

# Увеличение частоты послеродовых кровотечений, возможная связь с серотонинергическими и другими психофармакологическими препаратами: сопоставляющее когортное исследование

*Hanna M. Heller, Anita C. J. Ravelli, Andrea H. L. Bruning, Christianne J. M. de Groot, Fedde Scheele, Maria G. van Pampus and Adriaan Honig Heller et al.*

BMC Pregnancy and Childbirth (2017) 17:166

DOI 10.1186/s12884-017-1334-4

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457563/pdf/12884\\_2017\\_Article\\_1334.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457563/pdf/12884_2017_Article_1334.pdf)

Сокращенный вариант

## Предпосылки

Послеродовое кровотечение (ПК) является основным риском при родовспоможении во всем мире с высокой частотой в развитых странах [1, 2]. В Нидерландах общая частота ПК, определяемая как потеря крови более 1000 мл, составляла около 6% в 2014 году [3]. Несмотря на растущие знания о факторах риска, мы все еще не в состоянии полностью объяснить увеличивающуюся распространенность этого акушерского осложнения. Недавние исследования показывают, что использование серотонинергических антидепрессантов при беременности может быть связано с повышением риска ПК [4–8].

В нескольких исследованиях изучалась связь приема серотонинергических антидепрессантов во время беременности и ПК с различными результатами [4]. В некоторых исследованиях было установлено, что беременные женщины, использующие серотонинергические антидепрессанты, имеют почти в два раза более высокий риск ПК [5–9], в то время как другие не сообщали об увеличенном риске [10–13]. Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что не только селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), но и несеротонинергические антидепрессанты связаны с более высоким риском развития ПК [14].

Лечение антидепрессантами часто прекращается, не начинается или возобновляется во время беременности из-за возможных осложнений как со стороны плода, так и акушерских осложнений [15]. С другой стороны, невылеченная депрессия во время беременности связана с неблагоприятными неонатальными исходами, такими, как повышенный риск недоношенности, незрелости, затруднением начала грудного вскармливания [16, 17], повышенным риском оперативного родоразрешения [18–20], повышением частоты кесарева сечения или разрыва анального сфинктера [21], повышенным риском послеродовой депрессии [22, 23], аффективными поведенческими последствиями для потомства [24, 25]. Некоторые из этих осложнений связаны с ПК. Поэтому польза от использования антидепрессантов во время беременности в большей степени перевешивает их потенциальные риски; частота их использования растет в более развитых странах [26–28]. Это подчеркивает необходимость изучения эффективности и безопасности вариантов лечения депрессии во время беременности и в послеродовой период.

Наиболее часто назначаемые антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), по оценкам, используют от 2 до 3% беременных женщин в Европе и до 10% – в Северной Америке [15]. Часто предлагаемое объяснение этиологии ПК у этих женщин заключается в том, что использование серотонинергических препаратов, точнее,

серотонинергическое действие этих препаратов на тромбоциты, приводит к снижению свертываемости крови [29].

Тем не менее различная частота ПК у этих женщин также может быть связана с воздействием большого количества других факторов, которые способствуют этому осложнению. Поэтому важно правильно оценить эти факторы [4]. Первая цель нашего исследования состояла в том, чтобы исследовать роль серотонинергических лекарств в развитии ПК, максимально уменьшая влияние иных потенциальных факторов, методом согласованного парного когортного анализа.

Вторая цель заключалась в определении влияния других психофармакологических препаратов, таких, как препараты лития, и антипсихотических средств на развитие ПК. Однако мы не ожидали, что антипсихотические препараты увеличат риск ПК, потому что большинство исследований показывают, что использование антипсихотических препаратов, особенно второго поколения, приводит к увеличению риска агрегации тромбоцитов [30]. Предполагается, что некоторые другие психофармакологические препараты также обладают своего рода серотонинергическим действием, в том числе способствуют синдрому серотонина [31], но не влияют на свертывание крови аналогичным образом.

Основываясь на предыдущих исследованиях, мы предположили, что риск ПК при приеме серотонинергических препаратов выше, чем без назначения лекарств или при применении других психофармакологических препаратов. Данный вопрос о значении серотонинергических препаратов в развитии ПК имеет первостепенное значение, так как частота их использования во время беременности увеличилась, и необходимы новые данные о результатах их применения, которые смогут помочь беременным женщинам и врачам принимать более обоснованные решения относительно лечения.

## МЕТОДИКА

### Условия, популяция и участники исследования

Мы последовательно включали всех женщин в двух больницах, Сент-Лукас Андреас и Онзе Ливе Вруве Гастуис в Амстердаме, Нидерланды, которые в период с 2007 по 2014 год использовали психофармакологические препараты во время беременности. В Нидерландах большинство беременных женщин пренатально наблюдаются у акушерки, находящейся в больнице или вне ее. Гинеколог принимает только женщин с (или ожидаемыми) осложнениями во время беременности или родов. Поскольку прием психотропных препаратов может привести, например, к симптомам отмены при родах или ПК у матери, это может быть (единственной) причиной для направления к гинекологу.

Данные о посещениях больницы и родах были взяты из медицинских карт пациенток. Исследование было одобрено советом по исследованиям и этике обеих больниц (регистрационный номер 14-096).

Когорта была составлена из женщин с одноплодной беременностью, которые использовали психофармакологические препараты в III триместре. Первая когортная группа использовала серотонинергические антидепрессанты (СИОЗС, трициклические антидепрессанты (ТЦА) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/Н) с другими психофармакологическими препаратами или без них когорты 1), а вторая когортная группа использовала только другие психофармакологические препараты (антипсихотики, препараты лития), но не антидепрессанты, за исключением бупропиона (когорты 2), все в III триместре. Бупропион был классифицирован в несеротонинергической группе, поскольку его действие связано с ингибированием обратного захвата допамина и норадреналина. Все участники когорты рожали, начиная с 32 недель и позднее.

#### План исследования

Мы провели сравнительное когортное исследование, включающее либо беременных женщин, принимающих серотонинергические препараты, либо беременных женщин, принимающих другие психофармакологические препараты. Мы сопоставляли этих женщин с беременностями женщин без документированных психиатрических проблем и оценивали частоту ПК, поскольку данные об использовании психиатрических препаратов в контрольной группе отсутствовали.

#### Контрольная группа

Для поиска подходящей контрольной группы мы использовали связанную национальную перинатальную базу данных Фонда перинатального регистра Нидерландов (PRN, переименованный в PERINED с 2016 года, одобрение PERINED 15.34). Регистр PERINED охватывает 96% всех родов в Нидерландах и содержит анонимную информацию о беременностях, родах  $\geq 22$  недели беременности и повторные госпитализации ребенка до 28 дней после рождения [32]. Поскольку определение переменных базы данных PERINED изменилось с 2010 года, мы использовали набор данных за последние годы – 2010–2014.

Критериями исключения для контрольной группы были задокументированные психиатрические проблемами, роды в одной из двух больниц или в учреждении первичной помощи, куда доставлялись пациенты когорты, а также женщины с продолжительностью беременности менее 32 недель.

Мы сопоставляли участников (не рожавшие, рожавшие) по возрасту матери ( $< 35$ ,  $\geq 35$  лет), этнической принадлежности (европейская, неевропейская), социально-экономическому статусу (низкий, средний/высокий), макросомии (масса тела ребенка при рождении выше 90-го перцентилья, скорректированная на гестационный возраст и совпадения), гестационный возраст ( $\leq 37$  или  $> 37$  недель), история ПК (да/нет), индукция родов и гипертензия (да/нет), чтобы составить характеристики «типа женщины», которые использовали серотонинергические или другие лекарства, сравнимые с контрольной группой. Для сопоставления мы выбрали 5 контрольных участников для каждого участника когорты с одинаковыми или очень похожими характеристиками.

В Нидерландах социально-экономический статус (СЭС) определяется Нидерландским институтом социальных исследований на основе 4-значного почтового индекса, а оценка делится на низкие СЭС по сравнению со средним /высоким. Почтовый индекс используется по всей стране, чтобы классифицировать место проживания, например, как находящееся в неблагоприятном положении, основываясь на плотности населения, уровне образования и процентном от-

ношении жителей с низким доходом [33]. 90-й перцентиль основан на голландской контрольной кривой для массы тела при рождении по гестационному возрасту, совпадению, этнической принадлежности и полу [34].

Выбор факторов соответствия основывался на руководстве Королевского колледжа акушеров и гинекологов 2009 года (пересмотрено в 2011 году), выявленных в литературе факторах, клинической аргументации и доступности в обеих базах данных.

#### Измерения первичных результатов

ПК определялось как кровопотеря, превышающая 1000 мл.

#### Статистический анализ

Сначала в «непарной» когорте мы использовали традиционные методы анализа (то есть грубую и скорректированную логистическую регрессию), чтобы контролировать сторонние факторы у женщин, которые использовали серотонинергические препараты, и сравнивали их с контрольной группой. Одномерный анализ базовых характеристик проводился с помощью критерия хи-квадрат для категориальных переменных. Затем мы подошли к девяти сопоставимым переменным и повторили анализ. Были использованы базовые характеристики матерей и беременных женщин, которые принимали серотонинергические антидепрессанты, и все контрольной группы.

Затем мы повторили анализ, сопоставление и анализ после сопоставления для пациентов, которые использовали только другие (несеротонинергические) психофармакологические препараты и сравнили их с контрольной группой. Для оценки влияния серотонинергических и других психофармакологических препаратов на ПК были проведены одно- и многовариантные анализы логистической регрессии как до, так и после сопоставления. В скорректированном анализе логистической регрессии использовались те же девять сопоставимых переменных, которые были дополнены годом рождения ребенка.

Мы не могли провести сравнение для промежуточных факторов возникновения послеродового кровотечения. Промежуточными факторами были способ родоразрешения (оперативные вагинальные роды или экстренное кесарево сечение), эпизиотомия, рваные раны промежности (определяемые как разрывы третьей и четвертой степени, «полный разрыв») и задержка плаценты. Поэтому в дополнение к сопоставлению мы провели стратифицированный анализ только для когорты, использовавшей серотонинергические препараты, ввиду небольшого числа женщин с промежуточными факторами в когорте, использующей другие психофармакологические препараты.

Все статистические тесты были двусторонними, а значение  $p < 0,05$  было выбрано как порог статистической значимости. Данные анализировались с использованием программного обеспечения SAS версии 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Сопоставление было проанализировано с помощью статистического программного обеспечения R 3.2.0 (The Foundation for Statistics computing, Vienna, Austria) с использованием пакета Matchit.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 628 женщин с одноплодными беременностями, принимавших психофармакологические препараты в течение III триместра беременности. В когорте 1 было 578 женщин (которые использовали серотонинергические препараты) и 50 женщины в когорте 2 (которые использовали другие психофармакологические препараты). В когорте 2 группа из 27 женщин использовала антипсихотики (галоперидол, кветиапин, оланзапин, клозапин или флупентиксол), восемь использовали стабилизатор настроения (препараты лития или натрия вальпроат), пять

**Исходные характеристики и результаты 578 женщин, использующих серотонинергические препараты, и контрольной группы до и после сопоставления**

Характеристики	До сопоставления					После сопоставления с контрольной группой				
	Женщины, принимавшие серотонинергические препараты		Контроль			Женщины, принимавшие серотонинергические препараты		Контроль		
	n=578	%	n=641 364	%	p	n=578	%	n=2890	%	p
Нерожавшие	258	44,6	289 190	45,1	-	258	44,6	1290	44,6	-
Европейки	351	60,7	522 141	81,4	<0,0001	351	60,7	1750	60,6	-
Низкий СЭС	286	49,5	155 183	24,2	<0,0001	286	49,5	1429	49,4	-
Возраст ≥35 лет	195	33,7	131 584	20,5	<0,0001	195	33,7	971	33,6	-
ПК в анамнезе	16	2,8	6782	1,1	<0,0001	16	2,8	80	2,8	-
Индукция родов	135	23,4	135 251	21,1	-	135	23,4	674	23,3	-
Гипертония	47	8,1	52 763	8,2	-	47	8,1	230	8,0	-
Макросомия Р90	59	10,2	65 522	10,2	-	59	10,2	290	10,0	-
Термин <37 нед	43	7,4	34 322	5,4	0,0258	43	7,4	216	7,5	-
<i>Результат</i>										
ПК (>1000 мл)	56	9,7	39 171	6,1	0,0003	56	9,7	191	6,6	0,009

Таблица 2

**Послеродовое кровотечение после использования серотонинергических препаратов (n=578) против группы контроля до и после сопоставления**

	ОШ	95% ДИ	сОШ	95% ДИ
<i>Результат перед сопоставлением</i>				
Послеродовое кровотечение	1,7	1,3-2,2	1,6	1,2-2,1
<i>Результат после сопоставления</i>				
Послеродовое кровотечение	1,5	1,1-2,1	1,5	1,1-2,1

использовали антипсихотики и стабилизатор настроения, двое использовали антипсихотики и бензодиазепин, три использовали только бензодиазепины, одна использовала антипсихотик и бупропион, а пять использовали только бупропион. У 86% из них использовали только монотерапию. Контрольную группу составили 641 364 женщины.

*Женщины, применявшие серотонинергические препараты (когорта 1)*

Женщины в когорте 1 в основном были старше 35 лет и имели низкий социально-экономический статус (СЭС). В этой группе также был более высокий процент женщин с предыдущей беременностью, осложненной преждевременными родами и/или ПК (табл. 1). Не было обнаружено различий в индексе беременности между двумя группами для паритета, индукции родов, материнской гипертонии и макросомии.

До сопоставления частота ПК была выше в когорте 1, чем в контрольной группе (9,7% против 6,1%;  $p < 0,0003$ ). Скорректированное отношение шансов (сОШ) составило 1,6 (95% ДИ 1,2–2,1) (табл. 2).

После сопоставления когорта 1 сравнивалась с 2890 женщинами контрольной группы, и различия в исходных характеристиках исчезали (все значения-р были незначительными). В когорте 1 процент ПК был значительно выше, чем в контрольной группе – 9,7% против 6,6% ( $p=0,0086$ ) (см. табл. 1). сОШ также значительно увеличился до 1,5 (95% ДИ 1,1–2,1) (см. табл. 2).

*Женщины, принимавшие другие психофармакологические препараты (когорта 2)*

Сначала мы сравнили когорту 2 с 641 364 женщинами контрольной группы (табл. 3).

До сопоставления когорта 2 включала больше нерожавших женщин и женщин с неевропейской этнической принадлежностью, низкой СЭС и повышенным материнским возрастом по сравнению с контрольной группой. Процент ПК в когорте 2 существенно не отличался от процента в контроле (12,0% против 6,1%;  $p=0,082$ ). Скорректированное соотношение шансов существенно не увеличилось: сОШ 2,1 (95% ДИ 0,9–4,9) (табл. 4).

После сопоставления когорту 2 сравнили с 250 женщинами контрольной группы. По результатам частота ПК среди целевой группы с применением других психофармакологических препаратов была значительно выше, чем среди сопоставимой контрольной группы (12,1% против 4,4%;  $p=0,034$ ). Скорректированное отношение шансов было значительно выше: сОШ 3,3 (95% ДИ 1,1–9,8) (см. табл. 3 и 4).

*Стратифицированный анализ*

Мы провели стратифицированный анализ промежуточных факторов в когорте 1 с частотой ПК 9,7%, и в контрольной группе из 2890 участников – с частотой ПК 6,6%. В когорте 1 ПК чаще встречалась среди женщин с оперативными вагинальными родами (15,7% против 7,5%;  $p=0,0083$ ), чем в контроле с оперативными вагинальными родами. ПК было также более распространено среди женщин в когорте 1, у которых проводилось экстренное кесарево сечение (19,6% против 5,7%;  $p=0,0009$ ).

**Исходные характеристики и результаты 50 женщин, использующих другие психофармакологические препараты, и контроль до и после сопоставления**

	До сопоставления					После сопоставления с 5 контролями				
	Женщины, принимавшие другие психофармакологические препараты		Контроль			Женщины, принимавшие другие психофармакологические препараты		Контроль		
	n=50	%	n=641 364	%	p	n=50	%	n=250	%	p
<i>Характеристики</i>										
Нерожавшие	29	58,0	289 190	45,1	0,0666	29	58,0	145	58,0	-
Европейки	26	52,0	522 141	81,4	<0,0001	26	52,0	130	52,0	-
Низкий СЭС	23	46,0	155 183	24,2	0,0003	23	46,0	115	46,0	-
Возраст ≥35 лет	16	32,0	131 584	20,5	0,044	16	32,0	80	32,0	-
РРН в анамнезе	0	0,0	6782	1,1	-	0	0,0	0	0,0	-
Индукция родов	15	30,0	135 251	21,1	-	15	30,0	75	30,0	-
Гипертония	4	8,0	52 763	8,2	-	4	8,0	20	8,0	-
Макросомия Р90	6	12,0	65 522	10,2	-	6	12,0	30	12,0	-
Термин <37 нед	5	10,0	34 322	5,4	-	5	10,0	25	10,0	-
<i>Результат</i>										
ПК (>1000 мл)	6	12,0	39171	6,1	0,0819	6	12,0	11	4,4	0,0339

Таблица 4

**Послеродовое кровотечение после использования других психофармакологических препаратов (n=50) против группы контроля до и после сопоставления**

	ОШ	95% ДИ	сОШ	95% ДИ
<i>Результат перед сопоставлением</i>				
Послеродовое кровотечение	2,1	0,9-4,9	2,1	0,9-4,9
<i>Результат после сопоставления</i>				
Послеродовое кровотечение	3,0	1,0-8,4	3,3	1,1-9,8

Однако в когорте 1 женщины с разрывами промежности имели более низкую частоту ПК, чем в контрольной группе (3,8% против 12,9%; p=0,0266). Среди женщин с задержкой плаценты риск ПК был очень высоким, однако он был ниже у женщин когорты 1 по сравнению с контролем (36,7% против 62,6%; p=0,0034).

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Основные выводы

В нашем исследовании мы попытались раскрыть влияние роли серотонинергических препаратов на развитие ПК, максимально уменьшив влияние сторонних факторов, проведя сопоставимый парный когортный анализ. Во вторую очередь мы попытались исследовать влияние других психофармакологических препаратов на развитие ПК.

Полученные нами данные о более высокой распространенности ПК среди женщин, использующих серотонинергические препараты в III триместре беременности, соответствуют гипотезе, основанной на предыдущих исследованиях.

С другой стороны, эта распространенность также была увеличена у женщин, использующих другие психофармакологические препараты. В нашей группе женщин, использующих лекарства с серотонинергическим действием, мы обнаружили 1,5-кратное увеличение процента ПК по сравнению с группой контроля. В группе женщин, использующих другие психофармакологические препараты, этот процент был почти в 3 раза больше, чем в контрольной группе. В обеих группах у женщин, использующих любые психофармакологические препараты, скорректированные коэффициенты шансов ПК были значительно выше, чем в контрольной группе (1,5 или 3,3; см. табл. 2 и 4).

Однако оно не может исключить неопределенные и неизвестные факторы. Поэтому ограничение состоит в том, что нам пришлось оставить в стороне две хорошо известные сопоставимые переменные – ИМТ и курение, поскольку эти переменные, к сожалению, недоступны в национальных базах данных PERINED. Однако заболеваемость ожирением и курение в нашем исследовании была низкой, 5% беременных

#### Сильные стороны и ограничения

Необходимо отметить ряд сильных сторон и ограничений методики нашего исследования. Во-первых, сильная сторона заключается в том, что мы сравнивали частоту ПК как у женщин, использующих серотонинергические антидепрессанты, так и у женщин, использующих другие психофармакологические препараты, с частотой ПК у женщин, не применяющих психофармакологические препараты. Во-вторых, используя сопоставимое когортное исследование, мы сопоставили нашу группу исследования с девятью возможными искажающими факторами. Таким образом, мы смогли, несмотря на нашу небольшую исследуемую группу, свести к минимуму влияние общепринятых искажающих факторов материнства и беременности. Наличие 5 женщин контрольной группы вместо 3 или 1 на одного участника увеличило размер выборки [35]. Сопоставляющее когортное исследование позволяет минимизировать различия в характеристиках между участниками и контрольной группой.

Однако оно не может исключить неопределенные и неизвестные факторы. Поэтому ограничение состоит в том, что нам пришлось оставить в стороне две хорошо известные сопоставимые переменные – ИМТ и курение, поскольку эти переменные, к сожалению, недоступны в национальных базах данных PERINED. Однако заболеваемость ожирением и курение в нашем исследовании была низкой, 5% беременных

женщин курили более 1 сигареты в день и 1,5% курили более 10 сигарет в день. Ожирение, определяемое как ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>, наблюдалось у 3,3% нашей исследуемой группы. Эти данные свидетельствуют о том, что эти факторы, вероятно, не оказали значительного влияния на наши результаты.

Второе ограничение заключается в том, что в серотонинергической когорте некоторые из согласованных факторов могут также рассматриваться как промежуточные факторы, такие, как гипертензивные расстройства во время беременности, задержка роста плода и преждевременные роды. Поэтому мы повторили сопоставление только с пятью факторами и выполнили условный анализ для этой группы. Скорректированное соотношение шансов женщин, употребляющих серотонинергические препараты, было 1,7 (95% ДИ 1,2–1,3), что даже выше, чем при первом сопоставлении и анализе. Мы выполнили сопоставление с пятью факторами и условным анализом в другой психофармакологической когорте (n=50), и риск был также увеличен (12% против 6%), но уже не был значительным, то есть 1,9 (95% ДИ 0,7–5,4). Это можно объяснить тем, что число случаев ПК в этой когорте было небольшим. Другим объяснением может быть то, что предыдущие упомянутые промежуточные факторы в серотонинергической когорте не могут быть аналогично применимы к когорте женщин, использующих другие психофармакологические препараты [36–38].

Третье ограничение заключается в том, что база данных PERINED не содержит информации о фактическом лечении женщин во время беременности или депрессии во время беременности. Тем не менее мы исключили всех женщин с учетными данными о психологических проблемах или заболеваниях в базе данных PERINED, но мы не можем полностью исключить, что некоторые женщины среди контрольной группы также могли использовать серотонинергические или другие психофармакологические препараты. С другой стороны, это ограничение означает только то, что мы, возможно, недооценили эффекты, обнаруженные в этом исследовании. Четвертое ограничение заключается в том, что когорта 2 была относительно небольшой, что затрудняло проведение стратифицированного анализа в этой группе.

#### Интерпретация

Наш вывод о том, что использование серотонинергических препаратов увеличивает риск ПК, согласуется с, по меньшей мере, пятью предыдущими исследованиями [5–9].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brolley A, Seed PT, Tydeman G, Ballard H, Waterstone M, Sandall J, Poston L, Tribe RM, Bewley S. Reporting errors, incidence and risk factors for postpartum haemorrhage and progression to severe PPH: a prospective observational study. *BJOG*. 2014;121:876–88.
2. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle M-H, Ford JB, Joseph K, Lewis G, Liston RM, Roberts CL, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:55–65.
3. Smit M, Chan K, Middeldorp J, van Roosmalen J. Postpartum haemorrhage in midwifery care in the Netherlands: validation of quality indicators for midwifery guidelines. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:397–402.
4. Bruning AHL, Heller HM, Kieviet N, Bakker PCAM, de Groot CJM, Dolman KM, Honig A. Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189:38–47.
5. Grzeskowiak LE, McBain R, Dekker GA, Clifton VL. Antidepressant use in late gestation and risk of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2016;123:1929–36.
6. Hanley GE, Smolina K, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan SG. Postpartum hemorrhage and use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016; 127(3): 553–61.
7. Joseph KS, Sheehy O, Mehrabadi A, Urquia ML, Hutcheon JA, Kramer M, Býrard A. Can drug effects explain the recent temporal increase in atonic postpartum haemorrhage? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29:220–31.
8. Lindquist PG, Nasiell J, Gustafsson LL, Nordstrom L. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy increases the risk of postpartum hemorrhage and anemia: a hospital-based cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(12):1986–92.
9. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, Mogun H, Setoguchi S. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *BMJ*. 2013;347. doi:10.1136/bmj.f4877.
10. Kim DR, Pinheiro E, Luther JF, Eng HF, Dills JL, Wisniewski SR, Wisner KL. Is third trimester serotonin reuptake inhibitor use associated with postpartum hemorrhage? *J Psychiatr Res*. 2016;73:79–85.
11. Lupattelli A, Spigset O, Koren G, Nordeng H. Risk of vaginal bleeding and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the norwegian mother and child cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(1):143–8.
12. Reis M, Кдлий В. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010; 40(10):1723–33.
13. Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN. The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):230–4.
14. Jiang H, Xu L, Li Y, Deng M, Peng C, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2016; 83: 160–7.

Некоторые из этих исследований сравнивали риск возникновения ПК среди женщин, употреблявших лекарства на разных стадиях беременности [9], а в других исследованиях рассматривались женщины с психическим заболеванием, не получавших лекарств [5]. Эти подходы не учитывают потенциальной роли тяжести психического расстройства, лежащего в основе, поскольку прием в контрольную группу женщин с психиатрическими жалобами, но не использующими лекарства, вероятно, подразумевает отказ от тяжелобольных. Также в этих исследованиях фактором риска, связанным с ПК, может быть серьезность психических расстройств, а не использование лекарств, поскольку женщины, страдающие стрессом из-за психических проблем, более склонны к длительным и осложненным родам [21, 39]. Длительные роды сами по себе являются фактором риска для ПК [40], но эти женщины также имеют более высокую частоту экстренного кесарева сечения и оперативных вагинальных родов [18, 19], которые также способствуют развитию ПК.

Второе объяснение более высокой частоты ПК для других психофармакологических препаратов может заключаться в том, что хотя эти препараты не влияют непосредственно на серотонинергическое действие, они могут влиять на другие нейротрансмиттеры и, таким образом, создавать сдвиг в балансе нейротрансмиттеров, что может косвенно влиять на функцию тромбоцитов.

#### ВЫВОДЫ

Наше исследование проливает новый свет на возможное влияние психофармакологических препаратов на послеродовое кровотечение (ПК). Гипотеза о том, что серотонинергическое действие антидепрессантов играет основную роль в развитии ПК, вероятно, не является полным объяснением. Результаты нашего исследования показывают, что прием во время беременности серотонинергических препаратов, а также других психофармакологических препаратов может приводить к более высокому риску ПК. Однако вероятно, что действующим механизмом является не только лекарство, но и само заболевание.

Будущие исследования должны быть сосредоточены на послеродовых кровотечениях у женщин, использующих все виды психофармакологических препаратов, по сравнению с женщинами с одинаково серьезными психическими заболеваниями, которые не используют ни одного из этих лекарств во время беременности.

15. Zoega H, Kieler H, Nurgard M, Furu K, Valdimarsdottir U, Brandt L, Haglund B. Use of SSRI and SNRI antidepressants during pregnancy: a population-based study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *PLoS One*. 2015; 10(12). doi:10.1371/journal.pone.0144474.
16. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Radford K, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(4):321–41.
17. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1012–24.
18. Hu R, Li Y, Zhang Z, Yan W. Antenatal depressive symptoms and the risk of preeclampsia or operative deliveries: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3). doi: 10.1371/journal.pone.0119018.
19. Chung TKH, Lau TK, Yip ASK, Chiu HFK, Lee DTS. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom Med*. 2001; 63: 830–4.
20. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Levy DL, Medoff D, Lajonchere CM, Radford- Paregol M. Obstetrical complications in patients with bipolar disorder and their siblings. *Psychiatry Res*. 1993;48(1):47–56.
21. Andersson L, Sundstrom-Poromaa I, Wulff M, Estrom M, Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):467–76.
22. Dennis CL, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;31(7). doi: 10.1002/14651858.CD006795.pub3.
23. Biaggi A, Conroy S, Pawlby S, Pariante CM. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2016; 191:62–77.
24. Murray L, Sinclair D, Cooper P, Ducourneau P, Turner P, Stein A. The socioemotional development of 5-year-old children of postnatally depressed mothers. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40(8):1259–71.
25. Verbeek T, Bockting CLH, Pampus MG, Ormel J, Meijer JL, Hartman CA, Burger H. Postpartum depression predicts offspring mental health problems in adolescence independently of parental lifetime psychopathology. *J Affect Disord*. 2012;136(3):948–54.
26. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):544.e541–545.
27. Jimenez-Solem E. Exposure to antidepressants during pregnancy—prevalences and outcomes. *Dan Med J*. 2014;61(9):B4916.
28. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, Rolnick SJ, Roblin D, Smith DH, Willy ME, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:194.e191–5.
29. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1565–75.
30. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *World J Biol Psychiatry*. 2016;11(2-2):293–299.
31. Boyer EW, Shannin M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11): 1112–20.
32. Méray N, Reitsma JB, Ravelli AC, Bonsel GJ. Probabilistic record linkage is a valid and transparent tool to combine databases without a patient identification number. *J Clin Epidemiol*. 2007;60:883–91.
33. Devillij W, Wiegiers TA. Recalibration deprived urban areas NIVEL 2012. 2015.
34. Visser GH, Eilers PH, Elferink-Stinkens PM, Merkus HM, Wit JM. New Dutch reference curves for birthweight by gestational age. *Early Hum Dev*. 2009; 85(12):737–44.
35. Rosenbaum P. Impact of multiple matched controls on design sensitivity in observational studies. *Biometrics*. 2013;69:118–27.
36. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, Taylor VH, Ray JG. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ*. 2015;350:10. doi:10.1136/bmj.h2298.
37. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 2012;345. doi: 10.1136/bmj.e7085.
38. Reis M, Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:10
39. Gisladdottir A, Luque-Fernandez MA, Harlow BL, Gudmundsdottir B, Jonsdottir E, Bjarnadottir RI, Hauksdottir A, Aspelund T, Cnattingius S, Valdimarsdottir UA. Obstetric outcomes of mothers previously exposed to sexual violence. *PLOS ONE*. 2015;11(3). doi: 10.1371/journal.pone.0150726.
40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management (Green-top Guideline No. 52). <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg52/>.