**Беременность и таблетки**

Е.А. Ушкалова
Фарматека, Москва

Нервные и психические заболевания широко распространены среди женщин детородного возраста. В исследованиях последних лет получены новые данные о влиянии психотропных препаратов на плод, позволяющие оценивать их соотношение «польза/риск» и разрабатывать рекомендации по рациональной фармакотерапии у беременных. Кроме того, современные методы диагностики позволяют выявлять тяжелые врожденные аномалии на ранних стадиях беременности и своевременно решать вопрос о ее прерывании. Так, до 92-95% дефектов нервной трубки плода можно выявить на 16-18 нед с помощью определения уровня альфа-фетопротеина в амниотической жидкости [1]. Повреждения скелета диагностируются при ультразвуковом исследовании на 18-22 нед. Поражения сердца, «заячью губу» и «волчью пасть» можно определить на 22-24 нед беременности.

Разработаны меры по профилактике некоторых врожденных уродств, позволяющие добиться значительных успехов. Например, кампания по более широкому применению фолатов во время беременности, развернутая в США в 1992 г., привела к значительному сокращению количества тяжелых врожденных уродств. Внедрение комплексного рационального менеджмента эпилепсии у беременных в Канаде позволило снизить за последние 19 лет частоту больших врожденных аномалий у детей данной категории больных с 9,62 до 3,49% [2].

Влияние психотропных препаратов на плод и новорожденного

Потенциальные нежелательные эффекты психотропных препаратов на плод и новорожденного включают: 1) структурные нарушения (врожденные аномалии); 2) острые неонатальные эффекты, проявляющиеся интоксикацией и синдромом отмены; 3) внутриутробную смерть; 4) замедление внутриутробного роста; 5) нейроповеденческую тератогенность [3].

Врожденные аномалии, в свою очередь, подразделяют на большие и малые [4]. К первым - относятся структурные дефекты, формирующиеся во время органогенеза и, при отсутствии лечения, приводящие к серьезным нарушениям функции органов или смерти. Они включают расщелину позвоночника (spina bifidum), врожденные заболевания сердца, ротолицевые расщелины («заячья губа» и «волчья пасть»), атрезию кишечника и урогенитальные дефекты (гипоспадию). Малыми аномалиями считаются структурные отклонения от нормы, не приводящие к серьезным медицинским или косметическим последствиям, например, нарушения морфологии лица (V-образные брови, низко расположенные уши, широкий рот) и гипоплазию дистальных фаланг и ногтей. Под нейроповеденческой тератогенностью понимают нарушения со стороны нервной системы, которые проявляются на протяжении длительного времени в постнатальном периоде и приводят к нарушению поведения и обучения.

Часто побочные реакции психотропных средств обусловлены изменениями их фармакокинетики в период беременности, которые, в свою очередь, требуют изменения дозы препарата. Например, для поддержания терапевтического уровня концентраций трициклических антидепрессантов (ТЦА) в крови, особенно в III триместре беременности, их дозу необходимо увеличивать в 1,6 раза [5]. Доза фенитоина, в связи с усилением его метаболизма у беременных, также нуждается в повышении [6]. Некоторые психотропные препараты могут накапливаться в организме плода и оказывать эффекты в течение длительного периода после рождения ребенка [7]. К особенностям психотропных препаратов относится их способность вызывать синдром отмены у плода.

Противоэпилептические средства

Врожденные аномалии разной степени тяжести развиваются у 4-10% детей, матери которых страдают эпилепсией [8]. Риск внутриутробной и неонатальной смерти у них в 2-3 раза выше, чем для населения в целом. У детей, матери которых принимали противоэпилептические препараты (ПЭП) во время беременности, часто наблюдаются снижение массы тела, замедление роста, нарушение когнитивных функций, задержка развития речи, аутизм, гиперактивность и миопия [9].

В настоящее время доказано, что врожденные аномалии могут вызывать все «старые» ПЭП (вальпроевая кислота, карбамазепин, фенитоин, фенобарабитал, примидон), хотя вопрос об их сравнительном тератогенном потенциале остается пока нерешенным [10].

В большом исследовании MADRE при анализе данных, содержащихся в международной базе по мониторингу врожденных дефектов (International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems), было выявлено 299 врожденных аномалий, развившихся на фоне применения ПЭП в I триместре беременности [11]. Из их числа в 65 случаях применялась монотерапия фенобарбиталом, в 10 - метилфенобарбиталом, в 80 - вальпроевой кислотой, в 46 - карбамазепином, в 24 - фенитоином и в 16 - другими препаратами.

В проспективном исследовании неблагоприятные исходы беременности (смерть плода и новорожденного, врожденные аномалии) наблюдались у 11,3% женщин, получавших ПЭП [12]. Более чем в 11% случаев они были связаны с применением фенобарбитала, в 3% - карбамазепина, в 10,7% - фенитоина или комбинации фенитоина с карбамазепином и фенобарбитала с вальпроевой кислотой.

По данным другого проспективного когортного исследования, включавшего 227 беременных женщин, врожденные аномалии развились у 9,6% детей, подвергшихся внутриутробному воздействию ПЭП, по сравнению с 1,4% - в контрольной группе [13]. Наибольшая частота аномалий наблюдалась при применении комбинированной терапии. При монотерапии самый высокий риск был сопряжен с использованием вальпроевой кислоты и фенитоина.

В большом ретроспективном когортном исследовании, включавшем 1411 детей, родившихся в 1972-1992 гг. у матерей, получавших ПЭП, и 2000 контрольных детей, большие аномалии достоверно чаще наблюдались при монотерапии карбамазепином и вальпроевой кислотой. Монотерапия фенитоином и фенобарбиталом не была сопряжена с повышенным риском врожденных уродств, однако при их комбинировании с другими ПЭП риск значительно возрастал [14].

Согласно данным японских исследователей, в группе из 983 детей, родившихся в Японии, Италии и Канаде у матерей, получавших противосудорожную терапию в период беременности, общая частота врожденных аномалий составила 9,0% против 3,1% в группе детей, не подвергавшихся внутриутробному воздействию ПЭП [15]. Наибольшая частота врожденной патологии была связана с применением примидона (14,3%), вальпроата (11,1%) и фенитоина (9,1%). Карбамазепин и фенобарбитал приводили к врожденным дефектам соответственно в 5,7 и 5,1% случаев. Риск повышался при комбинированной терапии, особенно при применении комбинаций вальпроата с карбамазепином и фенитоина с примидоном и фенобарбиталом.

Анализ данных 5 европейских проспективных исследований, включавших 1379 детей, 1221 из которых подвергся внутриутробно воздействию ПЭП, выявил наибольший относительный риск тератогенности для вальпроата (4,9) и карбамазепина (4,9) [16]. Как и в других исследованиях, он значительно увеличивался при применении комбинированной противосудорожной терапии, особенно комбинаций фенобарбитала и этосуксимида (9,8), фенитоина, карбамазепина и вальпроата (11,0).

Нидерландским ученым удалось показать изменение уровня тератогенности в зависимости от изменения модели использования лекарственных средств при эпилепсии [17]. Они изучили 2 когорты детей с врожденными аномалиями, матери которых во время беременности получали ПЭП. Одна когорта включала 151 ребенка, родившегося в 1972-1979 гг., другая - 176 детей, родившихся в 1980-1985 гг. В первой когорте частота врожденных аномалий составила 10%, во второй - 7,6%. Авторы связывают более высокую частоту врожденных уродств в первой когорте с широким применением в 70-е гг. комбинированной противосудорожной терапии. Врожденные аномалии достоверно чаще наблюдались у детей, матери которых получали комбинацию карбамазепина, фенобарбитала и вальпроата ± фенитоин или комбинацию фенобарбитала с фенитоином ± примидон. В 80-е гг. число назначений фенобарбитала, фенитоина, примидона и, особенно их комбинаций, значительно снизилось за счет расширения монотерапии вальпроатом и карбамазепином, что привело к снижению частоты врожденных дефектов.

Немецкие исследователи пришли к выводу, что наиболее высоким потенциалом тератогенного действия среди ПЭП обладает вальпроевая кислота [18].

Вальпроевая кислота хорошо проникает через плацентарный барьер и накапливается в тканях плода. К наиболее характерным врожденным дефектам, вызываемым препаратом, относится расщелина позвоночника. Риск spina bifida при применении вальпроата в I триместре беременности повышен, по сравнению с населением в целом, в 10-20 раз и составляет 1-2% [19]. Другими проявлениями «вальпроатного» синдрома являются сердечно-сосудистые, черепно-мозговые, урогенитальные, дигитальные и респираторные аномалии, а также отставание в развитии. В одном клиническом исследовании «вальпроатный» синдром наблюдался у 9 из 17 детей (53%), рожденных у матерей, принимавших этот препарат во время беременности [20]. Отставание в развитии отмечалось у 90% детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты [21].
В ряде исследований показано, что тератогенный эффект вальпроевой кислоты является дозозависимым [15,16,22]. Он редко проявляется при применении суточной дозы препарата меньше 1000 мг и его концентрации в крови ниже 70 мкг/мл. Особенно выражено снижается частота поражений нервной трубки [16]. Дальнейшее уменьшениее дозы, по данным анализа 5 европейских исследований, не приводит к снижению риска врожденных аномалий [16]. С одинаковой частотой они наблюдались в группах, получавших вальпроат в дозах 600-1000 мг/сут и менее 600 мг/сут.

Наблюдение за 40 детьми показало, что монотерапия вальпроевой кислотой во время беременности приводит к более тяжелым нарушениям неврологических функций у новорожденных, чем монотерапия фенобарбиталом и фенитоином [23]. Концентрации вальпроевой кислоты в крови при рождении коррелировали не только со степенью гипервозбудимости сразу после рождения, но и выраженностью неврологических нарушений в возрасте 6 лет.

Хотя в настоящее время термины «вальпроатный» и «гидантоиновый» синдромы считают неправомочными, поскольку не удалось выявить патологии, специфичной для какого-либо ПЭП, в ряде исследований показано, что некоторые поражения чаще наблюдаются при применении определенных препаратов.

Например, в исследовании MADRE spina bifida, гипоспадия, порэнцефалия, другие специфические аномалии головного мозга, нарушения морфологии лица, коарктация аорты и укорочение конечностей значительно чаще встречались при применении вальпроевой кислоты [16]. Повышенный риск ротолицевых расщелин (в том же исследовании) наблюдался при лечении беременных фенобарбиталом и метилфенобарбиталом, поражений сердца - фенобарбиталом, метилфенобарбиталом, вальпроевой кислотой и карбамазепином. Применение вальпроевой кислоты во время беременности приводит и к развитию гепатотоксических эффектов, гипербилирубинемии и гипогликемии у новорожденных [24].

Данные клинических исследований и наблюдений позволяют предположить, что при приеме карбамазепина беременными spina bifida наблюдается у плода почти с той же частотой (1%), что и при лечении вальпроевой кислотой [25]. Частота аномалий морфологии лица среди 35 детей, матери которых получали монотерапию карбамазепином, составила, по данным проспективного исследования, 11%, гипоплазии ногтей - 26%, отставания в развитии - 20% [26].

Отставание в физическом и интеллектуальном развитии детей, подвергшихся внутриутробному воздействию карбамазепина, по наблюдениям некоторых авторов, может проявляться не только в детском, но и подростковом возрасте [26,27]. Однако в других исследованиях получены противоположные результаты: дети, матери которых в период беременности получали карбамазепин, не отличались по результатам IQ-тестирования от контрольных, в то время как дети матерей, получавших фенитоин, отставали от них на 10 баллов [28]. Более того, нарушение некоторых аспектов когнитивной функции определялось даже у взрослых людей, внутриутробно подвергшихся воздействию фенитоина или фенобарбитала [29]. Предполагают, что фенитоин может также приводить к образованию нейробластом у новорожденных [30].

Риск применения более новых ПЭП при беременности не определен. Окскарбазепин и габапентин вызывали тератогенный эффект у животных в дозах, в 1,2-4 раза превышающих терапевтические [31,32]. В доклинических исследованиях фелбамата, ламотригина, тиагабина, топирамата и вигабатрина тератогенное действие не выявлено [33]. В двух клинических исследованиях ламотригина, включавших в общей сложности 46 беременных женщин, врожденные дефекты не развивались. Одна беременность закончилась спонтанным абортом [32].

Не до конца ясным остается механизм тератогенного действия ПЭП. Важная роль, по-видимому, принадлежит дефициту фолатов [34]. Антагонистами фолатов являются фенитоин, фенобарбитал, примидон и карбамазепин. Вальпроевая кислота также может вмешиваться в метаболизм фолиевой кислоты, приводя к нарушению образования ее активного метаболита. Дефицит фолатов во время беременности был сопряжен с повышенным риском врожденных аномалий, замедленного внутриутробного роста и спонтанных абортов [35]. Предрасположенность к тератогенному действию может быть детерминирована генетически и объясняется дефицитом эпоксидгидроксилазы, принимающей участие в инактивации токсичных промежуточных продуктов метаболизма фенитоина, карбамазепина и фенобарбитала [36].

В последние годы показано, что фенитоин, обладающий мембраностабилизирующим эффектом, способен влиять на натриевые и калиевые каналы в миокарде [37]. Возможно, что он вызывает у плода брадикардию или аритмию, приводящую к гипоксии, которая, в свою очередь, является причиной замедления внутриутробного роста или смерти. Эпизоды тяжелой гипоксии обусловливают образование высокореактивных свободных радикалов, вызывающих ротолицевые расщелины и укорочение дистальных фаланг. Изменения кровотока и артериального давления, возникающие в результате нарушения работы сердца, могут приводить к развитию сердечно-сосудистых ПЭП способны вызывать серьезные осложнения в постнатальном периоде. К их числу относятся выраженная седация, синдром отмены и кровотечения у новорожденных. Последнее осложнение наиболее часто развивается при применении препаратов, индуцирующих ферменты цитохрома P450 - карбамазепина, фенитоина, примидона, фенобарбитала и этосуксимида. Однако оно описано и при использовании вальпроата натрия [38]. Нарушения коагуляции обусловлены снижением концентрации витамина K и синтеза зависимых от него факторов свертывания крови (II, VII, IX и X). При отсутствии профилактики кровотечение развивается у 10% детей и сопряжено с 30% риском летальности. Крайне опасны внутричерепные геморрагии у плода, которые могут вызывать перманентные неврологические поражения [39]. Нарушения свертываемости наблюдаются и у матерей.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о неблагоприятном влиянии ПЭП на плод и новорожденного позволяют сформулировать следующие рекомендации по менеджменту эпилепсии в период беременности [3,40]:

Женщинам, страдающим эпилепсией, следует объяснять необходимость планирования беременности и риск опасных последствий противосудорожной терапии для плода и ребенка.

Для предупреждения непланируемой беременности следует обеспечить надежную контрацепцию. Наилучшим методом контрацепции для женщин, получающих ПЭП с индуцирующим действием на ферменты печени (карбамазепин, фенитоин, примидон, фенобарбитал), являются внутриматочные устройства. При применении пероральных комбинированных контрацептивов доза эстрогена должна составлять не менее 50 мкг/сут. Использования контрацептивов, содержащих один прогестерон, следует избегать. При отсутствии альтернативных методов суточную дозу прогестерон-содержащего контрацептива следует удвоить [41].

Ревизию лекарственной терапии женщине, планирующей беременность, необходимо провести не менее чем за 3-6 месяцев до зачатия. При отсутствии отклонений при неврологическом обследовании и судорог в течение 2-5 лет можно рассмотреть вопрос о полной отмене ПЭП под тщательным контролем врача. В случае невозможности отмены этих медикаментов следует назначить монотерапию индивидуально подобранным препаратом в минимальной дозе, позволяющей эффективно контролировать заболевание. В связи с недостаточным количеством данных о влиянии новых ПЭП на плод и ребенка, их назначения следует избегать.

При назначении вальпроевой кислоты желательно не превышать дозу 1000 мг/сут и избегать создания высоких концентраций препарата в крови (выше 70 мкг/мл). Суточную дозу рекомендуется делить на 3 или большее количество приемов [42].

После зачатия не следует проводить значительных изменений лекарственной терапии, так как это может привести к обострению судорожного синдрома. Вероятность предупреждения тератогенных эффектов с помощью модификациии лечения после 6 недель беременности минимальна.

Для своевременной диагностики врожденных аномалий и решения вопроса о прерывании беременности следует проводить УЗИ, а у женщин с высоким риском их возникновения определять также уровень альфа-фетопротеина.Для профилактики тератогенных эффектов, связанных с дефицитом фолатов, рекомендуется профилактическое применение фолиевой кислоты (начиная за 3 месяца до зачатия и на протяжении всего I триместра беременности) в дозе 5 мг/сут. В связи с вариабельностью концентраций ПЭП в крови в разные сроки гестации, их определение следует проводить не реже 1 раза в триместр, в последний месяц беременности и в течение 8 недель после родов. Определение концентраций препаратов в крови также необходимо в случаях, когда возникают признаки токсичности или сомнения по поводу аккуратности выполнения пациенткой назначенного режима лечения. При значительном снижении концентраций в крови в поздние сроки беременности следует провести коррекцию дозы с целью профилактики судорог во время родов.

Для купирования судорог во время родов рекомендуют внутривенное введение диазепама в дозе до 20 мг (10 мг в виде болюса, затем при необходимости по 2 мг). Женщинам с плохо контролируемыми судорогами показано кесарево сечение.

Женщинам с повышенным риском невынашивания беременности, получающим ферментоиндуцирующие препараты, усиливающие метаболизм стероидов, показаны глюкокортикоиды (бетаметазон по 24 мг 2 раза/сут).

Для профилактики геморагических осложнений у новорожденных при лечении ферментоиндуцирующими ПЭП в течение последних 4 недель беременности следует принимать витамин К в дозе 10-20 мг/сут. Новорожденным сразу после родов надо ввести 1 мг витамина К внутримышечно.

Антидепрессанты

Депрессии относятся к числу самых распространенных нервно-психических расстройств в период беременности. Влияние депрессии матери на плод изучено еще недостаточно хорошо, однако показано, что в послеродовом периоде она оказывает отрицательное воздействие на эмоциональное состояние ребенка и его развитие, включая нарушение когнитивных функций. Негативные последствия материнской депрессии проявляются у ребенка не только в раннем детстве, но и в более старшем возрасте, приводя к поведенческим расстройствам и проблемам с обучением. У мальчиков эти нарушения выражены в большей степени, чем у девочек [43].

При отмене антидепрессантов в период беременности рецидивы заболевания возникают часто, имеют, как правило, острое начало, и продолжаются в течение длительного времени. Нередко они сопровождаются суицидальными мыслями, ставящими под угрозу жизнь матери и ребенка. Решая вопрос об отмене фармакотерапии беременной, следует взвешивать риск рецидива заболевания и риск отрицательного влияния лекарственных препаратов на плод.

В целом современные антидепрессанты зарекомендовали себя достаточно безопасными средствами при беременности. В последние годы беременным женщинам наиболее часто назначают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Среди них лучше всего изучен флуоксетин.

Повышения частоты больших врожденных аномалий не выявлено ни в одном из 4 клинических исследований флуоксетина. В одном из них показано повышение частоты малых аномалий у новорожденных, матери которых принимали препарат в I или III триместре беременности [44]. В том же исследовании при приеме флуоксетина в последнем триместре беременности отмечалась повышенная частота преждевременных родов и затруднения дыхания, пугливости, цианоза, пониженного веса у новорожденных. Снижение веса новорожденных может быть связано с гипоксемией плода, которая была показана в эксперименте на животных [45]. В первые 15 мин после внутривенного введения флуоксетина овцам отмечалось повышение концентрации серотонина в плазме крови, которое сопровождалось вазоконстрикцией, транзиторным снижением артериального кровотока в матке, уменьшением парциального давления и сатурации кислорода. В течение 4 часов повышалось парциальное давление углекислого газа и снижался рН плода. Показатели возвращались к исходным значениям не ранее, чем через сутки. Исследователи пришли к выводу о необходимости изучения влияния флуоксетина на кровоснабжение плода у человека, так как частое повторение эпизодов гипоксемии при хроническом применении препарата может быть причиной задержки внутриутробного развития.

Описан 1 случай синдрома отмены у новорожденного, мать которого принимала флуоксетин в конце беременности [46].

При длительном наблюдении за детьми, подвергшимися воздействию флуоксетина в пренатальном периоде, не было обнаружено задержки развития по сравнению с детьми, матери которых принимали во время беременности любой другой лекарственный препарат [47]. У детей дошкольного возраста не наблюдалось отклонений в развитии речи, поведенческих реакциях и результатах IQ тестирования [47].

Флуоксетин более безопасен для матери, чем большинство ТЦА, так как не вызывает седативного, антихолинергического, гипотензивного и кардиотоксического эффектов. При введении больших доз флуоксетина менее вероятно развитие острых токсических реакций [48].

Сведения о влиянии других СИОЗС на плод более ограничены. В исследовании, основанном на данных 9 тератологических информационных центров Канады и США, были оценены исходы беременности у 147 женщин, принимавших серталин, 97 - пароксетин, 26 - флувоксамин, и 267 женщин, не принимавших никаких лекарственных средств [49]. Между этими группами не наблюдалось различий в частоте преждевременных родов, спонтанных абортов, мертворождений, больших аномалий у новорожденных, в весе и гестационном возрасте новорожденных.

Stiksal и соавт. описали синдром отмены у 4 новорожденных, матери которых получали в период беременности пароксетин в дозе 20-120 мг/сут [50]. Он проявлялся нервозностью, рвотой, повышенной возбудимостью и гипогликемией. У 2 из 4 детей наблюдался некротизирующий энтероколит. Авторы предполагают, что он может быть проявлением синдрома отмены. СИОЗС снижают проникновение серотонина в тромбоциты, что приводит к нарушению их агрегации. Вероятно, что их отмена приводит к реактивации тромбоцитов, предрасполагающей к нарушениям свертываемости крови и последующим некротическим изменениям.

Другими авторами описаны 3 случая синдрома отмены у новорожденных, матери которых принимали дозе 10-40 мг/сут [46].

В исследовании, включавшем 55 женщин, сравнивались исходы беременности при применении в III триместре пароксетина и других нетератогенных препаратов [51]. В опытной группе преждевременные роды наблюдались в 20% случаев, в контрольной - в 3,7% (p = 0,02). Осложнения, потребовавшие удлинения госпитализации и интенсивных терапевтических мероприятий, развились у 12 новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию пароксетина, по сравнению с 3 - в контрольной группе (p <0,03). В группе пароксетина у 9 детей отмечен респираторный дистресс-синдром с последующим развитием желтухи и гипогликемии. В ряде случаев понадобилась интубация. Симптомы сохранялись на протяжении 1-2 недель.

В настоящее время в рамках программы Motherisk проводится проспективное наблюдение за детьми, матери которых получали пароксетин во время беременности. Прежде, чем проводить статистическую обработку результатов, исследователи намерены проследить последствия применения препарата не менее чем у 150 детей.

Предполагают, что выраженный синдром отмены при применении пароксетина связан с его более коротким периодом полувыведения (26 часов) по сравнению с большинством СИОЗС. При применении в период беременности других антидепрессантов короткого действия сообщения о синдроме отмены у новорожденных практически отсутствуют. Возможно, это объясняется их более редким использованием. Согласно данным программы Motherisk, пароксетин назначают 7 из 10 женщин, которым показаны СИОЗС [52].

Действие другого СИОЗС - циталопрама было изучено в небольшом исследовании, включавшем 11 беременных женщин, принимавших препарат, и 10 контрольных женщин, не принимавших никаких лекарственных средств [53]. Циталопрам использовали в дозах 20-40 мг/сут. Эти дозы создавали у беременных низкие концентрации в крови (46-214 нмоль/л), однако для получения адекватного терапевтического ответа дозу пришлось увеличить лишь в одном случае. Уровень циталопрама в крови новорожденных составлял 64% от такового в крови матерей. Препарат определялся у детей в течение первых двух месяцев жизни. Его концентрация в крови составляла через 2 недели после рождения 0,3%, через 2 месяца - 0,2% от концентраций в крови матерей. Отклонений в физическом и неврологическом статусе детей не наблюдалось ни при рождении, ни при последующем наблюдении в течение 1 года. Описан случай синдрома отмены у новорожденного при применении циталопрама в III триместре беременности [46]. По данным проспективных исследований, применение циталопрама во время беременности не было сопряжено с повышенным риском тератогенности [54]. В частности, частота врожденных аномалий у 375 детей, матери которых получали циталопрам, не отличалась от таковой для населения в целом. [54].

В недавно опубликованном большом ретроспективном исследовании были проанализированы 185 случаев применения СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин) и 209 случаев применения АЦТ (амитриптилин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин) в III триместре беременности [55]. У женщин, получавших СИОЗС, риск преждевременных родов составлял 10% и примерно в 2 раза превышал таковой у женщин, не принимавших никаких лекарственных средств. Новорожденные, подвергшиеся внутриутробному воздействию СИОЗС, имели достоверно меньшие гестационный возраст, вес и количество баллов по шкале Апгар, чем контрольные дети. Нормализация массы тела наступала лишь к 6 месяцу жизни. Напротив, дети матерей, получавших ТЦА, не отличались по всем оцененным показателям (гестационный возраст, вес, окружность головы, состояние по шкале Апгар, количество врожденных аномалий) от детей контрольной группы.

В исследованиях на животных показано, что СИОЗС создают в головном мозге плода более высокие концентрации, чем предполагали, исходя из их фармакокинетики [56]. Клиническое значение этого факта требует специального изучения.

ТЦА рассматривают как достаточно безопасные препараты для плода. Имеются единичные сообщения об их тератогенном действии, однако причинно-следственная связь в большинстве этих случаев не установлена. При применении ТЦА в поздние сроки беременности описаны: нарушение дыхания, задержка мочи, тахикардия, цианоз, увеличение мышечного тонуса, судороги и повышенная раздражительность новорожденных [57]. Дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию различных ТЦА, в дошкольном возрасте не отставали по показателям интеллектуального развития от сверстников.

Нортриптилин и дезипрамин, по сравнению с другими ТЦА, вызывают меньшее количество побочных эффектов у матери. Они обладают наименее выраженным седативным действием, влиянием на желудочно-кишечный тракт, сердце и артериальное давление, в связи с чем могут рассматриваться в качестве препаратов выбора при беременности [48].
Сведения о влиянии на плод более новых антидепрессантов, таких как венлафаксин, нефазодон, митразапин и бупропион, весьма ограничены. В эксперименте отмечено постнатальное нарушение поведенческих реакций под их влиянием [58]. Риск неблагоприятного воздействия этих препаратов на плод человека не определен, в связи с чем их не рекомендуют назначать беременным женщинам. При использовании во время беременности мапротилина судороги наблюдались достоверно чаще, чем при применении ТЦА, поэтому его назначения следует избегать, особенно у женщин с артериальной гипертензией и судорожными расстройствами [59].

Нежелательно назначение беременным женщинам и ингибиторов моноаминооксидазы (МАО). Они не оказывают тератогенного действия, но вызывают нежелательные эффекты у матери, в частности, обострение гипертензии. Кроме того, ингибиторы МАО вступают в большое количество лекарственных и пищевых взаимодействий, что требует в период терапии особой осторожности. Имеются сообщения о двух случаях лечения беременных женщин фенелзином и одном - моклобемидом без каких-либо осложнений для матери и плода [60-62]. В настоящее время изучается влияние на плод антидепрессанта растительного происхождения - зверобоя. Его рассматривают в качестве возможной альтернативы синтетическим лекарственным средствам. В экспериментах на животных не выявлено тератогенного действия зверобоя, но в одном исследовании наблюдалось снижение веса новорожденных самцов мышей в основной группе [63].

Опубликованы сообщения о 2 случаях применения зверобоя для самолечения в период беременности. Исход беременности был прослежен лишь в одном из них. Новорожденный женщины, принимавшей зверобой с 24 недели беременности, не имел морфологических и поведенческих отклонений от нормы [64].

Таким образом, на основании имеющихся на сегодняшний день данных можно дать следующие рекомендации по применению антидепрессантов в период беременности [48]:

Препаратами выбора следует считать ТЦА нортриптилин и дезимпрамин, альтернативным средством - СИОЗС флуоксетин.
Лечение нортриптилином и дезимпрамином должно проводиться под контролем концентраций препаратов в крови (не реже 1 раза в триместр). Их дозы следует корректировать по ходу беременности, в III триместре может понадобиться значительное повышение доз [5].
Применение антидепрессантов в поздние сроки беременности с целью профилактики синдрома отмены у новорожденного требует более детального изучения. На сегодняшний день не существует четких рекомендаций по данному вопросу. Если принято решение отменить антидепрессанты, их дозу нужно снижать постепенно (примерно 25% в неделю) [65].

Анксиолитики

Беременность обычно не оказывает выраженного влияния на течение тревожных состояний, однако их обострение может развиваться в послеродовом периоде. У пациентов, получающих поддерживающую фармакотерапию, при отмене препаратов частота рецидивов достаточно высока. У женщин, страдающих тревожными состояниями, повышен риск преждевременных родов (2,1), поэтому это состояние требует коррекции [66].

Основной группой анксиолитиков являются бензодиазепины. В классификации FDA они отнесены к категории безопасности D\*. Вопрос о потенциальном тератогенном эффекте безодиазапинов остается до конца не решенным, однако, по данным недавно выполненного мета-анализа, риск врожденных патологий, по крайней мере, ротолицевой расщелины, увеличивается при их применении в 2 раза [67]. Есть данные о значительном повышении риска больших врожденных аномалий при комбинировании бензодиазепинов с противоэпилептическими средствами.

В исследовании, проведенном в Турции, среди 104 новорожденных, матери которых страдали эпилепсией и принимали во время беременности клоназепам, большие врожденные аномалии были выявлены у 12 (11,53%) детей [68]. Трое них получали комбинированную терапию (в двух случаях - с фенобарбиталом и в одном - с примидоном и фенитоином). При применении комбинации клоназепама (1-6 мг/сут) и фенобарбитала наблюдался повышенный риск врожденных поражений сердца и вывихов бедра [15].

У детей, матери которых принимали клоназепам в период беременности, описаны и другие виды врожденных патологий: обструкция соединения мочеточника и почечной лоханки, двусторонние паховые грыжи, дефект межжелудочковой перегородки, паралитический илеус [69,70]. Однако в большом исследовании, включавшем 10 698 детей с врожденными аномалиями, не удалось выявить повышения риска тератогенного эффекта при клоназепамом [71]. При применении алпрозалама и лоразепама у беременных врожденных аномалий не зарегистрировано [48].

Бензодиазепины создают высокие концентрации в крови плода, которые могут превышать таковые у матери в 2-3 раза [7]. Сразу после родов у новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию бензодиазепинов (даже при применении в минимальных эффективных дозах), наблюдается симпатокомплекс, получивший название «синдрома ленивого (floppy) ребенка»: мышечная гипотония, низкое количество баллов по шкале Апгар, нарушение реакции на низкие температуры и неврологическая депрессия. Есть сообщения о развитии респираторных нарушений и гипотермии у детей, матери которых принимали бензодиазепины в поздние сроки беременности [72].

Бензодиазепины вызывают синдром отмены у новорожденных, проявляющийся гипертензией, гиперрефлексией, беспокойством, повышенной возбудимостью, судорогами, нарушением сна, постоянным криком, тремором или подергиванием конечностей, брадикардией, цианозом, жевательными движениями и вздутием живота [73]. Эти признаки могут возникнуть вскоре после родов или в течение первых 3 недель жизни и продолжаться, в зависимости от тяжести абстиненции и фармакокинетики конкретного препарата, до нескольких месяцев. При применении препаратов с короткой продолжительностью действия (лоразепам и алпразолам) синдром отмены обычно протекает более тяжело, но менее длительно, чем при использовании препаратов с большей продолжительностью действия (клоназепам и диазепам). Лоразепам, по сравнению с алпразоламом, вызывает менее тяжелый синдром отмены [48].

Данные о нейроповеденческой тератогенности бензодиазепинов ограничены. Имеется несколько сообщений о задержке развития детей в возрасте 7-8 лет, матери которых применяли эти препараты во время беременности [74].

Анксиолитики других групп изучены при беременности значительно хуже. В большом эпидемиологическом исследовании, при сравнении исходов беременности 1870 женщин, получавших мепробамат или хлордиазепоксид, с исходами беременности 48412 женщин, не получавших данных препаратов, не было отмечено различий в частоте преждевременных родов, внутриутробной смерти плода, врожденных аномалий и других осложнений у новорожденных [75]. Оценка физического и умственного развития в возрасте 8 месяцев и результаты IQ тестирования в возрасте 4 лет не позволили выявить отклонений в развитии детей, подвергшихся внутриутробному воздействию мепробамата или хлордиазепоксида в разные сроки гестации.

Информация о применении небензодиазепинового анксиолитика буспирона у беременных практически отсутствует. Таким образом, для повышения безопасности плода необходимо придерживаться следующих рекомендаций.

Женщин детородного возраста при лечении бензодиазепинами надо предупреждать о потенциальной опсности этих препаратов для плода и необходимости использования эффективной контрацепции.

В случае наступления беременности в период лечения бензодиазепинами следует рассмотреть вопрос об их отмене или замене на другие препараты. Во многих случаях бензодиазепины можно заменить более безопасными СИОЗС, обладающими, наряду с антидепрессивным эффектом, и анксиолитическим действием [76].

В связи с потенциальной тератогенностью, по возможности, нужно избегать применения бензодиазепинов в I триместре беременности. Их также желательно отменить перед родами из-за опасности развития перинатального синдрома [74]. Отменять бензодиазепины следует постепенно (не более 10-25% дозы в неделю) [65,76].

В период беременности следует мониторировать концентрации бензодиазепинов в крови и на основании полученных результатов корректировать дозы препаратов.

У новорожденных, матери которых получали бензодиазепины, следует контролировать симптомы угнетения центральной нервной системы и дыхания.

Нейролептики (антипсихотические средства)

Нейролептики применяют при беременности у женщин, страдающих шизофренией и большими депрессивными расстройствами. При отмене лекарственных средств частота рецидивов шизофрении крайне высока, что опасно не только для здоровья, но и жизни матери и плода/ребенка, поэтому лекарственную терапию выраженных психических нарушений обычно проводят на протяжении всей беременности.

Все антипсихотические средства хорошо проникают через плацентарный барьер и потенциально опасны неблагоприятного воздействия на плод и новорожденного. В целом, их можно разделить на две большие группы: средства с высокой и низкой антипсихотической активностью (таблица). Отдельно принято выделять группу атипичных нейролептиков, среди которых клозапин обладает низкой, а рисперидон и оланзапин - высокой активностью.

Для препаратов с низкой антипсихотической активностью, в случае их применения в I триместре беременности, выявлено небольшое, но статистически достоверное повышение риска неспецифических тератогенных эффектов [80]. Однако данные постмаркетингового фармаконадзора не позволяют подтвердить эти результаты, по крайней мере, в отношении хлорпромазина, прохлоперазина, трифлупромазина и тиоридазина [81].

Хлорпромазин относится к наиболее хорошо изученным во время гестации нейролептиком. В большом количестве клинических исследований показаны эффективность и безопасность низких доз хлорпромазина, применявшегося для лечения тошноты и рвоты на разных стадиях беременности или для усиления аналгезии, амнезии и седации. Однако наблюдались отдельные случаи идиосинкратического падения артериального давления, потенциально опасные для матери и плода [82].

В исследовании, включавшем 142 новорожденных, внутриутробное воздействие хлорпромазина в течение первых 4 месяцев беременности не приводило к повышенному риску врожденных аномалий [83]. Аналогичные результаты получены и в другом исследовании при оценке статуса 284 новорожденных, матери которых получали хлорпромазин [84]. В то же время в большом проспективном исследовании, включавшем 12764 беременных женщин, определена более высокая частота врожденных дефектов у новорожденных 189 женщин, получавших в последнем триместре беременности фенотиазины, прежде всего, хлорпромазин [85].

У детей женщин с шизофренией, принимавших нейролептики во время гестации, отмечена повышенная частота перинатальной заболеваемости и смертности, однако в качестве их причины рассматривают само заболевание, а не лекарственные средства [86].

При применении матерями высоких доз хлорпромазина у новорожденных развивался респираторный дистресс-синдром [87]. Описаны также симптомы экстрапирамидных расстройств (ригидность мышц, гипертония, тремор, дискинезия, акатизия, слабость, затруднения кормления и недостаточная моторная зрелость), которые считают проявлениями синдрома отмены [88]. Эти осложнения развиваются редко и чаще имеют транзиторный характер, хотя в некоторых случаях могут продолжаться в течение нескольких месяцев.

Среди нейролептиков с высокой антипсихотической активностью наиболее изучены в плане применения у беременных флуфеназин и галоперидол. Влияние флуфеназина на плод изучено в ретроспективном исследовании, включавшем 244 женщины, получавших препарат, и 150 женщин контрольной группы, не получавших лекарственных средств [89]. Врожденные дефекты выявлены у 2,7% из 226 живых и мертворожденных детей в основной группе против 3,5% из 143 новорожденых - в контрольной. Частота спонтанных абортов, перинатальной смерти, преждевременных родов и многоплодной беременности была одинаковой в обеих группах. Имеются единичные сообщения о врожденных дефектах и развитии респираторного дистресс-синдрома при применении флуфеназина беременными женщинами, однако их связь с этим препаратом не доказана [90,91]. Анализ мирового клинического опыта показывает, что лечение флуфеназином в период беременности не сопряжено с высоким риском неблагоприятных эффектов у матери и ребенка. Нейролептик из группы производных бутирофенона - галоперидол изучен в проспективном исследовании у женщин, страдающих неукротимой рвотой беременных. 92 из них получали препарат (0,6 мг) в I триместре беременности, 6 - во II [92]. При сравнении исходов беременности с женщинами контрольной группы не было установлено различий в фертильности, продолжительности беременности, внутриутробной и неонатальной смертности, массе тела детей при рождении. Врожденных аномалий у новорожденных женщин, получавших галоперидол, выявлено не было. Опубликованы сообщения о 2 случаях тяжелых поражений конечностей у детей, матери которых получали галоперидол в I триместре беременности, однако причинно-следственную связь аномалий с приемом препарата установить не удалось [93]. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая тератогенности, в котором была бы установлена связь с приемом галоперидола, поэтому его относят к препаратам выбора у беременных [85]. Степень безопасности атипичных нейролептиков при беременности из-за ограниченного опыта их клинического применения до настоящего времени не определена [85]. Ни в одном эпидемиологическом исследовании не удалось выявить связь между врожденными аномалиями и использованием атипичного нейролептика клозапина [94]. Однако препарат потенциально опасен в отношении развития агранулоцитоза не только у матери, но и у плода. Агранулоцитоз может развиваться как остро, так и постепенно в первые 6 месяцев жизни, приводя к летальным исходам у трети детей.
Адекватных клинических исследований рисперидона не проводилось, в экспериментах на животных выявлено фетотоксическое действие препарата [77]. В базе данных фармацевтической компании Lilly (Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database) содержатся сведения о 23 проспективных и 9 ретроспективных наблюдениях исходами беременности у женщин, принимавших оланзапин [95]. В проспективных наблюдениях зарегистрированы следующие результаты: спонтанный аборт в 3 (13%) случаях, мертворожденный ребенок в 1 (5%), преждевременные роды в 1 (5%), переношенность беременности в 2 (10%). Мертвый ребенок родился у матери с гестационным диабетом, тромбоцитопенией, гепатитом и множественной лекарственной зависимостью. Полученные данные не отличались от данных исторического контроля. В ретроспективных наблюдениях были отмечены 2 спонтанных аборта, 2 случая врожденной патологии - синдром Дауна и односторонняя дисплазия почки, 1 медицинский аборт по просьбе пациентки, 1 случай синдрома отмены у новорожденного, 1 случай судорог у новорожденного (при нормальных показателях ЭЭГ) и 1 случай внезапной смерти новорожденного. Оба врожденных дефекта не были сочтены проявлением тератогенного действия препарата.Имеются сведения, что дети, матери которых в течение более 2 месяцев принимали хлорпромазин или другие нейролептики во время беременности, достоверно опережали своих сверстников из контрольной группы по показателю линейного роста в возрасте 4 месяцев, 1 года и 7 лет [96].
При использовании нейролептиков в период беременности описаны транзиторные перинатальные эффекты [85]. Данные об их поведенческой тератогенности ограничены [85]. Влияния нейролептиков на эмоциональную сферу и когнитивные функции детей не обнаружено [97]. Типы побочных реакций нейролептиков у матери и новорожденных зависят от силы антипсихотического действия, определяющей дозы препаратов (таблица). При применении препаратов с невысокой антипсихотической активностью у матерей часто наблюдаются седативный эффект, обусловленный влиянием на центральные гистаминовые рецепторы, желудочно-кишечные расстройства, тахикардия (антихолинэргический эффект), гипотензия (a-адреноблокирующий эффект), гиперпролактинемия и редко - экстрапирамидные нарушения и холестатическая желтуха. У новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию этих препаратов, могут развиваться тахикардия, дисфункция желудочно-кишечного тракта, седация и гипотензия [73]. Продолжительность побочных эффектов у новорожденных зависят от длительности внутриутробной экспозиции и, обычно, составляет несколько дней. Для препаратов с более сильным антипсихотическим действием характерны экстрапирамидные реакции - острая дистония, акатизия, паркинсонизм и поздняя дискинезия. У новорожденных они проявляются гиперактивностью, усилением сухожильных рефлексов, двигательным беспокойством и патологическими движениями [73]. Эти экстрапирамидные расстройства могут персистировать у детей в течение нескольких месяцев. Дополнительными признаками активации экстрапирамидной системы у новорожденных являются тремор, непроизвольные движения рук, повышенный мышечный тонус, энергичное сосание, дугообразное выгибание спины, пронзительный крик [73]. Данные о применении нейролептиков при беременности можно суммировать следующим образом: Несмотря на риск развития экстрапирамидных расстройств у новорожденных, предпочтение в период беременности рекомендуют отдавать нейролептикам с высокой антипсихотической активностью (флуфеназин, галоперидол, перфеназин, тиотиксен и трифлуоперазин), которые не вызывают у матери антихолинергического, гипотензивного и выраженного седативного эффектов [48]. Данные о применении у беременных женщин хлорпротиксена, клозапина, локсапина, мезоридазина, молиндона, оланзапина, пимозида и респеридона крайне ограничены, поэтому в отношении их рекомендации не сформулированы.Применение длительно действующих (депо) препаратов с высокой антипсихотической активностью (флуфензина энантат, флуфеназина деканоат, галоперидола деканоат) должно избегаться с целью ограничения продолжительности возможных токсичных эффектов у новорожденных [48]. Синдром отмены у матери и плода не представляется серьезной проблемой при лечении нейролептиками, однако следует, по возможности, избегать применения хлорпромазина перед родами, так как он может вызывать гипотензию. У детей, матери которых во время беременности получали клозапин, в течение 6 месяцев необходимо тщательно контролировать количество лейкоцитов с целью выявления агранулоцитоза [94].

Лекарственные средства для лечения биполярных расстройств (стабилизаторы настроения)

Первый эпизод биполярных нарушений, как правило, развивается в возрасте до 30 лет, поэтому действию потенциально тератогенных стабилизаторов настроения подвергается большое число женщин детородного возраста. Отмена лекарственных препаратов в период беременности чревата серьезными медицинскими и социальными последствиями для матери и плода. Она может повлечь за собой суицидальные мысли, попытки к самостимуляции родов, склонность к насилию, потерю работы, возрастание риска послеродового психоза и т.д. Поэтому лечащий врач всегда сталкивается с необходимостью тщательно взвесить пользу продолжения лечения в период беременности и потенциальный вред лекарственных препаратов для матери и плода. Кроме клинической оценки состояния пациентки, следует выяснить и ее пожелания по поводу продолжения фармакотерапии, деликатно обсудив эту проблему и объяснив все «за» и «против».

Препараты, применяющиеся для лечения маний, включают средства из разных фармакологических групп: литий, ПЭП I (карбамазепин и вальпроевая кислоту) и II поколений (габапентин, ламотригин и топирамат), типичные (хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин и тиотиксен) и атипичные (клозапин, рисперидон и оланзапин) нейролептики и бензодиазепины. Основное место в терапии биполярных расстройств принадлежит препаратам Однако, по крайней мере, у трети больных они неэффективны или плохо переносятся. У пациентов, неадекватно отвечающих на монотерапию литием, используют его комбинации с карбамазепином и вальпроевой кислотой. При непереносимости лития его можно заменить нейролептиком с высокой антипсихотической активностью. Бензодиазепины короткого действия (алпрозалам, лоразепам) и антипсихотические средства применяют в некоторых случаях для контроля ажитации.

В многочисленных исследованиях показана взаимосвязь между применением лития карбоната в I триместре беременности и сердечной патологией у новорожденных (гипоплазия правого желудочка и трехстворчатого клапана), известной под названием аномалии Эбштейна [98]. В 1968 г. был открыт Международный регистр новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию лития [99]. К 1980 г. в нем содержались сведения о 225 детях, матери которых принимали литий в I триместре беременности. Среди них у 6 детей наблюдалась аномалия Эбштейна и у 12 - другие аномалии сердечно-сосудистой системы. По данным Регистра, частота аномалии Эбштейна при приеме лития во время беременности составила 0,1%, что примерно в 20 раз выше, чем среди населения в целом. Согласно сведениям мониторинга исходов беременности у женщин, получающих препараты лития в США, в 1970-1985 гг. аномалия Эбштейна была зарегистрирована у 9 из 9000 новорожденных [40].

В когортном исследовании, включавшем 350 женщин с маниакально-депрессивным синдромом, прослеживалась тенденция к повышению перинатальной смертности и врожденных патологий (включая сердечно-сосудистые поражения) у детей женщин, получавших литий в первом триместре беременности, однако не было зарегистрировано ни одного случая аномалии Эбштейна [100].

Еще в одном исследовании (n = 241) была показана связь между применением лития и преждевременными родами (39%), макросомией у новорожденных (36%) и перинатальной смертностью (8,3%) [101]. В отдельных сообщениях с использованием лития связывали нарушение формирования наружного слухового канала у плода, развитие косолапости, поясничного менингомиелоцеле, многоводия, формирование низко расположенных ушей, двустронней агенезии почек и дефекта перегородки сердца со смещением крупных сосудов [98, 102].

Однако существуют и противоположные данные. Например, в одном исследовании среди 62 новорожденных, подвергшихся пренатальному воздействию лития, врожденные дефекты наблюдались только у двоих, причем связи между приемом лития и врожденной патологией выявить не удалось [103]. В ряде других исследований также не показано неблагоприятного действия лития на плод [104].

Применение препаратов лития во II и III триместрах беременности может в редких случаях приводить к развитию нетоксического зоба у матери и плода [105]. Хроническая передозировка лития вызывает у новорожденного цианоз, гипотонию, брадикардию, мерцание предсердий, гепатомегалию, инверсию зубца Т, кардиомегалию, желудочно-кишечное кровотечение, несахарный диабет, судороги и шок [48,104]. Большинство из этих реакций саморазрешаются через 1-2 недели. В экспериментах у животных отмечена нейроповеденческая тератогенность. Она была подтверждена лишь в одном исследовании у людей, однако к его дизайну существует много претензий [106].

Другие фармакологические группы, используемые для лечения биполярных расстройств у беременных, описаны в соответствующих разделах.

В целом, несмотря на то, что женщины с биполярными расстройствами рассматриваются в акушерской практике как группа с высоким риском, большинство из них могут иметь неосложненные беременности и здоровых детей. Для достижения этой цели следует выполнять следующие рекомендации [107]:

Объяснять пациенткам необходимость планирования беременности.
Начинать консультирование не менее чем за 3 месяца до зачатия и объяснить потенциально опасные последствия лекарственной терапии для новорожденного.
Предпочтение отдавать монотерапии.
Желательно избегать применения препаратов лития и ПЭП в I триместре беременности. Если нельзя избежать их использования, то назначать эти препараты следует в виде монотерапии и в минимальной эффективной дозе. Предпочтение рекомендуется отдавать пролонгированным лекарственным формам лития [48].
На протяжении беременности необходимо проводить коррекцию доз лекарственных средств на основании клинических симптомов и их концентраций в сыворотке крови. Концентрации лития в крови следует определять ежемесячно на ранних стадиях беременности и еженедельно - перед родами.
Для профилактики токсических эффектов лития следует потреблять достаточные количества натрия с пищей и избегать сопутствующего приема лекарственных средств, истощающих его запасы (например, салуретики).
С целью выявления структурных изменений у плода следует проводить 2 ультразвуковых исследования неделях беременности.
В ранней стадии беременности клиренс лития увеличивается на 50-100%, поэтому после родов его дозу следует немедленно снизить в связи с риском развития у матери токсического состояния [48].
Пациентам, нуждающимся в немедленной стабилизации заболевания (женщины с суицидальными мыслями и не переносящие или не отвечающие на лекарственную терапию) можно проводить электросудорожную терапию. Согласно данным более 300 опубликованных сообщений, электросудорожная терапия не вызывает тератогенный эффект [108].
Для профилактики тератогенных эффектов рекомендуется применение фолатов в дозе 4 мг/сут (при применении ПЭП - 5 мг/сут) в течение 3 месяцев до зачатия и I триместра беременности

Лекарственные средства для лечения панических расстройств

Препаратами выбора для лечения панических расстройств у беременных являются антидепрессанты, прежде всего, CИОЗС. С точки зрения безопасности плода обосновано применение флуоксетина [48]. С профилактической целью используют также имипрамин и фенелзин [3]. На ранних стадиях заболевания, с целью получения быстрого эффекта при острых приступах, можно применять бензодиазепины [48]. Среди них предпочтение следует отдавать препаратам короткого действия - алпрозаламу и лоразепаму, хотя клоназепам и диазепам не уступают им по эффективности [48].

Лекарственные средства для лечения обсессивно-компульсивного расстройства

Обсессивно-компульсивное расстройство встречается у 1-2% населения [109]. Пациенты с тяжелыми нарушениями нуждаются как в психотерапии, так и в фармакологическом лечении. Часто встречаются симптомы тревоги и депрессии. Обычно для их устранения назначают антидепрессанты. В период беременности предпочтение рекомендуют отдавать ТЦА с наиболее выраженным угнетающим действием на обратный захват серотонина - кломипрамину и СИОЗС - флуоксетину и флувоксамину [48]. Для лечения обсессивно-компульсивных расстройств кломипрамин применяют в более высоких дозах, чем для лечения депрессий, в связи с чем он чаще вызывает побочные реакции у матери и синдром отмены у плода [110]. Альтернативами могут быть пароксетин

Противопаркинсонические средства

Болезнь Паркинсона начинается в возрасте до 40 лет не более чем у 5% пациентов, поэтому редко сочетается с беременностью. В то же время при беременности часто наблюдается обострение заболевания, в связи с чем лекарственную терапию отменить практически невозможно [111].

Влияние противопаркинсонических средств на плод и новорожденного остается практически неизученным. В литературе имеются лишь описания отдельных случаев применения тех или иных препаратов при беременности. В экспериментальных работах они вызывали врожденные поражения скелета и сосудистой системы. Тератогенные эффекты отмечались у крыс при применении амантадина и комбинации селегилина и клоргилина [112]. В последнем случае зарегистрированы и поведенческие нарушения. Тератогенные эффекты также наблюдались в эксперименте при введении высоких доз леводопа и комбинации леводопа с бенсерезидом [113].

Анализ 24 исходов беременности у 18 женщин показал, что применение амантадина в I триместре беременности было сопряжено с повышенным риском акушерских осложнений, включая невынашивание беременности [114]. Данные других авторов, проследивших 35 исходов беременности у 26 женщин, также подтверждают, что осложнения наблюдаются преимущественно при лечении амантадином [112]. На основании опубликованных сообщений, применение леводопа и его комбинаций с ингибиторами периферической декарбоксилазы (карбидопа и бенсеразид), представляется достаточно безопасным как для матери, так и плода [113].

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют сформулировать следующие рекомендации по проведению фармакотерапии нервно-психических заболеваний в период беременности [48]:

Вопрос о продолжении лекарственного лечения должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае, прежде всего, исходя из анамнеза пациентки. Диагноз, тяжесть предыдущих эпизодов заболевания, потребность в лекарственных средствах и ответ на лечение являются факторами, позволяющими предсказать посл лекарственных средств. Особенно высок риск рецидива у пациентов с шизофренией, биполярным расстройством, тяжелой хронической депрессией и паническим расстройством с агорафобией. Напротив, риск неблагоприятного влияния отмены фармакотерапии на исходы беременности значительно ниже при дистимии, генерализованном тревожном расстройстве и паническом расстройстве без агорафобии.

Нефармакологические методы лечения при некоторых заболеваниях могут устранить или значительно снизить потребность в лекарственных средствах. В частности, психотерапевтические методы лечения эффективны при депрессивных расстройствах [115]. В небольшом исследовании, включавшем 16 женщин, также показана эффективность и безопасность при депрессиях терапии ярким светом по утрам [116].

В случаях, когда решено проводить лекарственную терапию, необходимо выбирать препарат, в наибольшей степени отвечающий состоянию пациента. При депрессивных и тревожных расстройствах препаратами выбора являются СИОЗС и ТЦА. При выборе лекарственных средств (при существующих альтернативах) следует учитывать их безопасность не только для плода, но и для матери.

С целью снижения риска для плода и опасности развития синдрома абстиненции лекарственное средство следует назначать в минимальной дозе, которая позволяет осуществлять контроль над заболеванием. Дозу препарата следует корригировать по ходу беременности, основываясь на клинической картине и данных мониторинга концентраций препарата в крови.

Психотропные средства, вызывающие синдром абстиненции, при возможности, следует отменять в конце беременности, начав постепенное снижение дозы примерно за 2 недели до родов. Однако такое решение можно принять только после тщательного взвешивания соотношения польза/риск для матери и плода. Как правило, оно требует консенсуса невропатолога/психиатра, педиатра и акушера.

Необходимо оценивать и мониторировать состояние ребенка с целью выявления и коррекции неблагоприятных побочных и токсических эффектов и синдрома отмены.

При планировании лечения беременным женщинам следует консультироваться с неврологами или психиатрами. Особенно в таких консультациях нуждаются пациенты с тяжелыми хроническими депрессивными и тревожными расстройствами, психическими расстройствами и биполярными нарушениями.

Психотерапия, назначаемая в дополнение к лекарственной при некоторых депрессивных и тревожных состояниях, должна рассматриваться в качестве средства менеджмента не только психического нарушения, но и самой беременности и других жизненных стрессов.

Пациентку следует информировать о пользе, риске и непредсказумости фармакотерапии, желательно получить у нее информированное согласие на лечение в письменной форме