

17. Kalinin V. V. *Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link?* // *Drug Safety*, 2007; 30 (2): 123–142.
18. Kalinin V., Polyanskiy D. *Gender and suicidality prediction in epilepsy* // *Epilepsy and Behavior*, 2005; 7 (4): 657–663.
19. Kanner A., Nieto J. C. *Depressive disorders in epilepsy* // *Neurology*, 1999; 53 (suppl. 1): 26–32.
20. Ketter T. A., Post R. M., Theodore W. H. *Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders* // *Neurology*, 1999; 53 (suppl. 2): 53–67.
21. March L. In: Morrell M. J. and Flynn K. L. *Women with epilepsy*. Cambridge University Press, 2003: 171–193.
22. Maxutova A. *Lamotrigin: Perspectives of using in psychiatry* // *Epilepsia*, 1997; 38 (suppl. 3): 66.
23. *Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy* / G. Murialdo [et al.] // *J. Endocrinol. Investigations*, 1997; 20 (9): 519–526.
24. Mesulam M. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford, 2000: 540.
25. *Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy* / J. I. T. Isojarvi [et al.] // *Ann. Neurol.*, 1996; 39: 579–585.
26. Ortinski P., Meador K. *Cognitive side effects of antiepileptic drugs* // *Epilepsy and Behavior*, 2004; 5 (suppl. 1): 60–65.
27. Parry B. L. *Hormonal basis of mood disorders in women* // In: Frank E. (ed.). *Gender and its effects on psychopathology*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2000: 3–22.
28. *Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy* / J. I. T. Isojarvi [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 1383–1388.
29. *Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables* / M. R. Trimble [et al.] // *Seizure*, 2000; 9: 249–254.
30. Rasgon N. *The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs. A review of the evidence* // *J. Clin. Psychopharmacology*, 2004; 24: 322–334.
31. *Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin* / A. Herzog [et al.] // *Arch. Neurol.*, 1986; 43: 341–346.
32. *Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy* / L. Bilo [et al.] // *Epilepsia*, 1988; 29: 612–619.
33. Rizzo M., Eslinger P. *Principles and practice of behavioral neurology and neuropsychiatry*. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 2004: 1150–1168.
34. Schiffer R. B., Rao S. M., Fogel B. S. *Women and epilepsy*. Neuropsychiatry, Philadelphia L. W. W., 2003: 1221–1252.
35. Shorvon S. *Safety of topiramate: adverse events and relationship to dosing* // *Epilepsia*, 1996; 37 (suppl. 20): 18–22.
36. Steiner M., Yonkers K., Eriksson E. *Mood disorders in women*. Martin Dunitz, 2000: 573.
37. *To what extent do premenstrual and interictal dysphoric disorders overlap? Significance for therapy* / D. Blumer [et al.] // *J. Affect. Disorders*, 1998; 48: 215–225. ■

## Психофармакотерапия в период беременности

Шмуклер А. Б.

В обзоре приведены литературные данные, касающиеся безопасности назначения психотропных средств (традиционных и атипичных антипсихотиков, антидепрессантов, нормотимиков и транквилизаторов) при беременности. В случае возникновения потребности в назначении психофармакотерапии в период гестации лечащий врач и беременная женщина должны взвесить преимущества и потенциальный риск лечения, в чем может помочь представленная информация.

*Ключевые слова:* антипсихотики, антидепрессанты, нормотимики, транквилизаторы, беременность.

## Psychopharmacotherapy during pregnancy

Shmukler A. B.

The review covers the existing literature data on safety of psychotropic medications (conventional and atypical antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers and tranquilizers) prescribed during pregnancy. In case psychopharmacotherapy is required to be prescribed during gestation, a pregnant woman and her doctor should discuss both benefits and risks of treatment, and this article can help them make a better decision.

*Key words:* antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers, tranquilizers, pregnancy.

**В**опросы использования психотропных средств в период беременности обсуждаются с самого начала их применения в психиатрии и не становятся менее актуальными. По данным разных авторов, 80–90% беременных женщин принимают лекарственные средства, причем 10–36% используют психотропные препараты [14, 25, 53, 61]. Проблема безопасности применения лекарственных, в том числе психотропных, средств в гестационный период имеет разные аспекты: с одной стороны, учитывается степень риска их патогенного влияния на плод, с другой — выраженность патологических нарушений у будущей матери, обуславливающая необходимость их применения. Общим правилом является применение лекарственных средств только в случае, когда риск осложнений для матери или плода при неис-

пользовании медикаментов превышает риск их побочного действия [28, 49].

Психотропные средства, как и большинство лекарственных препаратов, проникают через плацентарный барьер [28, 37, 53]. При этом плод более чувствителен к экзогенным агентам, чем взрослый организм [37]. Влияние лекарственных средств, и в частности психотропных препаратов, может проявляться различным образом. Выделяют эмбриотоксическое и эмбриолетальное действие, тератогенный эффект и фетотоксическое действие [2, 3, 37, 49]. Кроме того, влияние на плод психотропных средств имеет ряд специфических особенностей. Так, у новорожденных могут отмечаться синдром отмены (при прекращении поступления препарата в послеродовом периоде) и так называемый поведенческий тератогенный эффект [37,

49, 56]. «Поведенческая тератогенность» может выражаться в нарушении психомоторного развития, ухудшении адаптации к условиям окружающей среды, снижении способности к обучению и решению поставленных задач и в других тонких когнитивных и аффективных нарушениях. «Функциональный тератогенный эффект» может обнаруживаться в дозах ниже тех, которые приводят к морфологическим изменениям. Следует подчеркнуть, что изучение «поведенческой тератогенности» является весьма сложной задачей, поскольку в подобных исследованиях следует принимать во внимание не только используемые медикаментозные средства, но и генетические факторы, а также влияние материнского организма, пораженного болезнью и подверженного воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

### Нейролептики

Нейролептики легко проникают через плаценту и быстро обнаруживаются в тканях плода и амниотической жидкости. Однако, по заключению большинства авторов, их применение женщинами во время гестации не вызывает значительных пороков развития у детей [49, 82]. Имеются данные о 4060 случаях приема фенотиазиновых нейролептиков в период беременности, при которых у 406 (10%) детей были выявлены те или иные аномалии [28]. В целом считается, что тератогенный риск данной группы препаратов не превышает таковой в общей популяции [9, 28, 44, 82].

Сообщается только о 5 случаях врожденных аномалий у новорожденных при использовании хлорпромазина, притом что число наблюдений превышало 400 [67]. Случаи врожденных уродств при назначении в период беременности производных фенотиазина с пиперазиновой боковой цепью (трифлуоперазина, прохлорперазина, флуфеназина) носят единичный характер [17, 20, 31, 60]. По-видимому, тиоридазин также является малотератогенным агентом [71].

Приводятся 411 наблюдений применения галоперидола в период гестации [28]. У 14 детей были выявлены те или иные мальформации, в том числе 3 случая недоразвития конечностей. В целом авторы относительно недавнего обзора, посвященного анализируемой проблеме, указывают, что риск мальформаций у детей при использовании женщинами галоперидола во время беременности не превышает таковой в общей популяции (хотя определенную настороженность, по-видимому, должна вызывать вероятность недоразвития конечностей) [32, 68].

Данных об использовании тioxантенов при беременности недостаточно для вынесения аргументированного суждения об их тератогенности. Имеются лишь отдельные ретроспективные наблюдения врожденных дефектов и метаболических нарушений при применении зуклопентиксола и флупентиксола [62].

Кроме тератогенного действия нейролептиков, указывается на возможность возникновения ряда функциональных нарушений при их применении в поздние сроки беременности. Так, сообщается о единичных случаях развития экстрапиримидных нарушений [33, 50, 54]. Считается, что хлорпромазин угнетает ретикулярную формацию и влияет на дыхание новорожденных, особенно в высоких дозах (500 мг/день) [79]. Описано несколько случаев возникновения синдрома левоободочной кишки (функционального пареза кишечника) [22]. Имеются сведения об изменении

функции печени новорожденных: у детей отмечались гипербилирубинемия, желтушность и индуцирование ферментов, причем использование фенотиазинов в период родов увеличивало желтушность у недоношенных детей, в отличие от доношенных [6, 74].

Достаточно сложным является изучение отсроченных последствий применения нейролептиков в период беременности. D. Slone и соавт. пришли к выводу об отсутствии различий в уровне IQ у четырехлетних детей, подвергавшихся пренатальному воздействию фенотиазинов, и у детей контрольной группы [9]. Использование беременными женщинами хлорпромазина в дозе 50–150 мг/день также не приводило к выраженным отклонениям в поведении и интеллектуальном уровне детей [37]. Девятилетний катамнез детей, матери которых в период беременности применяли нейролептики, не выявил каких-либо отклонений в их поведении [18]. Таким образом, в исследованиях не обнаружено выраженного «поведенческого тератогенного эффекта» при использовании традиционных нейролептиков. Однако все авторы сходятся во мнении, что этот вопрос исследован недостаточно и требует дальнейшего изучения и более строгих методологических подходов.

Появление в современной психиатрической практике **антипсихотиков нового поколения** поставило вопрос об их возможной тератогенности, в том числе в сопоставлении с традиционными нейролептиками.

В недавнем обзоре, посвященном этой проблеме, анализировалось применение ряда «старых» (прометазин, хлорпромазин, прохлорперазин, галоперидол, перфеназин, трифлуоперазин, локсапин, тиоридазин, флупентиксол, флуфеназин) и атипичных (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипразидон, арипипразол, палиперидон) антипсихотиков. Авторами не было выявлено какой-либо достоверной связи между нейролептической терапией и увеличением риска нарушений развития и побочных эффектов у новорожденных [19]. Однако подчеркивается, что для более достоверных выводов требуется дополнительное изучение данного вопроса с увеличением числа и длительности наблюдений.

Сравнение физиологических показателей детей, рожденных больными шизофренией женщинами, получавшими типичные или атипичные антипсихотики во время беременности, и здоровыми женщинами, не выявило различий в отношении низкого веса и недоношенности, хотя при использовании традиционных нейролептиков (но не «атипиков») чаще случались преждевременные роды [42]. С другой стороны, имеются данные, что при применении атипичных антипсихотиков возрастает вероятность повышенного веса у новорожденных и их функциональной переносимости [48].

Подробный анализ применения атипичных антипсихотиков у беременных, проведенный S. Gentile, позволяет в определенной степени систематизировать имеющиеся на сегодняшний день данные [28, 29]. Так, наряду с рядом наблюдений безопасного применения **клозапина** в период беременности, в изученной автором литературе имеются сообщения об отдельных случаях гестационного диабета, аномалий развития и самопроизвольного прерывания беременности. В целом из 200 известных случаев применения клозапина в период беременности в 15 была выявлена различная патология у новорожденных, хотя и в этих наблюдениях однозначно определить ее генез затруднительно. Следует

отметить, что при использовании препарата у животных в дозах, превышающих применяемые у человека в 2–4 раза, не было обнаружено каких-либо мальформаций у новорожденных. Таким образом, в соответствии с имеющимися сегодня данными, согласно классификации Управления по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) клозапин относится к категории «В»<sup>1</sup>.

**Оланзапин, кветиапин, рисперидон, сертиндол и зипразидон** по этой же классификации отнесены к категории «С» [28]. Исследования на животных не выявили очевидных доказательств тератогенного действия данных препаратов, за исключением зипразидона, при использовании которого в дозах, эквивалентных применяемым у человека, были выявлены нарушения развития плода, в основном дефекты межжелудочковой перегородки и почечные мальформации. Следует отметить, что у кветиапина самая низкая среди нейролептиков проницаемость плацентарного барьера при отсутствии изменений в фармакокинетике в период беременности. Считается, что препарат не оказывает сколько-нибудь доказанного тератогенного действия: отмеченные единичные случаи патологии у новорожденных (8 из 227 наблюдений) не имеют однозначной связи с его применением.

Количество наблюдений использования оланзапина у женщин в период беременности является одним из самых высоких (419 случаев), однако фактически во многих осуществлялся прием и других психотропных средств [28]. В 26 наблюдениях выявлены те или иные аномалии, в том числе в 4 случаях — дефекты нейрональной трубки; у 63 детей отмечены перинатальные осложнения (в частности, сообщается об отдельных случаях возникновения гестационного диабета), однако указано, что их частота не превышает вероятности регистрации в общей популяции.

Имеющиеся данные в отношении рисперидона не позволяют с определенностью констатировать тератогенный эффект препарата [21, 28]. Тем не менее приводятся отдельные наблюдения (15 из 321 случая) органических и функциональных нарушений различной степени тяжести, в том числе гестационного диабета, синдрома отмены, у новорожденных, матери которых принимали рисперидон во время беременности.

Сообщения о применении женщинами в период беременности амисульприда, арипипразола, сертиндола и зипразидона практически отсутствуют. В частности, сообщается лишь о нескольких случаях применения женщинами в период беременности зипразидона без каких-либо нежелательных эффектов у новорожденного [57, 86]. В одном из трех наблюдений использования арипипразола было выявлено переходящее нарушение сердечного ритма у новорожденного [28].

### Антидепрессанты

Имеются отдельные сообщения о том, что при использовании женщинами в период беременности **трициклических**

**антидепрессантов** у детей отмечаются врожденные скелетные аномалии, главным образом пороки развития конечностей [26, 35, 38, 43]. Однако, несмотря на приведенные данные, ряд авторов считают трициклические антидепрессанты относительно безопасными, по крайней мере при применении в средних дозах в поздние сроки беременности [66]. Изучение случаев недоразвития конечностей показало, что они не были связаны с использованием антидепрессантов в период беременности: только в 1 случае из 168 применялся amitриптилин в течение первых 12 недель беременности и ребенок родился с множественными аномалиями в виде отсутствия пальцев на одной ноге, гидроцефалии, аномалий сосудов мозга [55, 87]. Результаты австралийского исследования женщин детородного возраста, получающих антидепрессанты (1 169 708 наблюдений за девятимесячный период), не выявили каких-либо значительных аномалий развития у их потомства [66].

При использовании антидепрессантов в поздние сроки беременности у новорожденных могут отмечаться функциональные нарушения, связанные, в частности, с холинолитическим действием препаратов: задержка мочи, тахикардия, дыхательные нарушения, периферический цианоз, повышение мышечного тонуса, тремор, клонические подергивания вплоть до судорог [20, 59].

С появлением на фармацевтическом рынке антидепрессантов нового поколения стал актуальным вопрос об их безопасном применении в гестационный период. Имеются указания на повышенный риск незаращения межжелудочковой перегородки при приеме в период беременности пароксетина (5 случаев из 380 наблюдений) [53]. С другой стороны, обследование 1931 новорожденного с данной патологией не подтвердило ее связь с приемом пароксетина, но имеются указания на возможность влияния в этом отношении сертралина [81, 24].

По данным L. H. Pedersen и соавт., изучивших невыборочные сведения о почти 0,5 млн новорожденных, в том числе о 1370 детях, матери которых принимали в период беременности СИОЗС, их прием беременными женщинами не приводил к повышению частоты «больших аномалий развития» и некардиальной патологии у детей [76]. Однако при лечении женщин сертралином и циталопрамом у детей чаще выявлялось незаращение межжелудочковой перегородки.

При применении флуоксетина в первом триместре беременности у 128 женщин риск развития выраженных аномалий у новорожденных был сопоставим с их распространенностью в общей популяции, при этом имелась тенденция к большей частоте встречаемости самопроизвольных выкидышей [58]. C. D. Chambers и соавт. также указывают на отсутствие увеличения числа мальформаций, однако отмечают рост вероятности перинатальных осложнений при сохранении уровня самопроизвольных аборт [13]. По данным производителя, из 783 назначений препарата в период беременности в 4,5% случаев были выявлены выраженные нарушения развития,

<sup>1</sup> Категория «А» считается самой безопасной. Критерии категории «В»: недостаточное количество данных для доказательств тератогенного действия на плод в исследованиях на животных при отсутствии контролируемых исследований с участием женщин или наличие выявленного побочного действия у животных при недостаточности доказательств неблагоприятного влияния на плод в контролируемых исследованиях в человеческой популяции. Категория «С»: исследования на животных выявляют неблагоприятное влияние на плод; хорошо контролируемые исследования у людей отсутствуют, однако возможный положительный эффект от лечения дает основание для назначения препаратов, несмотря на потенциальный риск. Выделяются также категории «D» и «X» (в последнем случае использование препаратов нежелательно).

в 11,9% — самопроизвольные выкидыши, в 3,7% — преждевременные роды, что, как указывается, не превышает вероятности возникновения данных расстройств в общей популяции [13].

Специальный обзор посвящен анализу функционального состояния новорожденных, матери которых во время беременности принимали СИОЗС или препараты двойного действия — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) [47]. Авторам удалось найти 13 публикаций с описанием 18 случаев различных расстройств, возникающих при применении данных препаратов на протяжении как минимум последних 17 недель беременности (пароксетин — 11 наблюдений, флуоксетин — 4, сертралин, циталопрам и венлафаксин — по 1). У большинства новорожденных отмечались тремор (11 случаев), повышение мышечного тонуса (11 случаев), диспептические явления (9 случаев), возбуждение (9 случаев) и дыхательные нарушения (7 случаев). Данная патология сохранялась, как правило, на протяжении 2 дней  $\pm$  2 недели после родов, максимальный срок составлял 1 месяц (у одного ребенка).

База данных побочных эффектов FDA содержит 210 случаев поведенческих нарушений, потенциально связанных с применением СИОЗС и СИОЗСН [47]. Из них 57 определяются как «неонатальный синдром отмены» (еще 37 случаев с аналогичной симптоматикой не столько связываются с синдромом отмены, сколько являются проявлением острой токсической реакции): 35 матерей получали во время беременности пароксетин, 8 — сертралин, 5 — циталопрам, 4 — флуоксетин, 3 — венлафаксин и 2 — флувоксамин. База данных ВОЗ содержит 80 подобных случаев: 51 женщина получала пароксетин, 10 — флуоксетин, 7 — сертралин и по 6 — циталопрам и венлафаксин. В когортных исследованиях были получены аналогичные результаты [47].

Приведенные данные, безусловно, требуют внимания. Однако при их интерпретации следует учитывать, что степень риска развития описанной патологии может оцениваться только с учетом частоты ее встречаемости, которая не всегда приводится в проанализированных работах. Неоднозначны и высказываемые иногда рекомендации постепенно снижать дозу препарата вплоть до его полной отмены незадолго до родов, особенно с учетом высокой вероятности послеродовой депрессии, которая может развиваться раньше, чем проявится терапевтическое действие вновь назначенного лечения.

### Нормотимики Соли лития

Особенностью препаратов лития является то, что они не метаболизируются в организме. Их фармакокинетика определяется интенсивностью экскреции почками. При беременности уровень последней изменяется, что приводит к необходимости модифицировать схему использования препарата. Так, увеличение клиренса лития почками требует увеличения дозы препарата для поддержания его оптимальной концентрации в крови. В то же время резкое падение уровня гломерулярной фильтрации и клиренса лития после родов может привести к интоксикации [3, 20].

Использование салуретиков или ограничение поступления натрия при лечении гипертензии либо водянки беременных может нарушить водно-электролитный баланс и также

привести к интоксикации матери и плода [20]. Считается, что разовая доза лития для беременных не должна превышать 300 мг, а уровень терапевтической концентрации в крови следует поддерживать за счет частоты приема. Контроль концентрации препарата в крови должен производиться еженедельно. Однако, как правило, особенности использования солей лития в период беременности определяются преимущественно риском патогенного влияния на плод.

Литий относительно легко проходит через плаценту и обнаруживается в крови плода. Данные о последствиях применения лития в период гестации более систематизированы, чем аналогичные сведения о других психофармакологических средствах. С целью такой систематизации был введен так называемый Литиевый регистр (Lithium Register) [30]. Показано, что в случае употребления лития во время беременности уровень аномалий сердечно-сосудистой системы, включая аномалию Эбштейна (тяжелую трикуспидальную недостаточность), у детей значительно выше, чем в общей популяции [85]. В частности, вероятность аномалии Эбштейна при пренатальном применении лития составляет 0,1%, что примерно в 20 раз превышает общепопуляционный показатель.

Таким образом, очевидно, что назначение лития нежелательно в первом триместре беременности. Тем не менее его использование в этот опасный период не может служить абсолютным показанием к аборт. Для контроля за сердечно-сосудистой системой и диагностики аномалии Эбштейна, в частности, может применяться УЗИ.

Возможно проявление интоксикации новорожденного литием в виде так называемого синдрома вялого ребенка: снижения мышечного тонуса, сонливости, поверхностного дыхания, цианоза, угнетения сосательного и хватательного рефлексов, а также отсутствия рефлекса Моро, — сохраняющегося до 10 дней после родов [20, 37]. Описано нарушение функции щитовидной железы у новорожденного вследствие приема его матерью во время беременности препаратов лития, что связывается с возможностью ингибирования литием выделения и/или синтеза тиреоидного гормона [75].

По данным Литиевого регистра, в 39% случаев происходили преждевременные роды, в 36% — наблюдалась макросомия, в 8,3% — наступала перинатальная смерть. Сообщается о возможности задержки моторного развития новорожденного, что может быть связано с церебральной гипоксией, вызванной литиевой сердечной недостаточностью [37]. Однако при наблюдении за 60 детьми, матери которых использовали литий в период беременности, не было выявлено каких-либо отклонений в их психомоторном развитии до пятилетнего возраста по сравнению с контрольной группой [73].

### Вальпроаты

Вальпроат натрия оказывает значительное тератогенное действие, включая дефекты нейрональной трубки [78]. С вальпроевой кислотой связывают такие аномалии развития, как *spina bifida* (20-кратное увеличение вероятности), гипоспадия (аномалия мочеиспускательного канала у мальчиков), черепно-лицевые и скелетные аномалии, патология сердечно-сосудистой системы [7, 51]. У детей могут отмечаться нарушения развития, в частности снижение «вербального интеллекта», нередко с коммуникативными проблемами, аналогичными наблюдающимся при расстройствах аутистического спектра.

В связи с указанными рисками женщин, планирующих беременность, необходимо предупреждать о возможных последствиях приема препарата; тех, кто получает его в период беременности, а также новорожденных следует брать под наблюдение. Доза препарата, превышающая 1000 мг/день, значительно увеличивает тератогенный риск, так же как и его комбинация с другими лекарственными средствами. Если избежать назначения препарата невозможно, суточную дозу следует разделить на несколько приемов. Женщинам до беременности и в период гестации показана заместительная терапия фолатами.

При анализе 10 публикаций, где рассматривается использование женщинами в период беременности **ламотриджина**, был выявлен риск нарушений в пределах 1–4% [12].

**Карбамазепин** может вызывать *spina bifida* и гипоспадию, врожденные заболевания сердца и расщепление нёба. Женщинам, леченным карбамазепином, перед родами и новорожденным ввиду риска неонатальных кровотечений рекомендуется профилактическое назначение витамина К.

Наряду с приведенными выше сведениями, следует учитывать данные о высоком риске возникновения у беременных повторных аффективных фаз. У женщин, прекративших прием профилактической терапии, он вдвое выше, чем у тех, кто ее продолжает [65]. При этом обострение симптоматики возникает в 4 раза быстрее, а его длительность в 5 раз увеличивается, что также может негативно сказаться на развитии плода.

### Транквилизаторы

Транквилизаторы довольно широко применяются не только в психиатрической, но и в собственно акушерской практике [64]. Они легко проходят через плацентарный барьер; возможно накопление препарата в крови плода, причем значительное его количество может определяться в крови еще длительное время после рождения.

Экспериментальные исследования на животных не выявили тератогенного действия транквилизаторов [3, 80]. Однако некоторые авторы указывают на развитие врожденных аномалий при пренатальном использовании бензодиазепинов: достаточно характерной патологией у животных является незаращение твердого нёба [11, 83, 84]. Аналогичное влияние бензодиазепины, по-видимому, оказывают на плод человека. Выявлено, что при применении диазепама в первом триместре беременности возрастает вероятность возникновения у новорожденных незаращения твердого нёба, верхней губы и развития паховой грыжи [4, 69, 70]. Сообщается также о возможной тератогенности других транквилизаторов (мепробамата, хлордиазепоксида), особенно при применении их в ранние сроки беременности [15, 45, 52].

У 7 из 37 женщин, получавших диазепам либо оксазепам в период гестации, дети имели патологию, описанную как бензодиазепиновая эмбриопатия (множественные аномалии развития, главным образом ЦНС) [5]. С другой стороны, ряд исследователей не выявили отчетливой связи между использованием во время беременности транквилизаторов и развитием врожденных аномалий у детей [8, 16, 23, 39].

Длительное применение диазепама во время беременности может приводить к накоплению препарата в тканях плода (особенно в жировой ткани и печени) и обуславливать тем самым токсическое действие. У новорожденных могут отме-

чаться мышечная гипотония, гипотермия, гипербилирубинемия [20]. Сообщается о случаях угнетения дыхания, вплоть до его остановки, и нарушения сосательного рефлекса [3, 63]. Внутривенное или внутримышечное введение диазепама в период родов в низких дозах не оказывает какого-либо неблагоприятного действия на плод. Однако применение доз выше 30 мг за 15 часов до родов может приводить к приступам удушья, снижению мышечного тонуса, патологическим метаболическим реакциям на снижение температуры.

Следует учитывать, что в инъекционной форме диазепама в качестве консерванта используется бензоат натрия, вытесняющий билирубин из связи с белками, что может приводить к ядерной желтухе [72].

Возможность токсического влияния диазепама на плод и новорожденного заставляет с осторожностью рекомендовать его применение во время беременности [46]. В то же время исследование 275 детей, матери которых получали диазепам во время родов, не выявило выраженных функциональных отклонений от состояния детей в контрольной группе [1]. Возможно, эти результаты объясняются кратковременностью использования препарата.

Лоразепам, применявшийся у беременных перед кесаревым сечением в дозе 0,5 мг/кг, также не оказывал выраженного патологического действия на новорожденного, за исключением преходящих дыхательных нарушений [34]. Кроме того, выявлялось снижение оценок детей по шкале Бразелтона, сохраняющееся в течение 8 часов после родов.

Многочисленные экспериментальные исследования на животных свидетельствуют о «поведенческой тератогенности» бензодиазепинов [27, 36, 40, 77]. В то же время данных о влиянии транквилизаторов на поведение детей при их пренатальном применении не получено. Это может быть связано с отсутствием длительных катамнестических исследований, необходимых для выявления нарушений развития [3].

### Заключение

Очевидно, что применение психотропных средств в период беременности должно быть ограниченным. В случае же возникновения настоятельной необходимости в применении этих препаратов потенциальный тератогенный риск должен быть сопоставлен с тяжестью психического расстройства [10, 41].

Приведенные выше сведения позволяют выработать ряд рекомендаций по использованию психотропных средств в период беременности:

- 1) следует по возможности избегать применения психотропных средств в первом триместре беременности;
- 2) рекомендуется получить согласие на лечение как от больной, так и от ее мужа;
- 3) при настоятельной необходимости назначения психотропной терапии хорошо изученные препараты должны предпочтительно тем, тератогенный риск которых еще не изучен;
- 4) целесообразно применение минимальных эффективных доз препаратов;
- 5) нежелательно использование комбинаций психотропных средств;
- 6) снижение и отмена препаратов должны проводиться как можно быстрее, за исключением случаев меди-

каментозных ремиссий, когда отмена лечения может привести к обострению заболевания;

- 7) необходимо осуществлять тщательный клинический и инструментальный контроль за плодом, особенно в ранние сроки, для своевременного выявления патологии;
- 8) на протяжении всей беременности должно осуществляться тесное взаимодействие между психиатрами и врачами-акушерами;
- 9) пациентки нуждаются в наблюдении и в послеродовой период, поскольку в это время возрастает риск возникновения (обострения) психических расстройств;
- 10) важным звеном в работе с беременными, особенно страдающими психическими расстройствами, являются создание психотерапевтической среды и подготовка к родам [20, 28, 49].

### Литература

1. Вентка М., Дзещюхович Л., Ульман Ю. Влияние препарата реланиума на состояние плода и новорожденного // *Новости фармакологии и медицины*. — 1983. — № 1. — С. 20–23.
2. Гусель В. А., Маркова И. В. *Справочник педиатра по клинической фармакологии*. — М.: Медицина, 1989. — 317 с.
3. Кирющенков А. П., Тараховский М. Л. Влияние лекарственных средств на плод. — М.: Медицина, 1990. — 271 с.
4. Aarskog D. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts // *Lancet*, 1975; 2 (7941): 921.
5. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero / L. Laegreid [et al.] // *Lancet*, 1987; 1 (8524): 108–109.
6. Adamsons K., Joelsson I. The effect of pharmacologic agents upon the fetus and newborn // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1966; 96 (3): 437–460.
7. Alsdorf R., Wyszynski D. F. Teratogenicity of sodium valproate // *Expert Opin. Drug Saf.*, 2005; 4 (2): 345–353.
8. Antenatal exposure to meprobamate and chlodiazepoxide in relation to malformations mental development, and childhood mortality / S. C. Hartz [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 1975; 292 (14): 726–728.
9. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score / D. Slone [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1977; 128 (5): 486–488.
10. Antipsychotics and pregnancy: a clinical case / A. M. Pignatelli [et al.] // *Riv. Psichiatr.*, 2009; 44 (5): 299–308.
11. Barlow S. M., Knight A. F., Sullivan F. M. Diazepam induced cleft palate in the mouse: The role of endogenous maternal corticosterone // *Teratology*, 1980; 21 (2): 149–155.
12. Berwaerts K., Sienaert P., De Fruyt J. Teratogenic effects of lamotrigine in women with bipolar disorder // *Dutch J. Psychiat.*, 2009; 51 (10): 741–750.
13. Birth Outcomes in Pregnant Women Taking Fluoxetine / C. D. Chambers [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335 (14): 1010–1015.
14. Christopher L. J. Taking drugs during pregnancy // *Develop. Med. Child Neurol.*, 1978; 20 (3): 380.
15. Crombie D. L., Pinsent R. J., Fleming D. J. Fetal effect of tranquilizers in pregnancy // *N. Engl. J. Med.*, 1975; 293 (4): 198–199.
16. Delaney A. G. Anesthesia in the pregnant woman // *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1983; 26 (4): 795–800.
17. Donaldson G. L., Bury R. G. Multiple congenital abnormalities in a newborn boy associated with maternal use of fluphenazine enantiate and other drugs during pregnancy // *Acta Paediatr. Scand.*, 1982; 71 (2): 335–338.
18. Effects of drug administration in pregnancy on children's school behavior / L. Štika [et al.] // *Pharm. Weekbl. Sci.*, 1990; 12: 252–255.
19. Einarson A., Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy // *J. Psychiatr. Pract.*, 2009; 15 (3): 183–192.
20. Elia J., Katz I. R., Simpson G. M. Teratogenicity of psychotherapeutic medication // *Psychopharmacol. Bull.*, 1987; 23 (4): 531–586.
21. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy. *Pregnancy and neonatal outcomes* / D. Coppola [et al.] // *Drug Saf.*, 2007; 30: 247–64.
22. Falterman C. G., Richardson C. J. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs // *J. Pediatr.*, 1980; 97 (2): 308–310.
23. First-trimester drug use and congenital disorders / H. Jick [et al.] // *JAMA*, 1981; 246 (4): 343–346.
24. First-trimester use of selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of birth defects / C. Louik [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 2675–2683.
25. Forfar J. O., Nelson M. M. Epidemiology of drugs taken by pregnant women: Drugs that may affect the fetus adversely // *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973; 14 (4, part 2): 632–642.
26. Freeman R. Limb deformities: Possible association with drugs // *Med. J. Aust.*, 1972; 1 (12): 606–607.
27. Gai N., Crimm V. E. The effect of prenatal exposure to diazepam on aspects of postnatal development and behavior in rats // *Psychopharmacology*, 1982; 78 (3): 225–229.
28. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review // *Sch. Bull. Advance Access published online on Sept. 11, 2008*.
29. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation // *Ann. Pharmacother.*, 2004; 38 (7): 1265–1271.
30. Goldfield M., Weinstein M. R. Lithium in pregnancy: a review with recommendations // *Amer. J. Psychiat.*, 1971; 127 (7): 888–893.
31. Hall G. A case of phocomelia of the upper limbs // *Med. J. Aust.*, 1963; 1 (12): 449–450.
32. Hanson J. W., Oakley G. P. Haloperidol and limb deformity // *JAMA*, 1975; 231 (1): 26.
33. Hill R., Desmond M., Kay J. Extrapiramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother // *J. Pediatr.*, 1966; 69 (4): 589–595.
34. Houghton D. J. Use of lorazepam as a premedicant for caesarean section. An evaluation of its effects on the mother and the neonate // *Brit. J. Anaesth.*, 1983; 55 (8): 767–771.
35. Idanpaan-Heikkila J., Saxen L. Possible teratogenicity of imipramine/chloropyramine // *Lancet*, 1973; 2: 282–284.
36. Jackson V. P., DeMyer W., Hingtgen J. Delay of mazed-learning in rats after prenatal exposure to clonazepam // *Arch. Neural.*, 1980; 37 (6): 350–351.
37. Kerns L. L. Treatment of mental disorders in pregnancy: A review of psychotropic drugs risk and benefits // *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1986; 174 (11): 652–659.
38. Kuenssberg E. V., Knox J. D. Imipramine in pregnancy // *Brit. Med. J.*, 1972; 2 (5808): 292.
39. Lack of relation of oral cleft to diazepam use during pregnancy / L. Rosenberg [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 1983; 309 (21): 1282–1285.
40. Maderdrut J. L., Oppenheim R. W., Reitzel J. L. Behavioral analysis of benzodiazepines-mediated inhibition in the early chick embryo // *Brain Res.*, 1983; 1289 (1–2): 385–390.

41. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendarion for antenatal care / M. Galbally [et al.] // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 2010; 44 (2): 99–108.
42. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? / H. C. Lin [et al.] // *Schizophr. Res.*, 2010; 116 (1): 55–60.
43. McBride W. G. Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride // *Med. J. Aust. Vol.*, 1972; 1 (10): 492.
44. Milkovich L., Van Den Berg B. J. An evaluation of teratogenicity of certain anti-nauseant drugs // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1976; 125 (2): 244–248.
45. Milkovich L., Van Den Berg B. J. Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embrionic and fetal development // *N. Engl. J. Med.*, 1974; 291 (24): 1268–1271.
46. Munro C. D. Drag usage in pregnancy // *Aust. J. Hosp. Pharm.*, 1981; 11 (4): 108–114.
47. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors / E. L. Moses-Kolko [et al.] // *JAMA*, 2005; 93: 2372–2383.
48. Newham J. J. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study // *Br. J. Psychiatr.*, 2008; 192: 333–337.
49. Nurnberg H., Prudic J. Guidelines for treatment of psychoses during pregnancy // *Hosp. Commun. Psychiatr.*, 1984; 35 (1): 67–71.
50. O'Collins K., Comer J. B. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn // *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2003; 60: 2253–2255.
51. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? // *Reprod. Toxicol.*, 2009; 28 (1): 1–10.
52. Patel D. A., Patel A. R. Clorozepate and congenital malformations // *JAMA*, 1980; 244 (2): 135–136.
53. Paton C. Prescribing in pregnancy // *Br. J. Psychiatr.*, 2008; 192: 321–322.
54. Phenothiazine-induced extrapyramidal dysfunction in the neonate / A. Tamer [et al.] // *J. Pediatr.*, 1969; 75 (3): 479–480.
55. Possible teratogenicity of tricyclic antidepressants / P. Banister [et al.] // *Lancet*, 1972; 1 (7755): 838–839.
56. Postnatal effect of antidepressant drugs administered during gestation / J. Werboff [et al.] // *Exp. Neural.*, 1961; 6: 542–555.
57. Pregnancy and atypical antipsychotics / K. Ruzić [et al.] // *Psychiatr. Danub.*, 2009; 21 (3): 368–370.
58. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac) / A. Pastuszak [et al.] // *JAMA*, 1993; 269 (17): 2246–2248.
59. Rao J. M., Arulappu R. Drug use in pregnancy: How to avoid problems // *Drugs*, 1981; 22 (5): 409–414.
60. Rawling W. J., Ferguson R., Madisson T. G. Phenmetrazine and trifluoperazine // *Med. J. Aust.*, 1963; 1 (10): 370.
61. Rayburn W., Wible-Kant J., Blendsoe P. Changing trends in drug use during pregnancy // *Reprod. Med.*, 1982; 27 (9): 569–575.
62. Reis M., Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome // *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2008; 28: 279–288.
63. Retentissement neonatal de la consommation de benzodiazepine au cours de la grossesse / E. Autret [et al.] // *Therapie*, 1987; 421 (3): 305–310.
64. Ridd M., Brown K. F. Diazepam plasma binding in the perinatal period: influence of nonesterified fatty acids // *Europ. J. Clin. Pharm.*, 1982; 22 (2): 153–160.
65. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation / A. C. Viguera [et al.] // *Am. J. Psychiatr.*, 2007; 164: 1817–1824.
66. Rowe I. L. Prescription of psychotropic drugs by general practitioners. Antidepressants // *Med. J. Aust.*, 1973; 1 (13): 642–644.
67. Rumeau-Rouquette C., Goujard J., Huel G. Possible teratogenicity of phenothiazines in human being // *Teratology*, 1976; 15 (1): 57–64.
68. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study / O. Diav-Citrin [et al.] // *J. Clin. Psychiatr.*, 2005; 66: 317–322.
69. Safra M., Oakley G. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam // *Lancet*, 1975; 2 (7933): 478–480.
70. Saxen I., Saxen L. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts // *Lancet*, 1975; 2 (7933): 498.
71. Scanlan F. J. The use of thioridazine (Melleril) during the first trimester // *Med. J. Aust.*, 1972; 1 (24): 1272–1272.
72. Schiff D., Chan G., Stern L. Fixed drug combinations and the displacement of bilirubin from albumin // *Pediatrics*, 1971; 48 (1): 139–141.
73. Schou M. What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations // *Acta Psychiatr. Scand.*, 1976; 54 (3): 193–197.
74. Scokel P. W., Jones W. N. Infant jaundice phenothiazine drugs for labor: An enigma // *Obstet. Gynecol.*, 1961; 20 (1): 124–127.
75. Sedvall G., Jonsson B., Petterson B. Time course for the effect of lithium on thyroid function in men and women // *Acta Psychiatr. Scand.*, 1969; 207: 59–66.
76. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study / L. H. Pedersen [et al.] // *BMJ*, 2009. Published online Sept. 23, 2009. doi: 10.1136/bmj.b3569.
77. Short-, medium-, and long-term effects of prenatal oxazepam on neurobehavioral development of mice / E. Alleva [et al.] // *Psychopharmacology*, 1985; 87(4): 434–441.
78. Smith J., Whitehall J. Sodium valproate and the fetus: a case study and review of the literature // *Neonatal. Netw.*, 2009; 28 (6): 363–367.
79. Sobel D. E. Fetal damage to ECT, insulin coma, chlorpromazine or reserpine // *Arch. Gen. Psychiatr.*, 1960; 2 (6): 606–611.
80. Tuchmann-Duplessis H. Drugs and other xenobiotics as teratogens // *Pharmacol. Ther.*, 1984; 26 (3): 273–344.
81. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects / S. Alwan [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 2684–2692.
82. Van Waes A., Van de Velde F. Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum // *J. Clin. Pharm.*, 1969; 9 (4): 224–227.
83. Walker B. E., Patterson A. Induction of cleft palate in mice by tranquilizers and barbiturates // *Teratology*, 1974; 10 (2): 159–163.
84. Wee E. L., Zimmerman E. F. Involvement of GABA in palate morphogenesis and its relation to diazepam teratogenesis in two mouse strains // *Teratology*, 1983; 28 (1): 15–22.
85. Weistein M. R., Goldfield M. D. Cardiovascular malformation with lithium use during pregnancy // *Amer. J. Psychiatr.*, 1975; 132 (5): 529–531.
86. Werremeyer A. Ziprasidone and citalopram use in pregnancy and lactation in a woman with psychotic depression // *Am. J. Psychiatr.*, 2009; 166: 1298.
87. Wilson J. G. Present status of drugs as teratogens in man // *Teratology*, 1973; 7 (1): 3–15. ■