

ПРИМЕНЕНИЕ НОРМОТИМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ушкалова А.В.¹, Ушкалова Е.А.²

¹ ФГБУ «Московский НИИ Психиатрии» Минздравсоцразвития РФ.

² ФГБУ НЦ «Акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ.

РЕЗЮМЕ. Нормотимические средства являются основной группой препаратов, применяемых в терапии биполярного аффективного расстройства (БАР). Планирование беременности у женщины с БАР является крайне важной задачей и требует совместных усилий психиатра и акушера-гинеколога. Нормотимики относятся к одним из наиболее небезопасных психотропных препаратов во время беременности, т.к. обладают высоким потенциалом тератогенного действия. По возможности, следует избегать применения препаратов этой группы, по крайней мере, на протяжении первого триместра беременности, однако, этот вопрос должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае, с учетом возможных последствий как самого заболевания, так и лекарственной терапии для матери и для плода.

Течение БАР характеризуется ранним началом и хроническим рецидивирующим течением, и, зачастую, обуславливает необходимость пожизненной профилактической терапии. Распространенность этого заболевания по данным зарубежных эпидемиологических исследований достигает 4–6.4% [23,33]. Беременность не оказывает протективного действия в отношении развития рецидивов большинства психических заболеваний, в том числе и БАР [44]. Риск развития рецидива существенно увеличивается в случае отмены лекарственной терапии в период беременности, особенно, если отмена препаратов проводилась быстро. С точки зрения развития рецидивов наиболее опасен послеродовой период.

Вопрос о применении психотропных препаратов в период гестации должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае после тщательного взвешивания соотношения польза/риск лекарственных средств и отсутствия фармакотерапии. При легком течении заболевания возможно применение психотерапевтических методов лечения, однако у большинства женщин со среднетяжелыми и тяжелыми формами психических заболеваний польза от фармакотерапии, как правило, превышает ее риск.

К числу наиболее часто применяемых препаратов во время беременности относятся нормотимики – препараты лития и антиконвульсанты (вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин и др.). Первые используют преимущественно для БАР, вторые, наряду с БАР, применяют для лечения эпилепсии, которой страдают примерно 0,5% беременных женщин [64].

Безопасность и фармакокинетика препаратов лития в период беременности

По классификации безопасности во время беременности FDA литий относится к категории D, что означает, что при его применении во время беременности продемонстрирован существенный риск для плода. Считается, что препараты лития повышают риск возникновения врожденных сердечно-сосудистых дефектов, особенно аномалии Эбштейна.

У детей, матери которых принимали их на ранних сроках беременности, частота этой врожденной аномалии составляет 0.05–0.1% и превышает частоту ее развития в общей популяции примерно в 20–40 раз [14,29]. Однако, согласно данным мета-анализа 385 исследований, риск мальформаций под влиянием лития остается недоказанным [38]. В любом случае абсолютный риск развития врожденных аномалий сердца при применении лития во время беременности достаточно низок. Кроме того, 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 неделя гестации).

Женщине, планирующей беременность, препараты лития рекомендуется, по возможности, отменять, по крайней мере, на время I триместра. В случае наступления беременности на фоне лечения литием целесообразно подробно обсудить с женщиной пользу и риски, связанные с продолжением лечения, и вместо отмены препарата предложить ей тщательный мониторинг концентраций лития в крови и состояния плода [6,72]. Это связано с тем, что постепенная отмена лития на протяжении 2–4 недель при наступившей беременности не позволяет снизить риск тератогенного действия, а его резкая отмена сопряжена с высоким риском развития рецидива. В случае необходимости применения нормотимических средств во время беременности, включая I триместр, литий в связи с невысоким абсолютным риском тератогенности и достаточно хорошей изученностью рассматривается в качестве препарата выбора [72].

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

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики лития и рекомендации по применению и мониторингу во время беременности [28, 67, 72]

Особенности фармакокинетики	Рекомендации
Во вторую половину беременности клиренс повышается на 30%–50%.	Перед назначением необходимо определить функцию щитовидной железы и почек. Определять концентрацию ТТГ каждые 3–6 месяцев.
Уровень терапевтических концентраций в сыворотке крови 0,6–1,2 мэкв/л.	Применять в минимальной эффективной дозе. Обычно доза составляет 900–1200 мг/сут для поддерживающей терапии и 1200–2400 мг/сут при остром эпизоде.
Период полувыведения: 22 часа.	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 первом 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 первом 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 мониторирование концентраций.
	Измерение уровня концентраций в крови следует проводить ежемесячно в 1-ую 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.

ТТГ – тиреотропный гормон.

* В РФ такие лекарственные формы не зарегистрированы.

функцию почек и щитовидной железы, так как литий может вызывать почечную недостаточность, гипотиреоз и в редких случаях гипертиреоз у матери.

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.

Экскреция лития почками повышается по мере увеличения сроков беременности, что обычно вызывает необходимость повышения его доз [58]. Во время родов почечный клиренс лития резко падает. С целью предотвращения токсических эффектов рекомендуют его отмену или снижение дозы за 7–10 дней до родов с последующим возобновлением приема после родов [68]. В небольшом проспективном исследовании показано, что такая тактика позволяет значительно снизить частоту осложнений у плода, поддерживая при этом состояние эутимии у матери [7]. Отмена лития в день родов нецелесообразна, так как сопряжена с высоким риском развития аффективного эпизода в послеродовом периоде. Женщины, получающие литий, должны находиться в период родов под тщательным медицинским контролем. У них необходимо поддерживать адекватную гидратацию, а при длительных родах предусмотреть внутривенное введение жидкости. Фармакокинетические характеристики лития и рекомендации по его мониторингу в период гестации суммированы в табл. 1.

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 [28, 52]. Влияние лития на отдаленные исходы развития детей остается неизвестным [16].

Безопасность и фармакокинетика антиконвульсантов во время беременности

Данные о безопасности антиконвульсантов, наиболее широко применяемых в качестве нормотимиков, представлены в таблице 2. Большинство антиконвульсантов обладают тератогенным потенциалом. 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 популяцион-

Таблица 2. Безопасность нормотимических средств из группы антиконвульсантов в период беременности [4]

Препарат	Категория безопасности FDA*
Вальпроат	D
Карбамазепин	D
Ламотриджин	C
Топирамат	D

* Категории безопасности FDA: А – контролируемы исследования; В – нет доказательств риска у людей; С – риск нельзя исключить; D – определенные доказательства риска; X – противопоказан при беременности.

ным уровнем [22]. При интерпретации этих данных следует учитывать, что данные о безопасности антиконвульсантов во время беременности получены преимущественно в исследованиях с участием женщин, страдающих эпилепсией, а сама эпилепсия способствует повышению риска врожденных аномалий примерно в 4 раза [40]. Использование противосудорожных препаратов на ранних сроках гестации может приводить к развитию дефектов сердца, нервной трубки, конечностей, гениталий, характерных черепно-лицевых аномалий, микроцефалии, расщелин губы и неба, а также замедлению внутриутробного роста. Максимальный риск при монотерапии препаратами этой группы ассоциируется с применением высоких доз вальпроевой кислоты [11]. 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 [5,69, 70]. В мета-анализе, включавшем данные 59 исследований, (65 533 беременных женщин с эпилепсией и 1817024 здоровых женщин), риск развития больших врожденных аномалий при монотерапии вальпроатом составил 10,73 % (95% ДИ: 8.16–13.29) [40]. Тератогенный эффект вальпроата носит дозозависимый характер. Врожденные аномалии редко развиваются при его использовании в суточной дозе ниже 1000 мг и концентрациях в крови ниже 70 мкг/мл. При применении в дозе ≤ 1000 мг/сут прежде всего снижается частота поражений нервной трубки [57]. Дальнейшее уменьшение дозы, по данным анализа 5 европейских исследований, не приводит к снижению риска врожденных аномалий [57].

Согласно результатам мета-анализа Meador *et al.* (2009), в который были включены данные 4411 женщины, получавшей 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 [42]. По данным Регистра беременности Соединенного королевства, общая частота врожденных аномалий при монотерапии данным препаратом во время беременности была равна 2,2% [47]. Частота развития дефектов нервной трубки при лечении беременных карбамазепином составляет от 0,5 до 1% [12, 60]. Дефекты нервной трубки не возникают, если карбамазепин назначается спустя 4 недели после зачатия, т.е. после закрытия нервной трубки [60]. Однако его применение в этот период ассоциируется с другими мальформациями. В ряде исследований был выявлен повышенный риск рото-лицевых расщелин при внутриутробном воздействии карбамазепина [20,31], причем в одном из них этот риск в 24 раза превышал таковой у населения в целом [20]. В небольшом проспективном исследовании, включавшем 35 женщин, получавших карбамазепин в первом триместре, черепно-лицевые дефекты наблюдались у 11% родившихся живыми детей, гипоплазия пальцев/ногтей – у 26%, отставание в развитии – у 20% [31]. В исследовании Thomas *et al.*, проведенного в индийской популяции была выявлена повышенная частота (6.3%) дефектов сердца у новорожденных [62]. В то же время, по данным Регистра Соединенного королевства, часто-

та дефектов сердца (0,7%) у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию карбамазепина, не отличалась от таковой у населения в целом [47].

Карбамазепин может вызывать дефицит витамина К у плода, приводя к развитию кровотечений у новорожденного и нарушению морфологии лица [67]. Кроме того, описаны случаи транзиторной гипербилирубинемии у новорожденных [45]. Вальпроат и карбамазепин могут вызывать замедление внутриутробного роста [21] и уменьшение окружности головы у новорожденного [59]. У детей, матери которых получали вальпроат незадолго до родов, описано замедление частоты сердечных сокращений [30], транзиторные симптомы гепатотоксичности [15] и гипогликемии [61], снижение уровня фибриногена и кровотечения у новорожденных [36]. Возможно развитие синдрома отмены у новорожденных, клинически проявляющегося раздражительностью, беспокойством, нарушением питания и изменением мышечного тонуса [32].

Внутриутробное воздействие вальпроата ассоциируется с повышенным риском когнитивных и поведенческих проблем у детей [1,41, 48]. Особенно высокий риск нейрореповеденческих нарушений наблюдается при применении вальпроата в комбинации с другими психотропными средствами [16]. В проспективном исследовании NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) (28 центров Соединенного королевства и США, 322 пары мать/ребенок) серьезные нежелательные исходы (врожденные аномалии, отставание в развитии или смерть) наблюдались при применении вальпроата в 25% случаев [39]. В 3-летнем возрасте у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроата, отмечалось отставание по уровню IQ в среднем на 9, 7 и 6 баллов ниже, чем у их сверстников, матери которых получали во время беременности ламотриджин, фенитоин и карбамазепин соответственно [41]. При применении карбамазепина серьезные нежелательные исходы наблюдались в данном исследовании у 14% детей. Это исследование также выявило негативное дозозависимое влияние карбамазепина на вербальные функции детей 2–3 лет, подвергшихся его воздействию в пренатальном периоде. Данные других исследований в отношении нейрореповеденческой токсичности карбамазепина противоречивы, однако считают, что серьезных нарушений когнитивных функций этот препарат не вызывает [2,17]. В целом риск неблагоприятных исходов беременности, включая отставание детей в развитии, при применении карбамазепина беременными значительно ниже, чем при применении вальпроата [37].

Безопасность окскарбазепина у беременных изучена плохо. В нескольких исследованиях повышенного риска врожденных аномалий при монотерапии препаратом не выявлено [46].

Данные о тератогенном потенциале ламотриджина достаточно противоречивы [53]. Согласно результатам анализа регистров беременности и других исследований, большие врожденные аномалии наблюдаются у 2,6–3,2 % детей, внутриутробно подвергшихся воздействию этого препарата, что не отличается от частоты врожденных аномалий у населения в целом [9, 18, 67]. Однако в регистре беременности Великобритании был показан повышенный риск

развития лицевых расщелин под влиянием ламотриджина (0,89% из 564 случаев) [26]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании [34]. Анализ регистра беременности Великобритании также позволил выявить дозозависимый характер тератогенного эффекта ламотриджина. Повышение риска развития лицевых расщелин наблюдалось при его применении в суточных дозах выше 200 мг [47].

Ограниченность и противоречивость данных не позволяют сделать окончательного заключения о наличии тератогенного потенциала у ламотриджина, однако он представляется более безопасным препаратом для беременных, чем вальпроат и карбамазепин [43].

На сегодняшний день не описано акушерских или неонатальных осложнений, связанных с применением во время беременности монотерапии ламотриджином. Сведения о нейрорепродуктивной токсичности ламотриджина ограничены. В исследовании, проследившем до достижения 1 года 23 ребенка, внутриутробно подвергшихся воздействию препарата, не было выявлено отклонений в развитии [35]. Аналогичные данные получены в другом исследовании с участием 62 детей, наблюдение за которыми проводилось в течение первого года жизни [13].

У новорожденных, внутриутробно подвергшихся действию ламотриджина, потенциально возможно развитие токсических эффектов, включая кожную сыпь. Повышенный риск развития сыпи связан с тем, что ламотриджин метаболизируется преимущественно путем глюкуронирования – видом метаболизма, который находится у новорожденных в крайне незрелом состоянии [50].

Использование топирамата во время гестации сопряжено с повышенным риском возникновения расщелин губы и неба. По данным Североамериканского регистра противосудорожных препаратов относительный риск ротолицевых расщелин под влиянием топирамата повышается по сравнению с общепопуляционным уровнем в 21,3 раза, по данным регистра Великобритании – в 16 раз [27]. На основании этих данных в апреле 2011 г. FDA перевело его из категории безопасности «С» в категорию «D».

Риск развития тератогенных эффектов наиболее высок при сочетанном применении антиконвульсантов [16, 22]. В систематическом обзоре показано, что риск врожденных дефектов при политерапии повышается в том случае, если комбинации включают вальпроат, фенobarбитал или фенитоин [40]. Наиболее опасной с точки зрения развития врожденных дефектов считают комбинацию вальпроата с карбамазепином. По данным Североамериканского регистра, частота мальформаций при применении во время беременности данной комбинации составляет 15,4% [24]. В последние годы беспокойство также вызывает сочетанное применение вальпроата и ламотриджина. По данным Регистра беременностей Великобритании, 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) [47]. Сходный риск при использовании комбинации вальпроата

с ламотриджином (9,1%) был продемонстрирован и в исследовании, основанном на данных Североамериканского регистра беременности антиконвульсантов [24]. В то же время риск врожденных аномалий при использовании ламотриджина в комбинации с другими противосудорожными препаратами составил 2,9%. Предполагают, что вальпроат снижает ассоциированную с беременностью индукцию метаболизма ламотриджина и, таким образом, способствует повышению его концентраций в крови [65].

С целью профилактики врожденных аномалий при применении антиконвульсантов во время беременности рекомендуется назначать фолиевую кислоту в суточной дозе 3–5 мг. В мета-анализе 5 рандомизированных и квазирандомизированных исследований с участием 6105 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 [10].

Применение вальпроата у женщин детородного возраста в связи с высоким тератогенным потенциалом возможно только при отсутствии эффективных альтернатив [49]. Женщине, планирующей беременность, вальпроат и карбамазепин следует, по возможности, отменить. Их также рекомендуется отменить при наступлении незапланированной беременности. Отмену нормотимиков следует проводить постепенно (не менее 2 недель). У женщин с БАР резкая отмена лития и вальпроата ассоциируется с укорочением в 11 раз (по сравнению с постепенной отменой) времени до развития рецидива [66].

Использование вальпроата во время беременности допускается только в случае неэффективности других препаратов. Его назначают в минимальной эффективной дозе в лекарственной форме с медленным высвобождением действующего вещества, максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг (в несколько приемов). При необходимости возможно его сочетание с другим нормотимическим средством (но не карбамазепином). Женщину необходимо проинформировать о повышенном риске неблагоприятного исхода для новорожденного, включая отставание ребенка в интеллектуальном развитии.

Концентрации большинства антиконвульсантов снижаются на протяжении беременности, поэтому рекомендуется их мониторинг [51, 56]. Например, концентрации вальпроата в крови в третьем триместре снижаются на 50%, однако уровни активной не связанной с белками фракции препарата существенно не изменяются [63]. Концентрации ламотриджина в плазме крови в конце беременности в 3,6 раза ниже, чем до зачатия, во время родов – в 5,8 раза ниже [28]. Поскольку концентрации антиконвульсантов в крови у беременных подвержены значительным межиндивидуальным колебаниям, в качестве контрольного показателя следует использовать уровень концентраций, определенный у женщины в предгравидарный период [56]. Рекомендации по применению и терапевтическому мониторингу антиконвульсантов у беременных женщин представлены в таблице 3.

Таким образом, нормотимические средства относятся к одним из наиболее небезопасных психотроп-

ных препаратов во время беременности и обладают высоким потенциалом тератогенного действия, поэтому планирование беременности у женщин, получающих препараты данной группы, представляется крайне важным.

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

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 [54]. У больных, получающих антиконвульсанты, индуцирующие изоферменты цитохрома P₄₅₀ (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат), также может снижаться эффективность

инъекционных и имплантируемых лекарственных форм гормональных контрацептивов. Например, у женщин, получавших карбамазепин, описаны случаи неэффективности подкожных имплантантов левоноргестреля [19]. Некоторые эксперты рекомендуют женщинам, принимающим эти препараты, инъекции медроксипрогестона ацетата (Депо-Провера), вводимого с укороченными интервалами – 1 раз в 10 недель вместо стандартного режима 1 раз в 12 недель [8]. Им также можно рекомендовать негормональные методы контрацепции или оральные контрацептивы, содержащие не менее 50 мкг эстрогенного компонента [3]. Были выявлены клинически значимые взаимодействия между ламотриджином и оральными контрацептивами. Оральные контрацептивы могут снижать концентрации ламотриджина на 49%, а ламотриджин, в свою очередь, способен снижать эффективность контрацепции [55]. Другие лекарственные препараты, применяемые для лечения БАР совместимы с применением оральных противозачаточных средств, однако наиболее надежным методом контрацепции для женщин с БАР считается

Таблица 3. Фармакокинетические характеристики антиконвульсантов и рекомендации по их применению и мониторингу во время беременности [28, 67]

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 первом триместре. Снижение тератогенного риска наблюдается при применении в дозе < 1000 мг/сут (концентрации в сыворотке крови < 70 мкг/мл), разделенной на 3 приема. 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. Назначать фолиевую кислоту в период зачатия и в I триместре. При применении в I триместре – провести к 18-ой неделе ультразвуковое исследование с высоким разрешением.
Карбамазепин	Клиренс варьирует. Период полувыведения: переменный.	По возможности, избегать применения во время беременности и/или в первом 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.
Ламотриджин	Нет стандартных сывороточных уровней. Период полужизни: 25 ч (варьирует при совместном применении с ферментиндуцирующими антиконвульсантами). Повышение клиренса с увеличением срока беременности, приводящее к более низким сывороточным 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, так как во время беременности существенно повышается клиренс препарата.
Топирамат	Плохо изучена.	Соблюдать осторожность во время беременности.

внутриматочный. Женщине, планирующей беременность, следует, по возможности, отменить вальпроат, карбамазепин и литий. В британском руководстве также рекомендуется отмена ламотриджина [49]. Применение вальпроата у женщин детородного возраста в связи с высоким тератогенным потенциалом возможно только при отсутствии эффективных альтернатив [49]. 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 первого триместра беременности. В случае, если отмена фармакотерапии не представляется возможной, в прегравидарном периоде следует оценить ответ на монотерапию в минимальной эффективной дозе. С этой целью

надо попробовать постепенно снизить дозу лекарственного препарата. Возобновление симптомов заболевания на фоне снижения доз или отмены лечения, как правило, свидетельствует о необходимости продолжения фармакотерапии в период беременности.

Предпочтение следует отдавать ЛС 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 ЛС с относительно высоким тератогенным потенциалом [6]. В целом предпочтение следует отдавать «старым» более изученным ЛС.

Литература

1. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, Vol. 75, p.1575–1583
2. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. // Am J Psychiatry, 1996, Vol.153, p.592–606
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). // Am J Psychiatry 2002, Vol 159, p.1–50
4. Armstrong C. ACOG Guidelines on Psychiatric Medication Use During Pregnancy and Lactation Practice Guidelines. // Am Fam Physician, 2008, Vol. 78, №6, p.772–778
5. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. // Neurology, 2005, Vol. 64, №11, p.1874–1878
6. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. // Bipolar Disord., 2004, vol. 6, p.2–13, 271.
7. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. // JAMA, 1994, Vol. 271, p.146–150
8. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. // CNS Drugs, 2002, Vol.16, p.263–272
9. Cunningham 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, 2007, Vol.48, №6, p.1207–1210
10. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. // Cochrane Database Syst Rev, 2010, Vol.10, CD007950.
11. De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacokinetics and transplacental transfer. // Curr Pharm Biotechnol, 2011, Vol.12, №5, p.781–8.
12. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. // Neurology, 2001, Vol.57, p.321–324
13. Dominguez SM, Morales A, Santiago G R, et al. Gestational lamotrigine monotherapy: Congenital malformations on psychomotor development. // Epilepsia, 2004, Vol.45, p.229–230.
14. Edmonds LD, Oakley GP. Epstein's anomaly and maternal lithium exposure during pregnancy. // Teratology, 1990, Vol.41, p.551–552
15. Felding I, Rane A. Congenital liver damage after treatment of mother with valproic acid and phenytoin. // Acta Paediatrica Scand, 1984, Vol.73, p.565–568
16. Galbally M, Roberts M, Buist A. Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. // Aust N Z J Psychiatry, 2010, Vol.44, №11, p.967–77
17. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. // Depress Anxiety, 2010, Vol. 27, №7, p.675–86
18. 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, Vol.73, №2, p.142–9
19. Haukkanen M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. // Contraception, 1986, Vol.33, p.559–565.
20. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Wyszynski DF, Holmes LB. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007, Vol.17, p.357.
21. Hillema VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy AH. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. // Lancet, 1981, Vol. 2, p.165–167
22. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. // Expert Rev Neurother, 2010, Vol.10, №6, p.943–59
23. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Screening for bipolar disorder in the community. // J Clin Psychiatry, 2003, Vol.64, p.53–59
24. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, et al. Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies: Different Risks From Different Drug Combinations. // Arch Neurol, 2011, Vol.68, №10, p.1275–81
25. Holmes LB, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Pregnancy registries; larger samples sizes essential. // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008, Vol.82, p.307
26. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. // Arch Neurol, 2004, Vol.61, №5, p.673–8.
27. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK epilepsy and pregnancy registry. // Neurology, 2008, Vol.71, p.272–276
28. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, et al. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. // South Med J, 2001, Vol. 94, p.304
29. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. // Lancet, 1992, Vol. 339, p.530–533.
30. Jager-Roman E. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. // J Pediatrics, 1986, Vol.108, p.997–1004.
31. 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, Vol.320, p.1661–1666
32. Kennedy D, Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. // J Psychiatry Neuroscience, 1998, Vol.23, p.223–228
33. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. // Arch Gen Psychiatry, 2005, Vol. 62, p.617–627
34. Lamotrigine Pregnancy Registry. Interim Report. 1 September 1992 through 31 March 2009. Kendle International, Inc, Wilmington NC, January 2009
35. Mackay F, O'Brien T, Hitchcock A. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. // Epilepsia 1997, Vol.38, p.881–886
36. Majer R, Green P. Neonatal afibrinogenemia due to sodium valproate. // Lancet, 1987, Vol.2, p.740–741.
37. 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, Vol.11, p.512–8
38. McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. // Lancet, 2012, Vol.379(9817), p.721–8
39. Meador K, Baker GA, Clayton Smith J, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on serious adverse outcomes in children exposed in utero. // Epilepsia, 2004, Vol.45, p.48.
40. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. // Epilepsy Res, 2008, Vol.8, №11, p.1–13
41. 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, Vol.360, p.1597
42. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. // Epilepsy Behav., 2009, Vol.15, №3, p.339–343
43. Meador KJ, Zupanc ML. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. // Cleve Clin J Med, 2004, Vol.71, Suppl 2, p.38–41

44. Meltzer-Brody S, Thorp J. The contribution of psychiatric illness on perinatal outcomes. // BJOG, 2011, 118(11), p.1283-4
45. 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, Vol.26, p.1563-1565
46. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. JAMA. 2011 May 18;305(19):1996-2002
47. 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, Vol.77, p.193-198
48. Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, et al. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. // Neurology, 2011, Vol.76, №8, p.719-26
49. NICE clinical guideline 38 Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care, 2006
50. Ohman I, Vitals S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy, pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. // Epilepsia, 2000, Vol. 4, p.1709-713
51. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. // Neurology, 2003, Vol. 61, №6, Suppl 2, p.35-42.
52. 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, Vol. 187, p.245
53. Prakash, Prabhu L V, Nasar M A, et al. Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. // Singapore Med J. 2007, Vol. 48, Vol.10, 880- 883
54. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. // Seizure, 2008, Vol.17, №2, p.141-4
55. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. // Neurology, 2003, Vol.61, p.570-571
56. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. // Curr Opin Neurol., 2009, Vol.22, №2, p.157-61
57. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. // Ann Neurol, 1999, Vol.46, №7, p.739-746
58. Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR. Lithium and pregnancy. II: hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. // Br Med J, 1973, Vol. 2, p.137-138
59. Scolnick D. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. // JAMA, 1994, Vol. 271, p.767-770
60. 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.
61. Thisted E, Ebbesen F. Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. // Arch Dis Child, 1993, Vol. 69, p.288-291
62. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, et al. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. // Pediatr Cardiol, 2008, Vol.29, №3, p.604-608
63. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. // Ther Drug Monit, 2005, Vol.27, №6, p.718-21
64. Tomson T. Which Drug for the Pregnant Woman with Epilepsy? // NEJM, 2009, Vol. 360, p.1667-1669
65. Tomson T, Luef G, Sabers A, et al. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. Neurology 2006; 67:1297-9.
66. 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, 2007, Vol.164, №12, p.1817-1824
67. Ward S, Wisner L. Collaborative Management of Women with Bipolar Disorder During Pregnancy and Postpartum: Pharmacologic Considerations. // J Midwifery Womens Health., 2007, Vol.52, №1, p.3-13
68. 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
69. Wide K, Winblad B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. // Acta Paediatr, 2004, Vol.93, №2, p.174-176.
70. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. // Neurology, 2005, Vol.64, p.961-965
71. 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, Vol.11, №3, p.225-55
72. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. // Am J Psychiatry, 2004, Vol. 161, p. 608-20

Анонс

К 50-летию юбилею отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии Минздрава под редакцией профессора С.Н. Мосолова вышел в свет очередной сборник оригинальных работ «Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике)», отражающих результаты проведенных в отделе за последние 10 лет научных исследований. Освещаются теоретические и практические аспекты применения новых медикаментозных и немедикаментозных методов лечения психических расстройств. Особое внимание в этот раз уделяется систематическому анализу данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отвечающих требованиям доказательной медицины, с целью обобщения этих сведений в виде конкретных клинических рекомендаций, терапевтических алгоритмов и практических советов по ведению отдельных категорий психически больных. Из этих же практических соображений по каждому психофармакологическому классу приводятся клинико-биологические классификации, современные научные данные по фармакодинамике и фармакокинетике препаратов.

Книга содержит несколько глав по терапии основных психических заболеваний, включая шизофрению, рекуррентную депрессию, биполярное аффективное расстройство, тревожные расстройства, а также главу по резистентности и интолерантности к психофармакотерапии и главу по нелекарственным методам терапии, которая целиком посвящена современным методам стимуляции мозга – электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. Каждую главу предваряет обзорная статья по проблеме с приведением данных систематических обзоров (мета-анализов) и имеющихся в доступной литературе РКИ. В ней также даются необходимые сведения по основным группам применяемых при этом заболеваниях психотропных препаратов. В каждом разделе приводятся также результаты собственных терапевтических исследований по оценке сравнительной эффективности и переносимости новых лекарственных средств и методов лечения на различных этапах терапии.

Книга предназначена прежде всего для практических врачей-психиатров, но также будет интересна научным сотрудникам, преподавателям ВУЗов, неврологам, фармакологам и врачам других специальностей. Заявки на приобретение книги можно оставить на сайте журнала или отправить по адресу profmosolov@mtu-net.ru.

Сборник можно купить в интернет-магазине. Электронный адрес: <http://www.mbookshop.ru>.

Редакция

