

Ведение больных шизофренией во время беременности и в послеродовом периоде

Ушкалова А.В.¹, Ушкалова Е.А.²

¹ ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей и клинической фармакологии

РЕЗЮМЕ. Проблема лечения шизофрении в период беременности и лактации крайне актуальна в связи с широкой распространенностью и неблагоприятными последствиями для матери, плода и ребенка как самого заболевания, так и лекарственных средств (ЛС), применяемых для его лечения.

Беременность и послеродовой период сопряжены с повышенным риском обострения шизофрении и возникновением новых случаев заболевания, в то время как тщательно разработанная, желательна в прегравидарном периоде, тактика ведения пациентки может существенно снизить риск неблагоприятных последствий. В статье обобщены современные данные об эпидемиологии шизофрении во время гестации и в послеродовом периоде, влиянии заболевания на течение и исход беременности, а также о влиянии беременности на течение заболеваний. Приводятся рекомендации по планированию и ведению беременности у женщин с шизофренией, обсуждаются польза и риски фармакотерапии у беременных и кормящих грудью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, беременность, фармакотерапия, послеродовой период.

КОНТАКТ: annaushk@yandex.ru

Лечение шизофрении в период беременности вызывает большие сложности, связанные с риском возникновения неблагоприятных последствий для матери и плода в результате наличия у матери самого заболевания и воздействия лекарственных средств (ЛС), применяемых для его лечения. При этом, по данным эпидемиологических исследований, число беременностей у женщин с шизофренией значительно увеличилось в последние десятилетия и в экономически развитых странах уже существенно не отличается от такового у женского населения в целом [25, 47]. Этому способствовали новые принципы организации психиатрической помощи и широкое применение атипичных антипсихотиков, не приводящих к гиперпролактинемии и улучшающих социальные контакты [39].

Фертильность женщин с шизофренией выше, чем мужчин, что, по-видимому, обусловлено гендерными особенностями течения заболевания [13]. В целом у женщин заболевание протекает легче, чем у мужчин. Кроме того, для женщин характерна более высокая социальная и сексуальная активность, особенно в первые 15 лет после дебюта шизофрении [39, 50].

Беременность не оказывает протективного действия на развитие рецидивов заболевания [15]. Риск развития рецидива увеличивается в случае отмены лекарственной терапии в период гестации, особенно если отмена препаратов проводилась быстро. Дебют шизофрении в период беременности является редкостью, однако новые случаи заболевания, впервые возникшие в этот период, отличаются неблагоприятным течением [1].

У женщин с шизофренией чаще, чем у психически здоровых женщин, наблюдаются акушерские осложнения, включая преждевременные роды, низкую массу тела ребенка при рождении и его низкую оценку по шкале Апгар, задержку роста плода, аномалии плаценты, антенатальные кровотечения, врожденные мальформации, мертворождения и перинатальную смертность, в том числе связанную с синдромом внезапной смерти [30, 34, 43, 56, 59]. В ряде исследований показано, что шизофрения является независимым фактором риска развития врожденных ано-

малий и перинатальной смертности [27, 28, 46, 49]. У больных шизофренией чаще возникает необходимость в индукции и аугментации родов, оперативном родоразрешении, ручном пособии при родах через естественные родовые пути и амниотомии [9, 28].

Предполагают, что акушерские осложнения вызваны преимущественно не самим заболеванием, а связанным с ним рискованным поведением, в том числе неупорядоченной сексуальной жизнью, злоупотреблением психоактивными веществами и курением, а также недостаточным использованием большими пренатальной помощи [3, 18, 36, 38, 54]. Развитию акушерских осложнений у женщин с шизофренией могут способствовать сопутствующие соматические заболевания, которыми они страдают чаще, чем психически здоровые женщины [48], и плохой нутриционный статус, характерный для многих беременных с шизофренией [26].

Наиболее часто неблагоприятные исходы, включая мертворождения, встречаются в случаях, когда эпизоды обострения шизофрении развиваются во время гестации [43]. В то же время хорошо контролируемое заболевание оказывает минимальный негативный эффект на исход беременности [28]. В этой связи крайне важным этапом для больных шизофренией является планирование беременности и подготовка к ней [11]. В период планирования беременности психиатрам совместно с акушерами, терапевтами и педиатрами необходимо разработать подробный план ведения гестации и при необходимости решить вопрос об изменении терапии.

Женщинам с тяжелым течением заболевания попытки зачатия рекомендуется начинать не ранее, чем через год после наступления ремиссии [12]. До этого срока им следует обеспечить надежную контрацепцию. Оптимальным методом контрацепции для больных шизофренией является применение длительно действующих инъекционных гормональных препаратов, например депо медроксипрогестерона ацетата [16]. Оральные контрацептивы плохо подходят этой категории пациенток, поскольку им трудно соблюдать режим их применения. Недостатком оральных контрацептивов является их потенци-

альное негативное влияние на аффективную сферу больных шизофренией [41]. Кроме того, метаболизм и, соответственно, эффективность оральных контрацептивов могут изменяться под влиянием многих ЛС, а также под воздействием курения [51, 52]. Оральные контрацептивы способны вступать в клинически значимые взаимодействия с клозапином, приводя к повышению его уровня в крови и развитию побочных эффектов [20]. В случае отмены оральных контрацептивов концентрации клозапина в крови снижаются, что может быть причиной снижения его эффективности. При применении других лекарственных форм гормональных контрацептивов (трансдермальных пластырей и гелей, подкожных имплантов, вагинальных колец или спреев) гормоны поступают в общий кровоток, минуя печень, поэтому не вступают в лекарственные взаимодействия [52].

Сопутствующие заболевания, например, ожирение и сахарный диабет, повышают риск сердечно-сосудистых осложнений при применении и контрацептивов, и антипсихотиков, поэтому женщинам с избыточной массой тела, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, мигренью, выкуривающим более 15 сигарет в день, а также с семейным анамнезом рака молочной железы следует предложить негормональные методы контрацепции [41, 51, 53]. Преимуществом барьерных методов в случае, если женщина способна их правильно применять, является защита от ВИЧ-инфекции. Поскольку у больных шизофренией высока вероятность случайных половых контактов, с ними следует обсудить вопрос о применении неотложной (посткоитальной) контрацепции [52].

Подготовка к беременности

Все необходимые изменения в фармакотерапии следует, по возможности, проводить в предгравидарном периоде, чтобы не подвергать плод множественному лекарственному воздействию. Вопрос о применении психотропных препаратов в период гестации решается с учетом анамнеза заболевания, уровня функционирования женщины и тщательного взвешивания соотношения польза/риск ЛС и отсутствия фармакотерапии. При принятии решения о лечении следует максимально учитывать взгляды, желания, страхи и приоритеты больной, которой необходимо в доступной форме объяснить преимущества и недостатки лекарственной терапии, возможные осложнения при отсутствии лечения, включая риск развития психоза во время беременности, а также важность пренатальной помощи для нее самой и ее плода [2–4, 11, 41, 52].

При выборе фармакотерапии для женщины, уже получавшей психотропные средства, большое значение имеет ответ на лечение в анамнезе. Проводить смену антипсихотика, позволявшего хорошо контролировать заболевание в предгравидарном периоде, не рекомендуется [21].

Антипсихотики I поколения и рисперидон, вызывающие гиперпролактинемия и нарушения менструального цикла, могут вызывать проблемы с зачатием, поэтому женщинам, получающим эти препараты в период планирования беременности, необходимо измерять уровень пролактина в плазме крови в состоянии низкого стресса (через 4 ч после пробуждения и более

чем через 1 ч после еды) [8]. Аменорея обычно возникает при уровне пролактина выше 60 нг/мл (норма 5–25 нг/мл) [61]. При выявлении гиперпролактинемии переключение на препараты II поколения (например, оланзапин, zipразидон, арипипразол или кветиапин) нежелательно, так как их применение во время беременности изучено хуже. Можно попробовать снизить дозу типичного антипсихотика или добавить к нему агонисты дофамина – бромокриптин (2,5–7,5 мг 2 раза в сутки) либо катерголин (0,5 мг/нед) [8]. Бромокриптин в низких дозах не вызывает обострения психоза. Влияние катерголина на психотические симптомы не оценивалось, его преимуществами перед бромокриптином являются более редкое введение (1–2 раза в неделю) и лучшая переносимость. Бромокриптин достаточно часто вызывает тошноту, для уменьшения которой препарат рекомендуется принимать во время еды.

Следует также иметь в виду, что антипсихотики фенотиазиновой структуры могут приводить к ложноположительным результатам тестов на беременность и таким образом затруднять ее диагностику [13]. Для выявления беременности у женщин детородного возраста с нарушениями менструального цикла следует измерять уровни β -ХГЧ в крови.

Депо-препараты в связи с недостатком данных о безопасности в период беременности, сложностями с коррекцией дозы и риском персистирования экстрапирамидных симптомов у новорожденного в течение нескольких месяцев следует оставлять в назначениях только женщинам со стабилизированным состоянием, у которых существует высокий риск развития рецидива при переключении на другую лекарственную форму [8, 61].

Применение атипичных антипсихотиков во время беременности считается оправданным лишь у женщин с плохим терапевтическим ответом в анамнезе на препараты I поколения [16, 44]. В связи с этим в период подготовки к беременности рекомендуется рассмотреть вопрос о переключении женщины, получающей препараты II поколения, на более безопасные ЛС. Однако в каждом конкретном случае следует взвешивать риск рецидива при переходе на другой препарат и пользу для матери и плода. Эксперты Британской ассоциации психофармакологии в период планирования беременности рекомендует перевести на другой антипсихотик женщин с факторами риска развития сахарного диабета, получающих оланзапин (за исключением случаев, когда анамнез позволяет предположить, что переключение на другой препарат значительно повышает риск рецидива) [8]. В то же время они не рекомендуют отменять клозапин, поскольку в данном случае риск развития рецидива, как правило, превышает риск неблагоприятного влияния препарата на углеводный обмен. Другие эксперты, напротив, считают, что в предгравидарном периоде необходимо рассмотреть возможность замены клозапина в связи с риском развития агранулоцитоза у плода/новорожденного [63].

Данные о применении арипипразола и сертиндола в период гестации крайне ограничены, поэтому, по мнению британских экспертов, их можно применять только у пациентов, не отвечающих на лечение другими препаратами [8].

Zipразидон в исследованиях на животных вызывал тератогенные эффекты в дозах, аналогичных

терапевтическим у людей [21]. Данные о его применении во время беременности у людей ограничены, но имеется сообщение о развитии расщелины нёба у ребенка больной шизофренией, принимавшей зипразидон на протяжении всей беременности [45]. Рутинного применения зипразидона во время беременности рекомендуется избегать.

В настоящее время опубликованы данные об исходах 227 беременностей у женщин, принимавших кветиапин [21]. Имеющаяся на сегодняшний день информация недостаточна для оценки безопасности применения кветиапина на ранних сроках беременности, хотя на ее основании нельзя предположить наличие у него тератогенного потенциала. К достоинствам кветиапина относятся более низкая степень его проникновения через плаценту по сравнению с другими атипичными антипсихотиками и галоперидолом, создание стабильных концентраций в сыворотке крови матери и отсутствие существенных изменений фармакокинетики на протяжении беременности [35, 42].

Женщинам, ранее не получавшим фармакотерапию, рекомендуется назначать антипсихотик I поколения, однако консенсуса в отношении препарата выбора нет. Наиболее хорошо изученными типичными антипсихотиками являются галоперидол, тиоридазин, флуфеназин, перфеназин, хлорпромазин и трифлуоперазин [16, 21]. Несмотря на определенную противоречивость результатов различных исследований, в целом применение этих препаратов во время беременности представляется достаточно безопасным [17, 22, 29, 47].

Авторы систематического обзора в качестве препарата первого выбора рекомендуют применять хлорпромазин [21]. Их аргументами в пользу хлорпромазина являются его лучшая изученность по сравнению с другими препаратами этого класса и отсутствие доказанного тератогенного действия. Однако при назначении антипсихотиков беременным наряду с безопасностью следует учитывать их эффективность. Низкопотентные производные фенотиазина во многих случаях могут не обеспечивать адекватный контроль психотической симптоматики. Некоторые авторы рекомендуют избегать применения низкопотентных антипсихотиков типа хлорпромазина в связи с их более выраженными побочными эффектами у матери, включая ортостатическую гипотензию [58]. В одном из мета-анализов показано, что низкопотентные антипсихотики, включая хлорпромазин, обладают более высоким потенциалом тератогенности, чем препараты с мощным антипсихотическим действием [2–4].

В связи с более выраженным антипсихотическим действием среди фенотиазинов на практике предпочтение обычно отдают трифлуоперазину или перфеназину [55]. С этой точки зрения в качестве препарата первого выбора у женщин, ранее не получавших фармакотерапию, может также рассматриваться галоперидол [55].

При назначении ЛС женщине, ранее не получавшей лечения, следует учитывать безопасность их применения не только во время беременности, но и в период лактации, даже в случае, если женщина не планирует кормить ребенка грудью [8]. Это обусловлено тем, что планы на грудное вскармливание могут измениться, а переключение на другой препа-

рат женщины, находящейся в стабильном состоянии, в наиболее опасный с точки зрения развития рецидива послеродовой период не рекомендуется.

Во всех случаях предпочтение следует отдавать монотерапии, так как применение высоких доз одного ЛС более безопасно, чем применение комбинации двух ЛС в низких дозах [8, 16]. Особо следует избегать комбинаций с препаратами, имеющими высокий тератогенный потенциал, например, вальпроевой кислотой и карбамазепином, а также с препаратами, оказывающими антихолинергическое действие, включая трициклические антидепрессанты и противопаркинсонические средства, так как есть данные о развитии тератогенных эффектов при их сочетании с антипсихотиками [61]. Совместное применение антихолинергических средств с галоперидолом может привести к снижению уровня галоперидола в крови, ухудшению симптомов шизофрении и развитию поздней дискинезии, с фенотиазинами – к снижению терапевтического эффекта антипсихотиков и повышению частоты антихолинергических побочных эффектов [10]. Антихолинергические препараты в период беременности могут вводиться только кратковременно в острых ситуациях, поэтому женщинам, нуждающимся в их применении, для коррекции экстрапирамидных расстройств следует рассмотреть вопрос о смене антипсихотика.

Препаратом выбора для лечения экстрапирамидных симптомов у матери является дифенгидрамин (димедрол), зарекомендовавший себя достаточно безопасным для плода [2–4]. Напротив, применение тригексифенидила и амантадина ассоциировалось с повышенным риском развития мальформаций [5].

За 3 месяца до предполагаемого зачатия женщинам, особенно с ожирением и дефицитом фолатов в рационе, рекомендуется начать принимать фолиевую кислоту в высокой дозе (5 мг/сут) и продолжать ее прием в первые 3 месяца беременности [8]. Целевой уровень фолатов в эритроцитах к началу беременности – 906 нм [7].

Период беременности

Возможные подходы к ведению больной шизофренией во время беременности включают:

- отказ от применения лекарств или снижение их дозы;
- продолжение применения препарата, который получала женщина, в период зачатия, беременности и родов;
- переключение на другой препарат [62].

Несмотря на то что применение психотропных препаратов во время беременности сопряжено с повышенным риском неблагоприятных исходов, у большинства женщин с шизофренией польза от фармакотерапии значительно превышает риск, связанный с обострением заболевания в период гестации. Вопрос об отмене ЛС хотя бы на первые 6–10 недель можно рассматривать у женщин с легким течением заболевания [14]. Отмену препарата, в том числе при наступлении незапланированной беременности, нельзя проводить резко [8]. Постепенная отмена ЛС позволяет значительно снизить риск развития обострения [61].

Женщинам с умеренными и тяжелыми симптомами рекомендуется продолжать фармакотерапию на

протяжении всей беременности, включая I триместр [7, 16]. У беременных с тяжелой формой шизофрении в случае отмены ЛС может развиваться психомоторное возбуждение, для купирования которого необходимы инъекционные антипсихотики и/или комбинации психотропных препаратов, включая бензодиазепины. Риски, связанные с возбуждением и эмоциональным стрессом, а также с фармакологическими вмешательствами, применяемыми для их купирования, значительно превышают риски, обусловленные адекватной поддерживающей фармакотерапией.

Отмена лекарственных препаратов также очень опасна для пациенток, у которых, несмотря на прием лекарств, не формируется полная ремиссия и часть симптомов заболевания сохраняется в межприступный период. При отмене фармакотерапии у них быстро наступает декомпенсация. Кроме того, поддерживающая фармакотерапия способствует повышению приверженности женщин выполнению других рекомендаций врача и в целом считается наиболее безопасной стратегией ведения беременных с шизофренией [2–4].

Антипсихотик следует применять в минимальной эффективной дозе. Суточную дозу антипсихотика необходимо делить на несколько приемов. Фармакокинетика ЛС по мере прогрессирования беременности может подвергаться существенным изменениям, что может потребовать коррекции их доз. Так, активность в печени CYP 1A2 цитохрома P450, который является основным изоферментом, принимающим участие в метаболизме оланзапина и клозапина, снижается, поэтому концентрации этих препаратов в крови к середине беременности повышаются, в связи с чем может возникнуть необходимость в снижении их дозы [32]. Напротив, активность других изоферментов цитохрома P450 может повышаться, вследствие чего может возникнуть потребность в повышении доз антипсихотиков, метаболизирующихся с их участием [50]. Проблема коррекции доз на протяжении беременности осложняется существенными индивидуальными различиями в метаболизме (быстрые и медленные инактиваторы), особенно в отношении препаратов, подвергающихся биотрансформации преимущественно с участием CYP 2D6 [50]. Индивидуальные особенности метаболизма и другие факторы, влияющие на эффективность и переносимость терапии, не позволяют разработать четких рекомендаций по изменению дозы конкретного антипсихотика на разных сроках беременности [50]. Дозы препаратов должны корректироваться индивидуально на основании результатов мониторинга и в течение всей беременности оставаться «минимальными эффективными».

У новорожденных, матери которых получали антипсихотики в III триместре, возможно развитие синдрома отмены и экстрапиримидных расстройств, для коррекции которых может потребоваться специфическая и поддерживающая терапия [6]. Эти осложнения возникают относительно редко и, как правило, не ассоциируются с отдаленными последствиями. Для снижения риска их развития можно начать постепенное снижение дозы антипсихотика (вплоть до полной отмены) за 2 недели до предполагаемого срока родов. Однако пользу такого подхода для ребенка необходимо взвешивать с риском развития рецидива у матери в послеродовом периоде и с неблагоприятными

последствиями обострения, включая нарушение взаимосвязи между матерью и ребенком и способности женщины выполнять родительские обязанности. Многие эксперты считают тактику отмены препарата перед родами неоправданной.

На протяжении всего периода беременности необходим тщательный мониторинг эффективности и переносимости антипсихотиков, состояния матери и плода. Женщинам, получающим во время гестации клозапин или оланзапин, необходимо соблюдать низкоуглеводную диету и проводить скрининг сахарного диабета [8]. В случае повышения в плазме крови уровня глюкозы или гликированного гемоглобина на 24–28-й неделе беременности рекомендуется провести пробу на толерантность к глюкозе. Необходимость рутинного ультразвукового мониторинга размеров плода на поздних сроках беременности у женщин, получающих клозапин или оланзапин и/или имеющих чрезмерную прибавку массы тела, остается неясной [8]. Женщинам, получающим антипсихотики, следует осуществлять мониторинг ортостатической гипотензии, приводящей к нарушению кровоснабжения плаценты [52].

Роды и послеродовой период

Начало родов у больных шизофренией может проходить незамеченным, эти пациентки часто рожают за пределами медицинского учреждения или обращаются к врачу на поздней стадии с жалобами на боль в животе, газы или запоры [41]. Для определения предполагаемого срока родов больным шизофренией, особенно с острым психозом, рекомендуется проводить ультразвуковое исследование (УЗИ). Если женщина оказывается без должного наблюдения со стороны родственников или других людей, способных адекватно интерпретировать признаки родов, ее следует госпитализировать в акушерскую клинику за одну неделю до предполагаемого срока. В период родов женщина должна находиться под постоянным наблюдением, ей нужно оказывать психологическую поддержку, а в случае необходимости – и медикаментозную. На ранней стадии родов возбужденным женщинам можно ввести внутримышечно 50 мг хлорпромазина. На поздней стадии родов для купирования ажитации лучше применять анальгетики. Антипсихотические препараты в данном случае используют только для контроля психотических симптомов. У женщин, получивших внутримышечную инъекцию антипсихотика, повышен риск развития гипотензии во время эпидуральной анестезии, поэтому следует рассмотреть вопрос о применении у них общей анестезии [6].

Послеродовой период особенно опасен с точки зрения развития рецидива, который в течение года наблюдается у 24–75 % женщин с шизофренией [33, 40, 53]. Наиболее часто рецидив развивается в первые три месяца после родов, что может быть обусловлено снижением в этот период уровня эстрогенов. Риск развития послеродового психоза у больных шизофренией, согласно результатам мета-анализа 63 исследований, повышается в 7,86 раз [38], а его рецидив наблюдается у 15–25 % пациенток [31]. Симптомы послеродового психоза обычно возникают в первые 4 недели после родоразрешения и быстро нарастают. Наряду с гормональными изме-

нениями факторами риска развития послеродового психоза являются акушерские осложнения, депривация сна, дегидратация, разногласия в семье и повышенный психосоциальный стресс [52].

Женщины с психозом в послеродовом периоде подлежат обязательной госпитализации [54]. Наряду с психозом быстрое падение уровня эстрогенов ассоциируется с развитием послеродовой депрессии, которая у больных шизофренией встречается чаще, чем у психически здоровых женщин [54].

Ухудшение психического статуса матери в послеродовом периоде сопряжено с ухудшением выполнения ею родительских обязанностей и нарушением взаимодействия между матерью и ребенком, что может оказать длительное негативное влияние на когнитивное и поведенческое развитие последнего [32, 52]. В этот период возможны суицид, причинение матери вреда здоровью ребенку и неонатацид.

В послеродовом периоде женщина нуждается в тщательном мониторинге. Состояние больной шизофренией и ее ребенка должно регулярно оцениваться психиатром, акушером и педиатром, которым необходимо координировать тактику своих действий.

В случае если дозу ЛС снижали перед родами, в постнатальном периоде прием эффективной дозы необходимо восстановить как можно быстрее. В связи с быстрым снижением уровня эстрогенов после родов в это время может понадобиться применение более высоких доз антипсихотика, чем во время беременности. В послеродовом периоде, как правило, возникает потребность в повышении дозы антипсихотика и тем женщинам, которым не проводили отмену препарата перед родами [22].

Эффективной мерой профилактики рецидива в послеродовом периоде является социальная помощь больной шизофренией. Поскольку развитие рецидива может спровоцировать недостаток сна, ночное кормление сцеженным молоком или молочными смесями следует, по возможности, поручить другому человеку [41].

В случае если мать принимала типичные антипсихотики в конце беременности, необходимо мониторировать наличие экстрапирамидных симптомов у новорожденного в течение нескольких дней [47].

При выявлении этих симптомов ребенку следует провести симптоматическую терапию. У новорожденных, матери которых принимали во время беременности клозапин, с целью выявления агранулоцитоза рекомендуется еженедельно в течение первых шести месяцев после родов определять уровень лейкоцитов в крови [29]. Случаи агранулоцитоза у плода не описаны, однако агранулоцитоз может развиваться у детей в первые шесть месяцев жизни, приводя к летальным исходам у 1/3 из них [57]. При этом факторы риска развития агранулоцитоза в перинатальном периоде неизвестны.

Большинство антипсихотиков выделяются с молоком, однако их уровень в молоке не превышает 10 % дозы матери, что сопряжено с низким риском развития нежелательных эффектов у ребенка, поэтому польза грудного вскармливания в большинстве случаев превышает риск, связанный с применением ЛС [6, 19]. Исключение составляет клозапин. Его применение в период кормления грудью в связи с кумуляцией в молоке при длительном использовании и риском серьезных побочных эффектов у новорожденных, включая судороги и агранулоцитоз, абсолютно противопоказано [14, 22, 23, 62]. Грудное вскармливание также нежелательно для детей с потенциальными нарушениями метаболизма ЛС, обусловленными выраженной незрелостью ферментативных систем (недоношенные дети) или заболеваниями новорожденного [24]. Женщины должны быть проинформированы о потенциальном риске и пользе приема ЛС в период кормления грудью, а также обучены распознаванию ранних признаков токсического воздействия фармакотерапии на детей [11, 51]. С целью снижения концентраций психотропных средств в молоке и риска развития нежелательных эффектов у ребенка их рекомендуется принимать сразу же после кормления грудью [24].

Таким образом, женщины с шизофренией требуют тщательного наблюдения в предгравидарный период, в течение всей беременности, во время родов и послеродовый период. Адекватный контроль заболевания у матери позволяет значительно улучшить исходы беременности и уменьшить риск осложнений у новорожденных.

Список литературы

1. Петрюк П.Т. Шизофрения и беременность: состояние вопроса и пути решения // Психиче. здоров'є. – 2009. – № 2. – С. 108–118.
2. Период беременности и лактации: учеб. пособие. – 2013 – М.: ИНФРА-М, 284 с.
3. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А. Лечение психических заболеваний в период беременности // Фарматека. – 2013. – №10. – С. 76–85.
4. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А., Шифман Е.М., Мосолов С.Н. Фармакотерапия психических расстройств при беременности // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под. ред. С.Н. Мосолова – М., 2012. – С. 913–983.
5. Altshuler L., Cohen L., Martin S. et al. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines // Am J Psychiatr. – 1996. – Vol. 153. – P. 592–596.
6. American Pregnancy Association. <http://www.americanpregnancy.org/firstyearof-life/breastfeedingandbottle.html>
7. Antenatal and Postnatal Mental Health: The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance // National Collaborating Centre for Mental Health (UK). – Leicester (UK): British Psychological Society, 2007.
8. Barnes T.R. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // J Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 25, No 5. – P. 567–620.
9. Bennedsen B.E., Mortensen P.B., Olesen A.V. et al. Obstetric complications in women with schizophrenia // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 47. – Suppl. 2–3. – P. 167–175.
10. Borison R.L. Pharmacology of antipsychotic drugs // J Clin Psychiatr. – 1985. – Vol. 46. – Suppl. 4, Pt. 2. – P. 25–28.
11. Brockington I., Chandra P., Dubowitz H. et al. WPA guidance on the protection and promotion of mental health in children of persons with severe mental disorders // World Psychiatry. – 2011. – Vol. 10. – P. 93–102.
12. Buist A. Women's mental health: a life-cycle approach. – Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 269–282.
13. Bundy H., Stahl D., MacCabe J.H. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives // Acta Psychiatr Scand. – 2011. – Vol. 123. – Suppl. 2. – P. 98–106.
14. Burt V.K., Hendrick V.C. Clinical manual of women's mental health: Manual of psychiatric care for the medically ill. – Arlington, VA, 2004.
15. Casiano M.E., Hawkins D.R. Major mental illness and childbearing. A role for the consultation-liaison psychiatrist in obstetrics // Psychiatr Clin North Am. – 1987. – Vol. 1. – P. 35–51.
16. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Use of Psychiatric Medications during Pregnancy and Lactation // ACOG Practice Bulletin. – 2009. – Vol. 7. – P. 385–400.

17. Einarson A. Antipsychotic medication (safety/risk) during pregnancy and breastfeeding // *Curr Women's Health Rev.* – 2010. – Vol. 6. – P. 34–38.
18. Elman L.M., Huttunen M., Lönnqvist J. et al. The effects of genetic liability for schizophrenia and maternal smoking during pregnancy on obstetric complications // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 93. – Suppl. 1–3. – P. 229–236.
19. Fortinguerra F., Clavenna A., Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, No 4. – P. 547–556.
20. Gabbay V., O'dowd M.A., Mamantavishvili M. et al. Clozapine and oral contraceptives: a possible drug interaction // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 621–622.
21. Gentile S., deTirreni C. Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy // *A Systematic Review Schizophr Bull.* – 2010. – Vol. 36, No 3. – P. 518–544.
22. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation // *Ann Pharmacother.* – 2004. – Vol. 38. – Suppl. 7–8. – P. 1265–1271.
23. Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review // *Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Suppl. 4. – P. 666–673.
24. Hale T.W. *Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology*. 12th ed. – Amarillo, TX: Hale Publishing, 2006.
25. Hauck Y., Rock D., Jackiewicz T. et al. Healthy babies for mothers with serious mental illness: A case management framework for mental health clinicians // *Int J of Mental Health Nursing.* – 2008. – Vol. 17. – P. 383–391.
26. Henderson D.C., Borba C.P., Daley T.B. et al. Dietary intake profile of patients with schizophrenia // *Ann Clin Psychiatry.* – 2006. – Vol. 18. – Suppl. 2. – P. 99–105.
27. Hironaka M., Kotani T., Sumigama S. et al. Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: A clinical study in a Japanese population // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2011. – Vol. 37. – Suppl. 10. – P. 1283–1289.
28. Hizkiyahu R., Levy A., Sheiner E. Pregnancy outcome of patients with schizophrenia // *Am J Perinatol.* – 2010. – Vol. 27 (1). – P. 19–23.
29. Iqbal M.M., Aneja A., Rahman A. et al. Evidence-based pharmacology: the potential risks of commonly prescribed antipsychotics during pregnancy and lactation // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 2. – P. 36–44.
30. Jablensky A.V., Morgan V., Zubrick S.R. et al. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Suppl. 1. – P. 79–91.
31. Jacobi T. A new mother who has anxiety and depression // *General Practitioner.* – 2007. – Vol. 4. – Suppl. 6. – P. 46–47.
32. Jacobsen T., Miller L.J., Kirkwood K.P. Assessing parenting competency in individuals with severe mental illness: a comprehensive service // *J Ment Health Admin.* – 1997. – Vol. 24. – P. 189–199.
33. Kelly R., Zatzick D., Anders T. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 213.
34. King-Hele S.A., Abel K.M., Webb R.T. et al. Risk of sudden infant death syndrome with parental mental illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64. – P. 1323–1330.
35. Klier C.M., Mossaheb N., Saria A. et al. Pharmacokinetics and elimination of quetiapine, venlafaxine, and trazodone during pregnancy and postpartum (letter) // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 720–721.
36. Lin H.C., Chen Y.H., Lee H.C. Prenatal care and adverse pregnancy outcomes among women with schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Suppl. 9. – P. 1297–1303.
37. Mastroiacovo P., Leoncini E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how // *BioFactors.* – 2011. – Vol. 37. – P. 272–279.
38. Matevosyan N.R. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study // *Arch Gynecol Obstet.* – 2011. – Vol. 283. – Suppl. 2. – P. 141–147.
39. McGrath J., Saha S., Welham J. et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology // *BMC Med.* – 2004. – Vol. 2. – P. 13.
40. McNeil T.F., Kaij L. Malmquist-Larsson A. Pregnant women with nonorganic psychosis: life situation and experience of pregnancy // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 68. – P. 445–457.
41. Miller L.J. Sexuality, Reproduction, and Family Planning in Women With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* – 1997. – Vol. 23. – Suppl. 4. – P. 623–635.
42. Newport J., Calamaras M.R., DeVane C.L. et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcome. *Am J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – P. 1214–1220.
43. Nilsson E., Lichtenstein P., Cnattingius S. et al. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring // *Schizophr Res.* – 2002. – Vol. 58. – P. 221–229.
44. Patton S.W., Misri S., Corral M.R. et al. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk // *Can J Psychiatry.* – 2002. – Vol. 47. – P. 959–965.
45. Peitl M.V., Petric D., Peitl V. Ziprasidone as a possible cause of cleft palate in a newborn // *Psychiatr Danub.* – 2010. – Vol. 22. – Suppl. 1. – P. 117–119.
46. Pereira P.K., Lima L.A., Magnanini M.M. et al. Severe mental illness in mothers and congenital malformations in newborns: a meta-analysis // *Cad Saude Publica.* – 2011. – Vol. 27. – Suppl. 12. – P. 2287–2298.
47. Robinson G.E. Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum // *J Popul Ther Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 19. – Suppl. 3. – P. 380–386.
48. Saravane D., Feve B., Frances Y. et al. Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness // *Encephale.* – 2009. – Vol. 35. – Suppl. 4. – P. 330–339.
49. Schneid-Kofman N., Sheiner E., Levy A. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2008. – Vol. 101. – Suppl. 1. – P. 53–56.
50. Seeman M.V., Ross R. Prescribing contraceptives for women with schizophrenia // *J Psychiatr Pract.* – 2011. – Vol. 17. – Suppl. 4. – P. 258–269.
51. Seeman M.V. Clinical interventions for women with schizophrenia: pregnancy // *Acta Psychiatr Scand.* – 2013. – Vol. 127. – P. 12–22.
52. Seeman M.V. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs // *Am J Psychiatry.* – Vol. 2004. – Vol. 161. – P. 1324–1333.
53. Stewart D. Pregnancy and Schizophrenia // *Can Fam Physician.* – 1984. – Vol. 30. – P. 1537–1542.
54. Tormoehlen K., Lessick M. Schizophrenia in women: implications for pregnancy and postpartum // *Nurs Womens Health.* – 2011. – Vol. 14. – Suppl. 6. – P. 482–494.
55. Trixler M., Gáti A., Fekete S. et al. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy // *Drugs.* – 2005. – Vol. 65. – P. 1193–1206.
56. Vigod S., Kurdyak P., Dennis C. et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121. – Suppl. 5. – P. 566–574.
57. Waldman M.D., Safferman A. Pregnancy and clozapine (letter) // *Am J Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150. – P. 168–169.
58. Ward S., Wisner L. Collaborative Management of Women with Bipolar Disorder During Pregnancy and Postpartum: Pharmacologic Considerations // *J Midwifery Women's Health.* – 2007. – Vol. 52. – Suppl. 1. – P. 3–13.
59. Webb R., Abel K., Pickles A. et al. Mortality in offspring of parents with psychotic disorders: a critical review and meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 1045–1056.
60. Wisner K.L., Perel J.M. Psychopharmacological agents and electroconvulsive therapy during pregnancy and the puerperium / Cohen P.L. ed. – New York, Plenum, 1988. – P. 165–206.
61. Xiang Y.T., Wang C.Y., Si T.M. et al. Sex differences in use of psychotropic drugs and drug-induced side effects in schizophrenia patients: findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 45. – Suppl. 3. – P. 193–198.
62. Yeager D., Smith H.G., Altshuler L.L. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – Suppl. 12. – P. 2064–2070.
63. Yatham L.N., Kennedy S.H., Schaffer A. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 // *Bipolar Disord.* – 2009. – Vol. 11. – Suppl. 3. – P. 225–255.

PHARMACOTHERAPY OF SCHIZOPHRENIA during pregnancy and postpartum period

Ushkalova A.V.¹, Ushkalova E.A.²

¹ Moscow research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossii

² Peoples Friendship University of Russia, Department of General and Clinical Pharmacology

SUMMARY. The article summarizes the current data on the epidemiology of schizophrenia during gestation and the postpartum period, the impact of the disease on the course and outcome of pregnancy, and the impact of pregnancy on the course of diseases. Provides guidelines for planning and management of pregnancy in women with schizophrenia, discusses the benefits and risks of pharmacotherapy in pregnant and breastfeeding.

KEY WORDS: schizophrenia, pregnancy, pharmacotherapy, postpartum period.

CONTACTS: annaushk@yandex.ru