Пренатальное воздействие антидепрессантов или антипсихотиков и риск возникновения судорог у детей

Wang Z, Chan AYL, Ho PWH, Wong KHTW, Brauer R, Besag FMC, Ip P, Howard LM, Lau WCY, Taxis K, Wei L, Wong ICK, Man KKC. Prenatal exposure to antidepressants or antipsychotics and the risk of seizure in children. *World Psychiatry*. 2022; 21(2):322–323. doi: 10.1002/wps.20948

Перинатальные проблемы психического здоровья представляют собой значительное бремя для здоровья во всем мире. Почти каждая вторая женщина в возрасте до 25 лет сообщает о той или иной форме распространенных психических расстройств во время беременности[1]. За последние два десятилетия использование психотропных препаратов, особенно антидепрессантов и антипсихотиков, удвоилось, причем непропорционально увеличилось среди женщин в детородном возрасте и во время беременности[2,3].

Несмотря на увеличение количества назначений, существует недостаточно данных, подтверждающих безопасность применения психотропных препаратов во время беременности[1], в частности в отношении судорог у потомства, одного из наиболее распространенных неврологических состояний в раннем детстве и важного предиктора смертности, длительной инвалидности и плохого прогноза[4]. Это может привести к колебаниям в назначении перинатального психиатрического лечения: действительно, высокий процент прекращения приема психотропных препаратов наблюдается у беременных женщин с психическими расстройствами[5,6]. Резкое прекращение приема лекарств или отказ от лечения во время беременности может иметь значительные негативные последствия для здоровья матери и плода[5,6].

Мы использовали Гонконгскую систему анализа клинических данных и отчетности (*CDARS*)[7] для изучения риска возникновения судорог у потомства (диагностические коды *ICD-9-CM* 333, 345, 779 и 780, за исключением фебрильных судорог, коды *ICD-9-CM* 780.31 и 780.32), связанных с пренатальным воздействием антидепрессантов (Британский национальный формуляр, *BNF*, глава 4.3) или антипсихотических препаратов (*BNF,* глава 4.2.1). Мы включили всех беременных женщин в возрасте 15–50 лет, родивших живых детей в период с 1 января 2001 г. по 31 декабря 2015 г. Все дети наблюдались не менее одного года к концу периода исследования (31 декабря 2016 г.). Были исключены дети без достоверной связи между матерью и ребенком или с неполной информацией о рождении.

Дети считались подвергшимися пренатальному воздействию, если их матери принимали какие-либо антидепрессанты или антипсихотические препараты в период беременности («материнское гестационное использование»). Для антидепрессантов и антипсихотиков были созданы отдельные когорты воздействия. Матери с эпилепсией или пренатальным лечением литием могут иметь повышенный риск рождения ребенка с припадками[8]; поэтому мы исключили беременных женщин с диагнозом «эпилепсия» и тех, кто лечился литием во время беременности. Мы также исключили матерей, которым были назначены нейролептики или антидепрессанты, из анализа антидепрессантов или нейролептиков соответственно. Мы исключили из анализа матерей, получивших как минимум два интересующих назначения.

На основании употребления антидепрессантов/антипсихотиков матерью в различные периоды риска мы разделили детей на три группы сравнения: а) дети, матери которых не использовали антидепрессанты/антипсихотики во время беременности («материнское неиспользование в период беременности»); б) дети, матери которых использовали эти препараты в любое время до беременности, но прекратили лечение во время беременности («материнское использование в прошлом»); и в) дети, матери которых никогда не использовали эти препараты до и во время беременности («материнское неиспользование когда-либо»), которые далее были разделены на группы детей с «материнскими психическими расстройствами» (коды *ICD-9-CM* 290-319) и без них.

Чтобы изучить влияние сбивающего фактора по показаниям, мы сравнили детей с «употреблением в прошлом матерью» с детьми с «не употреблявшими когда-либо матерями». Повышенный риск судорог среди детей с «употреблением матерью в прошлом» указывает на сбивание показаний, поскольку младенец не подвергался воздействию антидепрессантов/антипсихотиков. Аналогичным образом, дети с «употреблением матерью в период беременности» сравнивались с детьми с «употреблением матерью в прошлом». Во-вторых, чтобы оценить роль материнских психических расстройств, мы ограничили когорты сравнения детьми с «материнским неиспользованием когда-либо».

Для контроля общих генетических и социальных помех на уровне семьи был проведен анализ на основе сопоставления братьев и сестер. Ковариатами для корректировки сбивающих факторов были возраст матери при родах, календарный год родов, роддом, пол младенца, паритет, основные медицинские заболевания матери и социально-экономический статус. Регрессионные модели пропорциональной опасности Кокса со взвешиванием по точной стратификации баллов склонности к судорожной активности[9] использовались для оценки коэффициентов опасности с 95% доверительным интервалом (*CI)* для оценки ассоциаций.

В его исследование было включено 412 796 и 410 587 пар записей о матери и ребенке при анализе антидепрессантов и антипсихотиков, со средним сроком наблюдения 6,59 ± 3,91 и 6,60±3,91 лет, соответственно. Для антидепрессантов доля детей с диагнозом «судороги» среди тех, у кого «мать принимала в период беременности» и «мать не принимала в период беременности», составила 6,75 и 4,46%, соответственно. Для антипсихотиков соответствующие показатели составили 9,31 и 4,46%.

Так, дородовое применение антидепрессантов и антипсихотиков было связано, соответственно, с 23% (взвешенное по баллу склонности отношение рисков, *wHR*=1,23, 95% *CI*: 1,02–1,48) и 49% (*wHR*=1,49, 95% *CI*: 1,11–1,99) повышенным риском возникновения судорог у детей по сравнению с детьми, не подвергшимися воздействию. Однако повышенный риск не наблюдался, когда дети с «употреблением матерью в период беременности» сравнивались с детьми с «употреблением матерью в прошлом» (*wHR*=1,01, 95% *CI*: 0,79–1,28 для антидепрессантов; *wHR*=0,98, 95% *CI*: 0. 64–1,50 для антипсихотиков), а также с теми, кто «не употреблял в прошлом» и у чьей матери имелось психическое расстройство в прошлом (*wHR* = 1,13, 95% *CI*: 0,88–1,44 для антидепрессантов; *wHR*=1,32, 95% *CI*: 0,93–1,89 для антипсихотиков).

Более того, когда анализ был ограничен детьми с «материнским неупотреблением антидепрессантов или антипси-

хотиков», риск возникновения припадков был неизменно выше у детей, матери которых страдали психическими расстройствами, по сравнению с детьми, матери которых не страдали психическими расстройствами (*wHR*=1,44, 95% *CI*: 1,25–1,67 для антидепрессантов; *wHR*=1,41, 95% *CI*: 1,20–1,66 для антипсихотиков). Сравнение детей с «употреблением антидепрессантов матерью в период беременности» и детьми, сопоставляемыми с братом/сестрой, с «неупотреблением антидепрессантов матерью в период беременности» также не выявило статистически значимых различий (*wHR* = 1,16, 95% *CI*: 0,75–1,77 для антидепрессантов; *wHR* = 1,19, 95% *CI*: 0,29–4,82 для антипсихотиков).

Таким образом, результаты нашего исследования не подтверждают причинно-следственную связь между пренатальным воздействием антидепрессантов или антипсихотиков и риском возникновения судорог у детей.

С момента первого сообщения о возможной связи между воздействием психотропных препаратов *in utero* и детскими неврологическими расстройствами клиницисты столкнулись с дилеммой относительно ведения женщин с психическими расстройствами как во время попыток зачать ребенка, так и во время беременности. Предпринимаются постоянные усилия по улучшению перинатального ведения психиатрических препаратов, например, европейский нормативный запрет на применение вальпроатов у женщин с детородным потенциалом из-за четких доказательств тератогенного и нейроразвивающего вреда. Однако современные рекомендации по применению антидепрессантов и антипсихотиков в период беременности остаются неясными из-за отсутствия убедительных клинических доказательств.

При получении доказательств следует по возможности учитывать такие методологические соображения, как адекватная корректировка известных ограничивающих факторов и повышение точности оценок, чтобы свести к минимуму неопределенность результатов. Последовательные усилия по выяснению конкретных преимуществ и вреда пренатального воздействия психотропных препаратов имеют решающее значение для индивидуального анализа риска и пользы психиатрического лечения с целью сохранения здоровья матери и плода.

Мы не можем полностью исключить возможность того, что пренатальное воздействие антидепрессантов или антипсихотиков связано с риском развития судорог в детстве, но наше исследование предполагает, что эта ассоциация может объясняться сбивающими факторами. Необходимы дальнейшие исследования, стратифицирующие антидепрессанты/антипсихотики по разным классам препаратов, времени воздействия в разных триместрах и впервые диагностированному припадку в разные периоды развития ребенка.

Примечания

Данное исследование было поддержано стипендией *Maplethorpe*. Авторы выражают благодарность Управлению больниц Гонконга за доступ к данным *CDARS*. Протокол исследования одобрен Советом по институциональному надзору Университета Гонконга / Управления больниц Западного кластера Гонконга для исследования базы данных *CDARS*. *Z. Wang* и *A.Y.L. Chan* являются совместными первыми авторами, а *I.C.K. Wong* и *K.K.C. Man* – совместными старшими авторами статьи.

Zixuan Wang[1], Adrienne Y.L. Chan[2,3,4], Phoebe W.H. Ho[2], Kirstie H.T.W. Wong[1,2], Ruth Brauer[1], Frank M.C. Besag[1,5], Patrick Ip[2], Louise M. Howard[6], Wallis C.Y. Lau[1,2,4], Katja Taxis[3], Li Wei[1,4], Ian C.K. Wong[1,2,4] and Kenneth K.C. Man[1,2,4]

[1]UCL School of Pharmacy, London UK; [2]University of Hong Kong, Hong Kong China; [3]University of Groningen, Groningen The Netherlands; [4]Laboratory of Data Discovery for Health, Hong Kong Science Park, Hong Kong China; [5]East London Foundation NHS Trust, Bedfordshire UK; [6]King's College London, London UK;

Перевод: Малышко Л.В. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

Библиография

1. Howard L.M., Khalifeh H. World Psychiatry 2020; 19:313–27. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Reutfors J.C.C., Cohen J.M., Bateman B.T. et al. Schizophr Res 2020; 220:106–15. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Cooper W.O., Willy M.E., Pont S.J. et al. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:544.e1–5. [PubMed] [Google Scholar]
4. Ronen G.M., Buckley D., Penney S. et al. Neurology 2007; 69:1816–22. [PubMed] [Google Scholar]
5. Petersen I., Gilbert R.E., Evans S.J. et al. J Clin Psychiatry 2011; 72:979–85. [PubMed] [Google Scholar]
6. Petersen I., McCrea R.L., Osborn D.J. et al. Schizophr Res 2014; 159:218–25. [PubMed] [Google Scholar]
7. Hong Kong Hospital Authority . Caring for our community's health. http://www.ha.org.hk.
8. El Marroun H., White T., Verhulst F.C. et al. Eur Child Adolesc Psychiatry 2014; 23:973–92. [PubMed] [Google Scholar]
9. Man K.K., Chan E.W., Ip P et al. BMJ 2017; 357:j2350. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

DOI:10.1002/wps.20948