

А. В. Ушкалова, Е. А. Ушкалова, Е. М. Шифман

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО
РАССТРОЙСТВА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ
И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

Пособие для врачей

Москва
2015

Пособие подготовлено сотрудниками ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздравсоцразвития РФ и ФГБУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

Авторы:

А. В. Ушкалова - м. н. с. ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития РФ.

Е. А. Ушкалова - д. м. н., в. н. с. ФГБУ «НЦ АГиП имени академика В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ.

Е. М. Шифман - д.м.н., проф. Российского университета дружбы народов.

Рецензенты:

С. Н. Мосолов - д.м. н., проф., руководитель отдела терапии психических заболеваний ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития РФ.

Е. А. Прохорович - д.м. н., проф. кафедры терапии, клинической фармакологии и СМП ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

В пособии приводятся сведения об эпидемиологии и типах биполярного аффективного расстройства (БАР), влиянии данного заболевания на течение и исходы беременности, а также о влиянии беременности на течение заболевания. Приводятся данные об эффективности и безопасности психотропных препаратов разных фармакологических групп, применяемых для лечения БАР у беременных и кормящих грудью женщин. Подробно обсуждаются вопросы безопасности солей лития и нормотимиков из группы антиконвульсантов для матери, плода и ребенка. Представлены рекомендации по планированию и ведению беременности у женщин с БАР, выбору терапии в зависимости от риска развития рецидива заболевания в период гестации, выбору лекарственных средств беременным и кормящим грудью женщинам и мониторингу фармакотерапии.

Обсуждаются вопросы дозирования нормотимиков и особенности их фармакокинетики на протяжении беременности, приводятся сведения об их проникновении через плаценту и в грудное молоко.

Пособие предназначено для акушеров, психиатров, терапевтов, неонатологов, а также врачей других специальностей, осуществляющих наблюдение за женщинами с БАР во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

СОДЕРЖАНИЕ

Эпидемиология	4
Влияние беременности на течение БАР	5
Влияние БАР на течение и исходы беременности	7
Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых для лечения БАР, в период беременности и лактации	9
Безопасность нормотимиков в период беременности	14
Безопасность антиконвульсантов	16
Особенности фармакокинетики и дозирования нормотимиков во время беременности	27
Особенности фармакокинетики антиконвульсантов во время беременности	30
Планирование и подготовка к беременности у женщин с БАР	34
Ведение женщины с БАР в период беременности	38
Лечение острого эпизода мании или депрессии в период беременности	40
Ведение женщины с БАР в родах и послеродовом периоде	42
Безопасность психотропных препаратов в период грудного вскармливания	50
Список литературы	56

Эпидемиология

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – эндогенное психическое заболевание, характеризующееся чередованием аффективных фаз: маниакальных (или гипоманиакальных) и депрессивных, а иногда и смешанных состояний, при которых у больного одновременно наблюдаются симптомы мании (гипомании) и депрессии. Для БАР I типа (ранее маниакально-депрессивный психоз) обязательно наличие развернутых маниакальных состояний, в то время как при БАР II типа отчетливые депрессивные эпизоды чередуются с менее выраженными периодами подъема настроения – гипоманиями. Распространенность БАР может достигать 4–6,4% [1–4]. БАР, как правило, возникает в молодом возрасте и продолжается на протяжении всей жизни, и относительно часто встречается среди женщин детородного возраста.

Диагностика и выбор фармакотерапии при БАР представляются достаточно трудной задачей в связи с различным типом течения заболевания (табл. 1) и особенностями его течения у лиц разного пола в разные периоды жизни. Распространённость БАР I типа на протяжении жизни одинакова среди лиц обоего пола, в то время как БАР I типа чаще подвержены женщины [5]. В частности у женщин диагностика БАР осложняется преобладанием депрессивных симптомов как в начале заболевания, так и на протяжении всей жизни [6, 7].

Особенно трудную задачу представляет собой терапия беременных женщин с БАР. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, многие лекарственные средства (АС), применяемые для лечения БАР, обладают потенциалом тератогенного действия и могут вызывать другие неблагоприятные эффекты у матери и новорождённого; а с другой стороны, отмена фармакотерапии во время беременности сопряжена с повышенным риском развития рецидивов заболевания. Недостаток информации по этим вопросам и/или ее недоступность для медицинских работников часто являются причиной необоснованного прерывания беременности, в том числе по рекомендации врачей [8].

Таблица 1. Диагностические критерии БАР по МКБ-10 и DSMIV [9]

	БАР I типа	БАР II типа	БАР неуточненное
МКБ-10	Наличие как минимум 2 эпизодов, один из которых маниакальный или смешанный	Отсутствуют диагностические критерии. Относится к рубрике F31.8 «Другие биполярные аффективные расстройства»	Отсутствуют диагностические критерии
DSM IV	Наличие по крайней мере одного маниакального или смешанного эпизода. Большие депрессивные эпизоды характерны, но не обязательны	Наличие по крайней мере одного гипоманиакального (длительностью ≥ 4 дня) и одного большого депрессивного эпизода. Отсутствие маниакальных эпизодов	Рекуррентные или спорадические короткие эпизоды гипомании (≤ 4 дней). Лекарственно индуцированная гипомания. Гипомания вследствие употребления психоактивных веществ. Рекуррентная депрессия (\pm мания/гипомания в семейном анамнезе)

Влияние беременности на течение БАР

Естественное течение БАР в период беременности изучено недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы [10]. Согласно результатам ряда обсервационных исследований, состояние эутимии может поддерживаться у беременных даже в случае отмены лекарственной терапии [11–13]. Более того, данные одного ретроспективного исследования позволили предположить наличие протективного эффекта беременности на течение БАР-1 у женщин, отвечающих на терапию литием [14]. Напротив, в трех других ретроспективных исследованиях было показано отсутствие протективного эффекта беременности и повышение риска развития рецидива заболевания в этот период [15–17]. В этих исследованиях обострение БАР во время гестации наблюдалось у 45–52% участниц. Частота рецидивов оказалась аналогичной у женщин с БАР I и II типов, а риск развития рецидива был наиболее высоким у женщин,

имевших в анамнезе более четырех эпизодов заболевания, а также у резко или очень быстро прекративших лечение литием. В проспективных исследованиях, спонсированных Национальным институтом здоровья США (NIH), был продемонстрирован еще более высокий риск возникновения рецидива заболевания у женщин, прекративших прием стабилизаторов настроения (нормотимиков) по сравнению с женщинами, продолжавшими лечение препаратами этой группы [17, 18]. Так, в проспективном исследовании, проведенном в рамках специализированной программы по оказанию перинатальной психиатрической помощи и включавшем 89 женщин с БАР I и II типов, частота рецидивов у участниц, продолжавших лечение в период беременности, составила 37%, а у участниц, которым фармакотерапия была отменена за 6 месяцев до зачатия или в течение I триместра – 85,5% (табл. 2) [19]. В целом рецидивы развились у 70,8% беременных женщин. Факторами, способствовавшими повышению риска развития рецидива, были отмена нормотимика и незапланированная беременность. Большинство новых эпизодов заболевания развивались на ранних стадиях беременности: вероятность их возникновения в I, II и III триместрах составила 47,2, 31,9 и 18,8% соответственно. В большинстве случаев (74%) отмечены эпизоды депрессии или смешанные состояния. У женщин, резко (в течение 1–14 дней) отменивших нормотимический препарат, риск развития рецидива в течение 2 недель составил 50%. У женщин, отменявших препараты

Таблица 2. Течение беременности у женщин с БАР, получавших или не получавших лечение стабилизаторами настроения [19]

Показатели	Получившие лечение, n=27	Не получившие лечение, n=62	Общее количество участников, n=89
По крайней мере 1 рецидив эпизода БАР, %	37,0	85,5	70,8
Доля недель беременности, во время которых наблюдались симптомы заболевания, %	8,8	43,3	32,8
Медиана времени до первого рецидива, нед	>40	9,0	–

более медленно, аналогичный уровень риска зафиксирован через 22 недели после отмены. В свою очередь, быстрая отмена АС значительно чаще отмечалась у женщин с незапланированной беременностью. Поскольку данное исследование проводилось в рамках специализированной программы и подавляющее большинство его участниц имели достаточно высокий социально-образовательный уровень, авторы предположили, что в реальной медицинской практике рецидивы БАР могут наблюдаться у более высокой доли беременных женщин, страдающих этим заболеванием.

Наиболее опасным периодом с точки зрения риска возникновения рецидивов заболевания является послеродовой. Подтверждения этому были получены как в ретроспективных [14, 20], так и в проспективном исследовании [21]. Частота рецидивов в послеродовом периоде колеблется, по данным разных авторов, от 32 до 67% [22]. Исследования продемонстрировали значительно более высокую частоту эпизодов заболевания у женщин, не получавших нормотимики, по сравнению с женщинами, продолжавшими или возобновившими лечение препаратами этой группы [17, 21]. У женщин, отказавшихся от продолжения терапии литием во время беременности, риск рецидива в послеродовом периоде в 3 раза превышал таковой у небеременных женщин с БАР [17]. Симптомы рецидива, как правило, появлялись на поздних сроках беременности или в первые несколько дней-недель после родов и быстро нарастали [21, 23].

У женщин с БАР также очень высок (10–20%) риск развития послеродового психоза, который в 100–200 раз превышает популяционный уровень (0,05%) [24–27].

В целом у беременных женщин и родильниц, страдающих БАР, риск рецидива в 2 раза превышает таковой как для небеременных женщин с БАР, а риск госпитализации в связи с обострением заболевания – в 7 раз [23].

Влияние БАР на течение и исходы беременности

Данные о потенциальных эффектах БАР на течение /исходы беременности ограничены. Поскольку большинство рецидивов заболевания во время беременности являются эпизодами

депрессии [17–19], можно предположить, что потенциальный риск неблагоприятных исходов у беременных с БАР сходен с таковым

Таблица 3. **Нежелательные эффекты депрессии во время беременности и в послеродовом периоде [28]**

Беременность		Послеродовый период	
Мать	Плод	Мать	Ребенок
Суицидальные мысли.	Замедление внутриутробного роста.	Послеродовая депрессия.	Низкий вес при рождении.
Неадекватная забота о себе.		Нарушение взаимодействия с детьми и неадекватные методы воспитания (назойливость или замкнутость, крик, избивание детей).	Непрочная привязанность к матери.
Злоупотребление психоактивными веществами.		Суицидальное поведение	
Низкая приверженность пренатальному наблюдению.			
Гипертензия.			
Спонтанные аборт.			
Преэклампсия.			
Преждевременные роды.			
Госпитализация			

у женщин с депрессивными расстройствами. Нежелательные последствия не леченой во время беременности депрессии суммированы в таблице 3.

Негативный эффект депрессии у матери на плод/новорождённого был подтверждён результатами доклинических и клинических исследований [29–31]. В частности, была показана связь между депрессией беременных и низким весом ребёнка при рождении, уменьшением окружности головы новорождённого, а также со спонтанными абортами и преждевременными родами [31–38]. Также была выявлена статистически достоверная взаимосвязь между депрессией и аномалиями плаценты, кровотечениями во время беременности, повышением резистентности маточных артерий и возрастанием риска оперативных родов [37, 39]. У плодов женщин, страдающих депрессией, показаны изменения внутриутробного

поведения и биологических ответов на стимулы. Согласно результатам двух небольших исследований, плоды женщин с депрессией по сравнению с плодами женщин, не страдающих аффективными расстройствами, проявляют более высокую активность во II триместре и хуже отвечают на вибрационную стимуляцию в III триместре беременности [40]. Кроме того, у плодов матерей с депрессией отмечено изменение характера сердечного ритма [40, 41]. Влияют ли описанные изменения на развитие плода и, если да, то в какой мере, остаётся неясным.

Влияние депрессии на исходы беременности может быть обусловлено как непосредственно самим заболеванием, так и опосредованными факторами, такими как снижение аппетита, злоупотребление психоактивными веществами и более низким уровнем использования медицинской помощи в пренатальном периоде [32].

Нелеченая мания также сопряжена с повышенным пренатальным риском, поскольку в маниакальной фазе беременная женщина может совершить импульсивные действия, способные нанести существенный вред как ее здоровью, так и состоянию плода [33]. Рискованное поведение в эпизоде мании также включает повышенную сексуальную активность и злоупотребление психоактивными веществами. Согласно результатам ряда исследований, частота коморбидного злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами может достигать у пациентов с БАР 60%, что сопряжено с высоким потенциальным риском неблагоприятных исходов беременности [42, 43]. Помимо неблагоприятного влияния самого рецидива БАР на течение/исходы беременности, для купирования маниакального состояния может потребоваться назначение АС, ассоциирующихся с более высоким риском для плода, чем препараты, отменённые в период беременности [44].

Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых для лечения БАР, в период беременности и лактации

Основными группами АС, применяемых для лечения БАР, в том числе в период беременности являются:

- Соли лития.
- Антikonвульсанты (преимущественно карбамазепин, ламотриджин и вальпроевая кислота).
- Антипсихотики (типичные и атипичные).

Кроме того, в терапии БАР на практике часто используют препараты других групп, наиболее часто антидепрессанты и анксиолитики.

Среди всех ЛС, применяемых для лечения БАР, эффективность у

Таблица 4. Безопасность психотропных препаратов в период беременности [22]

Препарат	Категория безопасности FDA	Категория рейтинга ААП
Анксиолитики, седативные, снотворные		
<i>Бензодиазепины</i>		
Алпразолам	D	НИ, вызывает беспокойство
Хлордiazепоксид	D	НП
Клоназепам	D	НП
Диазепам	D	НИ, вызывает беспокойство
Эстазолам	X	НП
Флуразепам	X	НП
Лоразепам	D	НИ, вызывает беспокойство
Оксазепам	D	НП
Квазепам	X	НИ, вызывает беспокойство
Темазепам	X	НИ, вызывает беспокойство
Триазолам	X	НП
<i>Небензодиазепиновые анксиолитики и снотворные</i>		
Буспирон	B	НП
Хлоралгидрат	C	Совместим
Эсзопиклон	C	НП
Залеплон	C	НИ, вызывает беспокойство
Золпидем	B	НП
Антikonвульсанты и нормотимики		
Карбамазепин	D	Совместим
Ламотриджин	C	НИ
Литий	D	Противопоказан
Вальпроат	D	Совместим

Препарат	Категория безопасности FDA	Категория рейтинга ААП
Антидепрессанты		
<i>Трициклические и гетероциклические</i>		
Амитриптилин	С	НИ, вызывает беспокойство
Амоксапин	С	НИ, вызывает беспокойство
Кломипрамин	С	НИ, вызывает беспокойство
Дезипрамин	С	НИ, вызывает беспокойство
Доксепин	С	НИ, вызывает беспокойство
Имипрамин	С	НИ, вызывает беспокойство
Мапротилин	В	НП
Нортриптилин	С	НИ, вызывает беспокойство
Протриптилин	С	НП
<i>СИОЗС</i>		
Циталопрам	С	НП
Эсциталопрам	С	НП
Флуоксетин	С	НИ, вызывает беспокойство
Флувоксамин	С	НИ, вызывает беспокойство
Пароксетин	D	НИ, вызывает беспокойство
Сертралин	С	НИ, вызывает беспокойство
<i>Другие антидепрессанты</i>		
Бупропион	В	НИ, вызывает беспокойство
Дулоксетин	С	НП
Миртазапин	С	НП
Нефазадон	С	НП
Тразодон	С	НИ, вызывает беспокойство
Венлафаксин	С	НП
Антипсихотики		
Арипипразол	С	НП
Хлопромазин	С	НИ, вызывает беспокойство
Клозапин	В	НИ, вызывает беспокойство
Флуфеназин	С	НП
Галоперидол	С	НИ, вызывает беспокойство
Локсапин	С	НП
Оланзапин	С	НП

Препарат	Категория безопасности FDA	Категория рейтинга ААП
Перфеназин	С	НИ, вызывает беспокойство
Пимозид	С	НП
Кветиапин	С	НИ, вызывает беспокойство
Рисперидон	С	НП
Тиоридазин	С	НП
Тиотиксен	С	НП
Трифлуоперазин	С	НИ, вызывает беспокойство
Зипрасидон	С	НИ, вызывает беспокойство

Примечание: ААП – Американская академия педиатрии; FDA – Food and Drug Administration (Агентство по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств); НИ – неизвестно, НП – не применимо. Категории безопасности FDA: А – контролируемые исследования показали отсутствие риска; В – нет доказательств риска у людей; С – I риск нельзя исключить; D – определенные доказательства риска; X – противопоказан при беременности.

беременных формально в проспективных исследованиях доказана только для препаратов лития [14, 17] и ламотриджина [18]. Данные о безопасности ЛС, применяемых для лечения БАР, в период беременности суммированы в таблице 4.

Большинство психотропных препаратов в экспериментах на животных и при применении у женщин во время беременности вызывали структурные дефекты и функциональные расстройства

Таблица 5. Структурные и нейрофункциональные последствия внутриутробного воздействия психотропных препаратов у животных и людей [45]

Фармакологическая группа	Структурные		Функциональные*	
	у животных		у людей	
Антипсихотики				
Типичные	+	+++	+	НИ
Атипичные	–	+	–	НИ
Противосудорожные				
Вальпроевая кислота	+++	++	+++	+++
Карбамазепин	+	НИ	+++	+
Препараты второго поколения	+	НИ	+	НИ

Фармакологическая группа	Структурные	Функциональные*	Структурные	Функциональные*
	у животных		у людей	
Анксиолитики				
Бензодиазепины	+	+++	+	+
Соли лития	++	+	+	НИ
Антидепрессанты				
Трициклические атипичные	-/+	+++	-/+	НИ
Ингибиторы MAO	-/+	++	-, НИ	НИ
СИОЗС	-	+	-	-, НИ
Новые соединения	НИ	НИ	НИ	НИ
Препараты зверобоя	-	+	НИ	НИ

Примечание: - нет доказательств эффекта; -/+ противоречивые данные; + ограниченные доказательства эффекта; ++ умеренные доказательства эффекта; +++ сильные доказательства эффекта; НИ – отсутствие или недостаточное количество информации.

* Включают нейрхимические и поведенческие эффекты.

Таблица 6. Частота врожденных аномалий при применении во время беременности психотропных препаратов [46]

Лекарственное средство	Врождённые аномалии и их частота
Литий	2-4%: аномалия Эбштейна (мальформация трехстворчатого клапана сердца) – 0,1%, риск повышен в 20 раз по сравнению с населением в целом. Многоводие, преждевременные роды, синдром лабильного младенца (floppy baby), аномалии щитовидной железы, перинатальная заболеваемость, несахарный диабет
Вальпроат	11%: расщелины позвоночника и дефекты нервной трубки, антиконвульсантный синдром у плода, сердечно-сосудистые дефекты, церебральные кровотечения, отставание в развитии, замедление внутриутробного роста, коагулопатии
Карбамазепин	5,7%: расщелины позвоночника и дефекты нервной трубки, антиконвульсантный синдром у плода, коагулопатии, церебральные кровотечения, черепно-лицевые дефекты, гипоплазия пальцев/ногтей, отставание в развитии. Повышение риска при комбинировании с вальпроатом

Лекарственное средство	Врождённые аномалии и их частота
Ламотриджин	Повышение риска при сочетании с вальпроатом (по данным регистра беременности 12,5% против 2,9% при монотерапии). Тератогенные эффекты наблюдались у животных
Габапентин	Нет данных. Фетотоксические эффекты у грызунов
Топирамат	Нет данных. У животных описаны черепно-лицевые и скелетные аномалии, пониженный вес при рождении, гипоспадия
Оланзапин	Нет данных: в регистре беременности ($n = 96$) повышение риска тератогенности не показано
Рisperидон	Нет данных. Один случай агенеза мозолистого тела (corpus callosum). Фетотоксичность у животных
Кветиапин	Нет данных
Зипрасидон	Нет данных. Задержка развития и возможные тератогенные эффекты у животных
Клозапин	Нет данных о повышенном риске тератогенности

(табл. 5). Частота развития врожденных аномалий при применении наиболее широко используемых психотропных препаратов приведена в таблице 6 (частота врожденных аномалий у населения в целом составляет 2–4%).

Ниже изложены данные о безопасности нормотимиков в период беременности. Более подробное описание безопасности препаратов других фармакологических групп, применяемых для лечения БАР, представлено в других разделах, посвященных лечению психических заболеваний у беременных.

Безопасность нормотимиков в период беременности

Безопасность лития

По классификации FDA литий относится к категории D. Это означает, что при его применении во время беременности продемонстрирован существенный риск для плода, однако в определенных ситуациях потенциальная польза от его использования может перевешивать этот риск.

Беспокойство по поводу ассоциации между применением препаратов лития во время беременности и врожденными

аномалиями у ребенка возникли вскоре после их внедрения в широкую медицинскую практику, что привело к созданию Регистра младенцев лития (Register of Lithium Babies) – базы данных, содержащих добровольные сообщения врачей о влиянии пренатального воздействия лития на плод/новорожденного. Результаты первого анализа регистра позволили предположить, что у детей, матери которых во время беременности принимали литий, риск возникновения врожденных сердечно-сосудистых дефектов, особенно аномалии Эбштейна, повышался в 400 раз по сравнению с населением в целом [47]. Однако в последующих исследованиях было показано, что частота этой врожденной аномалии при приеме лития составляет 0,05–0,1% и превышает частоту ее развития в общей популяции не более чем в 20–40 раз [48, 49]. Таким образом, абсолютный риск развития врожденных аномалий сердца при применении лития во время беременности достаточно низок. Причем аномалии Эбштейна развиваются только в том случае, когда воздействие лития на плод совпадает по срокам с периодом формирования сердца в процессе органогенеза (преимущественно 3–6-я неделя гестации).

При воздействии лития на плод во II и III триместрах возможно развитие зоба [50, 51]. На поздних сроках беременности и в период родов вследствие изменений фармакокинетики лития (см. ниже) повышен риск развития токсических эффектов у матери и плода/новорожденного.

Применение лития может приводить к развитию гипотиреоза (в редких случаях – гипертиреоза) у матери. Литий может усугублять полидипсию и полиурию, которые часто встречаются у беременных, вызывать поражения почек и нефрогенный (несахарный) диабет у беременной [52–54]. Возможно развитие многоводия [55–57].

Токсические эффекты лития у новорожденного обычно проявляются летаргией и синдромом вялого младенца (floppy baby syndrome), для которого характерны респираторные нарушения, цианоз и снижение мышечного тонуса. Эти симптомы являются дозозависимыми и развиваются на фоне высокого уровня лития в крови в поздние сроки беременности. Обычно они носят легкий и транзиторный характер [50, 51, 58].

Описаны случаи развития у ребенка кардиомегалии, гипотонии, брадикардии, трепетания предсердий, инверсии зубца Т на ЭКГ, несахарного диабета, гипотиреоза, гепатомегалии, желудочно-кишечных кровотечений, судорог и шока [55, 57, 59–64]. Большинство нежелательных эффектов саморазрешались в течение 12 недель, что совпадает с периодом полувыведения препарата у новорожденных, составляющего 68–96 часов [60]. Однако в двух описанных случаях нефрогенный диабет персистировал в течение 2 и более месяцев [60, 65].

У плодов, подвергшихся воздействию лития, обнаружено повышение в эритроцитах уровня холина, являющегося метаболическим предшественником ацетилхолина [66]. Клиническое значение этого факта непонятно, но, возможно, накопление холина способствует развитию тератогенного эффекта лития, поскольку холин влияет на клеточный транспорт препарата.

Данные о влиянии лития на последующее развитие детей крайне ограничены. В двух небольших исследованиях нейроповеденческой токсичности не выявлено [49, 67]. В недавно опубликованном систематическом обзоре, включавшем информацию из электронных баз данных, книг и других источников, определенного заключения о влиянии лития на отдаленные исходы развития детей сформулировать не удалось в связи с недостатком сведений [68].

Безопасность антиконвульсантов

Большинство антиконвульсантов обладают тератогенным потенциалом (табл. 7). Предполагают, что риск развития больших врожденных аномалий при применении во время беременности монотерапии препаратами этой группы удваивается, а при применении комбинированной терапии – утраивается по сравнению с популяционным уровнем [69]. Максимальный риск при монотерапии ассоциируется с применением высоких доз вальпроевой кислоты [70]. Использование антиконвульсантов на ранних сроках гестации ассоциируется с дефектами сердца, нервной трубки, конечностей и гениталий, характерными черепно-лицевыми аномалиями, микроцефалией, расщелинами губы и нёба, а также с замедлением внутриутробного роста.

Следует отметить, что данные о безопасности антиконвульсантов

Таблица 7. Сообщения о тератогенных эффектах при монотерапии антиконвульсантами [69]

Авторы (год)	Дизайн исследования	N	Частота больших врожденных аномалий, % (95% ДИ)	Риск (95% ДИ)
Карбамазепин				
Samren [71]	Ретроспективное когортное	376	3,7	ОР: 2,6 (1,4-5,0)
Kaneko [72]	Проспективное	158	5,7	ОШ: 1,9
Holmes [73]	Проспективное	58	5,2	ОШ: 3,0 (0,6-16)
Matalon [74]	Метаанализ	795	5,5	ОШ: 2,36 (1,62-3,43)
Wide [75]	Ретроспективное	703	4,0	НД
Artama [76]	Ретроспективное	805	4,0	ОШ: 1,27 (0,7-2,23)
Vajda [77]	Проспективное и ретроспективное	155	3,8	p = 1,0000
Morrow [79]	Проспективное	900	2,2	ОШ: 1,0
Hernandez-Diaz [80]	Проспективное	873	2,5 (1,6-3,7)	ОШ: 1,6 (0,9-2,8)
Vajda [78]	Проспективное	234	3,0	ОШ: 0,82 (0,21-3,26)
Meador [81]	Систематический обзор и метаанализ	4411	4,6	НД
Габапентин				
Montouris [82]	Проспективное и ретроспективное	17	5,9	НД
Morrow [79]	Проспективное	31	3,2 (0,6-16,2)	ОШ: 1,33 (0,17-10,20)
Vajda [78]	Проспективное	11	0	НД
Holmes [83]	Проспективное	127	0,8 (0,039-3,8)	НД
Ламотриджин				
Morrow [79]	Проспективное	647	3,2 (2,1-4,9)	ОШ: 1,44 (0,77-2,67) ОР: 0,92 (0,41-2,05)
Vajda [77]	Проспективное и ретроспективное	61	0	p = 0,3960
Vajda [78]	Проспективное	146	1,4	ОШ: 0,37 (0,06-2,26)

Авторы (год)	Дизайн исследования	N	Частота больших врожденных аномалий, % (95% ДИ)	Риск (95% ДИ)
Meador [81]	Систематический обзор и метаанализ	1337	2,9 (2,00-3,82)	НД
Holmes [83 a]	Проспективное	684	2,80 (1,7-4,3)	ОР: 1,4 (0,9-2,3)
Hunt [84]	Проспективное	1151	2,4 (1,7-3,5)	НД
Леветирацетам				
Morrow [79]	Проспективное	22	0	НД
Hunt [84a]	Проспективное	39	0	НД
Holmes [83a]	Проспективное	197	2,0 (0,65-4,8)	
Топирамаг				
Morrow [79]	Проспективное	28	2,0	ОШ: 7,1 (2,0-22,6)
Vajda [78]	Проспективное	15	0	НД
Ornoy [85]	Проспективное	29	3,5	НД
Hunt [84]	Проспективное (Регистр эпилепсии и беременности Соединенного королевства)	70	4,8 (1,7-13,3)	НД
Holmes [83a]	Проспективное	197	4, (1,9-7,6)	НД
Вальпроат				
Kaneko [72]	Проспективное	81	11,1	ОШ: 4
Samren [71]	Ретроспективное	158	5,7	ОР: 4,1 (1,9-8,8)
Wide [75]	Ретроспективное	268	9,7	НД
Artama [75]	Ретроспективное	263	10,7	ОШ: 4,18 (2,31-7,57)
Morrow [79]	Проспективное	715	6,2 (4,6-8,2)	ОШ: 2,78 (1,62-4,76) ОР: 2,52 (1,17-5,44)
Vajda [77]	Проспективное и ретроспективное	113	16,8	p = 0,0262
Vajda [78]	Проспективное	166	13,3	ОШ: 4,07 (1,18-14,0)
Meador [81]	Систематически обзор и метаанализ	2097	10,7 (8,16-13,29)	НД

Примечание: ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; НД – нет данных.

во время беременности получены преимущественно в исследованиях с участием женщин, страдающих эпилепсией, поэтому при их оценке надо учитывать, что сама эпилепсия способствует повышению риска врожденных аномалий примерно в 4 раза [81]. Влияние БАР на риск развития врожденных уродств не установлено, однако депрессивные расстройства ассоциируются с повышенной тератогенностью.

Вальпроевая кислота относится к наиболее хорошо изученным антиконвульсантам при беременности. Данные национальных регистров и проспективных исследований однозначно свидетельствуют о значительном повышении риска развития у ребенка анатомических дефектов и нейроповеденческой токсичности в случае внутриутробного воздействия вальпроата. Однако частота развития врожденных аномалий при монотерапии вальпроевой кислотой, согласно регистрам разных стран, различается и составляет 6,2% из 715 случаев в регистре Соединенного королевства, 10,7% из 149 случаев в Североамериканском регистре и 17,1% из 110 случаев в Австралийском регистре [86]. Это может объясняться разницей в размерах выборки, периоде наблюдения и методах оценки. Большинство исследователей придерживаются мнения, что врожденные аномалии при применении вальпроата во время беременности развиваются в 6–11% случаев [87]. Согласно результатам метаанализа, в который были включены данные регистров и других исследований (59 исследований, 65 533 беременных женщины с эпилепсией и 1 817 024 здоровых женщины), риск развития больших врожденных аномалий различных органов и систем при монотерапии вальпроатом составил 10,73% (95% ДИ: 8,16–13,29) [81].

Результаты исследований постоянно указывают на то, что риск развития больших врожденных аномалий при применении вальпроата беременными в 2–4 раза выше, чем при применении карбамазепина и ламотриджина [75, 76, 79, 88, 89, 90]. Это подтверждается и данными выше приведенного метаанализа [81].

К наиболее характерным врожденным дефектам, вызываемым препаратом, относится расщелина позвоночника. Частота дефектов нервной трубки при использовании вальпроата в I триместре беременности может достигать 5–9% [91–97], хотя в некоторых исследованиях она составляла 1–2%, что превышает популяционный уровень в 10–20 раз [98–100]. Другими проявлениями «вальпроатного»

синдрома являются сердечно-сосудистые, черепно-мозговые, урогенитальные, дигитальные и респираторные аномалии, а также отставание детей в развитии. По данным Регистра антиэпилептических препаратов больницы Массачусетс (Antiepileptic Drug Registry at Massachusetts General Hospital), риск сердечно-сосудистых аномалий так же, как дефектов нервной трубки, при применении вальпроата во время беременности составляет 8% [101], что значительно выше, чем при применении солей лития.

Действие вальпроата на нервную трубку проявляется в случае его применения в первые 17–30 дней после зачатия, риск увеличивается при использовании высоких доз и соответственно при повышении концентрации препарата в сыворотке крови [97]. В большинстве исследований был продемонстрирован дозозависимый характер тератогенного эффекта вальпроевой кислоты [71, 72, 103]. Врожденные аномалии редко развивались при ее применении в суточной дозе ниже 1000 мг и концентрациях в крови ниже 70 мкг/мл. При применении в дозе ≤ 1000 мг/сут особенно выражение снижается частота поражений нервной трубки [104]. Дальнейшее уменьшение дозы, по данным анализа 5 европейских исследований, не приводит к снижению риска врожденных аномалий [104]. Последние наблюдались с одинаковой частотой в группах женщин, получавших вальпроат в дозах 600–1000 мг/сут и менее 600 мг/сут. В то же время по данным Австралийского регистра беременности, критическая суточная доза вальпроата, сопряженная с повышением частоты врожденных аномалий, составляет не 1000 мг, а 1400 мг [105]. В регистре беременности Соединенного королевства зависимость тератогенного эффекта вальпроата от применяемой дозы вообще не обнаружена [106].

Однако результаты большинства исследований подтверждают наличие взаимосвязи между дозой вальпроата и риском тератогенности. Критической дозой считается 1000 мг/сут. С целью профилактики врожденных аномалий при применении вальпроевой кислоты во время беременности рекомендуется назначать фолиевую кислоту в суточной дозе 3–5 мг. В последнее время эффективность профилактического назначения фолиевой кислоты стала подвергаться сомнению [107, 108]. В недавно опубликованном метаанализе 5 рандомизированных и квазирандомизированных

исследований с участием 6 105 женщин было показано, что фолиевая кислота в виде монотерапии или в комбинации с другими витаминами и минералами предотвращает дефекты нервной трубки, но не оказывает протективного действия в отношении других врожденных аномалий [109].

Помимо врожденных дефектов вальпроат может вызывать замедление внутриутробного роста [110] и уменьшение окружности головы у новорожденного [111]. У детей, матери которых получали вальпроат незадолго до родов, описаны замедление частоты сердечных сокращений [91], транзиторные симптомы гепатотоксичности [94] и гипогликемии [112], снижение уровня фибриногена и кровотечения у новорожденных [113]. Возможно развитие синдрома отмены у новорожденных, клинически проявляющегося раздражительностью, беспокойством, нарушением питания и изменением мышечного тонуса [92].

Внутриутробное воздействие вальпроата ассоциируется с повышенным риском когнитивных и поведенческих проблем у детей, которые значительно чаще наблюдаются при применении во время беременности данного препарата по сравнению с другими антиконвульсантами [114–122]. Особенно высокий риск нейроповеденческих нарушений наблюдается при применении вальпроата в комбинации с другими психотропными средствами. В одном из небольших исследований отставание в развитии встречалось у 71% детей, матери которых во время беременности получали монотерапию вальпроевой кислотой, и у 90% детей матерей, получавших ее комбинацию с другими антиконвульсантами [123]. Эти данные подтверждаются и результатами недавно выполненного систематического обзора [68].

В проспективном исследовании NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs), направленном на изучение отдаленных когнитивных и поведенческих эффектов у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию противоэпилептических препаратов (28 центров Соединенного королевства и США, 322 пары мать/ребенок), серьезные нежелательные исходы (врожденные аномалии, отставание в развитии или смерть) при применении вальпроата наблюдались в 25% случаев [124], а в 3-летнем возрасте у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроата, отмечены

более низкие показатели тестов IQ, чем у детей, подвергшихся воздействию других антиконвульсантов [119]. IQ у детей, матери которых получали вальпроат, был в среднем на 9 баллов ниже, чем у детей, матери которых получали ламотриджин, на 7 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию фенитоина, и на 6 баллов - карбамазепина. Ассоциация между применением вальпроата и IQ носила дозозависимый характер, однако в связи с выраженной индивидуальной вариабельностью определить наиболее безопасную дозу вальпроата не удалось.

30 июня 2011 г. Агентство США по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) опубликовало заявление по безопасности вальпроата, целью которого является привлечение внимания специалистов здравоохранения к повышенному риску нарушений когнитивных функций у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию вальпроата.

Согласно результатам метаанализа Meador et al. (2009), в который были включены данные 4411 женщин, получавших во время беременности **карбамазепин**, частота больших врожденных аномалий у детей, подвергшихся воздействию этого препарата, составила 4,6% (95% ДИ: 3,48–5,76) и оказалась достоверно ниже, чем при применении других антиконвульсантов [125]. По данным Регистра беременности Соединенного королевства, общая частота врожденных аномалий при монотерапии данным препаратом во время беременности была равна 2,2% [105]. Частота развития дефектов нервной трубки при лечении беременных карбамазепином составляет от 0,5 до 1% [126–128]. Дефекты нервной трубки не возникают, если карбамазепин назначается спустя 4 недели после зачатия, т. е. после закрытия нервной трубки [129, 130]. Однако его применение в этот период ассоциируется с другими мальформациями. В ряде исследований был выявлен повышенный риск ротолицевых расщелин при внутриутробном воздействии карбамазепина [80, 126, 131], причем в одном из них этот риск в 24 раза превышал таковой у населения в целом [80]. В небольшом проспективном исследовании, включавшем 35 женщин, получавших карбамазепин в I триместре, черепно-лицевые дефекты наблюдались у 11% родившихся живыми детей, гипоплазия пальцев/ногтей – у 26%, отставание в развитии – у 20% [126]. В исследовании Thomas et al., проведенном в индийской

популяции, была выявлена повышенная частота (6,3%) дефектов сердца у новорожденных [132]. В то же время, по данным Регистра Соединенного королевства, частота дефектов сердца (0,7%) у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию карбамазепина, не отличалась от таковой у населения в целом [79].

Применение карбамазепина во время беременности ассоциировалось с пониженным весом ребенка при рождении [133] и уменьшением окружности головы [134].

Карбамазепин может вызывать дефицит витамина К у плода, приводя к развитию кровотечений у новорожденного и нарушению морфологии лица [135]. Кроме того, описаны случаи транзиторной гипербилирубинемии у новорожденных [136].

В вышеупомянутом исследовании NEAD серьезные нежелательные исходы наблюдались у 14% детей, матери которых получали во время беременности карбамазепин [119]. Это исследование также выявило негативное дозозависимое влияние карбамазепина на вербальные функции детей 2–3 лет, подвергшихся его воздействию в пренатальном периоде [125]. Данные других исследований в отношении нейрорповеденческой токсичности карбамазепина противоречивы, однако считается, что он не вызывает серьезных нарушений когнитивных функций [137, 138]. В целом риск неблагоприятных исходов беременности, включая отставание в развитии детей, при применении карбамазепина беременными значительно ниже, чем при применении вальпроата [139].

Следует помнить о том, что у женщин, начавших прием карбамазепина после зачатия, по сравнению с женщинами, принимавшими его до беременности, повышен риск развития серьезных побочных реакций (агранулоцитоз, печеночная недостаточность, синдром Стивенса–Джонсона), т. к. риск развития этих эффектов наиболее высок в первые 8 недель лечения [140].

Безопасность **окскарбазепина** изучена у беременных плохо. В нескольких исследованиях повышенного риска врожденных аномалий при монотерапии препаратом не выявлено [76, 141–143]

Ламотриджин по классификации FDA относится к категории C, т. е. риск, связанный с его применением, оценивается ниже, чем при применении вальпроата и карбамазепина. Тератогенные эффекты ламотриджина были обнаружены в доклинических исследованиях на животных. Данные о тератогенном потенциале ламотриджина у людей достаточно противоречивы [144]. Согласно результатам анализа регистров беременности и других исследований, большие врожденные аномалии наблюдаются у 2,6–3,2% детей, внутриутробно подвергшихся действию этого препарата, что не отличается от частоты врожденных аномалий у населения в целом [135, 145, 146]. Однако в одном из регистров беременности был показан повышенный риск развития лицевых расщелин под влиянием ламотриджина (0,89% из 564 случаев) [147]. Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований [83, 84, 148].

Анализ регистра беременности Соединенного королевства позволил выявить дозозависимый характер тератогенного эффекта ламотриджина. Повышение риска развития врожденных дефектов наблюдалось при его применении в высоких суточных дозах (выше 200 мг/сут) [79]. Однако в Австралийском регистре беременности такая зависимость не наблюдалась [105]. Она также не обнаружена и в регистре производителя Ламиктала при его применении в дозах до 400 мг/сут [145]. Данные о применении у беременных ламотриджина в более высоких дозах были слишком ограничены и не позволили провести анализ. В недавно опубликованном большом когортном исследовании, основанном на данных регистров разных стран, достоверного повышенного риска врожденных аномалий под влиянием внутриутробного воздействия ламотриджина не выявлено [143]. При применении препарата в I триместре (1 019 случаев) большие врожденные аномалии наблюдались у 38 детей (3,7%). По данным Североамериканского регистра риск мальформаций при использовании монотерапии ламотриджином ($n = 1441$) составил 1,9% [149]. Таким образом, повышение риска развития ротолицевых расщелин под влиянием ламотриджина остается не доказанным [69].

Ограниченность и противоречивость данных не позволяют сделать окончательного заключения о тератогенном потенциале ламотриджина, однако он представляется более безопасным, чем

вальпроат и карбамазепин. В исследовании NEAD, серьезные нежелательные исходы зарегистрированы у 2% детей, матери которых получали во время беременности ламотриджин, что существенно ниже, чем при применении во время беременности вальпроата (25%) или карбамазепина (14%) [120].

На сегодняшний день не описано акушерских или неонатальных осложнений, связанных с применением во время беременности монотерапии ламотриджином. Сведения о нейрорповеденческой токсичности ламотриджина ограничены. В исследовании, проследившем до достижения 1 года 23 ребенка, внутриутробно подвергшихся воздействию препарата, не было выявлено отклонений в развитии [150]. Аналогичные данные получены в другом исследовании с участием 62 детей, наблюдение за которыми проводилось в течение первого года жизни [151].

У новорожденных, внутриутробно подвергшихся действию ламотриджина, потенциально возможно развитие токсических эффектов, включая кожные сыпи. Повышенный риск их развития связан с тем, что ламотриджин метаболизируется преимущественно путем глю-куронирования – видом метаболизма, который находится у новорожденных в крайне незрелом состоянии [152].

Данные о безопасности **топирамата** в период беременности еще более ограничены.

В 2 небольших исследованиях, основанных на данных регистров, повышенного риска врожденных аномалий не выявлено. В одно из них были включены только женщины с эпилепсией [152], в другое – женщины, принимавшие топирамат по неуточненным показаниям [85]. Результаты последнего исследования показали, что частота негенетических мальформаций при применении топирамата составляет 4,9% по сравнению с 3,4% в контрольной группе (статистически недостоверная разница). Однако применение топирамата в данном исследовании ассоциировалось со снижением веса новорожденных (без снижения гестационного возраста). В исследовании, основанном на данных Регистра эпилепсии и беременности Соединенного королевства, частота больших врожденных аномалий при монотерапии топираматом (70 случаев) составила 4,8%, при комбинированной терапии (13 случаев) – 11,2% [153]. В апреле 2011 г. FDA на основании анализа данных регистров

беременности противоэпилептических препаратов Северной Америки и Соединенного королевства пришло к заключению, что использование топирамата во время гестации сопряжено с повышенным риском возникновения расщелин губы и нёба, и перевело его из категории безопасности С в категорию D. Относительный риск ротолицевых расщелин, по данным североамериканского регистра, при внутриутробном воздействии топирамата повышался по сравнению с общепопуляционным уровнем в 21,3 раза, по данным регистра Соединенного королевства – в 16 раз.

В популяционном исследовании с использованием данных регистров разных стран повышенного риска врожденных аномалий при применении топирамата, а также леветирацетама и габапентина, не продемонстрировано [143]. Большие врожденные аномалии наблюдались у 5 из 108 детей (4,6%), подвергшихся внутриутробному воздействию топирамата, 1 из 59 детей (1,7%) – воздействию *габапентина*, и ни у одного из 58 детей, матери которых получали *леветирацетам*.

Частота больших врожденных аномалий в исследовании, включавшем 147 беременных женщин, получавших леветирацетам, составила 2%, малых – 4,8% [154]. При этом в 11% случаев было неизвестно, принимала ли женщина препарат в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии. В целом данных об использовании габапентина и леветирацетама у беременных настолько мало, что их практически невозможно анализировать [155].

Риск тератогенного эффекта наиболее высок при комбинированном применении антиконвульсантов [68, 69, 99, 112]. Некоторые эксперты считают наиболее опасной комбинацию вальпроата с кар-бамазепином, особенно в случае, если в семейном анамнезе имеются случаи дефектов нервной трубки [156]. Однако в последние годы особое беспокойство вызывает сочетанное применение вальпроата и ламотриджина. Например, по данным Регистра беременностей Соединенного королевства большие врожденные аномалии наблюдались у 9,6% детей, матери которых принимали комбинацию вальпроата и ламотриджина ($n = 141$), и полностью отсутствовали у детей, подвергшихся воздействию комбинации

карбамазепина и ламотриджина ($n = 118$) [79]. Сходный риск при использовании комбинации вальпроата с ламотриджином (9,1%) был продемонстрирован и в исследовании, основанном на данных Североамериканского регистра применения противоэпилептических препаратов во время беременности [142]. В то же время риск врожденных аномалий при использовании ламотриджина в комбинации с другими антиконвульсантами составил 2,9% (при монотерапии ламотриджином – 1,9%). Предполагают, что вальпроат снижает ассоциированную с беременностью индукцию метаболизма ламотриджина и, таким образом, способствует повышению его концентраций в крови [157].

Однако наиболее высокий риск мальформаций (15,4%), по данным Североамериканского регистра, был сопряжен с применением во время беременности комбинации вальпроата с карбамазепином [149]. При лечении беременных комбинацией карбамазепина с другими антиконвульсантами риск врожденных аномалий не превышал популяционного уровня (2,5%). По данным систематического обзора, проанализировавшего 59 исследований (регистры беременности и когортные исследования) с участием 65 533 беременных женщин с эпилепсией, риск мальформаций при политерапии повышается в том случае, если комбинации включают вальпроат, фенobarбитал или фенитоин [181].

Особенности фармакокинетики и дозирования нормотимиков во время беременности

Особенности фармакокинетики солей лития

Физиологические изменения в период беременности могут повлиять практически на все фармакокинетические параметры лития – всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию, поэтому в период беременности и после родов необходим тщательный мониторинг его концентраций в крови [22].

У препаратов солей лития могут наблюдаться значительные различия фармакокинетических параметров [158]. Средний период полувыведения лития равен 22 ± 8 ч, однако у лиц молодого возраста он короче, чем у пожилых, и может колебаться от 8 до 20 ч. Фармакокинетика солей лития характеризуется нестабильным

уровнем концентраций в крови («пики» и «провалы»). Для предотвращения пиков концентраций рекомендуется более частое дозирование препарата (прием 3–4 раза в сутки) [159], однако остается неясным, способствует ли такой режим применения повышению безопасности препарата для плода.

Литий обладает узким терапевтическим индексом. Диапазон его терапевтических концентраций составляет 0,6–0,8 ммоль/л при применении в качестве препарата поддерживающей терапии и 0,8–1,2 ммоль/л – при лечении маниакальных состояний. Несмотря на узкий терапевтический индекс, наблюдается корреляция между дозами лития, его концентрациями в крови и токсическими эффектами, поэтому мониторинг концентраций в крови позволяет существенно повысить безопасность терапии. Кроме того, в период лечения необходимо контролировать уровни электролитов в сыворотке крови, а также функцию почек и щитовидной железы, поскольку литий может вызывать почечную недостаточность, гипотиреоз и в редких случаях гипертиреоз. Гипотиреоз при лечении литием чаще возникает у женщин, чем у мужчин, и, возможно, предрасполагает к быстрой цикличности при БАР [160].

В почечных канальцах литий конкурирует за реабсорбцию с ионами натрия, поэтому уменьшение натрия в крови (при ограничении потребления электролитов и воды, интеркуррентных заболеваниях, например лихорадке, лекарственных взаимодействиях, особенно с тиазидными диуретиками и НПВС) может приводить к увеличению реабсорбции лития, повышению его концентраций в крови и проявлению токсических эффектов. У беременных с гестозом на уровни лития в сыворотке крови, наряду с потреблением жидкости и натрия, может повлиять выведение последних с рвотными массами.

Дозы препаратов лития подбираются индивидуально на основании данных мониторинга концентраций в крови. На высокие концентрации препарата в сыворотке крови и необходимость коррекции дозы могут указывать такие симптомы, как тремор, седация и забывчивость.

По мере увеличения сроков беременности повышается экскреция лития почками, что обычно вызывает необходимость повышения его доз [161]. Во время родов почечный клиренс лития резко падает, в связи с чем повышается вероятность развития токсических эффектов у матери и ребенка [162]. В связи с риском дегидратации и развития

токсических эффектов женщины, получающие литий, должны находиться в период родов под тщательным медицинским контролем.

Таблица 8. Фармакокинетические характеристики лития и рекомендации по применению и мониторингу во время беременности [51,135,164]

Особенности фармакокинетики	Рекомендации
<p>Во вторую половину беременности клиренс повышается на 30-50 %. Уровень терапевтических концентраций в сыворотке крови 0,6–1,2 экв/л. Период полувыведения: 22 часа</p>	<p>Перед назначением необходимо определить функцию щитовидной железы и почек. Определять концентрацию ТТГ* каждые 3–6 месяцев. Применять в минимальной эффективной дозе. Обычно доза составляет 900–1200 мг/сут для поддерживающей терапии и 1200–2400 мг/сут при остром эпизоде. Для того чтобы избежать создания высоких концентраций в крови, рекомендуется принимать препараты с контролируемым освобождением действующего вещества** и делить суточную дозу на несколько приемов. По возможности избегать применения в I триместре. <i>Легкая форма заболевания в стабильном состоянии:</i> постепенная (>2 недель) отмена до беременности и разработка плана ведения при беременности, по возможности без поддерживающей терапии. <i>Тяжелая форма заболевания с умеренным риском рецидива:</i> оценить пользу и риск; по возможности избегать применения, по крайней мере в I триместре. <i>Тяжелая форма заболевания с высоким риском рецидива:</i> продолжать терапию на протяжении беременности при условии согласия женщины, проинформированной о риске тератогенности. Уровни препарата в крови в период беременности могут снижаться, необходимо регулярное мониторинговое консультирование концентраций. Измерение уровня концентраций в крови следует проводить ежемесячно в I-ю половину беременности, еженедельно – в III триместре. Поддерживать гидратацию у матери. Если препарат отменяли во время родов, возобновлять применение в послеродовом периоде, как только стабилизируется состояние женщины, в дозе, которая использовалась до беременности. При применении в I триместре – провести на 16–18-й неделе ультразвуковое исследование с высоким разрешением и эхокардиографию у плода</p>

* ТТГ - тиреотропный гормон.

** В РФ такие лекарственные формы не зарегистрированы.

Необходимо поддерживать у них адекватную гидратацию, а при длительных родах предусмотреть внутривенное введение жидкостей.

Литий хорошо проникает через плацентарный барьер, его уровни в пуповинной крови аналогичны уровням в крови матери [161]. В то же время в амниотической жидкости концентрация лития может быть выше, чем в крови [163]. Клиническое значение этого факта не ясно.

Рекомендации по применению лития с учетом особенностей фармакокинетики представлены в табл. 8.

Особенности фармакокинетики антиконвульсантов во время беременности

Концентрации большинства антиконвульсантов снижаются на протяжении беременности, поэтому рекомендуется их мониторинг [165–167]. Поскольку концентрации в крови у беременных подвержены значительным межиндивидуальным колебаниям, в качестве контрольного показателя следует использовать уровень концентраций, определенный у женщины в прегравидарный период [166].

Применение *вальпроата* во время беременности рекомендуется избегать. В случае отсутствия альтернативы для снижения риска тератогенных эффектов вальпроат по возможности не следует назначать в дозах выше 1000 мг/сут. Суточную дозу рекомендуется делить на 3 приема, так как при однократном введении в сутки могут создаваться непредсказуемо высокие пики концентраций препарата в крови [168].

На протяжении беременности концентрации вальпроата в крови в целом снижаются (в III триместре до 50%), однако уровни активной, не связанной с белками фракции препарата существенно не изменяются [169]. Уровни вальпроата в крови могут меняться при совместном применении с АС, повышающими активность изоферментов системы цитохрома P₄₅₀.

Вальпроевая кислота хорошо проникает через плацентарный барьер и накапливается в тканях плода. Ее концентрации в пуповинной крови примерно в 2 раза превышают таковые в крови матери [97].

Карбамазепин так же, как и вальпроевая кислота, имеет узкий

терапевтический индекс и создает переменные индивидуальные концентрации в крови. В некоторых исследованиях показано, что концентрации неизмененного препарата и его метаболита эпоксида остаются на постоянном уровне во время беременности [169], однако есть и противоположные данные [110]. По возможности во время беременности рекомендуется мониторировать уровень карбамазепина в крови, особенно фракции препарата, не связанной с белками крови [167]. Концентрации карбамазепина в сыворотке крови плода составляют 50–80% от уровней в крови матери [170].

Данные о фармакокинетике **окскарбазепина** у беременных ограничены, однако имеющиеся сведения позволяют предположить, что на поздних сроках гестации могут существенно снижаться концентрации активного метаболита препарата, что у женщин с эпилепсией клинически проявляется «прорывом» судорог и обуславливает необходимость мониторинга его уровней в крови [167, 171, 172].

Среди антиконвульсантов второго поколения с точки зрения фармакокинетики во время беременности наиболее хорошо изучен **ламотриджин**. По мере увеличения сроков беременности его клиренс существенно повышается [152, 171, 173, 174]. Концентрации ламотриджина в плазме крови в конце беременности в 3,6 раза ниже, чем до зачатия, во время родов – в 5,8 раза ниже [51]. Таким образом, для поддержания терапевтического эффекта беременным, как правило, необходимо повышение доз ламотриджина. После родов клиренс ламотриджина быстро возвращается к исходному уровню, что требует снижения его доз в раннем послеродовом периоде [135]. Тщательный подбор доз ламотриджина на основе результатов мониторинга концентраций в крови крайне важен, т. к. флуктуации его концентраций и передозировка могут привести к развитию серьезной нежелательной реакции – синдрома Стивенса-Джонсона [135].

Изучение фармакокинетики **топирамата** в небольшом исследовании с участием 15 женщин показало существенное повышение соотношения доза/концентрация во II и III триместрах гестации [175]. В III триместре соотношение доза/концентрация увеличивалось в среднем на 71,8% по сравнению с прегравидарным

Таблица 9. Фармакокинетические характеристики антиконвульсантов и рекомендации по их применению и мониторингу во время беременности [51,135,164]

Препарат	Фармакокинетика	Рекомендации
Вальпроат	Клиренс варьирует. Уровень терапевтических концентраций в сыворотке крови: 50–100 мг/мл. Период полувыведения: 9–16 ч	По возможности избегать применения во время беременности и/или в I триместре. Снижение тератогенного риска наблюдается при применении в дозе <1000 мг/сут (концентрации в сыворотке крови <70 мкг/мл), разделённой на 3 приёма. Однократное дозирование в сутки может приводить к созданию непредсказуемо высоких пиковых уровней. Определение концентраций в крови рекомендуется ежемесячно во II триместре и еженедельно – в III триместре. Мониторировать уровни в крови. Применять витамин К в течение последнего месяца беременности и вводить новорожденному.
Карбамазепин	Клиренс варьирует. Период полувыведения: 7–12 ч	Назначать фолиевую кислоту в период зачатия и I триместре. При применении в I триместре – провести к 18-й неделе ультразвуковое исследование с высоким разрешением
Клиренс варьирует. Период полувыведения: 7–12 ч	По возможности избегать применения во время беременности и/или в I триместре. При необходимости применения использовать в виде монотерапии, разделив суточную дозу на несколько приемов. Мониторировать сывороточную концентрацию не связанной с белками фракции препарата. Определение концентраций в крови рекомендуется ежемесячно во II триместре и еженедельно – в III триместре. Назначать фолиевую кислоту во время зачатия и в I триместре. Применять витамин К в течение последнего месяца беременности и вводить новорожденному. У женщин, начавших применение после зачатия, более высокий риск серьезных побочных эффектов (агранулоцитоз, печеночная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона). При применении в I триместре – провести к 18-й неделе ультразвуковое исследование с высоким разрешением и эхокардиографию плода	

Препарат	Фармакокинетика	Рекомендации
Ламогриджин	Нет стандартных сувороточных уровней. Период полужизни: 25 ч (варьирует при совместном применении с ферменто-индуцирующими антиконвульсантами). Повышение клиренса с увеличением срока беременности, приводящее к более низким сувороточным уровням, после родов концентрации в крови быстро возвращаются к уровню до зачатия	Для снижения риска врожденных аномалий рекомендуется применение в суточной дозе ниже 200 мг. Необходим тщательный подбор доз во время беременности и в раннем послеродовом периоде, т. к. во время беременности существенно повышается клиренс препарата
Габапентин		Соблюдать осторожность во время беременности
Топирамаг		Соблюдать осторожность во время беременности

периодом (67,4 л/сут и 38,8 л/сут соответственно). Однако в другом небольшом исследовании были получены прямо противоположные данные. Соотношения доза/концентрация препарата во II и III триместрах составляли соответственно 30% ($p = 0,002$, $n = 11$) и 34% ($p = 0,001$, $n = 8$) от исходного уровня [176]. В обоих исследованиях топирамата так же, как и в исследованиях других антиконвульсантов, наблюдались значительные межиндивидуальные колебания концентраций препарата.

Основные фармакокинетические характеристики наиболее широко используемых антиконвульсантов и рекомендации по их применению и мониторингу во время беременности суммированы в табл. 9.

Планирование и подготовка к беременности у женщин с БАР

Беременность, в том числе незапланированную, в жизни любой женщины репродуктивного возраста с БАР следует рассматривать как «ожидаемое явление», которое необходимо учитывать при выборе терапии [19], поэтому обсуждать потенциальную беременность и необходимость ее планирования следует уже при первом назначении лечения. Рекомендуется, чтобы ведение женщин с БАР, планирующих беременность, осуществлялось совместно специалистами в области акушерства-гинекологии и психиатрии. Незапланированная беременность, приводящая к необходимости быстрой отмены АС, согласно результатам проспективных и ретроспективных исследований, является основным предиктором рецидива БАР в гестационный и послеродовой период [8]. Таким образом, планирование беременности является важным этапом в ведении женщин детородного возраста, страдающих БАР, позволяющим улучшить ее исходы для матери и новорожденного.

Планирование беременности у женщин с БАР, согласно канадским рекомендациям, должно предусматривать:

- Консультирование всех женщин детородного возраста, страдающих данным заболеванием.
- Выяснение планов женщины относительно беременности.
- Обсуждение с женщиной методов контрацепции и их влияния

на эффективность психотропных препаратов.

- Обсуждение рисков применения АС во время беременности.
- Предупреждение женщины о необходимости консультирования в период, предшествующий беременности.
- Проведение пренатальной консультации не менее, чем за 3 месяца до предполагаемой беременности, во время которой необходимо:
 - обсудить с пациенткой риск развития рецидива заболевания во время беременности и после родов для здоровья матери и ребенка и риск применения АС,
 - разработать в письменном виде план ведения больной во время беременности и в постнатальном периоде [177,178].

Врач должен подробно проинформировать больную и ее близких о рисках, связанных с незапланированной беременностью, рисках лекарственной терапии в период беременности и рисках, связанных с отсутствием лечения в этот период.

В плане необходимо предусмотреть лечение рецидивов, включая тактику ведения аффективной фазы в случае ее возникновения в I триместре беременности. План ведения беременности следует обсудить не только с самой больной, но и с ее близкими, желательно в период, когда женщина находится в состоянии эутимии. Наряду с обсуждением лекарственной терапии, необходимо обсудить другие факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов, в частности ожирение, курение, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами. Женщине следует посоветовать соблюдение здоровой диеты и необходимость четкого соблюдения графика посещения врача. Поскольку дети женщин с БАР подвержены более высокому риску развития генетических нарушений, больной надо порекомендовать проведение генетической консультации.

Для предупреждения незапланированной беременности женщинам с БАР необходимо обеспечить надежную контрацепцию. При этом следует учитывать, что карбамазепин, окскарбазепин обычно в дозах, превышающих 1200 мг/сут, и топирамат в дозе выше 200 мг/сут усиливают метаболизм оральных контрацептивов, в связи с чем при лечении этими препаратами следует назначать другие методы контрацепции [179]. У больных, получающих антиконвульсанты,

индуцирующие изоферменты цитохрома Р (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат), также может снижаться эффективность инъекционных имплантируемых лекарственных форм гормональных контрацептивов [8]. Например, у женщин, получавших карбамазепин, описаны случаи неэффективности подкожных имплантатов левоноргестрела [180]. Некоторые эксперты рекомендуют женщинам, принимающим эти препараты, инъекции медроксипрогестерона ацетата (Депо-Провера), вводимого с укороченными интервалами – 1 раз в 10 недель вместо стандартного режима 1 раз в 12 недель [181]. Им также можно рекомендовать негормональные методы контрацепции или оральные контрацептивы, содержащие не менее 50 мкг эстрогенного компонента [182]. Были выявлены клинически значимые взаимодействия между ламотриджином и оральными контрацептивами [183]. Оральные контрацептивы могут снижать концентрации ламотрижина на 49%, а ламотрижин, в свою очередь, способен снижать эффективность контрацепции. Другие лекарственные препараты, применяемые для лечения БАР, совместимы с применением оральных противозачаточных средств, однако наиболее надежным методом контрацепции для женщин с БАР считается внутриматочный.

Женщине, планирующей беременность, следует, по возможности, отменить вальпроат, карбамазепин и литий. В британском руководстве по ведению БАР также рекомендуется отмена ламотрижина [184]. Применение вальпроата у женщин детородного возраста в связи с высоким тератогенным потенциалом возможно только при отсутствии эффективных альтернатив [184]. Отмену нормотимиков следует проводить постепенно (в течение не менее 2 недель).

Пациенткам, находящимся в стабильном состоянии, психотропные препараты можно отменить на период попытки зачатия и I триместра беременности [14, 16, 185]. В случае, если отменить фармакотерапию не представляется возможным, в прегравидарном периоде следует оценить ответ на монотерапию в минимальной эффективной дозе. С этой целью надо попробовать постепенно снизить дозу лекарственного препарата [51, 164]. Возобновление симптомов заболевания на фоне снижения доз или отмены лечения, как правило, свидетельствует о необходимости продолжения фармакотерапии в период беременности.

Предпочтение следует отдавать АС с наименее выраженным потенциалом тератогенного действия, по возможности избегать комбинированной терапии. Однако наиболее важным фактором при выборе лекарственной терапии беременной является эффективность препарата в анамнезе. В ряде случаев подтвержденная эффективность может оправдать применение АС с относительно высоким тератогенным потенциалом [27]. В целом предпочтение следует отдавать «старым», более изученным АС.

Среди АС для профилактики рецидивов БАР в период гестации в рекомендациях Национального института качества медицинской помощи Соединенного королевства (National Institute for Clinical Excellence – NICE) предпочтение отдается типичным или атипичным антипсихотикам [184], однако в канадских рекомендациях подчеркивается, что данные о безопасности атипичных антипсихотиков при беременности, за исключением оланзапина и клозапина, ограничены [178]. Применение антипсихотиков первого поколения и рисперидона в период планирования беременности нежелательно из-за их способности вызывать гиперпролактинемия и, таким образом, снижать вероятность зачатия. В случае, если женщина принимает эти препараты, ей рекомендуется определить уровень пролактина в крови. При выявлении гиперпролактинемии можно рассмотреть вопрос о назначении альтернативного препарата.

Если женщина с БАР, получающая антипсихотик, находится в стабильном состоянии, но у нее существует риск развития рецидива при отмене ЛС, она может продолжать принимать его на протяжении беременности [184]. При лечении антипсихотиком необходимо контролировать вес и риск развития диабета.

Ведение женщин, получающих препараты лития, зависит от состояния конкретной пациентки в период планирования беременности и риска развития рецидива. Если женщина находится в стабильном состоянии и риск развития рецидива у нее невысокий, можно постепенно отменить литий. Отмену препаратов лития рекомендуется проводить на протяжении 4 недель. В случае быстрой отмены лития (менее 2 недель) риск рецидива мании увеличивается в 3 раза [16, 27]. Кроме того, резкая отмена лития и вальпроата по сравнению с постепенной отменой ассоциируется с укорочением

в 11 раз времени до развития первого рецидива БАР [19]. У женщин, отказавшихся от применения лития и вальпроата во время беременности, по сравнению с женщинами, продолжавшими лечение этими препаратами, риск рецидива был повышен в 2 раза, а время до развития первого рецидива – короче более чем в 4 раза. В большинстве случаев развивался острый эпизод депрессии или смешанный эпизод, 47% рецидивов развивались в I триместре.

Если женщина находится в нестабильном состоянии, или у нее высокий риск развития рецидива, в руководстве NICE рекомендуется выбрать одну из следующих тактик:

- постепенно переключить женщину на прием антипсихотика,
- **или** в случае если женщина не планирует кормить грудью и в анамнезе у нее наблюдался лучший ответ на литий, чем на другие препараты, – после подробного обсуждения рисков и получения согласия женщины отменить литий в период подготовки к беременности и возобновить лечение им во II триместре,
- **или** в случае если во время предыдущих беременностей у женщины отмечены эпизоды мании и наблюдается хороший терапевтический ответ на литий – после подробного обсуждения рисков продолжить прием лития в период попыток зачатия и на протяжении беременности [184].

Если после отмены профилактических препаратов в период подготовки к беременности у женщины развиваются симптомы депрессии, ей следует предложить психотерапию. Применение антидепрессантов нежелательно в связи с повышением риска инверсии фазы. Если принято решение о назначении антидепрессанта, предпочтение следует отдавать СИОЗС (за исключением пароксетина). В период лечения антидепрессантом состояние больной необходимо тщательно мониторировать.

Ведение женщины с БАР в период беременности

Если у женщины наступает незапланированная беременность на фоне приема вальпроата или карбамазепина, их следует, по возможности, отменить. В руководстве NICE также рекомендуется отмена ламотриджина [184]. Постепенная отмена лития на протя-

жении 2–4 недель при наступившей беременности не позволяет снизить риск тератогенного действия, а его резкая отмена сопряжена с высоким риском рецидива (см. выше), поэтому в этой ситуации, после подробного обсуждения с женщиной пользы и рисков, связанных с продолжением лечения, вместо отмены препарата целесообразно предложить ей тщательный мониторинг его концентраций в крови и состояния плода [27, 164].

Решение о применении фармакотерапии или отказе от нее у женщины с запланированной беременностью должно приниматься индивидуально с учетом тяжести заболевания, продолжительности периода эутимии при приеме АС и в отсутствие фармакотерапии, времени до развития рецидива в случае отмены психотропных препаратов и периода, необходимого для достижения эутимии при возобновлении фармакотерапии [164].

Женщинам, которым показано применение нормотимиков во время беременности, предпочтение в связи с невысоким абсолютным риском тератогенности и достаточно хорошей изученностью рекомендуется отдавать литию [178]. Если женщина продолжает прием лития на протяжении беременности, его уровень в крови следует определять каждые 4 недели, а начиная со второй половины беременности (по некоторым рекомендациям с 36-й недели гестации) – еженедельно. Кроме того, уровень лития в крови необходимо определить в 1-е сутки после родов. Мониторинг концентраций лития в крови необходим для своевременной коррекции доз. В период лечения литием женщина должна потреблять адекватное количество жидкости.

У женщин с рецидивами депрессии в анамнезе показана высокая эффективность ламотриджина, однако его применение в последние годы ограничивают данные о возможном повышении риска врожденных аномалий [179]. В небольшом исследовании с участием 26 беременных с БАР, находящихся в стабильном состоянии, показано, что у женщин, продолживших терапию ламотриджином во время беременности, риск развития рецидива составил 30% по сравнению со 100% у женщин, полностью отказавшихся от применения нормотимиков, а время до развития первого рецидива оказалось в 12 раз дольше [18].

Рекомендации по применению лития и антиконвульсантов для поддерживающей фармакотерапии во время беременности представлены в табл. 8-9. Наряду с нормотимиками, для **поддерживающей терапии** возможно применение атипичных антипсихотиков, однако канадские эксперты рекомендуют относиться к их назначению беременным с осторожностью [46]. В отношении клозапина подчеркивается, что он должен применяться во время беременности только в случае крайней необходимости. Если принято решение о назначении этого препарата, в связи с риском развития агранулоцитоза необходимо определение числа лейкоцитов у новорожденного.

При нарушениях сна у беременных женщин с БАР возможно кратковременное применение бензодиазепинов.

Лечение острого эпизода мании или депрессии в период беременности

Согласно рекомендациям NICE:

- В случае если **острая мания** развивается у беременной женщины, не получающей АС, ей рекомендуется назначение типичного или атипичного антипсихотика в минимальной эффективной дозе. В период лечения следует тщательно контролировать состояние пациентки.
- В случае если острая мания развивается на фоне поддерживающей терапии, в первую очередь рекомендуется выяснить, насколько аккуратно женщина соблюдает назначенный режим терапии, а в случае хорошей приверженности – рассмотреть вопрос о повышении дозы антипсихотика (если женщина принимает препарат этой фармакологической группы) или о переключении на антипсихотик (если женщина принимает препарат другой группы).
- В случае если после изменения дозы или препарата, ответ на лечение не изменяется, и женщина находится в тяжелом маниакальном состоянии, необходимо рассмотреть вопрос о назначении электросудорожной терапии (ЭСТ), лития или даже вальпроата. При отсутствии альтернативы вальпроату больную следует проинформировать о повышенном риске неблагоприятных исходов для новорожденного, включая

отставание в интеллектуальном развитии ребенка. Препарат рекомендуется назначать в минимальной эффективной дозе, возможно в сочетании с другим нормотимиком (но не карбамазепином). Вальпроат следует применять в лекарственной форме с медленным высвобождением действующего вещества. Его максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг (в несколько приемов). Для снижения риска врожденных аномалий, прежде всего дефектов нервной трубки, при лечении вальпроатом необходимо принимать фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут [184].

Следует отметить, что применение у беременных комбинации вальпроата с другими препаратами (особенно карбамазепином и ламотриджином) сопряжено с повышением риска врожденных аномалий (см. выше).

При развитии легких **депрессивных симптомов** можно использовать один из следующих подходов:

- приемы самопомощи;
- кратковременные психологические вмешательства;
- назначение антидепрессанта [184].

При умеренных симптомах депрессии в первую очередь рекомендуется когнитивно-бихевиоральная (поведенческая) терапия, при тяжелых – комбинация медикаментозной терапии и психотерапии. При умеренных и тяжелых депрессивных симптомах в соответствии с рекомендациями NICE может быть назначена монотерапия кветиапином или комбинация СИОЗС (кроме пароксетина) с препаратами, применяемыми для профилактики рецидива [184]. Применение антидепрессантов у больных БАР ассоциируется с повышенным риском инверсии фазы, поэтому вопрос об их назначении следует решать индивидуально у каждой беременной женщины. СИОЗС сопряжены с меньшим риском инверсии фазы, чем трициклические антидепрессанты (ТЦА), однако в период лечения ими следует тщательно наблюдать за больной и в случае появления симптомов мании или гипомании отменять антидепрессант. Беременных, которым назначили антидепрессант, необходимо предупреждать о возможности развития у новорожденного неблагоприятных эффектов (синдром плохой

адаптации и легочная гипертензия), носящих в большинстве случаев транзиторный характер.

При психотической декомпенсации или суицидальных мыслях в качестве альтернативы АС можно рассмотреть ЭСТ [27]. При соблюдении необходимых предосторожностей ЭСТ является достаточно безопасной процедурой и не ассоциируется с тератогенными эффектами [186].

В канадском руководстве лечение острых эпизодов БАР у беременных рекомендуется проводить в соответствии с общими рекомендациями по терапии этого заболевания, но с учетом потенциала тератогенности АС [178]. В период беременности предпочтение по возможности следует отдавать монотерапии.

Для купирования психомоторного возбуждения можно назначить атипичные антипсихотики [179]. Предпочтение следует отдавать пероральным лекарственным формам, при невозможности их применения можно прибегнуть к внутримышечному введению препаратов. Применения бензодиазепинов следует избегать.

Ведение женщины с БАР в родах и послеродовом периоде

Во время родов происходят существенные изменения фармакокинетики препаратов лития, связанные с быстрым снижением объема жидкости в организме матери. С целью предотвращения токсических эффектов рекомендуют отмену лития или снижение его дозы за 7–10 дней до родов с последующим возобновлением приема после родов [187]. В небольшом проспективном исследовании показано, что отмена лития незадолго до родов и возобновление его приема сразу же после них позволяют значительно снизить осложнения у плода, поддерживая при этом состояние эутимии у матери [188]. Отмена лития в день родов нецелесообразна, так как сопряжена с высоким риском развития аффективного эпизода в послеродовом периоде.

Клинические симптомы и уровень лития в сыворотке крови следует тщательно контролировать в период родов и сразу же после них [17, 189]. Для профилактики рецидива или токсических эффектов лития во время родов необходимо поддерживать адекватную гидратацию

и предусмотреть при необходимости внутривенное введение жидкостей.

При развитии симптомов тяжелой мании или психоза в период родов следует рассмотреть вопрос о быстрой седации, лучше с помощью антипсихотика, так как бензодиазепины могут вызвать синдром лабильного младенца (floppy baby) [184].

Ранний послеродовой период особенно опасен с точки зрения риска развития рецидивов БАР и послеродовых психозов [182]. Например, у женщин, отказавшихся от продолжения терапии литием во время беременности, риск рецидива в послеродовом периоде может в 3 раза превышать таковой у небеременных женщин с БАР [17]. Частота рецидивов у женщин, не получавших нормотимики во время гестации, составляет 30–50% [190]. К факторам, повышающим риск развития рецидивов и послеродовых психозов, относятся:

- аффективный эпизод в послеродовом периоде при первой беременности [16];
- депрессия во время беременности [16];
- депривация сна [191];
- эйфория после родов [192].

Возобновление лечения нормотимиком перед родами или сразу же после них значительно снижает этот риск [190].

Симптомы рецидива, как правило, появляются на поздних сроках беременности или в первые несколько дней-недель после родов и быстро нарастают [21, 23].

Риск развития новых случаев заболевания в послеродовом периоде особенно высок у женщин, имеющих близких родственников с БАР. В датском популяционном когортном исследовании этот риск у женщин с родственниками первой степени с БАР в 24 раза превосходил таковой у женщин контрольной группы [179].

Послеродовой период также опасен с точки зрения развития депрессивных расстройств. БАР, наряду с депрессивными расстройствами в анамнезе и симптомами депрессии в период беременности, относится к факторам риска развития послеродовой депрессии [19, 190]. Антидепрессанты пациенткам с послеродовой депрессией следует назначать с осторожностью из-за риска индукции

психоза, мании и быстрой цикличности. Есть сообщения о женщинах с ранним развитием депрессии в послеродовом периоде, у которых на фоне назначения антидепрессантов произошла манифестация БАР [194]. Во всех этих случаях у женщин не было психических заболеваний в анамнезе, но был семейный анамнез БАР.

В период госпитализации по поводу родов, а также в первые 2 недели послеродового периода необходима оценка психического статуса больных, страдающих БАР, желательно психиатром [135]. При оценке психического статуса особое внимание следует обращать на тяжесть симптомов, снижение веса, нарушения пищевого поведения и наличие суицидальных мыслей. Следует также оценить психосоциальные последствия заболевания и возможности женщины осуществлять уход за ребенком.

В послеродовом периоде следует обсудить с женщиной и ее родственниками риски, пользу и последствия заболевания и его терапии. Родильниц необходимо предупредить о повышенном риске развития аффективных расстройств и рекомендовать им профилактический прием АС. Это особенно важно для женщин, не получавших фармакологического лечения во время гестации [8].

Вопрос о кормлении грудью должен решаться индивидуально у каждой женщины с БАР с учетом ее клинического состояния, социальных условий и желания самой женщины. Приоритетным фактором при оценке пользы и риска грудного вскармливания должно быть состояние здоровья матери. Женщину с обострением заболевания в послеродовом периоде, особенно с психозом, не рекомендуется оставлять наедине с ребенком. Поскольку депривация сна является одним из главных факторов риска развития рецидива и психоза в послеродовом периоде, следует взвешивать пользу грудного вскармливания и его неблагоприятного влияния на сон. При бессоннице рекомендуют кратковременное назначение бензодиазепинов, однако в этом случае ребенок будет подвергаться множественному лекарственному воздействию. Роль бензодиазепинов в профилактике послеродовых психозов требует дальнейшего изучения.

Среди бензодиазепинов следует выбирать препараты, не образующие активных метаболитов, и применять их в низких дозах [195]. В связи с коротким периодом полувыведения предпочтение, по-видимому, следует отдавать лоразепаму [195, 196].

В качестве альтернативы для лечения бессонницы может быть предложена когнитивно-поведенческая терапия [197], доступность которой в значительной степени ограничивается социальными факторами.

Следует учитывать, что все психотропные препараты в той или иной степени выделяются с молоком матери, поэтому грудное вскармливание нежелательно для детей с потенциальными нарушениями метаболизма АС, обусловленных выраженной незрелостью ферментативных систем (недоношенные дети) или заболеваниями новорожденного [186, 198]. Женщины должны быть информированы о потенциальном риске и пользе приема АС в период кормления грудью, а также обучены распознаванию ранних признаков токсического воздействия фармакотерапии на детей.

Женщинам с БАР, не получавшим АС во время беременности, но с высоким риском развития острого аффективного эпизода, фармакотерапию следует назначить сразу же после стабилизации состояния и восстановления водного баланса после родов.

Среди нормотимиков предпочтение обычно отдают препаратам лития, под влиянием которых частота рецидивов в послеродовом периоде снижается с 50 до 10% [26, 199, 200]. Лечение литием у женщин, которым он был отменен на время беременности, следует возобновлять как можно раньше после родов в той же дозе, которая использовалась до зачатия. У женщин, получавших поддерживающую терапию литием, с высоким риском развития мании в перинатальном периоде, можно рассмотреть вопрос о добавлении к нему антипсихотика [184].

Детей, чьи матери получали психотропные препараты во время беременности, необходимо мониторировать в течение первых недель после родов с целью выявления побочных и токсических эффектов АС, а также синдрома отмены. В случае приема СИОЗС в поздние сроки беременности, особую бдительность следует проявлять в отношении синдрома плохой адаптации новорожденного [184].

В период кормления грудью смена эффективного лекарственного препарата, который женщина получала во время беременности, не рекомендуется [201]. Во-первых, смена препарата (например, литий во время беременности и вальпроат в период грудного вскармливания) связана с повышенным риском развития рецидива заболевания

Стратегия ведения	Терапия						
	Литисм	Оланзапинном	ЭСТ	Ламотриджином	Бензодиазепинами	Блокаторами кальциевых каналов	Карбамазепином
Специальные терапевтические опции	—	—	Положение на левом боку во время процедуры	—	Уменьшение дозы антихолинэргических препаратов	—	—
Изменение дозировок	—	Дозы 1000 мг/сут в несколько приемов	—	—	—	—	Мониторинг сыровоточных концентраций
<i>Определение риска врождённых дефектов при внутриматричном воздействии препарата</i>							
Дефект нервной трубки (риск формирования между 17-м и 30-м днями после зачатия)	—	В исследовании казан тотенный риск	—	В исследовании казан тотенный риск	—	—	В исследованиях казан тотенный риск
Сердечные дефекты	В исследовании казан тотенный риск	—	—	—	—	—	—
Повышение уровня β ХГЧ (фактор риска spina bifida) и синдрома Дауна)	—	—	—	В исследовании казан тотенный риск	—	—	—
риск после 23-го дня после зачатия	—	—	—	—	—	—	—

Стратегия ведения	Терапия						
	Литием	Оланзапином	ЭСТ	Ламогриджином	Бензодиазепинами	Блокаторами кальциевых каналов	Карбамазепином
Расщелины губы/нёба (риск с 8-й по 12-ю нед после зачатия). Краниолицевые дефекты (риск с 8-й по 12-ю нед после зачатия)	—	В исследованиях по-казан по-вышенный риск	—	В исследо-ваниях по-казан по-вышенный риск	—	—	—
Обследование плода							
Двухуровневая ультрасонография на 16–18-й нед для определения фор-мирования сердца, позвоночного столба, лицевого скелета. Эхокардиография плода на 16–18-й нед для оценки функции сердца	Рекомендуется	Рекомендуется	—	Рекомендуется	—	—	Рекомендуется
Стратегия ведения на поздних сроках (после 24-й нед беременности)	Мониторинг возможного снижения свороточной концентрации	Мониторинг возможного снижения свороточной концентрации	—	Мониторинг возможного снижения свороточной концентрации	—	—	Мониторинг возможного снижения свороточной концентрации

Стратегия ведения	Терапия						
	Литисм	Оланзапинном	ЭСТ	Ламотриджином	Бензодиазепинами	Блокаторами кальциевых каналов	Карбамазепином
Стратегия ведения во время родов	Обеспечение достаточной гиратации матери	—	—	Мониторинг возможного повышения уровня после родов	—	—	—
Стратегия ведения в послеродовом периоде	В исследованиях показана эффективность лития для предотвращения рецидивов заболевания	—	—	—	—	—	—

Примечание: данные ограничены или отсутствуют.
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека.

у матери. Во-вторых, смена препарата подвергнет ребенка воздействию сразу двух АС. Безопасность такого множественного лекарственного воздействия на новорожденного не изучена.

Рекомендации по ведению беременности и родов у женщин с БАР суммированы в табл. 10.

Безопасность психотропных препаратов в период грудного вскармливания

Подавляющее большинство психотропных препаратов, включая все нормотимики [202, 203], создают определяемые концентрации в молоке.

Сведения о безопасности психотропных препаратов в период грудного вскармливания и возможных побочных эффектах у детей суммированы в табл. 11 и 12.

Нежелательные эффекты у ребенка чаще всего возникают при применении препаратов с выраженным седативным действием, например бензодиазепинов. При приеме этих препаратов матерью в период грудного вскармливания у ребенка может наблюдаться засыпание в период кормления, нарушение сосания и раздражительность.

Таблица 11. **Безопасность психотропных препаратов в период лактации [22]**

Препарат	Риск при лактации*	Категория рейтинга ААП*
Анксиолитики, седативные, снотворные		
<i>Бензодиазепины</i>		
Алпразолам	L3	НИ, вызывает беспокойство
Хлордиазепоксид	L3	НП
Клоназепам	L3	НП
Диазепам	L3; L4 при длительном применении	НИ, вызывает беспокойство
Этазолам	L3	НП
Флуразепам	L3	НП
Лоразепам	L3	НИ, вызывает беспокойство
Оксазепам	L3	НП
Квазепам	L2	НИ, вызывает беспокойство
Темазепам	L3	НИ, вызывает беспокойство
Триазолам	L3	НП
<i>Небензодиазепиновые анксиолитики и снотворные</i>		
Буспирон	L3	НП

Препарат	Риск при лактации*	Категория рейтинга ААП*
Хлоралгидрат	L3	Совместим
Эсзопиклон	НП	НП
Залеплон	L2	НИ, вызывает беспокойство
Золпидем	L3	НП
Антиконвульсанты и нормотимики		
Карбамазепин	L2	Совместим
Ламотриджин	L3	НИ
Литий	L4	Противопоказан
Вальпроат	L2	Совместим
Антидепрессанты		
<i>Трициклические и гетероциклические</i>		
Амитриптилин	L2	НИ, вызывает беспокойство
Амоксапин	L2	НИ, вызывает беспокойство
Кломипрамин	L2	НИ, вызывает беспокойство
Дезипрамин	L2	НИ, вызывает беспокойство
Доксепин	L5	НИ, вызывает беспокойство
Имипрамин	L2	НП
Мапротилин	L3	НП
Нортриптилин (Pamelor)	L2	НИ, вызывает беспокойство
Протриптилин	НП	НП
<i>СИОЗС</i>		
Циталопрам	L3	НП
Эсциталопрам	L3 (после периода новорожденности)	НП
Флуоксетин	L2 (после периода новорожденности) L3 у новорожденных	НИ, вызывает беспокойство
Флувоксамин	L2	НИ, вызывает беспокойство
Пароксетин	L2	НИ, вызывает беспокойство
Сертралин	L2	НИ, вызывает беспокойство
<i>Другие антидепрессанты</i>		
Бупропион	L3	НИ, вызывает беспокойство
Дулоксетин	НП	
Миртазапин	L3	НП
Нефазадон	L4	НП
Тразодон	L2	НИ, вызывает беспокойство
Венлафаксин	L3	НП

Препарат	Риск при лактации*	Категория рейтинга ААП*
Антипсихотики		
Арипипразол	L3	НП
Хлопромазин	L3	НИ, вызывает беспокойство
Клозапин	L3	НИ, вызывает беспокойство
Флуфеназин	L3	НП
Галоперидол	L2	НИ, вызывает беспокойство
Локсапин	L4	НП
Оланзапин	L2	НП
Перфеназин	НП	НИ, вызывает беспокойство
Пимозид	L4	НП
Кветиапин	L4	НИ, вызывает беспокойство
Рисперидон	L3	НП
Тиоридазин	L4	НП
Тиотиксен	L4	
Трифлуоперазин	НП	НИ, вызывает беспокойство
Зипрасидон	L4	НИ, вызывает беспокойство

* Категории риска при лактации: L1 – самые безопасные; L2 – достаточно безопасные; L3 – умеренно безопасные; L4 – возможно опасные; L5 – противопоказанные.

** ААП – Американская академия педиатрии; НИ – неизвестно, НП – не применимо.

Таблица 12. Психотропные препараты и грудное вскармливание [46]

Препарат	Отношение грудное молоко/ сыворотка крови матери, %	Отношение сыворотка крови ребенка/сыворотка крови матери, %	Побочные эффекты
Литий	24-72	5-200	Изменение зубца Т на ЭКГ, цианоз, летаргия, шумы в сердце, гипотония, гипотиреоз
Вальпроат	<1-10	0-40	Тромбоцитопения, анемия. У детей младшего возраста описана гепатотоксичность
Карбамазепин	7-95	6-65	Нарушения функции печени, гиперактивность, судорожноподобная активность, сонливость, нарушения питания

Препарат	Отношение грудное молоко/ сыворотка крови матери, %	Отношение сыворотка крови ребенка/сыворотка крови матери, %	Побочные эффекты
Ламотриджин	60	23-33	У детей младшего возраста осложнений не наблюдалось. У детей более старшего возраста описана угрожающая жизни сыпь
Оланзапин	10-84	0,22-2,5	Желтуха, седация, кардио-мегалия, тремор, летаргия, выпадение языка, сыпь, диарея, плохой сон
Рisperидон	10-42	42	Нет данных
Кветиапин	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Клозапин	279-432	1,2	Седация, ухудшение сосания, беспокойство, раздражительность, судороги, сердечно-сосудистая нестабильность

Как указывалось выше, кратковременное применение бензодиазепинов в послеродовом периоде возможно при нарушениях сна. Американская академия педиатрии рассматривает бензодиазепины как «препараты, эффекты которых во время кормления грудью не известны, но могут вызывать беспокойство» [204].

Поскольку концентрации АС в молозиве могут быть выше, чем в молоке, кормление грудью рекомендуется начинать через 1–2 дня после родов. С целью снижения концентраций психотропных препаратов в молоке и риска развития нежелательных эффектов у ребенка, их рекомендуется принимать сразу же после кормления грудью [184]. Полного консенсуса по поводу совместимости психотропных препаратов с грудным вскармливанием в международных рекомендациях нет.

Концентрации **лития** в грудном молоке составляют от 30 до 70% от концентраций в плазме матери, поэтому официально (согласно инструкции по применению) использование препаратов лития в

период лактации противопоказано. Однако Американская академия педиатрии считает возможным кормление грудью в период лечения литием при условии мониторинга его концентраций в крови у ребенка, общего анализа крови и клинических симптомов (гипотония, летаргия и цианоз) [204]. Эксперты Соединенного королевства не рекомендуют применение лития в период грудного вскармливания [184]. В качестве препаратов выбора в этот период они рассматривают антипсихотики (за исключением клозапина). В Канадском руководстве по лечению БАР, напротив, указывается, что данные по применению атипичных антипсихотиков в период беременности ограничены и их применение не рекомендовано производителями [178, 179]. При необходимости использования антидепрессанта эксперты NICE рекомендуют отдавать предпочтение СИОЗС, за исключением флуоксетина и циталопрама [184]. Американская академия педиатрии рассматривает СИОЗС и ламотриджин как «препараты, эффекты которых на детей, находящихся на грудном вскармливании неизвестны, но могут вызывать беспокойство» [204]. Польза от применения антиконвульсантов в период лактации, по мнению большинства экспертов, перевешивает потенциальные риски [205].

Вальпроевая кислота создает относительно низкие концентрации в грудном молоке (табл. 12), однако в том случае, если мать принимала препарат во время беременности, в первые часы-дни после родового концентрации у детей, находящихся на грудном вскармливании, могут колебаться от 4 до 40% от уровня в сыворотке крови матери [206]. В послеродовом периоде они быстро снижаются. У детей, матери которых не принимали вальпроат во время беременности, его концентрации в среднем составляют около 6% от уровня материнских [207, 208]. Побочных эффектов вальпроата у детей при применении во время лактации обычно не наблюдается [208–210], хотя описан один случай тромбоцитопении и анемии у ребенка [211]. Кроме того, при непосредственном введении препарата детям описаны гепатотоксические реакции [212, 213]. В этой связи в период грудного вскармливания рекомендуется контролировать клиническое состояние детей, уровень ферментов печени и число тромбоцитов [214].

Американские академии неврологии и педиатрии рекомендуют женщинам, получающим вальпроат, продолжить кормление грудью.

Концентрации **карбамазепина** в грудном молоке, как правило, низкие, однако у детей, чьи матери принимали карбамазепин во время беременности, его концентрации в сыворотке крови могут достигать 65% от уровня в крови матери [215]. При приеме карбамазепина кормящими женщинами с эпилепсией описано два случая нарушения функции печени [216, 217] и один случай транзиторной судорожноподобной активности у детей [218]. Это предполагает необходимость мониторинга концентраций препарата в крови детей, а также уровня печеночных ферментов, билирубина и числа лейкоцитов [214]. Американская академия педиатрии и ВОЗ поддерживают применение карбамазепина во время кормления грудью и рассматривают его как «вероятно безопасный» препарат [73, 219].

В связи с недостаточностью опыта во всех международных руководствах рекомендуется избегать применения во время кормления грудью антиконвульсантов второго поколения, включая ламотриджин, топирамат и габапентин.

Ламотриджин достаточно интенсивно выделяется с грудным молоком [152]. Его концентрации в сыворотке крови детей переменны, но в целом превышают таковые для других антиконвульсантов. Серьезных побочных реакций на ламотриджин у детей, находящихся на грудном вскармливании, не описано. В целенаправленном исследовании с участием 30 женщин, получавших этот нормотимик в период кормления грудью, показана его относительная безопасность и сопоставимость по переносимости с другими антиконвульсантами [220]. Единственным побочным эффектом, зарегистрированным в этом исследовании у детей, был легкий тромбоцитоз. Однако применение ламотриджина в период грудного вскармливания потенциально опасно в отношении риска развития сыпи у ребенка [152].

Топирамат, габапентин и леветирацетам, согласно результатам небольших исследований, определяются в молоке примерно в таких же концентрациях, как и в крови матери, однако концентрации в плазме детей, как правило, низкие, что предполагает их быструю элиминацию [221—223].

Таким образом, несмотря на потенциальное неблагоприятное влияние на исходы беременности практически всех препаратов,

применяемых для лечения БАР, польза от их использования у женщин с высокой вероятностью развития рецидива может значительно превышать риск, связанный с обострением заболевания. Вопрос о грудном вскармливании в период фармакотерапии следует решать индивидуально с учетом пожеланий самой женщины, однако основным фактором при оценке пользы и риска грудного вскармливания должно быть состояние здоровья матери.

Список литературы

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *A. Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
2. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 53-59.
3. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: reanalysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J. J Affect Disord* 2003;73:123-131.
4. Kessler RC, Chiu WT, Dernier O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 709]. *A. Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-627.
5. Barnes C, Mitchell P. Considerations in the management of bipolar disorder in women. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Aug;39(8):662-673.
6. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011 May 25. [Epub ahead of print].
7. Bhattacharya A, Khesr CR, Munda SK, et al. Sex difference in symptomatology of manic episode. *Compr Psychiatry*. 2011 May-Jun;52(3):288-292.
8. Viguera A.C., Cohen LS, Bouffard SBA. Reproductive Decisions by Women With Bipolar Disorder After Prepregnancy Psychiatric Consultation. *Am J Psychiatry* 159:2102-2104, December 2002.
9. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Assoc 1994:327.
10. Gold K J; Marcus S M. Effect of Maternal Mental Illness on Pregnancy Outcomes. *Expert Rev of Obstet Gynecol*. 2008;3(3):391-401.

11. Trede K, Salvatore P, Baethge C, Gerhard A, Maggini C, Baldessarini RJ. Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's textbook, 1883-1926. *Harv Rev Psychiatry*. 2005;13:155-178.
12. Sharma V, Persad P. Effect of pregnancy on three patients with bipolar disorder. *Am Acad Clin Psychiatrists*. 1995;7:39-42.
13. Lier L, Kastrup M, Rafaelsen O. Psychiatric illness in relation to pregnancy and childbirth: diagnostic profiles, psychosocial and perinatal aspects. *Nord Psykiatr Tidsskr*. 1989;43:535-542.
14. Grof PR, Robbins W, Alda M, et al. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive. *J Affect Disord*. 2000;61:31-39.
15. Blehar MC. Gender differences in risk factors for mood and anxiety disorders: implications for clinical treatment research. *Psychopharmacol Bull*. 1995;31: 687-691.
16. Freeman M, Smith K, Freeman S, et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:284-287.
17. Viguera A, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*. 2000;157:179-184.
18. Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, et al. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord*. 2008;10 (3):432-436.
19. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *American Journal of Psychiatry*. Dec 2007;164 (12):1817-1824.
20. Leibenluft E: Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996;153:163-173.
21. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C: Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987;150:662-673.
22. Armstrong C. ACOG Guidelines on Psychiatric Medication Use During Pregnancy and Lactation Practice Guidelines. *Am Fam Physician*. 2008 15;78(6):772-778.
23. Terp IM, Mortensen PB: Postpartum psychoses: clinical diagnoses and relative risk of admission after parturition. *Br J Psychiatry* 1998;172:521-526.
24. Brockington IF. The course and outcome of cycloid psychoses. *Psychol Med*. 1982;12:97-105.
25. Kendell RE. Emotional and physical factors in the genesis of puerperal mental disorders. *J Psychosom Res*. 1985;29:3-11.
26. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendall RE, van Hulst AM. Prophylactic lithium in puerperal psychosis: the experience of three centers. *Br J Psychiatry*. 1991;158:393-397.
27. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in

women. *Bipolar Disord*; 2004;6:2-13.

28. Latoo J, Mufti F. USE OF ANTIDEPRESSANTS DURING PREGNANCY. 2006 <http://www.priory.com/psych/adsregnancy.htm>
29. Newport DJ, Stowe ZN, Nemeroff CB. Parental depression: animal models of an adverse life event. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1265-1283.
30. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1093-1099.
31. Orr ST, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev*. 1995;17:165-171.
32. Nonacs R, Cohen LS. Assessment and treatment of depression during pregnancy: An update. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:547-562.
33. Curtis V. Women are not the same as men: Specific clinical issues for female patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:16-24.
34. Dayan J, Creveuil C, Marks MN et al. Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: a prospective cohort study among women with early and regular care. *Psychosom. Med*. 68(6),938-946 (2006).
35. Orr ST, Blazer DG, James SA, Reiter JP. Depressive symptoms and indicators of maternal health status during pregnancy. *J. Women's Health* 16(4),535-542 (2007).
36. O 'Keane V, Marsh MS. Depression during pregnancy. *BMJ* 334,1003-1005 (2007).
37. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can. J. Psychiatry* 49(11),726-735 (2004).
38. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review. *Infant Behav. Dev*. 29(3),445-455 (2006).
39. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich L. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 162,79-91 (2005).
40. Emory EK, Dieter JN. Maternal depression and psychotropic medication effects on the human fetus. *Ann. NY Acad. Sci*. 1094,287-291 (2006).
41. Monk C, Sloan RP, Myers MM et al. Fetal heart rate reactivity differs by women's psychiatric status: an early marker for developmental risk? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43(3),283-290 (2004).
42. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom. Med*. 67,1-8 (2005).
43. Tiet QQ, Mausbach B. Treatments for patients with dual diagnosis: a review. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 31(4),513-536 (2007).

44. Williams. K, Oakes S. Lithium in Pregnancy *The Psychiatrist* (2000) 24:229-231.
45. Costa LG, Steardo L and Cuomo V. Structural Effects and Neurofunctional Sequelae of Developmental Exposure to Psychotherapeutic Drugs: Experimental and Clinical Aspects. *Pharmacol Rev* 2004;56:103-147.
46. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 3: 5-69.
47. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A: Lithium and pregnancy, I: report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J* 1973;2:135-136.
48. Edmonds LD, Oakley GP: Ebstein's anomaly and maternal lithium exposure during pregnancy. *Teratology* 1990;41:551-552.
49. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;339:530-533.
50. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2000; 105:880.
51. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, et al. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001;94:304.
52. Presne C, Fakhouri F, Noël LH, et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003;64:585.
53. Bendz H, Schon S, Attman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010;77:219.
54. Griinfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:270.
55. Krause S, Ebbesen F, Lange AP. Polyhydramnios with maternal lithium treatment *Obstet Gynecol* 1990;75:5046.
56. Ang MS, Thorp JA, Parisi VM. Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990;76:5179.
57. Morrell P, Sutherland GR, Buamah PK, Oo M, Bain HH. Lithium toxicity in a neonate. *Arch Dis Child* 1983;58:539-541.
58. Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:245.
59. Wilson N, Forfar JC, Godman MJ. Atrial flutter in the newborn resulting from maternal lithium ingestion. *Arch Dis Child* 1983;58:5389.
60. Rane A, Tomson G, Bjarke B. Effects of maternal lithium therapy in a newborn infant. *J Pediatr* 1978;93:2967.

61. Karlsson K, Lindstedt G, Lundberg PA, Selstam U. Transplacental lithium poisoning: reversible inhibition of fetal thyroid. *Lancet* 1975;1:1295.
62. Tunnessen WW Jr, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: a commentary. *J Pediatr* 1972;81:8047.
63. Stevens D, Burman D, Midwinter A. Transplacental lithium poisoning. *Lancet* 1974;2:595.
64. Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr* 1979;94:49-35.
65. Mackay AVP, Loose R, Glen AIM. Labour on lithium. *Br Med J* 1976;1:878.
66. Mallinger AG, Hanin I, Stumpf RL, Mallinger J, Kopp U, Erstling C. Lithium treatment during pregnancy: a case study of erythrocyte choline content and lithium transport. *J CИП Psychiatry* 1983;44:3814.
67. Schou M: What happened later to the lithium babies? a follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976;54:193-197.
68. Galbally M, Roberts M, Buist A; Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Nov; 44(11) :967-977.
69. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jun;10(6):943-959.
70. De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacokinetics and transplacental transfer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 May; 12(5):781-788.
71. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*. 1999;46(5):739-746.
72. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1999;33(2-3):145-158.
73. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1132-1138.
74. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*. 2002;16(1): 9-17.
75. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to anti-epileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a na-tion-wide, population-based register study. *Acta Paediatr*. 2004;93(2): 174-176.
76. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005;64(11): 1874-1878.

77. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):645-654.
78. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2007;47(6):468-474.
79. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2): 193-198.
80. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Wyzszynski DF, Holmes LB. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;17:357.
81. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;81(1):1-13.
82. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):310-317.
83. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2152-2158. 83a. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2152-2158.
84. Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2009;72(12):1108. 84a. Hunt S, Craig J, Russell A, et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2006;67(10): 1876-1879.
85. Ornoy A, Zvi N, Arnon J, Wajnberg R, Shechtman S, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies. *Reprod Toxicol*. 2008;25(3):388-389.
86. Harden CL. Do the Results of Pregnancy Registries Contradict One Another? *Epilepsy Curr*. 2006 May;6(3):73-75.
87. Tomson T. Which Drug for the Pregnant Woman with Epilepsy? *NEJM* 2009; 360:1667-1669.
88. Wyzszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64:961-965.
89. Kaneko S, Otani K, Kondo T, et al. Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42:68.

90. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*. 2006;67(3):407-412.
91. Jager-Roman E. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatrics*. 1986;108:997-1004.
92. Kennedy D, Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. *J Psychiatry Neuroscience*. 1998;23:223-228.
93. DiLiberti J, Farndon P, Dennis N, Curry C. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genetics*. 1984;19:473-481.
94. Felding I, Rane A. Congenital liver damage after treatment of mother with valproic acid and phenytoin. *Acta Paediatrica Scand*. 1984;73:565-568.
95. Ihsted E, Ebbesen F. Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Childhood*. 1993; 69: 88-291.
96. Majer R, Green P. Neonatal afibrinogenaemia due to sodium valproate. *Lancet*. 1987;2:740-741.
97. Nau H, Rating D, Koch S, Hauser I, Helge H. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981; 219:768-777.
98. Koch S, Losche G, Jager-Roman E, et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42:83.
99. Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42:111.
100. Lindhout D, Schmidt D. In utero exposure to valproate and neural-tube defects. *Lancet* 1986;2:1932.
101. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):673-678.
102. Omtzigt J. Prenatal diagnosis of spina bifida aperta after first-trimester valproate exposure. *PrenatDiagn*. 1992;12:893-897.
103. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure - Eur J Epilep* 2002;11:512-518.
104. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38: 981-990.
105. Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal Valproate Dosage and Foetal Malformations. *Acta Neurol Scand* 2005;112(3):137-143.

106. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation Risks of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: A Prospective Study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77;193-198.
107. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Lander C. J Clin Neurosci. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. 2003 Sep;10(5):543-549.
108. Chiaffarino F, Asccone GB, Bortolus R, et al. [Effects of folic acid supplementation on pregnancy outcomes: a review of randomized clinical trials]. *Minerva Ginecol*. 2010 Aug;62(4):293-301,
109. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD007950.
110. Briggs G, Freeman R, Yaffe S: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
111. Almgren M, Kallen B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero-influence on head circumference in newborns. *Seizure*. 2009 Dec;18(10):672-675.
112. Thisted E, Ebbesen F: Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Child* 1993;69:288-291.
113. Majer R, Green P: Neonatal afibrinogenaemia due to sodium valproate. *Lancet* 1987;2:740-741.
114. Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, et al. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8):719-726.
115. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-1583.
116. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:15-21.
117. McVearry KM, Gaillard WD, VanMeter J, Meador KJ. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav* 2009;16:609.
118. Bromley RL, Mawer G, Love J, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010;51:2058.
119. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597.
120. Meador KJ, Zupanc ML. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(Suppl 2):S38-41.
121. McVearry KM, Gaillard WD, VanMeter J, Meador KJ. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2009;16(4):609-616.

122. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28-32.
123. Ardinger HH, Atkin JF, Blackson DR, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988;29:171-185.
124. Meador K, Baker GA, Clayton Smith J, Pennell P, Liporace J, Kalavjian L. Differential effects of antiepileptic drugs on serious adverse outcomes in children exposed in utero. *Epilepsia* 2004;45:48.
125. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-343.
126. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1989;320:1661-1666.
127. Lindhout D. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology.* 1992;42:94-110.
128. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology.* 2001;57:321-324.
129. Theis JWG, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG (eds). *Avery's Drug Treatment*, Adis International Limited: Auckland (4th ed), 1997.
130. Koren G (ed). *Maternal-fetal toxicology, a clinicians guide.* Marcel Dekker:New York (2nd ed), 1994.
131. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1991;324(10):674-677.
132. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, et al. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(3):604-608.
133. Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy AH: Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet* 1981;2:165-167.
134. Scolnick D: Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994;271:767-770.
135. Ward S, Wisner L. Collaborative Management of Women with Bipolar Disorder During Pregnancy and Postpartum: Pharmacologic Considerations. *J Midwifery Womens Health.* 2007;52(1):3-13.
136. Merlob P, Mor N, Litwin A: Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. *Ann Pharmacother* 1992;26:1563-1565.
137. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.

138. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety*. 2010 Jul;27(7):675-686.
139. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002;11:512-518.
140. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet* 1999;353:2190-2194.
141. Holmes LB, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Pregnancy registries; larger samples sizes essential. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82:307.
142. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(5):693-701.
143. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011 May 18;305(19):1996-2002.
144. Prakash, Prabhu L V, Nasar M A, Rai R, Madhyastha S, Singh G Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. *Singapore Med J* 2007;48(10):880-883.
145. Cunnington M, Ferber S, Quartey G, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory C. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia*. Jun 2007;48(6):1207-1210.
146. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009;50(5):1237-1246.
147. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Haebecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76:318.
148. Lamotrigine Pregnancy Registry. Interim Report. 1 September 1992 through 31 March 2009. Kendle International, Inc, Wilmington NC, January 2009.
149. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies: Different Risks From Different Drug Combinations. *Arch Neurol*. 2011 Jun 13. [Epub ahead of print].
150. Mackay F, O'Brien T, Hitchcock A: Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:881-886.
151. Dominguez Salgado M, Morales A, Santiago Gomez R, Diaz-Obregon M, Arrabal M. Gestational lamotrigine monotherapy: Congenital malformations on psychomotor development. *Epilepsia* 2004;45:229-230.

152. Ohman I, Vitols S, Tomson T: Lamotrigine in pregnancy, pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000;41:709-713.
153. FDA Drug Safety Communication: Risk of oral clefts in children born to mothers taking Topamax (topiramate) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245085.htm>
154. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2009 Oct;43(10):1692-1695.
155. McDonagh M, Peterson K, Lee N, et al. Antiepileptic Drugs for Indications Other Than Epilepsy. Final Report Update 2. Drug Effectiveness Review Project. October 2008.
156. Delgado-Escueta A, Janz D: Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of pregnant women with epilepsy. *Neurology* 1992; 42:149-160.
157. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* 2006;67:1297-1299.
158. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. «Клиническая фармакология и фармакотерапия» Руководство для врачей. М., 1997. Глав 21.
159. Goldfield MD, Weinstein MR: Lithium carbonate in obstetrics: guidelines for clinical use. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:15-22.
160. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry*. 1992 May;149(5):587-595.
161. Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR: Lithium and pregnancy, II: hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. *Br Med J* 1973;2:137-138.
162. GOLDBERG, H. L. & NISSIM, R. (1994) Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 24,129-147.
163. MacKay AVP, Loose R, Glen AIM: Labour on lithium. *Br Med J* 1976;1:878.
164. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608-20.
165. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*. 2003 Sep 1;61(6 Suppl 2):S35-42.
166. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol*. 2009 Apr;22(2):157-161.
167. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment

Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):142-149.

168. Karceski S, Morrell M, Carpenter D: The expert consensus guideline series: treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001;2:A1-A50.
169. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther Drug Monit*. 2005 Dec;27(6):718-721.
170. Nau H, Kuhnz W, Egger H, Rating D, Hedge H: Anticonvulsants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1982;6:508-543.
171. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(3):209-219.
172. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1061-1075.
173. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rempel R: Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-255.
174. Pennel PB, Montgomery JQ, Clements SD, Newport DJ: Lamotrigine clearance markedly increases during pregnancy (abstract). *Epilepsia* 2002;43(suppl 7):234.
175. Ohman I, Sabers A, de Flon, et al. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2009 Dec;87(2-3):124-129.
176. Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, et al. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):480-485.
177. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 3: 5-69.
178. Yatham LN, Kennedy SH, 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 May;11(3):225-255.
179. Yerby MS. Special considerations for women with epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000;20:159S-170S. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure*. 2008 Mar;17(2):141-4.
180. Haukkamaa M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception* 1986;33:559-565.
181. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16:263-272.

182. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159:1-50.
183. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Neurology* 2003;61:570-571.
184. NICE clinical guideline 38 Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care July 2006.
185. Suppes T, Baldessarini R, Faedda G et al. Risk of reoccurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;1082-1088.
186. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader Jr JR. Hie use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl. 6):57-64.
187. Weinstein MR: Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period, in *Handbook of Lithium Therapy*. Edited by Johnson FN. Baltimore, University Park Press, 1980,pp 421-429.
188. Newport DJ, Viguera AC, Beach A, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2162-2170.
189. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML: A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146-150.
190. Nonacs R, Cohen LS. Postpartum mood disorders: diagnosis and treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 2):34-40.
191. Sharma V. Role of sleep loss in the causation of puerperal psychosis. *Med Hypotheses* 2003;61:477-481.
192. Sharma V. Pharmacotherapy of postpartum depression. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1421-1431.
193. Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl 2):29-33.
194. Sharma V. A cautionary note on the use of antidepressants in postpartum depression. *Bipolar Disord* 2006;8:411-414.
195. Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW, et al. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: A case series. *Pediatrics* 1999;104:e1 1.
196. Whitelaw AG, Cummings AJ, McFadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Apr 4;282(6270):1106-1108.
197. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias

- and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol.* 2010 Nov;24(11):1577-1601.
198. Wisner KL, Perel JM., 1996. In: Jensvold MF, Halbreich U, editors. *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones.* American Psychiatric Press, Washington, DG191-224.
 199. Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, Heckscher E, Rosenbaum JF. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1641-1645.
 200. Austin MP. Puerperal affective psychosis: is there a case for lithium prophylaxis? *Br J Psychiatry* 1992;161:692-694.
 201. Stowe ZN; Newport DJ. The Management of Bipolar Disorder During Pregnancy Posted: 12/14/2007. <http://www.medscape.com/viewarticle/565128>
 202. Kaneko S, Sato T, Suzuki K. The levels of anticonvulsants in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:624.
 203. Pennell PB, Gidal BE, Sabers A, et al. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy Behav* 2007;11:263.
 204. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776.
 205. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009 May;50(5):1247-1255.
 206. von Unruh G, Froescher W, Hoffmann F, Niesen M: Valproic acid in breast milk: how much is really there? *Ther Drug Monit* 1984;6:272-276.
 207. Wisner KL, Zarin D, Holmboe E, Appelbaum P, Gelenberg AJ, Leonard HL, Frank E: Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1933-1940.
 208. Wisner K, Perel J: Serum levels of valproate and carbamazepine in breastfeeding mother-infant pairs. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;18:167-169.
 209. Winans, E.A., Antidepressant use during lactation. *Journal of Human Lactation* 2001;17:256-261.
 210. Wisner, K.L., Perel, J.M., Findling, R.L., Antidepressant treatment during breast-feeding. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:1132-1137.
 211. Stahl MM, Neiderud J, Vinge E: Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J Pediatr* 1997; 130:1001-1003.
 212. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB:

- Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987;37:379-385.
213. Trimble MR: Anticonvulsants in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1990;1:107-124.
 214. Burt VK, Suri R, Altshuler L, et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry*. 2001 Jul;158(7):1001-1009.
 215. Chaudron L: Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000;61:79-90.
 216. Merlob P, Mor M, Litwin A: Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. *Ann Pharmacother* 1992;26:1563-1565.
 217. Frey B, Schubiger G, Musy JP: Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding. *Eur J Pediatr* 1990;150:136-138.
 218. Brent N, Wisner K: Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr* 1998;37:41-44.
 219. Gartner L: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997;100:1035-1039.
 220. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, Ritchie JC, Newman M, Knight B, Viguera AC, Liporace J, Stowe ZN. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):e223-231.
 221. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005;46:775.
 222. Ohman I, Vitols S, Luef G, et al. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002;43:1157.
 223. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 2005;46:1621.

Научно-практическое издание

Ушкалова Анна Владимировна
Ушкалова Елена Андреевна
Шифман Ефим Муневич

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО
РАССТРОЙСТВА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ
И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

Пособие для врачей



Издано при содействии
ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС Лтд, Индия

Представительство в России:
Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
тел.: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89
www.torrentpharma.ru