

Сравнительный анализ применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина во время беременности и в послеродовом периоде. Безопасность сертралина



Ушкалова Е.А.¹, Ушкалова А.В.²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; ²Клиника психиатрии и психотерапии Mindset, Москва
¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 129090, Москва, 2-й Троицкий пер., 5

Депрессивные и тревожные расстройства являются наиболее распространенными в перинатальном периоде психическими заболеваниями, они встречаются у 14–23% женщин. Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) рассматриваются как препараты выбора для лечения этих расстройств. Несмотря на то что СИОЗС являются наиболее изученными антидепрессантами, применяемыми у беременных, до сих пор существуют противоречивые мнения об их влиянии на течение и исходы гестации. При этом риски, связанные с их применением у беременных, зачастую преувеличены, а риски нелеченых психических расстройств, наоборот, недооценены.

Применение СИОЗС во время беременности ассоциировалось с небольшим повышением риска неблагоприятных исходов, включая послеродовые кровотечения, выкидыши, преждевременные роды, кесарево сечение, малый для гестационного возраста размер плода и низкую массу тела при рождении, низкую оценку по шкале Апгар, а также повышение частоты госпитализации новорожденных в отделения интенсивной терапии. Однако, поскольку сами депрессивные и тревожные расстройства у матери также способствуют аналогичным исходам, дифференцировать вклад препарата и заболевания не всегда представляется возможным. Сравнительные данные о влиянии разных препаратов СИОЗС на исходы беременности для матери и ребенка ограничены, однако, по имеющимся данным, наиболее высокая опасность для плода/новорожденного связана с применением пароксетина и флуоксетина. Сведения о безопасности циталопрама и эсциталопрама в период беременности и лактации ограничены. Для циталопрама характерны самые высокие среди всех СИОЗС концентрации в амниотической жидкости.

Согласно современным данным, наиболее благоприятным профилем безопасности во время беременности и лактации обладает сертралин, что объясняют низким уровнем его проникновения через плаценту. Концентрации сертралина у плода составляют около 1/3 таковых в плазме крови матери. Сертралин создает самые низкие среди всех СИОЗС концентрации в молоке, и его применение сопряжено с низким риском развития неблагоприятных эффектов у ребенка, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для кормящих матерей. Таким образом, сертралин является одним из наиболее изученных СИОЗС, который обладает благоприятным профилем безопасности как для матери, так и для плода/новорожденного.

Ключевые слова: депрессивные и тревожные расстройства; беременность; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; сертралин.

Контакты: Анна Владимировна Ушкалова; annaushk@yandex.ru

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Ушкалова АВ. Сравнительный анализ применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина во время беременности и в послеродовом периоде. Безопасность сертралина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-1-94-101

Comparative analysis of the use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and the postpartum period. Safety of sertraline

Ushkalova E.A.¹, Ushkalova A.V.²

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

²Mindset Clinic of Psychiatry and Psychotherapy, Moscow

¹6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ²5, 2nd Troitzkiy Lane, Moscow 129090, Russia

Depressive disorders and anxiety are the most common mental disorders in the perinatal period, occurring in 14–23% of women. Antidepressants from the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) group are considered the drugs of choice for the treatment of these disorders. Although SSRIs are the best-studied antidepressants used in pregnant women, there are still conflicting opinions about their effect on pregnancy course and outcomes of pregnancy. At the same time, the risks associated with their use in pregnant women are often exaggerated, while the risks of untreated mental disorders are underestimated.

SSRI use during pregnancy has been associated with a modestly increased risk of adverse events, including postpartum haemorrhage, miscarriage, preterm birth, cesarean delivery, fetuses small for their gestational age and low birth weight, low Apgar scores, and increased rates of

neonatal hospitalization to intensive care units. However, depressive and anxiety disorders in the mothers themselves also contribute to similar outcomes, so it is not always possible to distinguish the contribution of medication and illness.

Comparative data on the effects of different SSRI medications on outcome for the mother and fetus during pregnancy are limited, but paroxetine and fluoxetine are reported to pose the greatest risk to the fetus/neonate. Information on the safety of citalopram and escitalopram during pregnancy and lactation is limited. Citalopram has the highest concentrations in amniotic fluid of all SSRIs.

According to current data, sertraline has the most favourable safety profile during pregnancy and lactation, which is explained by its low penetration through the placenta. Sertraline concentrations in the fetus are approximately $\frac{1}{3}$ of those in maternal plasma. Sertraline has the lowest concentrations in breast milk of all SSRIs and is associated with a low risk of adverse effects in a baby, making it the drug of choice for nursing mothers. In conclusion, sertraline is one of the best studied SSRIs and has a favourable safety profile for both the mother and the fetus/neonate.

Keywords: depressive and anxiety disorders; pregnancy; antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; sertraline.

Contact: Anna Vladimirovna Ushkalova; annaushk@yandex.ru

For reference: Ushkalova EA, Ushkalova AV. Comparative analysis of the use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and the postpartum period. Safety of sertraline. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-94-101

Депрессивные и тревожные расстройства являются самыми распространенными в перинатальном периоде психическими заболеваниями, которые встречаются у 14–23% женщин [1]. У 33% из них первый эпизод депрессии возникает именно во время беременности, преимущественно в I или II триместре, у 40% – в послеродовом периоде [2]. Паническое и обсессивно-компульсивное расстройства во время гестации встречаются чаще, чем в любой другой период жизни женщины [3]. У 13–39% женщин обсессивно-компульсивное расстройство впервые возникает в период гестации, преимущественно во II триместре. Дебют панического расстройства обычно наблюдается в I–II триместре [3].

При отсутствии лечения частота рецидивов депрессивных и тревожных расстройств у женщин, страдавших этими заболеваниями в антенатальном периоде, достигает 70% [4, 5]. Кроме того, у 10–26,5% женщин наблюдается тревога, связанная с беременностью (pregnancy-related anxiety), проявляющаяся нервозностью и страхами, связанными с гестацией, такими как страх за собственное здоровье и внешний вид, страх за здоровье ребенка, страх перед родами и воспитанием детей и беспокойство о социальных и финансовых проблемах в контексте гестации [6, 7].

При отсутствии адекватного лечения депрессивные и тревожные расстройства ассоциируются с повышенным риском спонтанных аборт и преждевременных родов, оказывают негативное влияние на поведение матери (курение, недоедание, употребление алкоголя и других психоактивных веществ) и развитие плода и ребенка, являются основной причиной развития послеродовых психических расстройств, а в экономически развитых странах – и одной из главных причин материнской смертности [1, 4]. Кроме того, депрессия в период беременности ассоциируется с повышенным риском гипертензии, преэклампсии, гестационного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у матери, в том числе в последующей жизни [8]. В свою очередь, преэклампсия относится к факторам риска развития самой тяжелой формы перинатальных психических нарушений – послеродового психоза [9]. Примерно у половины женщин с послеродовым психозом он выступает первым проявлением психического заболевания [10].

Послеродовой психоз и тяжелая послеродовая депрессия ассоциируются с высоким риском осложнений, включая суицид, инфантицид и отказ от грудного вскармливания, полезного для здоровья матери и ребенка и способствующего

установлению тесного контакта между ними на всю последующую жизнь [10, 11]. Послеродовую депрессию переносят до 14% женщин, частота послеродовых психозов составляет один-два случая на 1000 родов [10]. При последующих беременностях повторные эпизоды развиваются у 20–50% женщин [10, 12]. Суицид в перинатальном периоде совершает каждая 25-я женщина в возрасте 20–35 лет, он является причиной 20% материнских смертей в первый год после родов [12].

Частота инфантицида в послеродовом психозе достигает 4,5% [13], мысли причинить вред ребенку возникают у 41% женщин с депрессией [14, 15].

Дети матерей с не леченными во время беременности психическими расстройствами чаще своих сверстников сталкиваются с когнитивными и поведенческими проблемами и подвержены более высокому риску развития психических расстройств в последующей жизни [16–18].

Таким образом, депрессивные и тревожные расстройства в перинатальном периоде негативно влияют не только на мать, но и на развитие плода и новорожденного. Тем не менее к назначению психофармакотерапии нужно подходить крайне осторожно, учитывая потенциальные риски для плода при использовании антидепрессантов во время беременности, которые включают недоразвитие органов (тератогенность), неонатальную токсичность (перинатальные синдромы) и постнатальные поведенческие нарушения (поведенческая тератогенность). В ряде случаев потенциальная польза от их применения может превышать потенциальный риск [19]. В первую очередь это касается тяжелых эндогенных депрессий с суицидальными мыслями, бредовыми идеями, агрессивными действиями по отношению к ребенку. При легких депрессивных и тревожных нарушениях, особенно обусловленных воздействием психосоциальных факторов, обычно ограничиваются применением психотерапии (преимущественно – когнитивно-поведенческой терапии) [20].

В качестве препаратов выбора для лечения депрессивных и тревожных расстройств рассматривают антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [8], которые во время беременности получают 2–6% беременных женщин [21]. Несмотря на то что СИОЗС – антидепрессанты, наиболее хорошо изученные у беременных, до сих пор существуют противоречивые мнения о влиянии этих препаратов на течение и исходы гестации [21], при этом риски, связанные с их

применением у беременных, часто преувеличивают, в то время как риски нелеченых психических расстройств, напротив, недооценивают [22].

Безопасность СИОЗС во время беременности

Применение СИОЗС во время беременности ассоциировалось с небольшим повышением риска неблагоприятных исходов, включая послеродовые кровотечения, выкидыши, преждевременные роды, кесарево сечение, малый для гестационного возраста размер плода и низкую массу тела при рождении, низкую оценку по шкале Апгар, а также повышение частоты госпитализации новорожденных в отделения интенсивной терапии [5, 23–26]. Однако результаты исследований, в которых оценивались эти исходы, противоречивы. Например, в большом исследовании, основанном на анализе данных Финского национального регистра, применение СИОЗС, напротив, ассоциировалось со снижением риска поздних преждевременных родов и очень ранних преждевременных родов, а также кесарева сечения [27].

В метаанализе Л.Е. Ross и соавт. [23] были показаны статистически значимые изменения исходов беременности под влиянием антидепрессантов, которые, однако, были лишены клинической значимости. Дети, подвергшиеся воздействию антидепрессантов, рождались в среднем на 3 дня раньше, весили на 75 г меньше и имели оценку по шкале Апгар на 0,5 балла ниже, чем дети, не подвергавшиеся действию этих препаратов. Поскольку сами депрессивные и тревожные расстройства у матери также способствуют аналогичным исходам, дифференцировать вклад препарата и заболевания не всегда представляется возможным [28–30].

Противоречивость наблюдается и в результатах исследований, оценивавших тератогенный потенциал СИОЗС. В ряде исследований применение препаратов этой группы в I триместре ассоциировалось с небольшим, но статистически значимым повышением риска возникновения пороков развития, которые включают гастрошизис, атрезию или стеноз заднего прохода, дисплазию почки и косолапость, но наиболее часто – врожденные пороки сердца (преимущественно дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок) [19, 31–33]. В то же время в ряде исследований повышенного риска тератогенности не выявлено. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, хотя ясно, что абсолютный риск пороков развития при применении СИОЗС низкий, а число пациентов, которых необходимо пролечить для причинения вреда (Number Needed to Harm, NNH), высокое [34]. Есть данные, что риск развития пороков сердца при приеме антидепрессантов зависит от заболевания матери [34].

Более определенной представляется связь между применением СИОЗС на поздних сроках беременности и нарушением постнатальной адаптации новорожденных, которая наблюдается примерно у 30% детей и рассматривается как синдром отмены антидепрессантов или проявление серотониновой токсичности [35]. Клинически нарушение постнатальной адаптации манифестирует снижением мышечного тонуса, тремором, нервозностью, раздражительностью, судорогами, трудностями с кормлением, нарушениями сна, гипогликемией и угнетением дыхания, в том числе тяжелым и требующим в 3% случаев искусственной вентиляции легких [31, 33, 35]. Есть данные, что нарушение адаптации чаще наблюдается у новорожденных с высокими концентрациями СИОЗС в крови и высокой серотонинергической активно-

стью, возможно, вследствие генетического полиморфизма изоферментов CYP450 или ферментов, принимающих участие в метаболизме катехоламинов, а также активности транспортеров серотонина [36]. Тем не менее связь нарушений адаптации с применением СИОЗС также остается не до конца доказанной [37]. В частности, результаты объединенного анализа двух обсервационных исследований позволяют предположить, что симптомы нарушенной постнатальной адаптации в большей степени коррелируют с недоношенностью, чем с внутриутробным воздействием СИОЗС [38].

В ряде исследований показана связь между внутриутробным воздействием СИОЗС на поздних сроках беременности и развитием у новорожденного легочной гипертензии [21]. Абсолютный риск ее развития составляет менее 1%, а клиническое течение отличается от аналогичного состояния, вызванного другими причинами (например, грыжей диафрагмы или аспирацией), меньшей тяжестью [21]. В большинстве случаев симптомы носят легкий характер и саморазрешаются в течение 2 нед. К.Ф. Нуубреchts и соавт. [39] обнаружили, что частота легочной гипертензии также повышена у детей женщин с депрессией, не применявших СИОЗС, а дополнительный риск, связанный с использованием СИОЗС, невелик.

В исследованиях, в которых изучалась связь между внутриутробным воздействием СИОЗС и расстройствами аутистического спектра у детей, также получены противоречивые результаты – от значительного увеличения риска до полного его отсутствия [21, 40–42]. Согласно результатам метаанализов, эти противоречия могут объясняться отсутствием хорошо контролируемых исследований в данной области, а возможное повышение риска, по-видимому, преимущественно связано с психическим заболеванием матери, а не с применением СИОЗС [40–42].

Аналогичная противоречивость наблюдалась и в исследованиях, посвященных оценке риска развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию СИОЗС, что также может объясняться заболеванием матери и другими мешающими факторами [21, 40, 41, 43].

В большом когортном исследовании, основанном на анализе данных Финского национального регистра, пренатальное воздействие СИОЗС ассоциировалось с увеличением частоты депрессии в раннем подростковом возрасте, но не расстройств аутистического спектра или синдрома дефицита внимания и гиперактивности, однако авторы отмечают, что полученные результаты нуждаются в подтверждении в дальнейших исследованиях и должны сопоставляться с существенными неблагоприятными последствиями нелеченой депрессии у матери [44]. У детей, подвергшихся во время беременности воздействию СИОЗС, также отмечены повышение риска речевых нарушений [45] и небольшое, по-видимому, не имеющее клинического значения отставание в моторном развитии в 3-летнем возрасте [46].

Связи между антенатальным приемом СИОЗС и мертворождением или неонатальной смертностью в крупных популяционных исследованиях не выявлено [47, 48].

Таким образом, несмотря на то что применение СИОЗС в период беременности ассоциировалось со множественными нежелательными исходами, риск их развития небольшой, а клиническая значимость не подтверждена. Более того, данные исследований противоречивы, что мо-

жет быть связано с их методологическими недостатками, обусловленными обсервационным дизайном и влиянием вмешивающихся факторов (прежде всего, заболевание матери, его тяжесть, наличие коморбидности, курение, употребление психоактивных веществ и/или алкоголя и применение разных препаратов СИОЗС в разных дозах) [22]. В недавно опубликованном заявлении Канадского педиатрического общества [33], отражающем его позицию в отношении применения СИОЗС во время беременности, подчеркивается, что в целом использование СИОЗС представляется безопасным, в то время как нелеченная депрессия или тревога у беременной связаны с неблагоприятными исходами как для матери, так и для новорожденного. Снижению риска неблагоприятных исходов может способствовать рациональный выбор препарата СИОЗС.

Сравнительная характеристика препаратов СИОЗС во время беременности

Сравнительные данные о влиянии разных препаратов СИОЗС на исходы беременности для матери и ребенка ограничены, однако накопленные сведения позволяют утверждать, что наиболее высокая опасность для плода/новорожденного связана с применением пароксетина и флуоксетина, причем как на ранних, так и на поздних сроках гестации [22, 49–51]. Согласно результатам метаанализа [50], эти препараты являются единственными СИОЗС, ассоциирующимися с повышенным риском сердечно-сосудистых пороков развития. Более того, в хорошо контролируемых исследованиях пароксетин оказался единственным представителем группы СИОЗС, связанным с увеличением риска врожденных пороков сердца [отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,47] [52]. В одном исследовании была показана зависимость тератогенного эффекта пароксетина от дозы: риск мальформаций со стороны сердца повышался в случае его приема матерью в суточной дозе выше 25 мг [53]. Однако это можно объяснить и тяжестью психического заболевания матери, обуславливающей необходимость назначения более высокой дозы антидепрессанта.

Применение пароксетина в I триместре также ассоциировалось с наиболее высоким риском тератогенных эффектов со стороны других органов [33]. К специфическим порокам развития, которые связывают с этим препаратом, от-

носятся обструкция выходного отдела правого желудочка, дефекты межпредсердной перегородки, а также анэнцефалия, гастрошизис и омфалоцеле [33, 54].

Применение флуоксетина в период гестации также ассоциировалось со специфическими врожденными аномалиями [55, 56], прежде всего обструкцией выходного отдела правого желудочка и краниосиностомозом [33]. В то же время специфических аномалий при применении сертралина и циталопрама не наблюдалось [33, 53].

Более высокую токсичность пароксетина и флуоксетина для плода связывают с их более высокой способностью проникать через плацентарный барьер по сравнению с другими СИОЗС [22]. Возможно, токсичность связана и с особенностями метаболизма препаратов. Метаболизм пароксетина и флуоксетина преимущественно осуществляется с участием изофермента CYP 2D6, который в наибольшей степени подвержен генетическому полиморфизму, поэтому его концентрации у матери и плода/ребенка по-разному меняются у нормальных, ультрабыстрых, быстрых и медленных метаболизаторов [57]. Результаты фармакогенетического анализа подтверждают, что полиморфизм CYP может влиять на многие исходы беременности, включая синдром постнатальной адаптации, низкую массу тела при рождении и низкую оценку по шкале Апгар [58]. Токсичность пароксетина для плода может, по крайней мере частично, объяснить и его сильное, в отличие от сертралина и циталопрама, ингибирующее действие на транспортеры серотонина (SERT и OAT3) в плаценте и органах плода [59].

Флуоксетин создает самые высокие концентрации в молоке среди всех СИОЗС (см. таблицу), в среднем составлявшие 5–9% дозы, получаемой матерью, что ограничивает его применение для лечения послеродовой депрессии [60]. В отдельных случаях концентрации флуоксетина у детей достигали 30–80% от терапевтических концентраций у взрослых [61].

Пароксетин создает низкие концентрации в молоке и совместим с грудным вскармливанием, однако его назначение возможно преимущественно женщинам, у которых депрессия возникла в послеродовом периоде, так как переключение на более безопасный препарат с антидепрессанта, позволявшего эффективно контролировать заболевание во время беременности, не рекомендуется [62].

Сведения о безопасности циталопрама и эсциталопрама в период беременности и лактации ограничены. Циталопрам создает самые высокие концентрации среди всех СИОЗС в амниотической жидкости [63]. В большом многоцентровом популяционном исследовании случай-контроль (30 630 пациенток, получающих препарат, и 11 478 женщин контрольной группы) National Birth Defects Prevention Study его применение ассоциировалось со значительным повышением риска развития диафрагмальной грыжи (скорректированное ОШ 5,11; 95% ДИ 1,29–20,24) [34]. По частоте ассоциации со специфическими пороками развития циталопрам оказался на третьем месте после пароксе-

Экскреция СИОЗС с молоком матери и их совместимость с грудным вскармливанием [57]

Excretion of SSRIs in breast milk and their compatibility with breastfeeding [57]

Препарат	Доза, мг/сут	Число пар мать–ребенок	Молоко / плазма крови ребенка	Процент дозы	Совместимость с грудным вскармливанием
Циталопрам	18–60	35	0,9–9,4	1,0–10,9	Нет
Эсциталопрам	5–20	10	1,7–2,7	2,9–8,3	Нет
Флуоксетин	10–80	83	0,1–6,1	0,8–16,3	Нет
Флувоксамин	42–200	7	0,3–1,4	0,1–1,6	Да
Пароксетин	10–50	68	0,1–3,3	0,1–5,5	Да
Сертралин	25–200	43	0,1–5,2	<0,1–3,6	Да

тина и флуоксетина. Ассоциации эсциталопрама со специфическими мальформациями не выявлено, однако этот препарат принимали лишь по 0,3% участниц в каждой группе.

У новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию циталопрама, в послеродовом периоде может развиваться синдром отмены, несмотря на продолжающийся его прием матерью в период кормления грудью [64]. Циталопрам не следует принимать в высоких дозах, так как они создают высокие концентрации в грудном молоке и в плазме крови ребенка [65, 66]. Доза, которую получает ребенок, и уровень препарата в его сыворотке крови, вероятно, связаны со степенью зрелости ферментов печени у ребенка и генетически обусловленной метаболической активностью ферментов, принимающих участие в его биотрансформации у матери и у ребенка [61], поэтому особую осторожность необходимо соблюдать при лечении кормящей грудью женщины в случае, если ребенок родился недоношенным или с низкой массой тела [62]. Сообщалось о нескольких случаях незначительных поведенческих побочных эффектов, таких как сонливость или нервозность, но отрицательного влияния циталопрама на развитие детей первого года жизни не обнаружено [66].

Эсциталопрам в дозах до 20 мг/сут, согласно имеющейся ограниченной информации, создает низкие уровни в молоке, которые не ассоциируются с какими-либо побочными эффектами у детей, особенно в возрасте старше 2 мес [66]. В целом имеющиеся данные позволяют предположить, что применение эсциталопрама у беременных и кормящих женщин не приводит к клинически значимому повышению риска отрицательных исходов для матери и ребенка, однако, с учетом скудности опубликованной литературы и методологических недостатков исследований, сформулировать какие-либо выводы о профиле его безопасности при беременности и кормлении грудью не представляется возможным [67, 68].

Кроме того, при назначении циталопрама и эсциталопрама, особенно женщинам с коморбидностью, получающим сопутствующую терапию, следует учитывать, что эти препараты в терапевтических дозах способны удлинять интервал $Q-T$ и их применение сопряжено с риском развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» у лиц с факторами риска (например, с гипокалиемией или гипомagneмией) и на фоне лекарственных взаимодействий [69, 70]. В большом когортном исследовании применение циталопрама и эсциталопрама ассоциировалось с более высоким риском смертности по сравнению с другими СИОЗС [71].

Сертралин – препарат выбора для лечения депрессивных и тревожных расстройств в перинатальном периоде

Согласно современным данным, наиболее благоприятным профилем безопасности во время беременности и лактации обладает сертралин, что обуславливает его самое широкое применение среди всех антидепрессантов, в том числе в эти периоды жизни женщины [72]. Сертралин (Серената®, «Торрент Фармасьютикалс Лтд») относится к антидепрессантам, применение которых наиболее хорошо изучено во время беременности [73] и грудного вскармливания [74]. Доля его назначений во время беременности среди всех антидепрессантов в экономически развитых странах достигает 40% [30]. Несмотря на то что в отдельных исследованиях приме-

нение сертралина ассоциировалось с небольшим повышением риска отдельных мальформаций, включая дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок [73], косолапость, атрезию заднего прохода и омфалоцеле [34], в популяционных исследованиях с участием тысяч беременных не выявлено ни одной специфичной для него мальформации [27, 35, 56]. Более того, в крупных исследованиях применение сертралина вообще не ассоциировалось с повышенным риском развития пороков развития сердечно-сосудистой системы и «больших» мальформаций в целом [50, 56]. Риск развития постнатального синдрома новорожденных при лечении сертралином также ниже, чем при лечении пароксетином и флуоксетином [74].

Более высокую безопасность сертралина для плода по сравнению с другими СИОЗС объясняют низким уровнем его проникновения через плаценту. Концентрации сертралина у плода составляют около $1/3$ таковых в плазме крови матери [75]. По-видимому, важную роль играют и особенности его фармакокинетики у матери и плода [59].

Известно, что концентрация сертралина зависит от полиморфизма гена *CYP2C19*. Женщинам со всеми фенотипами *CYP2C19* необходимо титрование дозы препарата, при этом для нормальных и сверхбыстрых метаболизаторов доза составляет от 100 до 150 мг/сут (в течение всей беременности), а для медленных – 50 мг/сут в течение I триместра с увеличением до 100 мг/сут во II и III триместрах [76].

Кроме того, было показано, что за счет увеличения активности *CYP3A4* и *CYP2D6* общий печеночный клиренс препарата увеличивался на 11; 37 и 63% на 10, 20 и 30-й неделях беременности, что требовало соответственного увеличения доз. Максимально клиренс сертралина повышался на 143% в течение III триместра по сравнению с предгравидарным периодом. Выраженность этих изменений была сопоставимой при применении различных терапевтических доз (50–200 мг), что требовало соответственной коррекции в сторону увеличения [77], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Применение сертралина в послеродовом периоде и при кормлении грудью

После родов прием сертралина следует возобновить в дозе, которая вызывала терапевтический ответ до беременности, или в дозе, равной $2/3$ конечной дозы при беременности. Поскольку в первые несколько недель после родов наблюдается рефрактерность печеночного метаболизма, возможно повышение уровня препарата в плазме, в связи с чем необходим тщательный мониторинг побочных эффектов. Примерно через 12 нед скорость метаболизма восстанавливается до предгравидарного уровня, что может потребовать увеличения дозы [78].

Сертралин создает самые низкие среди всех СИОЗС концентрации в молоке, составляющие в среднем 0,5% от таковых в плазме матери, и сопряжен с низким риском развития неблагоприятных эффектов у ребенка, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для кормящих матерей [79, 80]. Достаточно высокая безопасность сертралина как на протяжении беременности, так и в период лактации позволяет соблюдать преемственность в лечении женщины и не подвергать ее риску, связанному со сменой антидепрессанта. Сертралин имеет широкий круг показаний к применению, он зарегистрирован для лечения де-

прессивного рекуррентного расстройства и различных тревожных расстройств (обсессивно-компульсивное, паническое, посттравматическое стрессовое, социальное тревожное расстройство), а его эффективность при послеродовой депрессии продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях и подтверждена результатами метаанализа [81]. Кроме того, результаты рандомизированных клинических исследований предполагают, что сертралин способен предупреждать развитие послеродовой депрессии [82]. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности у матери и низкий потенциал лекарственных взаимодействий [8], что особенно важно в современном мире, характеризующемся «постарением» беременных и распространенностью среди них коморбидности.

Заключение

Накопленные к настоящему времени данные позволяют предположить, что риск последствий не леченных во время беременности и в послеродовом периоде депрессивных и тревожных расстройств для матери и ребенка значительно превышает риск, связанный с применением СИОЗС. В целом риск развития всех описанных осложнений СИОЗС низкий и окончательно не доказанный, так как эти осложнения могут быть обусловлены самим заболеванием матери и другими вмешивающимися факторами. Одним из наиболее хорошо изученных препаратов этой группы, который обладает благоприятным профилем безопасности у матери и представляется достаточно безопасным для плода/новоорожденного, является сертралин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cantwell R. Mental disorder in pregnancy and the early postpartum. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76 Suppl 4:76-83. doi: 10.1111/anae.15424
- Becker M, Weinger T, Chandy A, Schmukler S. Depression During Pregnancy and Postpartum. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Mar;18(3):32. doi: 10.1007/s11920-016-0664-7
- Viswasam K, Eslick GD, Starcevic V. Prevalence, onset and course of anxiety disorders during pregnancy: A systematic review and meta analysis. *J Affect Disord*. 2019 Aug 1;255:27-40. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.016
- Stohl H, Kohm AD, Dossett E. A rock and a hard place: The selective serotonin reuptake inhibitor dilemmas in addressing perinatal mood and anxiety disorders. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9(1):1-5. doi: 10.3233/NPM-16915057
- Hussain-Shamsy N, Somerton S, Stewart DE, et al. The development of a patient decision aid to reduce decisional conflict about antidepressant use in pregnancy. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022 May 13;22(1):130. doi: 10.1186/s12911-022-01870-1
- Bayrampour H, Ali E, McNeil DA, et al. Pregnancy-related anxiety: A concept analysis. *Int J Nurs Stud*. 2016 Mar;55:115-30. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2015.10.023
- Shao S, Yan S, Zhu P, et al. Persistent Pregnancy-Related Anxiety Reduces Breastfeeding Exclusiveness and Duration: A Prospective Cohort Study. *Breastfeed Med*. 2022 Jul;17(7):577-83. doi: 10.1089/bfm.2021.0346
- Kimmel MC, Cox E, Schiller C, et al. Pharmacologic Treatment of Perinatal Depression. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Sep;45(3):419-40. doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.007
- Caropreso L, de Azevedo Cardoso T, Eltayebani M, Frey BN. Preeclampsia as a risk factor for postpartum depression and psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 2020 Aug;23(4):493-505. doi: 10.1007/s00737-019-01010-1
- Raza SK, Raza S. Postpartum Psychosis. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31335024
- Li H, Ning W, Zhang N, et al. Association between maternal depression and neonatal outcomes: Evidence from a survey of nationally representative longitudinal studies. *Front Public Health*. 2022 Sep 9;10:893518. doi: 10.3389/fpubh.2022.893518
- Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Mar;29(3):310-8. doi: 10.1089/jwh.2019.7781. Epub 2019 Dec 3.
- Perry A, Gordon-Smith K, Jones L, Jones I. Phenomenology, Epidemiology and Aetiology of Postpartum Psychosis: A Review. *Brain Sci*. 2021 Jan 4;11(1):47. doi: 10.3390/brainsci11010047
- Jennings KD, Ross S, Popper S, Elmore M. Thoughts of harming infants in depressed and nondepressed mothers. *J Affect Disord*. 1999 Jul;54(1-2):21-8. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00185-2
- Van Niel MS, Payne JL. Perinatal depression: A review. *Cleve Clin J Med*. 2020 May;87(5):273-7. doi: 10.3949/ccjm.87a.19054
- Stein A, Pearson RM, Goodman SH, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1800-19. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61277-0
- Van den Bergh BRH, Dahnke R, Mennes M. Prenatal stress and the developing brain: Risks for neurodevelopmental disorders. *Dev Psychopathol*. 2018 Aug;30(3):743-62. doi: 10.1017/S0954579418000342
- Wu Y, Espinosa KM, Barnett SD, et al. Association of Elevated Maternal Psychological Distress, Altered Fetal Brain, and Offspring Cognitive and Social-Emotional Outcomes at 18 Months. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e229244. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2022.9244
- Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, et al; Expert Consensus Panel for Depression in Women. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med*. 2001 Mar;(Spec No):1-107.
- Тювина НА, Столярова АО, Воронина ЕО. Депрессии у женщин. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 160 с. [Tyuvina NA, Stolyarova AO, Voronina EO. *Depressii u zhenshchin* [Depression in women]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 160 p. (In Russ.)].
- Ornoy A, Koren G. SSRIs and SNRIs (SRI) in Pregnancy: Effects on the Course of Pregnancy and the Offspring: How Far Are We from Having All the Answers? *Int J Mol Sci*. 2019 May 14;20(10):2370. doi: 10.3390/ijms20102370
- Latendresse G, Elmore C, Deneris A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as First-Line Antidepressant Therapy for Perinatal Depression. *J Midwifery Womens Health*. 2017 May;62(3):317-28. doi: 10.1111/jmwh.12607
- Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013 Apr;70(4):436-43. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.684
- Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016 Nov;123(12):1900-7. doi: 10.1111/1471-0528.14144
- Huang H, Coleman S, Bridge JA, et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jan-Feb;36(1):13-8. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2013.08.002
- Lebin LG, Novick AM. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Pregnancy: An Updated Review on Risks to Mother, Fetus, and Child. *Curr Psychiatry Rep*. 2022 Nov;24(11):687-95. doi: 10.1007/s11920-022-01372-x. Epub 2022 Oct 1.
- Malm H, Sourander A, Gissler M, et al. Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric

- Disorders: Results From Population-Based National Register Data. *Am J Psychiatry*. 2015 Dec;172(12):1224-32. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14121575
28. Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Aug 1;73(8):826-37. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0934
29. Vlenterie R, van Gelder MMHJ, Anderson HR, et al. Associations Between Maternal Depression, Antidepressant Use During Pregnancy, and Adverse Pregnancy Outcomes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Oct 1;138(4):633-46. doi: 10.1097/AOG.0000000000004538
30. Grigoriadis S, Graves L, Peer M, et al. Maternal Anxiety During Pregnancy and the Association With Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2018 Sep 4;79(5):17r12011. doi: 10.4088/JCP.17r12011
31. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry*. 2013 Apr;74(4):e293-308. doi: 10.4088/JCP.12r07966
32. Wemakor A, Casson K, Garne E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study. *Eur J Epidemiol*. 2015 Nov;30(11):1187-98. doi: 10.1007/s10654-015-0065-y
33. Henderson L, Shah V, Trkulja S. Selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in pregnancy: Infant and childhood outcomes. *Paediatr Child Health*. 2021 Jul 28;26(5):321-2. doi: 10.1093/pch/pxab021
34. Anderson KN, Lind JN, Simeone RM, et al. Maternal Use of Specific Antidepressant Medications During Early Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects. *JAMA Psychiatry*. 2020 Dec 1;77(12):1246-55. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2453
35. Forsberg L, Naver L, Gustafsson LL, et al. Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants – clinical monitoring using Neonatal Abstinence Score. *PLoS One*. 2014;9(11):e111327. doi: 10.1371/journal.pone.0111327
36. Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod Toxicol*. 2010 Sep;30(2):249-60. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.04.015
37. Kautzky A, Slamanig R, Unger A, Höflich A. Neonatal outcome and adaptation after in utero exposure to antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 Jan;145(1):6-28. doi: 10.1111/acps.13367
38. Yang A, Ciolino JD, Pinheiro E, et al. Neonatal Discontinuation Syndrome in Serotonergic Antidepressant-Exposed Neonates. *J Clin Psychiatry*. 2017 May;78(5):605-11. doi: 10.4088/JCP.16m11044
39. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2142-51. doi: 10.1001/jama.2015.5605
40. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med*. 2018 Jan 15;16(1):6. doi: 10.1186/s12916-017-0993-3
41. Leshem R, Bar-Oz B, Diav-Citrin O, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A True Effect or a Bias? A Systematic Review & Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(6):896-906. doi: 10.2174/1570159X19666210303121059
42. Mathew S, Bichenapally S, Khachatryan V, et al. Role of Serotonergic Antidepressants in the Development of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Aug 28;14(8):e28505. doi: 10.7759/cureus.28505
43. Yang F, Liang H, Chen J, et al. Prenatal Paternal Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Use and Risk of ADHD in Offspring. *Pediatrics*. 2018 Jan;141(1):e20171081. doi: 10.1542/peds.2017-1081
44. Malm H, Brown AS, Gissler M, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 May;55(5):359-66. doi: 10.1016/j.jaac.2016.02.013
45. Brown AS, Gyllenberg D, Malm H, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure During Pregnancy With Speech, Scholastic, and Motor Disorders in Offspring. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1163-70. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2594
46. Handal M, Skurtveit S, Furu K, et al. Motor development in children prenatally exposed to selective serotonin reuptake inhibitors: a large population-based pregnancy cohort study. *BJOG*. 2016 Nov;123(12):1908-17. doi: 10.1111/1471-0528.13582
47. Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*. 2013;309(1):48-54. doi: 10.1001/jama.2012.153812
48. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, et al. SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality. *Am J Psychiatry* 2013;170(3):299-304. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11081251
49. Gao SY, Wu QJ, Sun C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med*. 2018 Nov 12;16(1):205. doi: 10.1186/s12916-018-1193-5
50. Malm H. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and infant outcome. *Ther Drug Monit*. 2012 Dec;34(6):607-14. doi: 10.1097/FTD.0b013e31826d07ea
51. Convertino I, Sansone AC, Marino A, et al. Neonatal Adaptation Issues After Maternal Exposure to Prescription Drugs: Withdrawal Syndromes and Residual Pharmacological Effects. *Drug Saf*. 2016 Oct;39(10):903-24. doi: 10.1007/s40264-016-0435-8
52. Berard A, Iessa N, Chaabane S, et al. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):589-604. doi: 10.1111/bcp.12849
53. Berard A, Ramos E, Rey E, et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007 Feb;80(1):18-27. doi: 10.1002/bdrb.20099
54. Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, et al. National Birth Defects Prevention Study. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015 Jul 8;351:h3190. doi: 10.1136/bmj.h3190
55. Wang S, Yang L, Wang L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the risk of congenital heart defects: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(5):1-8. doi: 10.1161/JAHA.114.001681
56. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(11):1002-12. doi: 10.1177/0004867413492219
57. Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P, et al. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(10):677-83. doi: 10.2165/11318050-000000000-00000
58. Corti S, Pileri P, Mazzocco MI, et al. Neonatal Outcomes in Maternal Depression in Relation to Intrauterine Drug Exposure. *Front Pediatr*. 2019 Jul 26;7:309. doi: 10.3389/fped.2019.00309
59. Horackova H, Karahoda R, Cerveny L, et al. Effect of Selected Antidepressants on Placental Homeostasis of Serotonin: Maternal and Fetal Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 20;13(8):1306. doi: 10.3390/pharmaceutics13081306

60. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e547-56. doi: 10.1542/peds.2009-0326
61. Berle JO, Steen VM, Aamo TO, et al. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry*. 2004 Sep;65(9):1228-34. doi: 10.4088/jcp.v65n0911
62. Berle JO, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev*. 2011 Feb;7(1):28-34. doi: 10.2174/157340411794474784
63. Schoretsanitis G, Westin AA, Stingl JC, et al. Antidepressant transfer into amniotic fluid, umbilical cord blood & breast milk: A systematic review & combined analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Apr 20;107:110228. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110228
64. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, et al. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Aug;72(2):184-91. doi: 10.1067/mcp.2002.126181
65. Erol S, Ozcan B, Celik IH, et al. Neonatal abstinence syndrome due to prenatally citalopram exposure: A case report. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115:e424-e427. doi: 10.5546/aap.2017.eng.e424
66. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Citalopram. 2022 Apr 18. PMID: 30000244.
67. Bellantuono C, Bozzi F, Orsolini L, Catena-Dell'Osso M. The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol*. 2012 Nov;27(6):534-9. doi: 10.1002/hup.2265
68. Bellantuono C, Bozzi F, Orsolini L. Safety of escitalopram in pregnancy: a case series. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1333-7. doi: 10.2147/NDT.S45951
69. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Oct;234(20):3075-81. doi: 10.1007/s00213-017-4685-7
70. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):e441-9. doi: 10.4088/JCP.13r08672
71. Lin YT, Lu TS, Hansen RA, Wang CC. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Risk of Arrhythmia: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Clin Ther*. 2019 Jun;41(6):1128-38.e8. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.023
72. Molenaar NM, Bais B, Lambregtse-van den Berg MP, et al. The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability. *J Affect Disord*. 2020 Mar 1;264:82-9. doi: 10.1016/j.jad.2019.12.014. Epub 2019 Dec 9.
73. Shen ZQ, Gao SY, Li SX, et al. Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Apr;83(4):909-22. doi: 10.1111/bcp.13161
74. Colombo A, Giordano F, Giorgetti F, et al. Correlation between pharmacokinetics and pharmacogenetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Selective Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors and maternal and neonatal outcomes: Results from a naturalistic study in patients with affective disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2021 May;36(3):e2772. doi: 10.1002/hup.2772
75. Heinonen E, Blennow M, Blomdahl-Wetterholm M, et al. Sertraline concentrations in pregnant women are steady and the drug transfer to their infants is low. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Sep;77(9):1323-31. doi: 10.1007/s00228-021-03122-z
76. Almurjan A, Macfarlane H, Badhan RKS. The application of precision dosing in the use of sertraline throughout pregnancy for poor and ultrarapid metabolizer CYP 2C19 subjects: A virtual clinical trial pharmacokinetics study. *Biopharm Drug Dispos*. 2021 Jun;42(6):252-62. doi: 10.1002/bdd.2278. Epub 2021 May 5.
77. Poweleit EA, Cinibulk MA, Novotny SA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Pharmacokinetics During Pregnancy: Clinical and Research Implications. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 25;13:833217. doi: 10.3389/fphar.2022.833217. eCollection 2022.
78. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):652-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0419
79. Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, et al. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 2015 Apr;18(2):139-46. doi: 10.1007/s00737-015-0499-y
80. Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol*. 2015 Jan;30(1):4-20. doi: 10.1002/hup.2451
81. Viswanathan M, Middleton JC, Stuebe AM, et al. Maternal, Fetal, and Child Outcomes of Mental Health Treatments in Women: A Meta-Analysis of Pharmacotherapy. *Psychiatr Res Clin Pract*. 2021 May 4;3(3):123-40. doi: 10.1176/appi.prcp.20210001a
82. Molyneaux E, Telesia LA, Henshaw C, et al. Antidepressants for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 18;4(4):CD004363. doi: 10.1002/14651858.CD004363.pub3

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.08.2023/16.09.2023/24.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Торрент Фармасьютикалс Лтд». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by TORRENT PHARMACEUTICALS LTD. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ушкалова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>