



Модуль 3

Вопросы пола в проблеме биполярного расстройства

Цели презентации

- По завершении данной презентации участники должны:
 - Получить представление о различиях в протекании биполярных расстройств, связанных с половой принадлежностью пациента
 - Приобрести самые свежие знания о терапии биполярного расстройства на разных стадиях репродуктивного цикла у женщин
 - Изучить принципы и методики применения психотропных препаратов для терапии биполярного расстройства на различных стадиях репродуктивного цикла

Содержание модуля

- Различия в протекании биполярного расстройства, связанные с половой принадлежностью
- Беременность и биполярное расстройство
- Послеродовой период
- Лактация и кормление грудью



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Различия, связанные с половой принадлежностью пациента

Биполярное расстройство и пол

- Распространенность:
 - Биполярное расстройство I типа у мужчин и женщин возникает с одинаковой частотой (М=Ж)
 - Биполярное расстройство II типа чаще возникает у женщин (Ж>М)
- Женщины более подвержены:
 - Быстрым циклам
 - Смешанным эпизодам
 - Сменам настроения и обусловленным приемом антидепрессантов маниям / гипоманиям
 - Заболеваниям щитовидной железы
 - Мигреням (головным болям)
- У женщин более высок риск злоупотребления психотропными препаратами и алкоголем и/или риск возникновения патологических зависимостей

Влияние репродуктивной периодизации на течение биполярного расстройства у женщин

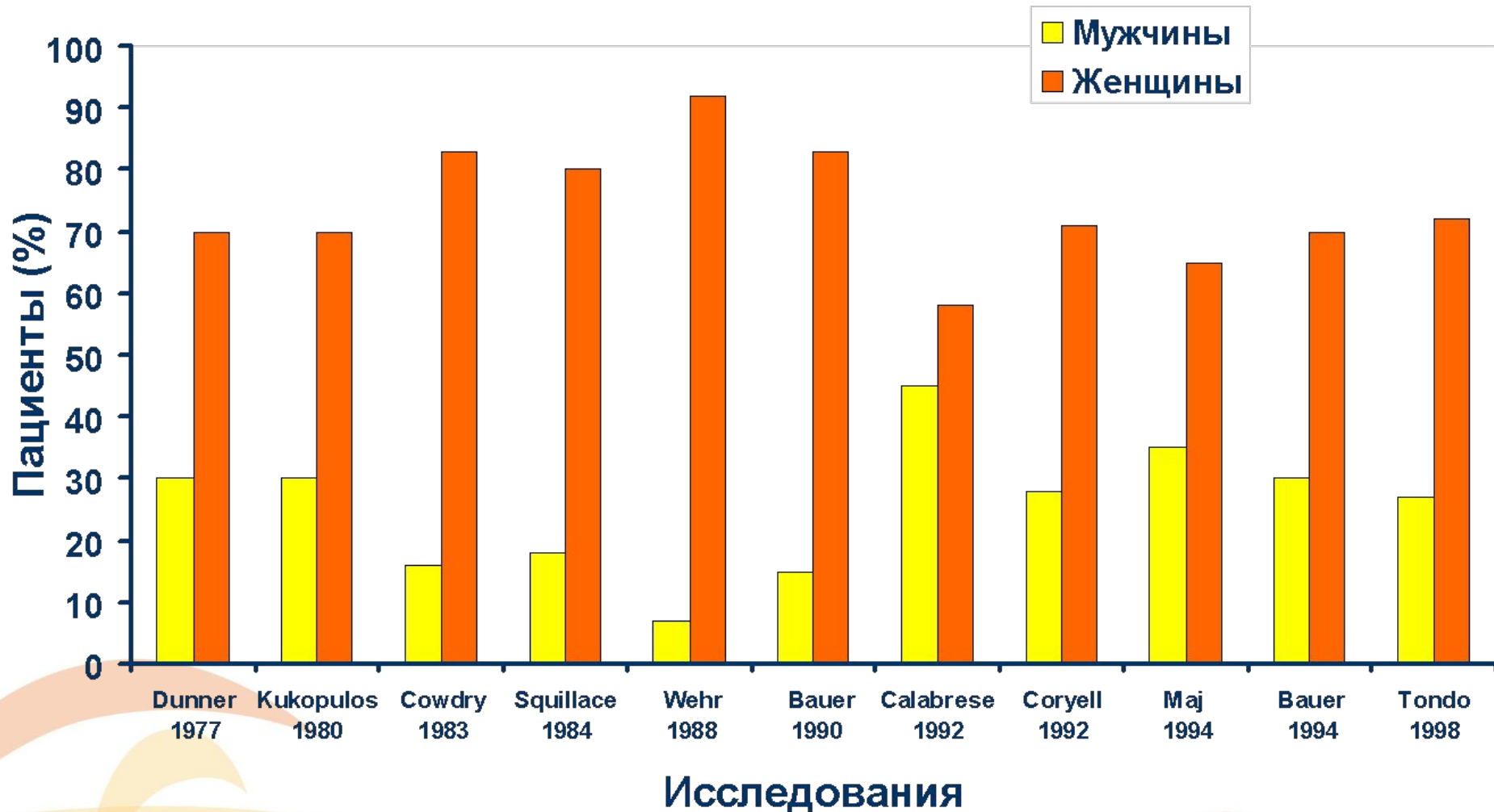
- Пубертатный возраст:
 - Особенности неясны
- Менструальный цикл:
 - Перед менструацией число жалоб на изменения настроения вырастает на две третьих¹
 - В исследовании группы из 17 женщин²:
 - У 65% были отмечены существенные изменения настроения, связанные с менструальным циклом
 - 59% сообщали о «затягивающемся» цикле
- Менопауза:
 - Данные ограничены
 - Большая цикличность, тяжелые эмоциональные расстройства во время перехода к менопаузе^{1,3}

¹ Blehar MC, et al. Psychopharmacol Bull 1998;34:239-243

² Rasgon N, et al. Bipolar Disord 2003;5:48-52

³ Kukopulos A, et al. Phamakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1980;13:156-167

Распределение пациентов биполярным расстройством с быстрыми циклами по половой принадлежности



Факторы, повышающие вероятность протекания биполярного расстройства с быстрыми циклами и смешанными эпизодами

- Женский пол
- Раннее начало заболевания
- Злоупотребление алкоголем
- Гипотиреоз
- Влияние женских половых гормонов
- Терапия антидепрессантами

Calabrese J, et al. J Affect Disord 2001;67:241-255

Coryell W, et al. Arch Gen Psychiatry 1992;49:126-131

Hendrick V, et al. J Clin Psychiatry 2000;61:393-396

Persad E, et al. Can J Psychiatry 1996;41:23-27



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Вопросы лечения вальпроатом

- Связь применения вальпората для терапии биполярного расстройства и поликистоза яичника (ПКЯ) неясна
- Была отмечена связь применения вальпроата с ожирением и гиперандрогенизмом
- Недавнее исследование показало, что применение лития или вальпроата не приводят к развитию у пациентов ПКЯ, но выявило нарушение менструального цикла и ожирение
- Требуется дальнейшего изучения вопрос, является ли увеличение веса, развитие ПКЯ и эндокринных нарушений следствием приема вальпората?

Предупреждение: перед использованием вальпроата внимательно изучите инструкцию по применению данного препарата в Вашей стране

Isojarvi JI, et al. Ann Neurol 1996;39:579-584

Rasgon NL, et al. J Clin Psychiatry 2000;61:173-178

Eberle AJ. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:1009



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Прочие вопросы лечения

- **Взаимодействие стабилизаторов настроения и оральных контрацептивов**
 - Карбамазепин, топирамат и ламотриджин снижают в крови уровни оральных контрацептивов
- **Рisperидон**
 - Нарушение менструального цикла
 - Увеличение пролактина обуславливает галакторрею
- **Литий**
 - Способствует развитию гипотиреоза



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Беременность и биполярное расстройство

Биполярное расстройство и роды

- На долю суицидов приходится 28% материнской смертности в Великобритании
 - У большинства этих женщин остро развилось выраженное психическое заболевание в течение нескольких дней после родов
- У существенной доли женщин приступы наблюдались и ранее
 - 46% женщин ранее обращались за психиатрической помощью
 - 50% из них ранее госпитализировались с серьезными приступами биполярного расстройства, возникшими после родов
- Женщины, страдающие биполярным расстройством особо подвержены риску послеродового психоза, причем приступы происходят после 25–50% родов
 - Это существенно выше, чем базовый уровень в общей популяции (1 случай на 1000 родов)

Изучение примера Мишель: психиатрический анамнез пациентки

- Женщина 40 лет.
- Разведена, двое детей (в возрасте 2 и 5 лет)
- Работает преподавателем
- Предменструальное дисфорическое расстройство проявилось между 20 и 30 годами жизни, утяжеляясь перед беременностями
- Страдала сезонной депрессией, была подвержена паническим атакам
- В возрасте 30 лет проводилась терапия антидепрессантами, прекращенная через 3 недели в связи с улучшением состояния
- Наблюдались симптомы депрессии во время первой беременности в возрасте 35 лет, которые углубились в послеродовом периоде и продолжались 2 года.
- В это время антидепрессанты не принимала
 - Применялась когнитивная психотерапия с частичным улучшением состояния

Изучение примера Мишель: семейный и медицинский анамнез

- Мать перенесла многочисленные депрессивные эпизоды
- Тетка по материнской линии была подвержена перепадам настроения (как подъемам, так и спадам), но диагноз не устанавливался
- У ее бабушки была диагностирована депрессия
- Тиреоидит Хашимото и гипотиреозидизм в возрасте 36 лет
- Страдает от мигренозных головных болей
- Признает наличие единичных случаев алкогольных эксцессов (запоев), особенно во время депрессий

Обсуждение с участниками презентации:

*Каковы факторы риска,
способствующие развитию у
Мишель биполярного расстройства?*

Изучение примера Мишель:

Факторы риска, способствующие развитию биполярного расстройства

- Женский пол (биполярное расстройство II типа преобладает у женщин)
- Депрессия в 18 лет (раннее начало заболевания)
- Сезонные аффективные расстройства
- Атипичные черты депрессии
- Предменструальное дисфорическое расстройство
- Возможный переход в гипоманию в 30–летнем возрасте
- Семейная отягощенность аффективными расстройствами
- Коморбидные тревожные расстройства и злоупотребление алкоголем
- Коморбидные мигренозные головные боли и заболевание щитовидной железы
- Послеродовая депрессия

Изучение примера Мишель: уточнение диагноза

- Мы завершили оценку соотношения пользы и рисков в случае применения различных методов лечения Мишель.
- При повторном изучении истории болезни Мишель следует принять во внимание имевшую место в 30–летнем возрасте инверсию депрессивной фазы в гипоманию после пробного применения антидепрессанта, о чем свидетельствовали: построение нереальных планов, рост расходов, сокращение времени сна, возбужденность, не сопровождавшаяся, однако, переменами в ее жизнедеятельности.
- В течение 2 лет после первой беременности она испытывала частые перепады настроения, эпизоды дисфории, сопровождавшиеся повышением энергичности, и эпизоды депрессии

Пример Мишель

Незапланированная беременность

- В 40 лет у Мишель незапланированная беременность сроком 12 недель
- Акушер-гинеколог счел необходимым рекомендовать консультацию у психиатра
- Мишель амбивалентно относится к беременности, но одновременно считает, что это ее последний шанс родить еще одного ребенка
- Наметился кризис в отношениях с другом, который уже не является для нее поддержкой
- Мишель страдает от тревоги и депрессии

Обсуждение с участниками презентации:

*Какие важные вопросы следовало бы
затронуть в беседе с Мишель на
этой стадии?*

Рекомендации участникам презентации

- **Оцените риски и последствия нелеченного заболевания на пациента и плод**
- **Рассмотрите риски и пользу фармакологической терапии**
- **Обеспечьте взаимодействие с акушером-гинекологом**
- **Оцените амбивалентное отношение к беременности и обеспечьте надлежащий уход за пациентом**
- **Выясните, употребляются ли психоактивные препараты, алкоголь, наркотики**

Депрессия и беременность – оценка риска и пользы (1)

Риски, вызванные заболеванием

Пациент (факторы риска в отношении депрессии и беременности)	Плод (воздействие депрессии)	Связанные с депрессией риски
Неадекватный предродовой уход	Уменьшение окружности черепа	Трудности межличностного общения
Недостаток питания и сна	Снижение уровня шкалы APGAR	Потеря доходов, рабочего места
Возросший риск употребления алкоголя, никотина и наркотиков	Меньший вес при рождении	Инвалидность
Суицидальные попытки	Большой риск преждевременных родов Недостаток эмоционального контроля	Изоляция
Анамнез депрессии	Большой риск аффективных расстройств, и связанных с ними проблем	Истощение
Амбивалентное отношение к беременности	Большой риск поведенческих проблем	Разрыв с друзьями

Депрессия и беременность – оценка рисков и пользы (2)

Риски, вызванные заболеванием

Пациент

(факторы риска в отношении депрессии и беременности)

Плод

(воздействие депрессии)

Связанные с депрессией риски

Повышенный риск преэклампсии

Повышенный риск депрессии

Стигматизация

Медицинские осложнения

Ослабление когнитивных функций

Медицинские расходы

Повышенный риск послеродовой депрессии

Проблемы в учебе, асоциальный (делинквентный) образ жизни

Принципы и методики терапии. Источники информации

- **American Psychiatric Association, 2002**
- **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), 2007**
- **British Association of Psychopharmacology, 2003**
- **European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Consensus Meeting, 2000**
- **Expert Consensus Guidelines series: Medication Treatment of Bipolar Disorder, 2000**
- **Texas Medication Algorithm Project, 2005**
- **World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2003**
- **National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2006**

Руководство National Institute of Clinical Excellence (NICE): общие принципы

- Следует учитывать абсолютный и относительный риски при терапии биполярного расстройства во время беременности и при отсутствии такой терапии
- Необходимо рассмотреть возможность более частых контактов со специалистами психиатрической службы
- Необходимо разработать письменный план контроля за биполярным расстройством
 - Ознакомить с планом службу материнства и детства
- Если состояние женщины при приеме антипсихотика стабильно, а без приема препарата велика вероятность наступления рецидива, она должна продолжать получать антипсихотик и наблюдаться на предмет набора веса и возникновения диабета
- Препараты, которые не должны прописываться беременным женщинам
 - Дивальпрокс, карбамазепин, литий, ламотриджин, пароксетин, бензодиазепины при длительной терапии

Общие принципы ведения больных в период, предшествующий зачатию (2)

- Консультирование всех женщин детородного возраста
 - Документированный метод контроля родов
 - Обсудите риски применения препаратов во время беременности
 - Выясните планы по поводу беременности
 - Подчеркните необходимость консультации перед беременностью
- Контроль за деторождением
 - Обсудите воздействие фармакотерапии на действие оральных контрацептивов (ОК)
 - Карбамазепин и топирамат снижают уровень ОК
 - ОК снижают уровень ламотриджина в крови на 49%, а ламотриджин может снизить эффективность ОК
 - Взаимодействия ОК с дивальпроксом, литием, габапентином или атипичными антипсихотиками не выявлено

Общие принципы ведения больных в период, предшествующий зачатию (2)

- Консультирование перед беременностью
 - Обеспечьте дородовое консультирование по крайней мере за три месяца до беременности
 - Обсудите риски фармакотерапии во время беременности, риск антенатальных рецидивов для ребенка и матери и возможность генетической передачи заболевания
 - Разработайте план лечения
 - Обсудите контракт беременности
- Использование медикаментов
 - До зачатия помните о том, что обычные антипсихотики и рисперидон увеличивают выработку пролактина и могут снижать фертильность.
 - Оцените возможность отказа от одного или большего числа препаратов у пациенток в стабильном состоянии
 - Оцените реакцию на постепенное уменьшение фармакотерапии
 - Если фармакотерапия необходима, применяйте по возможности монотерапию с минимальными дозами, при которых достигается эффект
 - Оцените риск рецидива и по возможности избегайте фармакотерапии во время беременности (особенно во время первого триместра)

Применение психотропных препаратов во время беременности

- 35% беременных женщин принимают психотропные препараты
- Незапланированные беременности встречаются весьма часто
- Все психотропные препараты легко проникают через плацентарный барьер
- Необходимо соизмерять риск негативных последствий фармакотерапии с риском ее отмены
- Изучите анамнез психического заболевания, течение и тяжесть симптомов, предшествующую реакцию на фармакотерапию
- Женщины с незначительной выраженностью симптомов могут принять решение о прекращении фармакотерапии до зачатия
- Предпочтителен постепенный, а не резкий отказ от лития. (Резкая отмена препарата увеличивает риск рецидива; постепенное сокращение доз в течение четырех недель более надежно)
- Женщины и члены их семей должны быть проинформированы о ранних признаках рецидива и наблюдаться на предмет его возникновения

Психотропные препараты и беременность (1)

Препараты	Классификация FDA	Высокий риск развития у детей врождённых пороков: результаты исследования
Отсутствие фармакотерапии		2–4%
Литий	D	4–12%. Аномалия Эпштейна: 0.1%, риск в 20 раз выше, чем в общей популяции. Многоводие, преждевременные роды, синдром гипотоничности ребенка, патология щитовидной железы, послеродовая смертность, начинающийся диабет.
Дивальпрокс (данные по эпилепсии)	D	11%. Расщепление дужек позвонков (Spina bifida), дефект позвоночного канала, злокачественный антиконвульсантный синдром, сердечно–сосудистая патология, внутримозговые кровоизлияния, отставание в развитии, задержка внутриматочного развития плода, коагулопатия.
Карбамазепин (данные по эпилепсии)	D	5,7%. Расщепление дужек позвонков (Spina bifida), дефект позвоночного канала, злокачественный антиконвульсантный синдром, коагулопатия, внутримозговые кровоизлияния, черепно–лицевые дефекты, гипоплазия ногтей, отставание в развитии, повышенный риск, связанный с приемом дивальпрокса

Психотропные препараты и беременность (2)

Препараты	Классификация FDA	Высокий риск развития у детей врождённых пороков: доложенные результаты исследований
Ламотриджин	C	2.9%. Применение при беременности не увеличивает риск тератогенности: риск увеличивается до 12.5% при применении ламотриджина в комбинации с дивальпроксом. Первые сведения о незаращении твердого неба (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry – сентябрь 2006) Тератогенный эффект выявлен у животных.
Оланзапин	C	Нет данных: применение при беременности (n=96 наблюдений) не увеличивает риск тератогенности
Рisperидон	C	Нет данных: одно сообщение о недоразвитии мозолистого тела; злокачественная токсичность у животных
Кветиапин	C	Нет данных

Адаптировано по Yatham LN, et al. Bipolar Disord 2005;7(Suppl.3):5-69.
Holmes LB, Wyszynski, DF, Baldwin EJ et al. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2006;76:318

Поддерживающая фармакотерапия во время беременности (1)

Препараты

Рекомендации по применению у беременных женщин

Литий

В 52% случаев рекуррентного течения биполярного расстройства в дальнейшем требуется прекращение приема препарата с постепенным снижением дозировки (в идеале – в течение 4 недель)

По возможности избегать использования в течение первого триместра беременности

Рекомендации по применению лития:

- Мягкое стабильное течение: постепенная (>2 недель) отмена препарата на ранних стадиях беременности с учетом в плане ведения беременности варианта без назначения поддерживающей терапии другими препаратами
- Серьезный, умеренный риск рецидива: оценка соотношения риска и пользы; По возможности избегать использования в течение первого триместра беременности
- Высокий риск рецидива: поддерживающая литиевая терапия при обострении болезни (с согласия пациента). Учет риска тератогенности. Концентрация препарата в сыворотке крови при беременности может быть повышенной, необходим постоянный контроль

Дивальпрокс*

По возможности избегать использования при беременности, по крайней мере, в первом триместре

При необходимости фармакотерапии для снижения риска рекомендуется применять дозы менее 1000 мг/сут в 3 приема (или более) с контролем уровня препарата в сыворотке крови (концентрация не должна превышать 70 µg/ml). Возможно дополнение терапии вальпроатом инъекциями витамина К в течение последнего триместра беременности. Концепция предусматривает также назначение новорожденному месячного курса витамина К.

* NB: перед использованием дивальпрокса для лечения беременных, внимательно ознакомьтесь с инструкцией фирмы-производителя по применению препарата

BRIDGE

Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Поддерживающая фармакотерапия во время беременности(2)

Препараты

Рекомендации по применению у беременных

Карбамазепин

По возможности избегать использования, особенно, в течение первого триместра беременности

В случае необходимости использовать в качестве монотерапии в дробных дозах.

Применять с осторожностью согласно концепции ведения первого триместра беременности.

Добавление к схеме лечения витамина В-12 в последние месяцы беременности

Терапию беременных начинать с учетом концепции отсутствия высокого риска серьезных побочных эффектов (агранулоцитоз, печеночная недостаточность, синдром Стивенса–Джонсона)

Ламотриджин

Применять с осторожностью в течение всего срока беременности

Применять с осторожностью при терапии всех женщин детородного возраста

Тщательный подбор дозировок при терапии биполярных расстройств у женщин во время беременности и в раннем послеродовом периоде.

Поддерживающая фармакотерапия во время беременности (3)

Препараты

Рекомендации по применению у беременных

Габапентин
Топирамат
Рisperидон
Кветиапин
Зипрасидон

Применение с осторожностью в течение всего срока беременности

Оланзапин

Во время беременности может использоваться только если ожидаемый эффект оправдывает потенциальный риск

Клозапин

Во время беременности может использоваться только в безальтернативных случаях.

Для своевременного предупреждения развития агранулоцитоза необходимо регулярно контролировать у новорождённых лейкоцитарную формулу и число лейкоцитов

Изучение примера Мишель:

Последний этап беременности

- Несмотря на Ваши рекомендации, Мишель при поддержке ее друга не желает проводить курс фармакотерапии биполярного расстройства
- Ее акушер вновь направляет Мишель к Вам на консультацию в связи с ухудшением состояния: на фоне депрессии появилось больше панических атак, отмечалось недостаточное увеличение веса в третьем триместре беременности, возникли признаки преэклампсии
- Кроме того, Мишель, чтобы уменьшить тревожность, принимает алкогольные напитки
- У нее нарушен сон в связи с беспокойством по поводу рождения ребенка
- Ее друг встревожен ее состоянием, а члены семьи обвиняет ее в сложившейся ситуации
- Мишель находится в дородовом отпуске, и старается не контактировать с коллегами, не отвечая, на их телефонные звонки или приглашения
- Мишель волнует, углубится ли депрессия во время послеродового периода и будет ли она в состоянии кормить ребенка грудью

Вопросы к участникам презентации

- *Какой должна быть Ваша терапевтическая стратегия на последнем этапе беременности?*
- *Каковы риски тератогенности при приеме психотропных препаратов?*
- *Какие факторы риска связаны с послеродовой депрессией, и какое негативное влияние она оказывает?*
- *Каким психотропным препаратам следует отдавать предпочтение во время кормления ребенка грудью?*

Изучение примера Мишель: причины и методы оказания срочной терапевтической помощи

- **Состояние больной ухудшилось, появилась необходимость безотлагательных терапевтических мер по лечению ее психического состояния и медицинских осложнений**
- **Необходимо более интенсивное сотрудничество с акушером–гинекологом**
- **Рассмотрите возможность использования в схеме лечения комбинации СИОЗС и атипичного антипсихотика**

Применение СИОЗС во время беременности

- Изучены данные о 15 исследованиях беременных женщин, страдающих биполярным расстройством (n=2600)
- Среди антидепрессантов группы СИОЗС наиболее изучен флуоксетин
- Шведские исследователи изучили 4000 младенцев, рожденных матерями, принимавшими СИОЗС

Заключения:

Терапия серотонинергическими антидепрессантами депрессии у беременных женщин не сопровождается повышением риска врожденных уродств у новорожденных

Депрессия является фактором риска для осложнений во время беременности

- При использовании СИОЗС для терапии биполярного расстройства у беременных женщин на поздних сроках высок риск развития токсикоза новорожденных
 - Симптомы включают: увеличение мышечного тонуса, раздражительность, гипотермия, петехии, нарушение дыхательной функции
 - Появление данных симптомов может быть обусловлено изменением активности 5HT-рецепторов
 - В то время как при терапии БАР у беременных женщин побочные симптомы после приема СИОЗС из-за длинного периода их полувыведения возникают довольно быстро, не у всех младенцев с симптомами токсикоза новорожденных в плазме крови обнаруживаются серотонинергические антидепрессанты

СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина;
5HT – серотониновый нейромедиатор



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Основные принципы терапии БАР у беременных женщин: резюме

- Развитие биполярного расстройства может происходить под влиянием особенностей репродуктивного периода
- Выбор терапии во время беременности и рождения ребенка требует тщательного обоснования
- Выбор схемы лечения БАР у беременных требует осторожного подхода к оценке соотношения рисков и пользы.
- Решение об отказе от терапии биполярного расстройства у беременных женщин должно приниматься очень осторожно и иметь веские основания
- Риск серьезных осложнений при использовании СИОЗС и атипичных антипсихотиков в терапии депрессии у беременных женщин представляется незначительным

Вальпроат: корпоративная информация о безопасности терапии. Версия экспертов от 10–15 октября 2004 г.

1. Показания

В определенных случаях вальпроат может быть оптимальным препаратом для лечения БАР у беременных женщин при условии, что выбор был сделан совместно информированной о возможных опасностях пациенткой и ее лечащим врачом на основании очень осторожной оценки рисков и пользы применяемой терапии (см. «Применение психотропных препаратов во время беременности»).

5. Предупреждения

Потенциальнобеременная женщина

Решение использовать вальпроат для лечения биполярного расстройства у беременных женщин должно приниматься только после очень осторожной оценки соотношения пользы от его использования и риска возникновения у ребенка врожденных аномалий. Это решение должно быть принято также до назначения терапии вальпроатом, а также ранее, чем женщина, уже лечившаяся вальпроатом, планирует наступление беременности.

10. РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ БАР ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

– Риск связан с возможностью развития у беременных женщин приступов, выражающихся в появлении тонических клонических судорог (эпилептический статус), сопровождающихся гипоксией и способных привести к гибели матери и новорожденного.

– Риск, связанный с терапией вальпроатом: возможность развития тератогенного эффекта была продемонстрирована на мышах, крысах и кроликах. Доступные данные, полученные на людях, демонстрируют увеличенный уровень незначительных или выраженных врожденных аномалий, включая, в частности, черепно-лицевые дефекты, незаращение спинномозгового канала, дефекты конечностей, сердечно-сосудистой и других систем, в том числе множественные уродства и аномалии развития органов у детей, родившихся у матерей, страдавших эпилепсией и получавших в качестве терапии вальпроат. В то же время прием других противоэпилептических препаратов связан с более низким риском развития тератогенного эффекта.

– Риск, связанный с терапией вальпроатом: данные исследований позволяют предполагать, что антиэпилептическая политерапия, включающая прием вальпроата, связана с более высоким риском тератогенности, чем монотерапия только вальпроатом. Существуют данные, предполагают связь между внутриматочным воздействием вальпроата и риском задержки развития, особенно словесного IQ, у детей, родившихся у матерей, страдающих эпилепсией и получавших терапию вальпроатом. Задержка развития часто проявляется уродствами и нарушениями строения тела. Однако, трудно установить причинные взаимоотношения с возможными эндогенными факторами, такими как низкий материнский или отцовский IQ, другие генетические, социальные и экологические факторы, и плохой контроль за судорожной активностью во время беременности.

– В связи с вышеизложенным важно учитывать следующие положения: женщинам детородного возраста необходимо подробно сообщать о возможных рисках и пользе терапии биполярных расстройств во время беременности; врачам настоятельно рекомендуется обсуждать репродуктивные проблемы со своими пациентками, прежде чем будет впервые назначен прием вальпроата; совет специалиста необходим также в случае, если женщина, уже лечившаяся вальпроатом, планирует беременность; в том же случае нужно оценить целесообразность прекращения профилактического приема вальпроата при биполярном расстройстве; если на основе осторожной оценки рисков и пользы сделан вывод о необходимости продолжения приема вальпроата во время беременности, рекомендуется использовать препарат в дробных дозах и в самой низкой эффективной дозировке; использование пролонгированной формы вальпроата во время беременности является наиболее предпочтительным способом терапии; минимизировать риск развития врожденных дефектов развития спинно–мозгового канала можно дополнением схемы терапии приемом фолата до наступления беременности в соответствующей дозировке (5 мг ежедневно); во время беременности терапия вальпроатом не должна прекращаться без переоценки пользы/риска; специализированный пренатальный контроль должен осуществляться с целью обнаружения возможного возникновения дефектов развития спинно–мозгового канала или других врожденных аномалий.



Послеродовый период



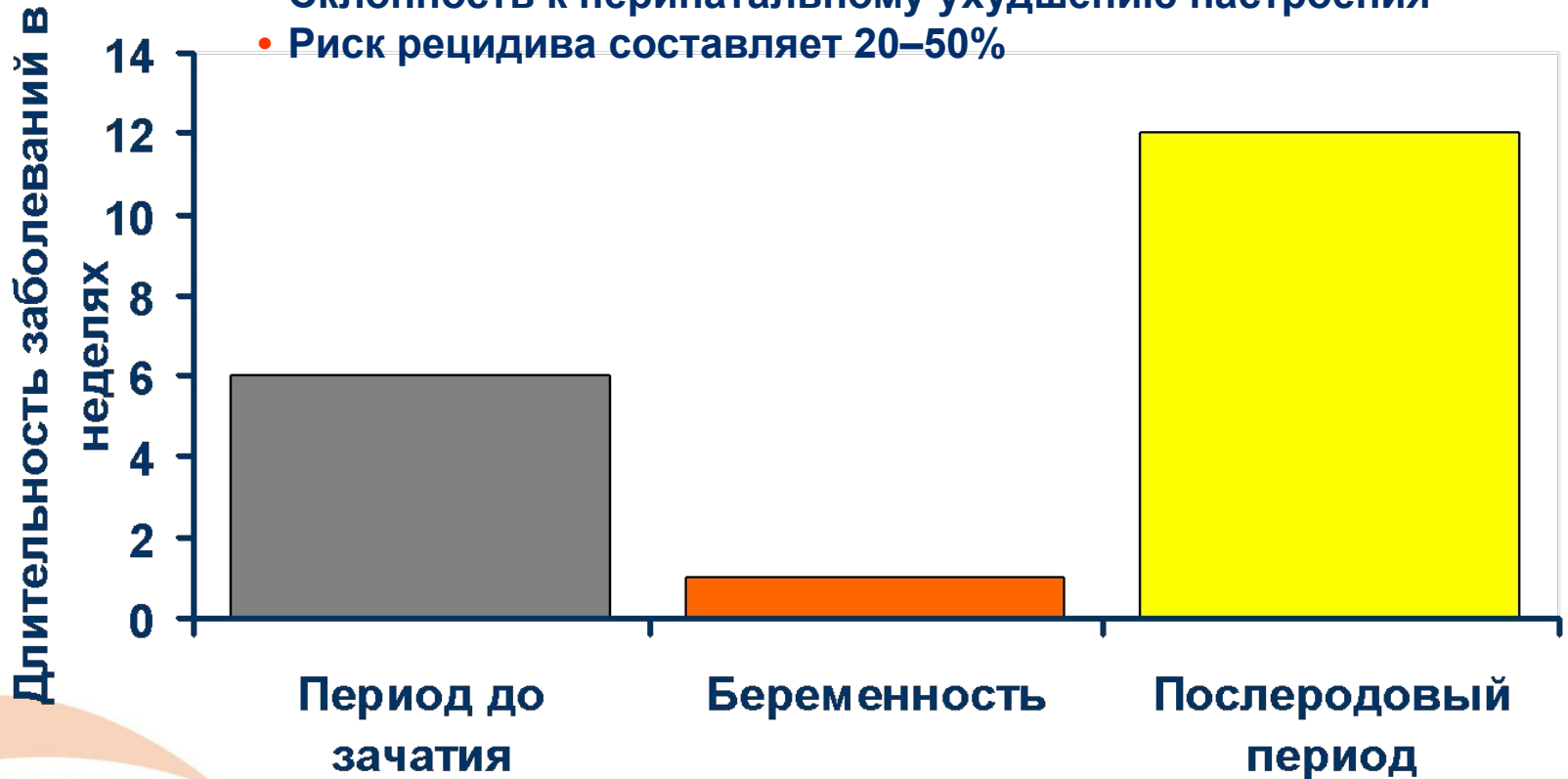
Изучение примера Мишель: от беременности до послеродового периода

- Из-за ухудшения психического состояния Мишель согласилась провести курс лечения комбинацией антидепрессанта и атипичного антипсихотика в низких дозах
- Из-за развития преэклампсии и угрозы выкидыша на 38 неделе беременности ей было сделано неотложное кесарево сечение
- Она была госпитализирована без консультации с Вами
 - Все принимавшиеся ранее лекарства были отменены ее акушером и/или анестезиологом
 - Во время кесарева сечения у нее открылось обильное кровотечение, наблюдались прочие осложнения
 - По состоянию здоровья ей была показана повторная операция
- Она покинула больницу через 1 неделю, в течение которой антипсихотическая терапия не проводилась
- Она кормила грудью ребенка

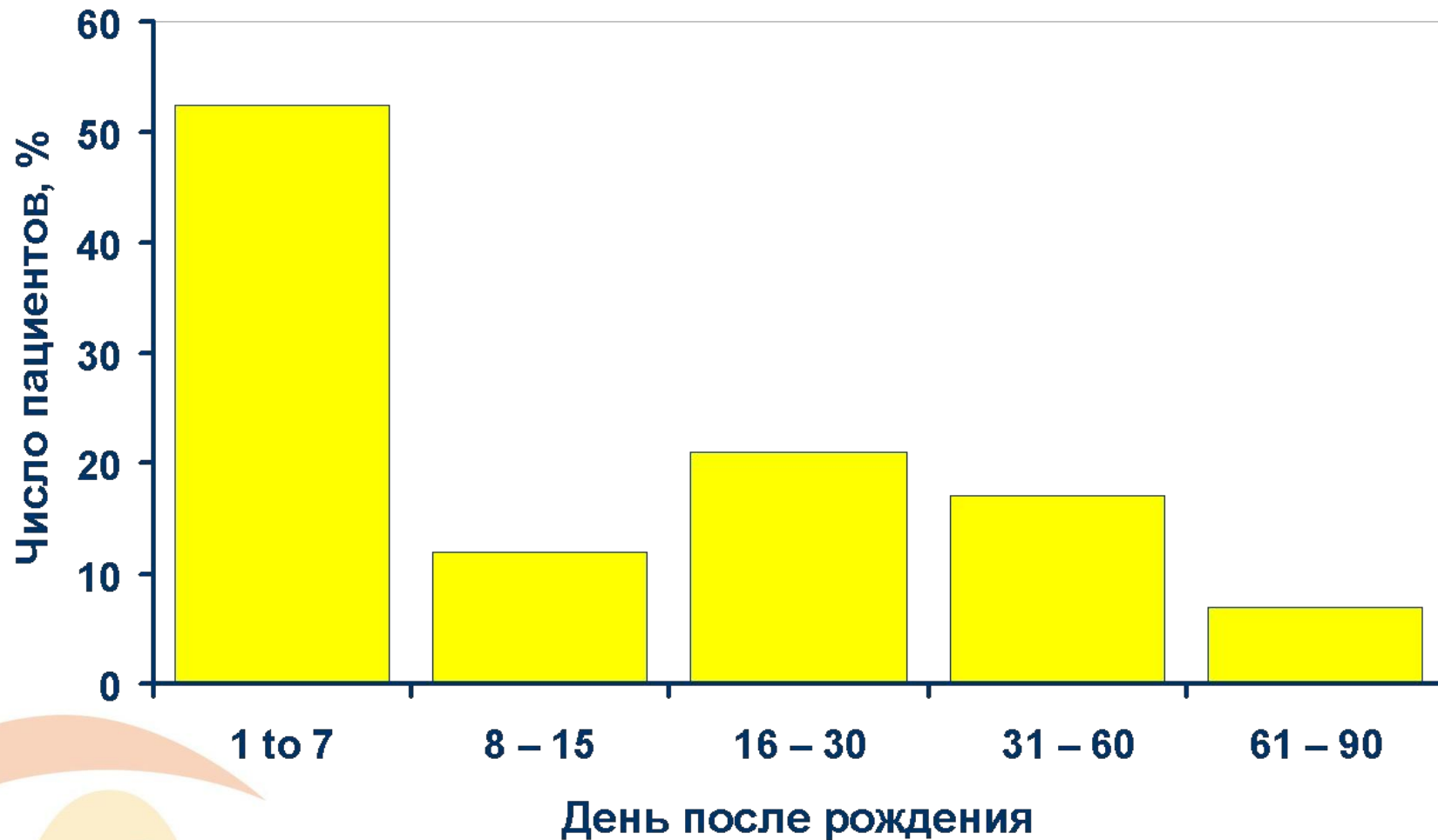
Длительность биполярных расстройств в разных периодах детородного возраста

Послеродовой период

- Склонность к перинатальному ухудшению настроения
- Риск рецидива составляет 20–50%



Время появления симптомов БАР после рождения ребенка



Факторы риска для рецидива биполярного расстройства или родильного психоза В послеродовом периоде

- Эпизод биполярного расстройства в послеродовом периоде первой беременности
- Депрессивное состояние во время беременности
- Депривация сна
- Послеродовая эйфория

Изучение примера Мишель: второй месяц послеродового периода

- **Вы видите Мишель 2 месяца спустя и отмечаете следующее:**
 - В течение одной недели после рождения ребенка она испытывала бессонницу, беспокойство, и подавленное настроение
 - В течение следующих двух месяцев она испытывала периоды эйфории и дисфории, ажитации, спутанности, ей казалось, что ее дом наполнен воображаемыми насекомыми
 - Она испытывает воздействие “негативных флюидов” и опасности для ее детей; в ее доме дважды проводилась противoinсектицидная обработка
 - Ее дети часто посещают клинику неотложной помощи с жалобами на тошноту и астматические симптомы
 - Вина за сложившуюся ситуацию возлагается на Мишель, мнение о ней как об “истеричной и пограничной” личности послужило причиной назначения детям психотерапии, но сама Мишель не получает должной заботы и помощи

Дискуссия участников презентации:

- *Какой Ваш дифференциальный диагноз?*
- *Какие исследования могут быть полезными для установления диагноза?*
- *Какой план лечения могли бы Вы предложить?*

Послеродовой психоз

- Распространенность: 1–2 на 1000 родов
- Развивается в два раза чаще у первородящих матерей
- У 50% пациентов в семейном анамнезе отмечаются расстройства настроения
- Частота суицидов достигает 5%
- Частота детоубийств составляет 4%

Brockington, IF, 1996. Puerperal psychosis. In: Brockington, IF, *Motherhood and mental illness*. Oxford University Press Inc., New York, NY: 200-284

Brockington IF, et al. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:829-833

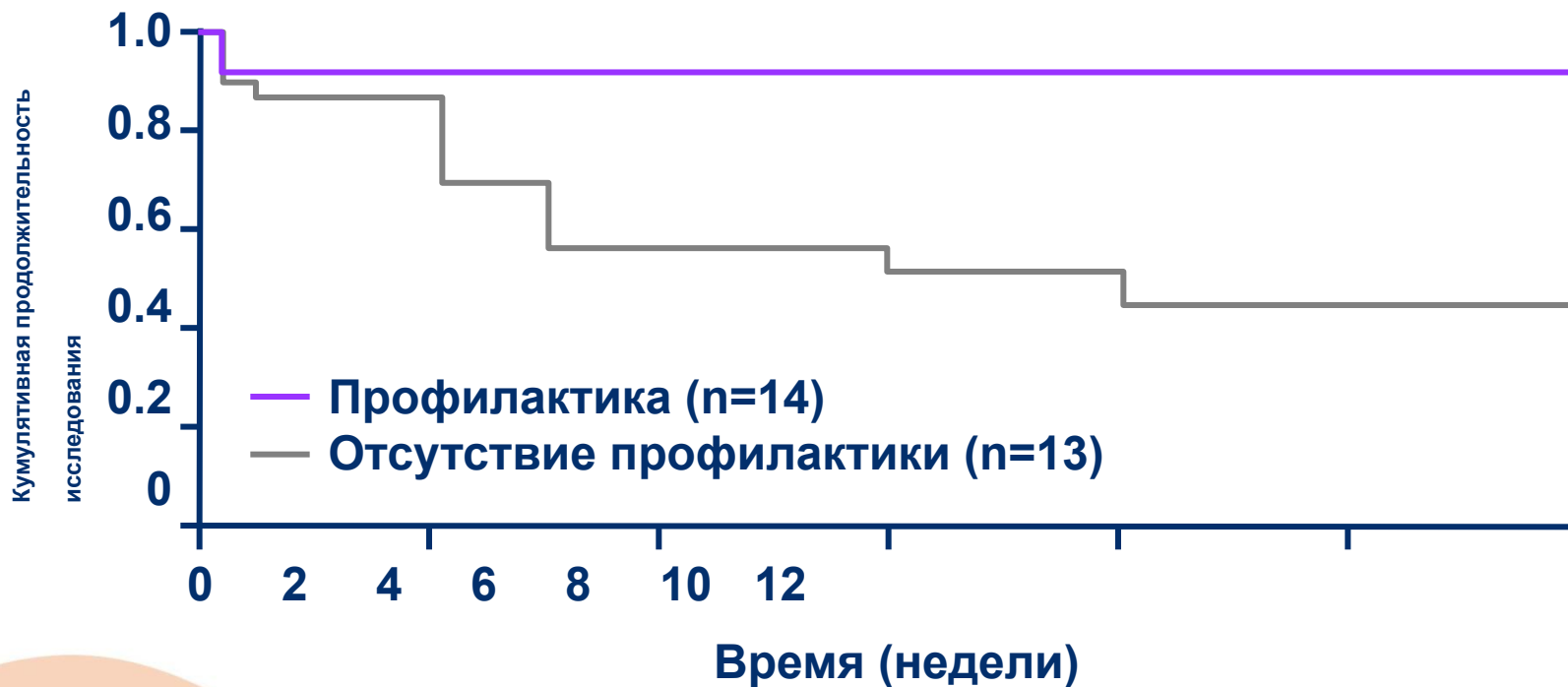
D'Orban PT. *Br J Psychiatry* 1979;134:560-571

Терапия послеродового психоза

- **Факторы для рассмотрения:**
 - **Серьезность эпизода**
 - **Полярность эпизода**
 - **Сопутствующие симптомы**
 - **Предшествующий ответ на терапию/
характер ответа на терапию у
родственников**
 - **Предпочтения пациентки**
 - **Кормит ли пациентка грудью ребенка**

Послеродовая профилактика биполярного расстройства у женщин

Профилактическая терапия могла бы уменьшить частоту рецидивов биполярного расстройства с 50% до 10%



- Существенные различия между изученными группами больных по критериям Peto-Peto-Wilcoxon: $\chi^2=6.966$, $p<.01$)

Послеродовой период и биполярное расстройство

- **Послеродовая профилактика биполярного расстройства стабилизаторами настроения снижает риск рецидивов заболевания**
- **Послеродовой психоз зачастую ассоциируется с биполярным расстройством**
- **Послеродовой психотический эпизод является фактором риска для развития повторных аффективных состояний**
- **Наличие послеродовых психозов в семейном анамнезе увеличивает риск развития эпизода послеродового биполярного расстройства**

Videbech P, Gouliaev G. Acta Psychiatr Scand 1995;91:167-173

Jones I, Craddock N. Am J Psychiatry 2001;158:913-917

Hunt N, Silverstone T. J Affect Disord 1995;34:101-107

Freeman MP, et al. J Clin Psychiatry 2002;63:284-287

Cohen LS, et al. Am J Psychiatry 1995;152:1641-1645



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Послеродовой период: рекомендации

- **Оцените риски, выгоду, влияние болезни и терапию**
- **Оцените тяжесть имеющихся симптомов, потерю веса, недоедание и суицидальные тенденции у пациенток в послеродовом периоде**
- **Рассмотрите психосоциальные последствия болезни и трудности заботы о родившемся младенце**
- **На основании доступных данных можно сделать заключение, что риск вторичных осложнений из-за использования СИОЗС во время беременности и послеродового периода достаточно низок**
- **Риски, связанные с применением других психотропных средств, не были достаточно изучены, чтобы выработать ясные клинические рекомендации по их использованию в целях профилактики биполярного расстройства**



Лактация и исключительно грудное вскармливание ребенка

Лактация и биполярное расстройство

- Послеродовые заболевания матерей являются нежелательным явлением развитием ребенка и имеют отрицательное воздействие на благополучие семьи
- Тщательный анализ соотношения риска и пользы кормления грудью ребенка показывает его благотворное влияние на здоровье матери
- Необоснованное изменение схемы лекарственной профилактики биполярного расстройства с целью обеспечить кормление грудью ребенка способно увеличить риск рецидива
- Отсутствуют психотропные препараты, абсолютно безопасные для вскармливаемого грудью ребенка
- Преждевременное рождение, или другие заболевания младенцев, могут отразиться на метаболизме психотропных препаратов – кормление грудью не желательно в этих ситуациях

Wisner KL, Perel JM., 1996. In: Jensvold MF, Halbreich U, editors. *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones*. American Psychiatric Press, Washington, DC: 191-224
Llewellyn A, Stowe ZN. J Clin Psychiatry 1998;59:41-52

Применение психотропных препаратов во время вскармливания грудью

- Психотропные препараты, характер воздействия которых на грудных младенцев неизвестен, но их применение может представлять интерес:
 - Бензодиазепины
 - СИОЗС
 - Традиционные нейролептики
 - Клозапин
 - Ламотриджин
- Психотропные препараты, совместное применение которых можно считать допустимым:
 - Дивальпрокс
 - Карбамазепин
- Психотропные препараты, применение которых для терапии некоторых грудных младенцев связано с существенным риском для здоровья, в связи с чем данные лекарственные средства должны назначаться с осторожностью:
 - Литий

Фармакотерапия и вскармливание грудью (1)

Препарат	Соотношение концентрации препарата в сыворотке молока и в материнской сыворотке (%)	Соотношение концентрации препарата в сыворотке крови ребенка и в сыворотке матери(%)	Взаимосвязанные отрицательные воздействия
Литий	24–72	5–200	Изменения на электрокардиограмме Т-волны, цианоз, летаргия, шумы в сердце, гипотония, гипотиреоз
Вальпроат*	<1–10	0–40	Тромбоцитопения, анемия Гепатотоксикоз детского возраста
Карбамазепин	7–95	6–65	Печеночная дисфункция, повышенная возбудимость, эпилептоидоподобная активность, сонливость, плохое питание
Lamotrigine	60	23–33	Не связанные с детским возрастом явления. Сообщается об опасной для жизни сыпи у детей

*Замечание: поскольку использование продукта связано с определенным риском, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по применению препарата
ЭКГ – электрокардиограмма

Фармакотерапия и вскармливание грудью (2)

Препарат	Соотношение концентрации препарата в сыворотке молока и в материнской сыворотке (%)	Соотношение концентрации препарата в сыворотке крови ребенка и в сыворотке матери(%)	Взаимосвязанные с терапией нежелательные явления
Оланзапин	10–84	0.22–2.5	Желтуха, седация, кардиомегалия, дрожание кистей рук, летаргия, выпадение языка, кожная сыпь, диарея, нарушения сна
Рisperидон	10–42	42	N/A, изучено четыре пациента, ни о каких отрицательных воздействиях не сообщалось
Кветиапин	N/A	N/A	N/A, изучена одна пациентка, в молоке обнаружен кветиапин в концентрации, в среднем, 13 µg/L, однако ни о каких нежелательных явлениях не сообщалось
Клозапин	279–432	1.2%	Седация, снижение сосательного рефлекса, неугомонность, раздражительность, эпилептические припадки, сердечно-сосудистая недостаточность

N/A – неприменимо

Yatham LN, et al. Bipolar Disord 2005;7(Suppl.3):5-69

Заявление

“Информация предоставлена только для медицинских и научных целей. Sanofi-aventis не рекомендует использовать этот продукт любым образом, несовместимым с тем, что предписан в полной инструкции по медицинскому применению препарата, доступной в вашей стране”.