactive Drugs* 1985; 17 (1): 55–6.

1013. Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI et al. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 2009; 50 (3): 480–5.

1014. Wheatley D. Drugs and embryo (letter). *Br Med J* 1964; 1: 631.

1015. Whitelaw AGL, Cummings AJ, McFadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Brit Med J* 1981; 282: 1106–8.

1016. Whitworth A, Stuppaek C, Yazdi K et al. Olanzapine and breast-feeding: changes of plasma concentrations of olanzapine in a breast-fed infant over a period of 5 months. *J Psychopharmacol* 2010; 24 (1): 121–3.

1017. Wichman CL, Moore KM, Lang TR et al. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 23–7.

1018. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; 93 (2): 174–6.

1019. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Nov; 16 (11): 1203–10.

1020. Williams KE, Koran LM. Obsessive-compulsive disorder in pregnancy, the puerperium, and the premenstruum. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 330–5.

1021. Williams K, Oakes S. Lithium in Pregnancy. *The Psychiatrist* 2000; 24: 229–31.

1022. Wilson N, Forfar JC, Godman MJ. Atrial flutter in the newborn resulting from maternal lithium ingestion. *Arch Dis Child* 1983; 58: 5389.

1023. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24 (11): 1577–601.

1024. Wilton LV, Pearce G, Martin RM et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (8): 882–9.

1025. Winans EA. Antidepressant use during lactation. *J Hum Lactat* 2001; 17: 256–61.
1026. Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13: 35–57.
1027. Wisborg K, Henriksen T, Jespersen L et al. Nicotine patches for pregnant smokers: A randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 967.
1028. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H et al. Pharmacological treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999; 282: 1264–9.
1029. Wisner K, Peindl K, Hanusa B. Psychiatric episodes in women with young children. *J Affect Disord* 1995; 34: 1.
1030. Wisner K, Perel J, Wheeler S. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1541–2, 136–41.
1031. Wisner K, Perel J. Serum levels of valproate and carbamazepine in breastfeeding mother-infant pairs. *Psychopharmacology (Berl.)* 1998; 18: 167–9.
1032. Wisner KL, Perel JM. Psychopharmacological agents and electroconvulsive therapy during pregnancy and the puerperium. In *Psychiatric Consultation in Childbirth Settings* (Ed. P.L.Cohen), New York: Plenum 1988; p. 165–206.
1033. Wisner KL, Perel JM, Blumer J. Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 690.
1034. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153: 1132–7.
1035. Wisner KL, Perel JM. Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones. In: *Jensvold MF, Halbreich U, ed. Am Psychiat Pr*, Washington, DC 1996; 191–224.
1036. Wisner KL, Sit DKY, Hanusa BH. Major Depression and Antidepressant Treatment: Impact on Pregnancy and Neonatal Outcomes. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 557–56.
1037. Wisner KL, Sit DKY, Reynolds SK et al. *Psychiatric Disorders*. Chapter 50. In *Gabbe: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 6th ed. Copyright© Saunders 2012.
1038. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES et al. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1933.
1039. Wisner KL, Peindl KS, Hanusa BH. Effects of childbearing on the natural history of panic disorder with comorbid mood disorder. *J Affect Disord* 1996; 41: 173–80.
1040. Wittchen HU, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 11): 15–9.
1041. Wogelius P, Nørgaard M, Gislum M et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2006; 17: 701–4.
1042. Wojtyła A. Application of the hypothesis of Developmental Origin of Health and Diseases (DOHaD) in epidemiological studies of women at reproductive age and pregnant women in Poland. *Ann Agric Environ Med* 2011; 18 (2): 355–64.
1043. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf* 2000; 23: 35–56.
1044. Woolhouse H, Brown S, Krastev A et al. Seeking help for anxiety and depression after childbirth: results of the Maternal Health Study. *Arch Womens Ment Health* 2009; 12 (2): 75–83.
1045. World Health Organization. *Infant and Young Child Feeding*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Jan 26, 2009. <http://www.who.int/en/>
1046. Wright S, Dawling S, Ashford JJ. Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 209.

1047. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. 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): 159–70.
1048. Wyszynski AA, Lusskin S. The obstetric patient. In: A. Wyszynski, B Wyszynski, eds, *Manual of psychiatric care for the medically ill*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing Inc, 2005.
1049. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 1997; 34 (3): 206–10.
1050. Xiang YT, Wang CY, Si TM et al. Sex differences in use of psychotropic drugs and drug-induced side effects in schizophrenia patients: findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45 (3): 193–8.
1051. Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008; 45 (2): 95–106.
1052. Yaeger D, Smith HG, Altshuler LL. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (12): 2064–70.
1053. Yaris F, Kadioglu M, Kesim M et al. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 235–8.
1054. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull*, 1992.
1055. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; 7 (Suppl. 3): 5–69.
1056. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11 (3): 225–55.
1057. Yerby MS. Special considerations for women with epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 159S–170S.
1058. Yeshayahu Y. The use of olanzapine in pregnancy and congenital cardiac and musculoskeletal abnormalities (letter) *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1759–69.
1059. Yogev Y, Bem-Haroush A, Kaplan B. Maternal clozapine treatment and decreased fetal heart rate variability. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 259–60.
1060. Yoldas Z, Iscan A, Yoldas T et al. A woman who did her own caesarean section. *Lancet* 1996; 348: 13.
1061. Yonkers KA, Gotman N, Smith MV et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology* 2011; 226: 848–54.
1062. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO et al. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (5): 587–95.
1063. Yonkers KA, Vigod S, Ross LE. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (4): 961–77.
1064. 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. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 703.
1065. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608–20.
1066. Yoshida K, Smith B, Craggs M et al. Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J Affect Disord* 1997; 43 (3): 225–37.

1067. Zaers S, Waschke M, Ehlert U. Depressive symptoms and symptoms of post-traumatic stress disorder in women after childbirth. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2008; 29 (1): 61–71.

1068. Zalta AK. A meta-analysis of anxiety symptom prevention with cognitive-behavioral interventions. *J Anxiety Disord* 2011; 25 (5): 749–60.

1069. Zambaldi CF, Cantilino A, Montenegro AC et al. Postpartum obsessive-compulsive disorder: prevalence and clinical characteristics. *Compr Psychiatry* 2009; 50 (6): 503–9.

1070. Zammit G. Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Saf* 2009; 32 (9): 735–48.

1071. Zauderer CR. Eating disorders and pregnancy: supporting the anorexic or bulimic expectant mother. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2012; 37 (1): 48–55.

1072. Zipfel S, Seibel M, Lowe B et al. Osteoporosis in eating disorders: A follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (11): 5227–33.

akusher-lib.ru