


Современные подходы к фармакотерапии послеродовой депрессии

А.В. Овчинников , ORCID: 0000-0002-9605-8527, e-mail: ovchinnikov.alexey@yandex.ru

Т.И. Вазагаева, ORCID: 0000-0002-6018-402X, e-mail: vazagaeva@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

Резюме

Послеродовая или постнатальная депрессия (ПРД) является распространенным расстройством, имеющим серьезные негативные последствия для здоровья женщины и повышающим риск нарушения эмоционального, социального и когнитивного развития ребенка. В фармакотерапии ПРД существует ряд нерешенных проблем, обусловленных недостатком доказательных сведений в отношении как эффективности, так и безопасности лекарственных средств. В данном обзоре рассмотрены современные представления о подходах к диагностике и лечению пациенток с ПРД в рамках рекуррентной депрессии и биполярного расстройства, особенности проведения фармакотерапии в послеродовом периоде в зависимости от проявлений и течения заболевания. В соответствии с существующими рекомендациями в лечении ПРД должны применяться те же стандартные подходы, что и в терапии депрессий, не связанных с беременностью и родами, при этом в большинстве случаев рекомендуется отказ от грудного вскармливания, что несколько противоречит литературным данным. Результаты немногочисленных клинических исследований указывают на совместимость некоторых психотропных препаратов с кормлением грудью в связи с их низкой способностью проникать в грудное молоко и редкостью возникновения нежелательных явлений у младенцев. В этом отношении препаратом первого выбора среди антидепрессантов (АД) считается сертралин, а среди нормотимических средств – кветиапин и вальпроат, однако ограниченный объем данных не позволяет делать окончательные выводы о краткосрочных и долгосрочных рисках для детей. Также в статье обозначены перспективные направления в разработке новых антидепрессивных препаратов для лечения ПРД на основе нейростероидов, механизм действия которых преимущественно связан с модулирующим влиянием на ГАМКергическую нейротрансмиссию.

Ключевые слова: послеродовая депрессия, депрессия, фармакотерапия, антидепрессанты, лактация, нейростероиды

Для цитирования: Овчинников А.В., Вазагаева Т.И. Современные подходы к фармакотерапии послеродовой депрессии. *Медицинский совет*. 2020;(11):70–81. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-70-81.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the pharmacotherapy of postpartum depression

Aleksey V. Ovchinnikov , ORCID: 0000-0002-9605-8527, e-mail: ovchinnikov.alexey@yandex.ru

Tamara I. Vazagaeva, ORCID: 0000-0002-6018-402X, e-mail: vazagaeva@mail.ru

V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 23, Kropotkiyskiy Per., Moscow, 119034, Russia

Abstract

Postpartum or postnatal depression (PDD) is a common disorder that has serious negative effects on a woman's health and increases the risk for a child's emotional, social, and cognitive development outcomes. There are a few unresolved problems in the PDD pharmacotherapy caused by the lack of evidence about drug safety and effectiveness. This review provides a timely update on the current understanding of approaches to the diagnosis and treatment of patients with PDD as part of recurrent depression and bipolar disorder, the features of pharmacotherapy in the postpartum period depending on the manifestations and course of the disease. In accordance with the current guidelines, the treatment of PDD requires the use of the same standard approaches, as in the treatment of depression not associated with pregnancy and childbirth, while it is recommended to refuse breastfeeding in most cases, which runs somewhat contrary to the literature. Several clinical studies have shown that some psychotropic drugs are safe to use in breastfeeding mothers as they demonstrate low transfer into breast milk and rarely cause adverse events in infants. With this respect, sertraline is regarded as the first choice among antidepressants (AD), and quetiapine and valproate among normotimics, however, the limited amount of data does not allow us to make final conclusions about short-term and long-term risks for children. The article also outlines promising directions in the development of new neurosteroid-based antidepressant drugs for the treatment of PDD. Their mechanism of action is mainly associated with a modulating effect on GABAergic neurotransmission.

Keywords: postpartum depression, depression, pharmacotherapy, antidepressants, lactation, neurosteroids

For citation: Ovchinnikov A.V., Vazagaeva T.I. Modern approaches to the pharmacotherapy of postpartum depression. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):70–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-70-81.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время послеродовая депрессия (ПРД) считается одним из наиболее частых психических расстройств постнатального периода и является актуальной проблемой не только медицины, но и общества в целом. Ее распространенность в мире варьирует в пределах от 4 до 25% со средним значением 17,7% [1, 2]. В России этот показатель составляет 9,6% [3]. По приблизительным подсчетам, ежегодно ПРД страдают 260 тыс. российских женщин [4]. К факторам, повышающим вероятность возникновения ПРД, относятся молодой возраст, низкий доход, сложности в межличностных отношениях, нежелательная беременность или осложнения во время ее течения [5, 6]. Следует отметить, что, хотя послеродовой период в профессиональной среде считается временем повышенной уязвимости женщин в отношении развития депрессивной симптоматики, результаты эпидемиологических исследований не выявляют существенных различий в частоте возникновения депрессий непосредственно после родов и в другие, не связанные с беременностью, периоды жизни женщин репродуктивного возраста [7].

По мнению ряда авторов, наиболее значимым фактором риска развития ПРД является наличие в анамнезе аффективных и тревожных расстройств, особенно возникших во время беременности и оставленных без лечения [8]. В исследованиях было выявлено, что вероятность возникновения ПРД повышается от 2 до 20 раз при наличии хотя бы одного депрессивного эпизода в анамнезе [9, 10]. У женщин с антенатальной депрессией, не получавших лечения, риск развития ПРД был более чем в 7 раз выше, чем у женщин, у которых во время беременности не наблюдалось симптомов депрессии [11]. В небольшом обсервационном исследовании с участием 78 женщин, у которых в первом триместре беременности был установлен диагноз «депрессия», было показано, что ни у одной из получавших лечение (психотерапию либо фармакотерапию) в дальнейшем ПРД не возникла, в то время как при отсутствии лечения она наблюдалась у 92% пациенток [12].

Высокая медицинская и социальная значимость ПРД обусловлена рядом таких негативных последствий, как нарушение эмоциональной связи матери и ребенка и неспособность заботиться о нем, внутрисемейные конфликты, повышение риска самоубийства, употребления алкоголя, табака и наркотических веществ [13]. Суициды являются одной из ведущих причин смертности среди женщин в послеродовом периоде [13]. Кроме того, ПРД оказывает отрицательное воздействие на физическое и психическое развитие младенцев [13, 14], в частности, у них наблюдается нарушение набора веса и роста в первые годы жизни [15], формирования навыков вербального и невербального общения [16, 17]. Предполагается, что тяжесть и продолжительность депрессии у матери коррелируют с выраженностью и длительностью эмоционально-поведенческих нарушений у детей [18, 19].

ДИАГНОСТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ ДЕПРЕССИЙ

Существующие на сегодняшний день классификации не рассматривают ПРД в качестве самостоятельной нозологической единицы. В большинстве случаев данное состояние расценивается как реактивно возникшая депрессия либо как депрессивная фаза в структуре рекуррентной депрессии или биполярного расстройства. В исследовании американских авторов было показано, что наиболее распространенной формой депрессии, возникающей в послеродовом периоде, является большое депрессивное расстройство, составляющее приблизительно 70% всех послеродовых депрессивных эпизодов [8]. В обзоре V. Sharma et al. от 21,4 до 54% случаев депрессий, развившихся после родов, относились к проявлениям биполярного расстройства [20]. При этом для «биполярных» ПРД по сравнению с «монополярными» был характерен более молодой возраст матери, реже определялись диагностированные депрессии в анамнезе, чаще наблюдались атипичность клинической картины и манифестация симптоматики сразу же после родов [20].

Согласно МКБ-10, ПРД диагностируется по критериям депрессивного эпизода и рубрифицируется под кодами F3, дополняющимися вторым кодом из подрубрики O99.3 (Психические расстройства и болезни нервной системы, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период). В тех случаях, когда симптоматика ПРД, проявившаяся в пределах 6 нед. после родов, не отвечает критериям депрессивного эпизода в разделе F3 «из-за недостаточности информации или из-за присутствия дополнительных клинических признаков», может использоваться код F53.0 (Легкие психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом, не классифицированные в других рубриках) [21]. В DSM-V ПРД рассматривается как депрессивный эпизод в рамках большого депрессивного расстройства либо биполярного расстройства с добавлением спецификатора «в перипартальном (peripartum) периоде», что указывает на возникновение состояния в течение беременности или 4 нед. после родов [22]. Выбор временного критерия, вероятно, основывается на результатах близнецовых исследований, демонстрирующих высокую конкордантность при депрессиях, развившихся в течение первых 4 нед. после родов [23]. Тем не менее установленные в МКБ-10 и DSM-V сроки диагностики ПРД многими авторами подвергаются критике, и зачастую в клинической практике и исследованиях их расширяют до 6 мес. или даже года после родов [24].

Наиболее распространенным скрининговым инструментом, валидизированным для самооценки депрессий, возникших в период беременности и после родов, является Эдинбургская шкала послеродовой депрессии (Edinburgh Postnatal Depression Scale) [25]. Помимо нее, в диагностике ПРД часто используются те же психометрические шкалы (как для самооценки, так и для врачебной оценки), что и при депрессиях, не связанных с беременностью и родами.

Психопатологические проявления депрессий, возникающих в послеродовом периоде, могут варьировать от легких, длящихся до 2 нед. нарушений, определяемых в литературе как «послеродовая хандра» или «материнская грусть» (postpartum blues) и не требующих медицинского вмешательства, до тяжелых, дезадаптирующих расстройств с психотическими или смешанными чертами. Клиническая картина ПРД также часто характеризуется атипичностью и сложностью проявлений. В проспективном продольном исследовании зарубежных авторов с участием 239 пациенток было показано, что доминирующее положение в симптоматике ПРД занимают тревога и чувство вины, в то время как грусть, ангедония, психомоторная заторможенность представлены в меньшей степени [26]. В то же время в крупном популяционном исследовании, проведенном в США, не было выявлено значимых различий в клинических проявлениях ПРД по сравнению с другими депрессиями у женщин детородного возраста [27]. Согласно данным отечественных авторов, преобладающее большинство ПРД имеют психогенную природу и чаще всего проявляются тревожно-депрессивным или истеро-депрессивным синдромами, а также диссомническими расстройствами в виде поверхностного, беспокойного сна с частыми пробуждениями [28]¹. В фабуле переживаний у таких пациенток ключевое место занимают тревога по поводу исхода послеродового периода, беспокойство за здоровье ребенка, опасения, связанные с процессом кормления, сомнения в возможности справиться с материнскими обязанностями².

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ МОНОПОЛЯРНОЙ ПРД

Лечение пациенток с ПРД легкой и умеренной степени тяжести может ограничиться различными психотерапевтическими вмешательствами. Наиболее убедительным клиническим эффектом обладают когнитивно-поведенческая и интерперсональная психотерапия в групповом или индивидуальном формате, и данные методы должны рассматриваться в качестве терапии первого выбора [29, 30]. К сожалению, далеко не во всех случаях психотерапия является доступным методом лечения в связи с нехваткой квалифицированных специалистов, а также недостаточностью финансовых и временных ресурсов у пациенток.

Психотерапия назначается при тяжелой степени депрессии, необходимости быстрого купирования симптоматики, отсутствии ответа на первичную нефармакологическую интервенцию, наличии сведений из анамнеза, указывающих на успешность применения лекарственных средств, предпочтении данного вида терапии самой пациенткой³. Содержащейся в различных руководствах общей рекомендацией при проведении фармакологического лечения ПРД непсихотического уровня явля-

ется монотерапия АД в минимальной эффективной дозе⁴. При отсутствии грудного вскармливания стандарты лечения ПРД аналогичны таковым при терапии депрессий у взрослых, не связанных с беременностью и родами. Однако и в случае осуществления грудного вскармливания необходимо учитывать, что использование субтерапевтических доз у большинства пациенток не позволяет достичь клинического эффекта, но в то же время не исключает возможности негативного воздействия на младенца⁵.

В тех случаях, когда фармакотерапия была начата во время беременности и должна быть продолжена в послеродовом периоде, смена препарата, прежде эффективного, обычно не рекомендуется, однако может потребоваться коррекция дозы [31]. Это обусловлено тем, что физиологические изменения во время беременности приводят к почти 50%-му увеличению объема плазмы, жировой ткани и объема распределения, а также повышению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, что, в свою очередь, влияет на фармакокинетические показатели [31]. Кроме того, изменяется активность печеночных ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Так, было выявлено, что на всех сроках беременности по сравнению с послеродовым периодом (6–8 нед.) активность CYP1A2 значительно снижена, а активность CYP2D6 и CYP3A значительно повышена [32]. В связи с этим при психофармакотерапии в перинатальном периоде целесообразно проведение терапевтического лекарственного мониторинга [31].

Число исследований, изучавших эффективность АД при ПРД, невелико, при этом большинство из них являлись открытыми и включали выборки малого размера. В этих работах были показаны хорошие результаты при применении сертралина [33], эсциталопрама [34], флуоксетина [35], венлафаксина [36] и бупропиона [37]. В последнее десятилетие было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров с неоднозначными выводами. Так, в одном из систематических обзоров [38], основанном на результатах трех плацебо-контролируемых исследований, не было обнаружено доказательств эффективности АД при терапии ПРД, а в другом [39], включавшем шесть исследований с применением СИОЗС и различных видов психотерапии или плацебо в качестве контроля, был сделан противоположный вывод, но с указанием, что эффективность СИОЗС и психотерапии примерно одинакова. Авторы кокрановского систематического обзора на основе шести исследований, четыре из которых по дизайну являлись рандомизированными плацебо-контролируемыми [40], пришли к заключению о превосходстве СИОЗС над плацебо в частоте достижения терапевтического ответа (52,2 и 36,5% соответственно) и ремиссии (46,0 и 25,7%).

¹ Прибытков А.А. Клинические особенности депрессивных расстройств невротического уровня в послеродовом периоде: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2006. 139 с. Режим доступа: <https://www.dissertcat.com/content/klinicheskie-osobennosti-depressivnykh-rasstroystv-nevroticheskogo-urovnya-v-poslerodovom-p-0>.

² Там же.

³ Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/resources/antenatal-and-postnatal-mental-health-clinical-management-and-service-guidance-pdf-35109869806789>.

⁴ Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/resources/antenatal-and-postnatal-mental-health-clinical-management-and-service-guidance-pdf-35109869806789>; Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance. Updated edition. April 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/evidence/full-guideline-pdf-4840896925>.

⁵ Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance. Updated edition. April 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/evidence/full-guideline-pdf-4840896925>.

Поскольку вопрос о краткосрочных и долгосрочных рисках для младенцев, создаваемых грудным молоком матерей, принимающих психотропные средства, в том числе АД, недостаточно изучен, практически во всех официальных инструкциях по применению препаратов, используемых в нашей стране, рекомендуется отказ от грудного вскармливания. Установлено, что способность печени и почек новорожденных метаболизировать фармакологические средства составляет 30–60% от взрослой нормы; на протяжении первого года жизни она постепенно увеличивается и уже к концу этого периода достигает уровня взрослых. Соответственно, возраст младенца может существенно влиять на концентрацию препарата в крови. По этой причине кормление грудью недоношенных детей при проведении психофармакотерапии у матери не рекомендуется [41]. Вместе с тем в большинстве случаев, согласно литературным данным, применение АД из группы СИОЗС является совместимым с грудным вскармливанием, так как при их приеме относительная доза, получаемая младенцем (Relative Infant Dose, RID), не превышает условно безопасного порогового значения в 10% от получаемой матерью дозы препарата [42], а побочные эффекты у детей редки и слабо выражены (в основном представлены нарушением сна, седацией или возбуждением) [43]. Следует также отметить, что СИОЗС снижают продукцию грудного молока посредством воздействия на серотониновые рецепторы в молочных железах [44]. Увеличение количества выпиваемой жидкости и частоты кормления у большинства женщин приводит к восстановлению прежнего уровня лактации в течение 2–3 дней [45].

Препаратом первого выбора считается сертралин, поскольку он менее других АД проникает в грудное молоко в связи с высоким уровнем связывания с белками плазмы крови (98%), обладает наиболее убедительной среди АД доказательной базой, а также широким диапазоном дозирования [42, 46]. Как и при стандартной терапии депрессивного эпизода, рекомендуется начинать лечение с 50 мг/сут, через неделю оценить выраженность побочных явлений, после чего увеличивать дозу по мере необходимости (например, на 50 мг каждые две недели; максимальная суточная доза – 200 мг) [24]. В метаанализе E. Pinheiro et al., охватившем 167 детей, находившихся на грудном вскармливании матерями, которые принимали сертралин, было выявлено, что концентрация препарата в крови не определялась у 87% младенцев, а концентрация его метаболита дезметилсертралина – у 70% [47]. В другой работе было показано, что наиболее высокие уровни сертралина и дезметилсертралина в грудном молоке регистрируются спустя 8–9 ч после приема препарата [46]. Сцеживание грудного молока в этот временной интервал, вероятно, существенно снизит получаемую ребенком дозу препарата.

Достаточно благоприятным профилем безопасности при лактации также обладает пароксетин. Его короткий период полувыведения, с одной стороны, предотвращает

аккумуляцию препарата, но, с другой, может увеличить риск развития синдрома отмены [48]. Безопасность применения пароксетина в сравнении с сертралином в период грудного вскармливания была изучена в одном ретроспективном исследовании, в котором нежелательные явления у младенцев регистрировались со слов матерей. 4 из 42 матерей, получавших сертралин, и 5 из 30 женщин, получавших пароксетин, сообщили о возникновении у младенцев таких нарушений, как расстройства сна, беспокойство и безутешный плач [49]. Также важно помнить, что пароксетин является единственным среди АД препаратом, имеющим категорию действия на плод D в классификации FDA, и не должен назначаться во время беременности.

Наиболее высокие показатели RID среди СИОЗС были выявлены у флуоксетина и его метаболита норфлуоксетина (по данным разных авторов, в диапазоне от 0,5 до 6,5%); а также у циталопрама (около 10% в одном исследовании с малой выборкой) [24, 42, 43].

Безопасность АД других групп при грудном вскармливании оценивалась лишь в единичных публикациях. Сообщалось, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина и мirtазапин также незначительно проникают в грудное молоко и могут использоваться без прерывания грудного вскармливания в случаях, когда терапия СИОЗС оказалась неэффективной или имеются сведения из анамнеза о предшествующем положительном опыте лечения данными препаратами [50, 51]. В обзоре C. Bellantuono et al. не было выявлено каких-либо серьезных побочных явлений у младенцев во время приема матерями венлафаксина и дулоксетина. Показатель RID венлафаксина находился в диапазоне от 5,2 до 8,1%, дулоксетина – 0,81% [52]. Данные о совместимости мirtазапина с грудным вскармливанием представлены описанием 11 клинических случаев, в которых демонстрировался низкий показатель RID (2,86%) и не сообщалось о каких-либо побочных явлениях у детей. Тем не менее ограниченность данных не позволяет сделать однозначный вывод о безопасности мirtазапина [53]. С учетом потенциальной возможности возникновения тяжелых побочных эффектов применение ингибиторов моноаминоксидазы и трициклических антидепрессантов у женщин, кормящих грудью, в настоящее время не рекомендуется [54].

Для предупреждения рецидивов симптоматики терапию АД продолжают от 6 мес до 1 года. Для женщин с рекуррентной депрессией длительность приема может быть увеличена. В случае появления побочных эффектов у ребенка необходимо снизить дозу АД или заменить препарат, частично или полностью перевести его на кормление молочной смесью [24].

При тяжелой степени депрессии, недостаточной эффективности АД, наличии выраженной тревоги, бессонницы, психотических симптомов могут назначаться препараты других психофармакологических классов. Если во время беременности необходимо избегать назначения бензодиазепиновых транквилизаторов в связи с риском возникновения у ребенка врожденных

аномалий [54], то в период грудного вскармливания их применение короткими курсами считается относительно безопасным, при этом предпочтение следует отдавать препаратам с коротким и средним периодом полувыведения [43]. Тем не менее применять такие препараты нужно с осторожностью, поскольку они могут усложнить уход за ребенком ночью. Седативный эффект может быть полезным при нарушениях сна у матери, однако требуется оказание близкими помощи в уходе за ребенком в ночное время.

На сегодняшний день существует крайне мало публикаций, посвященных стратегии аугментации эффекта АД при ПРД. В небольшом открытом исследовании с участием 10 женщин была выявлена высокая эффективность терапии арипипразолом в дозах 2–10 мг, назначаемым в дополнение к АД, монотерапия которым не позволила достичь терапевтического респонса [55]. Возможности применения при ПРД других атипичных антипсихотиков, например кветиапина и оланзапина, рекомендуемых в качестве аугментирующих средств при терапии депрессивных расстройств, не связанных с перинатальным периодом, не изучались в клинических исследованиях, но тем не менее, как показывает клинический опыт, их использование также может быть полезным.

В обзорной статье, посвященной вопросу безопасности АВП при грудном вскармливании, были проанализированы результаты 37 исследований, в которых оценивалось состояние 210 младенцев (у 170 из них матери применяли оланзапин) [41]. Автором был сделан вывод о том, что назначение АВП совместимо с грудным вскармливанием, поскольку значения RID оказались довольно низкими. Так, для оланзапина показатель RID варьировал в диапазоне 1–2%, а для кветиапина составлял менее 1% [56]. Более того, в одной работе было установлено, что кветиапин не обнаруживается в грудном молоке, если его дневная доза не превышает 75 мг/сут [57]. Для арипипразола показатель RID характеризовался как умеренный и колебался в пределах 0,7–8,3%, а для амисульпирида – как высокий, около 10%. Использование АВП не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями у младенцев, но тем не менее в отдельных случаях регистрировалась сонливость, раздражительность, плохой аппетит и временная задержка моторного развития. Общий процент нежелательных явлений при применении оланзапина составлял 13,2%, что существенно не отличалось от плацебо.

Некоторые авторы предлагают назначать кормящим женщинам всю дозу АВП однократно в сутки, например на ночь, и возобновлять грудное вскармливание только через 8 ч [58]. Данная тактика основывается на учете пиковой концентрации АВП в грудном молоке. Так, у оланзапина и амисульпирида она приходится на временной интервал между 4 и 8 ч после приема препарата, а у кветиапина – через 1–1,5 ч. В целом ограниченный объем данных позволяет делать лишь предварительные выводы о возможностях и способах сочетания АВП с грудным вскармливанием [41].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПРД ПРИ БИПОЛЯРНОМ АФФЕКТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

В случае установления у пациентки с ПРД биполярного расстройства центральное место в лекарственной схеме должны занимать препараты с нормотимическим эффектом. Если по различным причинам было принято решение об отказе от грудного вскармливания, следует использовать обычные алгоритмы лечения биполярной депрессии. При этом эффективность этих методов у женщин с биполярной ПРД почти не изучалась. В одной работе с малой выборкой (n = 18) применение кветиапина оказалось эффективным у 83% пациенток с ПРД в рамках БАР I и II типов с «хорошим» или «очень хорошим» ответом на терапию к концу 8-й нед. [59]. Средняя терапевтическая доза составляла 75 мг/сут (диапазон от 12,5 до 500 мг/сут). Сходные результаты были получены при использовании кветиапина XR при лечении ПРД в рамках БАР II типа [6].

Безопасность применения нормотимических препаратов в период лактации изучалась в сравнительно небольшом числе работ. Предположительно к препаратам, совместимым с грудным вскармливанием, относится вальпроат, поскольку его концентрация в крови ребенка обычно не определяется или является очень низкой. Кроме того, практически отсутствуют сообщения о побочных явлениях у младенцев при его использовании у матерей, за исключением одного спорного случая тромбоцитопении, которая могла быть вызвана сопутствующей вирусной инфекцией⁶.

Карбамазепин обладает сравнительно высокой способностью проникать в грудное молоко, но при этом в умеренной концентрации определяется в крови ребенка (соотношение концентрации в молоке/плазме составляет 0,2–0,7; концентрация в крови младенца составляет 3,7–8,4% от концентрации в крови матери) [61, 62]. Из побочных эффектов у детей в отдельных клинических случаях отмечались нарушения пищеварения и набора веса, транзиторная печеночная недостаточность, холестатический гепатит и судороги⁷.

Плазменные концентрации ламотриджина, получаемого через грудное молоко, по-видимому, широко варьируют. В недавнем мультицентровом проспективном исследовании (n = 73) средняя концентрация данного препарата в плазме детей составляла 28,9% от материнской, находясь в диапазоне 0,6–90,3% [61]. В более раннем исследовании этот показатель определялся в диапазоне 14–30% [63]. Столь высокие уровни могут объясняться незрелостью у новорожденных ферментных систем, участвующих в метаболизме ламотриджина, достигающих «взрослой» активности только к третьему году жизни [64]. Использование ламотриджина сопровождалось в нескольких случаях угнетением ЦНС, гипотонусом, апноэ (мать получала сверхвысокую дозировку – 875 мг/сут) и бессимптомной нейтропении

⁶ Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Valproic Acid.

⁷ Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Carbamazepine.

ей с восстановлением показателей крови до нормальных значений через 2 нед. после отмены препарата⁸.

Результаты проспективного исследования, проведенного G. Veiby et al., показали, что использование вальпроата, карбамазепина и ламотриджина у женщин в период лактации не приводит к нарушению развития грудных детей в первые 36 мес. жизни; во всяком случае, их состояние и развитие не отличались от таковых у детей, матери которых отказались от кормления грудью [65]. По данным других авторов, применение этих же препаратов в период грудного вскармливания не имело негативного влияния на когнитивные способности детей, оцененные в возрасте 3 и 6 лет, в сравнении с детьми, которые не получали грудного молока [66].

Что касается препаратов лития, то установлено, что их концентрация в плазме ребенка составляет до четверти от материнского уровня [67], а в отдельных случаях достигает 58% [68]. При этом она может быстро увеличиваться при дегидратации (например, при возникновении гастроинтестинальных расстройств) [69]. В связи с этим необходим регулярный мониторинг концентрации лития в плазме ребенка, а также оценка функций щитовидной железы и почек, что в большинстве случаев трудноосуществимо на практике [68–70]. Если состояние матери не позволяет использовать другие варианты терапии (например, перевод на вальпроат), вероятно, рациональной стратегией будет отказ от кормления грудью.

В совокупности приведенные данные указывают на то, что среди нормотимических препаратов наилучшим профилем безопасности при грудном вскармливании обладают вальпроат и кветиапин, поэтому они могут быть рекомендованы в качестве препаратов первого выбора у пациенток с биполярной ПРД, желающих кормить ребенка грудью [71]. Во всех случаях при использовании нормотимиков необходимо осуществлять мониторинг функций печени и показателей крови у новорожденного, обеспечить активное наблюдение педиатра. В случае появления у ребенка сыпи на фоне приема матерью ламотриджина препарат должен быть отменен до выяснения причины высыпания [31].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПРД: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОСТЕРОИДОВ

В последние два десятилетия в нейробиологии и медицине интенсивно изучалась роль нейроактивных стероидов в регуляции психических функций и возможность применения данной группы веществ в лечении психоневрологических заболеваний. Термин «нейростероиды» был введен в начале 1980-х гг. для описания эндогенных стероидов, которые синтезируются в центральной нервной системе из холестерина или стерола и оказывают ингибирующее или возбуждающее действие на нейротрансмиссию [72]. В последующем в доклинических и клинических исследованиях были продемонстрированы их эффекты: анксиолитический, антидепрессивный [73], противосудорожный и седативный [74].

Роль нейростероидов в патогенезе ПРД и возможности их терапевтического применения в настоящее время активно исследуются. Предполагается, что резкое снижение концентрации прогестерона и его метаболита аллопрегнанолон в послеродовом периоде ответственно за развитие ПРД [75]. Действительно, в ряде исследований была установлена корреляция между сниженным уровнем аллопрегнанолон и повышенной уязвимостью в отношении стресса [76] или развития ПРД [77, 78]. В то же время в двух самых больших на сегодняшний день исследованиях ($n = 284$ и $n = 1517$) связь между уровнем аллопрегнанолон и риском развития ПРД не подтвердилась [79, 80]. Важным недостатком большинства существующих исследований является то, что они сосредоточены на циркулирующих в крови нейростероидах, в то время как известно, что они могут синтезироваться астроцитами и клетками нейроглии в мозге как матери, так и ребенка [81].

В качестве ключевого звена в механизме антидепрессивного действия нейростероидов рассматривается их модулирующее влияние на ГАМКергическую нейротрансмиссию. В частности, наиболее изученный в этом отношении нейростероид аллопрегнанолон, являющийся позитивным аллостерическим модулятором синаптических и экстраинаптических ГАМК-А-рецепторов, увеличивает время открытия хлорного канала и длительность тормозного постсинаптического потенциала, а в высоких концентрациях, достижимых при экзогенном введении, способен напрямую активировать ГАМК-А-рецепторы [74]. При этом он взаимодействует со всеми типами ГАМК-А-рецепторов, но наибольший аффинитет имеет к содержащим δ -субъединицу [82]. Следует отметить, что низкая антидепрессивная эффективность бензодиазепинов [83], также являющихся позитивными аллостерическими модуляторами ГАМК-А-рецепторов, по-видимому, объясняется отсутствием у них, в отличие от нейростероидов, влияния на экстраинаптические рецепторы [84], ответственные за распознавание низких концентраций ГАМК во внеклеточном пространстве и генерирование тонического ингибирования. Кроме того, длительный прием бензодиазепинов индуцирует утилизацию лизосомами основных подтипов ГАМК-рецепторов [85], в то время как нейростероиды, напротив, способствуют увеличению экспрессии экстраинаптических ГАМК-рецепторов [86].

В реализацию антидепрессивного действия нейростероидов вовлечено, вероятно, их влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО), поскольку активность нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, синтезирующих кортикотропин-рилизинг-гормон (КРП), регулируется ГАМК- и глутаматергическими системами [87]. Известно, что длительное воздействие стресса приводит к даунрегуляции трансмембранного переносчика аниона хлора, в результате чего трансмиссия ГАМК снижается и начинает преобладать стимулирующий эффект глутамата [88]. Усиление глутаматергической стимуляции и ослабление ГАМКергического ингибирования нейронов гипоталамуса запускает стойкую чрезмерную активацию ГГНО, вызывающую, в свою очередь, еще большую активацию глутаматергической системы, вследствие чего инициированные стрессом нарушения со временем становятся самовоспро-

⁸ Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Lamotrigine.

изводимыми [89]. В доклинических исследованиях было показано, что нейростероиды посредством модулирующего воздействия на ГАМКергическую трансмиссию влияют на экспрессию КРГ в паравентрикулярном ядре, а предварительное введение аллопрегнанолон снижает выраженность нейроэндокринной реакции на стресс [90]. Связь хронического или тяжелого острого стресса, особенно перенесенного в раннем возрасте, с подверженностью депрессии, в том числе в послеродовом периоде, в наши дни является доказанной [91].

В настоящее время зарубежными авторами проводятся клинические исследования эффективности нейростероидов при терапии ПРД. В 2019 г. FDA был одобрен первый препарат из группы нейростероидов для лечения ПРД, им стал синтетический аналог аллопрегнанолон под названием брексанолон [92, 93]. В связи с низкой биодоступностью и очень быстрой элиминацией из крови данный препарат применяется в форме непрерывной 60-часовой инфузии [93], при этом клиническое улучшение наступает уже по окончании введения [94] и в большинстве случаев остается стойким в течение как минимум одного месяца [95]. Еще один нейростероидный препарат зураналон, представляющий собой модификацию брексанолон с формой для перорального применения, на данный момент проходит 3-ю фазу испытаний для лечения ПРД. Их ближайшим аналогом является другой синтетический нейростероид – ганаксолон, исследуемый в качестве антидепрессивного и противосудорожного средства [96].

Разработка новых быстродействующих АД способствовала расширению представлений об этиопатогенезе аффективных расстройств и смещению фокуса внимания с роли «медленных» нейротрансмиттеров моноаминергической природы, выполняющих в головном мозге основные функции нейромодуляции, на роль «быстрых» – глутамата и ГАМК, регулирующих баланс процессов возбуждения/торможения. В этом контексте заслуживает внимания гипотеза «длинного нейронного контура моноамин(5-НТ)-глутамат/ГАМК» (monoamine (5-HT)-Glu/GABA long neural circuit), предложенная Yun-Feng Li [97], согласно которой быстрый антидепрессивный эффект возникает благодаря одновременной активации моноаминергических (в частности, 5-НТ-нейронов, расположенных в ядрах шва) и немонаминергических (глутамат- и ГАМК-нейронов в префронтальной коре) структур, формирующих сети с многочисленными взаимными проекциями, что обеспечивает усиление синаптогенеза. В соответствии с этой моделью важнейшим звеном для реализации действия всех АД является восстановление баланса между глутамат- и ГАМКергическими системами, а быстрота эффекта новых АД может достигаться прямым, а не опосредованным, как в случае серотонинергических препаратов, влиянием на трансмиссию этих нейромедиаторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПРД является распространенным состоянием, характеризующимся значительной этиопатогенетической и клинической гетерогенностью. Согласно современным

представлениям, ее возникновение в большинстве случаев относится к манифестации или рецидивам большого депрессивного расстройства (рекуррентной депрессии) либо биполярного расстройства. Трудности распознавания ПРД, вероятно, связаны с тем, что ее симптомы зачастую атипичны, переменны и тесно переплетены с проявлениями стресса, эмоционального напряжения, социальных и физиологических изменений, сопровождающих послеродовый период.

По этическим причинам двойные слепые плацебо-контролируемые исследования с целью изучения безопасности фармакотерапии в период грудного вскармливания не проводятся, а существующие рекомендации опираются на небольшие ретроспективные исследования и описания клинических случаев. В связи с этим доступные в настоящее время методы фармакологического лечения депрессивных расстройств у пациенток с ПРД недостаточно изучены.

В большинстве руководств и научных публикаций при терапии ПРД рекомендуется применять алгоритмы, которые используются при лечении депрессий, не связанных с беременностью и родами. Среди АД наиболее убедительной доказательной базой в отношении эффективности и безопасности располагает сертралин, который большинством авторов считается совместимым с грудным вскармливанием. В значительном числе случаев ПРД относятся к проявлениям биполярного расстройства и требуют назначения нормотимиков, среди которых наилучшим профилем безопасности при вскармливании молоком матери обладают кветиапин и вальпроат. В целом немногочисленные клинические исследования эффективности лекарственных препаратов при ПРД дали неоднозначные результаты, и у многих пациенток с данным расстройством отмечалась резистентность к терапии. Актуальной проблемой является также отсроченность клинического эффекта моноаминергических АД, особенно с учетом того, что длительно сохраняющиеся нарушения у пациентки препятствуют выполнению ею материнских функций, а это негативно сказывается на физическом и психическом развитии ребенка.

Изучение нейротропных эффектов нейростероидов представляется перспективным направлением в разработке новых фармакологических подходов к терапии депрессивных расстройств. Наиболее изученный среди них на данный момент – аллопрегнанолон, являющийся по механизму действия позитивным аллостерическим модулятором различных изоформ ГАМК-А. Антидепрессивная активность аллопрегнанолон связана преимущественно с влиянием на ГАМКергический дефицит и дисфункцию ГНО – нарушения, несомненно, играющие важную роль в патогенезе ПРД. Положительные результаты клинических испытаний синтетических аналогов нейростероидов позволяют надеяться на появление в ближайшем будущем нового поколения АД с немонаминергическими механизмами действия.



Поступила / Received 05.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2020
Принята в печать / Accepted 24.06.2020

- Anokye R., Acheampong E., Budu-Ainooson A., Obeng E.I., Akwasi A.G. Prevalence of postpartum depression and interventions utilized for its management. *Ann Gen Psychiatry*. 2018;17:18. doi: 10.1186/s12991-018-0188-0.
- Franca U.L., McManus M. Frequency, trends, and antecedents of severe maternal depression after three million U.S. births. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192854. doi: 10.1371/journal.pone.0192854.
- Резник В.А., Козырко Е.В., Рязанова О.В., Александрович Ю.С., Рухляда Н.Н., Тапильская Н.И. Распространенность и лабораторные маркеры послеродовой депрессии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(4):19–29. doi: 10.17816/JOWD67419-29.
- Корнетов Н.А. Послеродовая депрессия – центральная проблема охраны психического здоровья раннего материнства. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(6):5–24. doi: 10.20538/1682-0363-2015-6-5-24.
- Fiala A., Švancara J., Klánová J., Kašpárek T. Sociodemographic and delivery risk factors for developing postpartum depression in a sample of 3233 mothers from the Czech ELSAPAC study. *BMC Psychiatry*. 2017;17:104. doi: 10.1186/s12888-017-1261-y.
- Mbarak B., Kilewo C., Kuganda S., Sunguya B.F. Postpartum depression among women with pre-eclampsia and eclampsia in Tanzania; a call for integrative intervention. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:270. doi: 10.1186/s12884-019-2395-3.
- Silverman M.E., Reichenberg A., Lichtenstein P., Sandin S. Is depression more likely following childbirth? A population-based study. *Arch Womens Ment Health*. 2019;22(2):253–258. doi: 10.1007/s00737-018-0891-5.
- Wisner K.L., Sit D.K.Y., McShea M.C., Rizzo D.M., Zoretich R.A., Hughes C.L. et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):490–498. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.87.
- Pataky E.A., Ehlert U. Longitudinal assessment of symptoms of postpartum mood disorder in women with and without a history of depression. *Arch Womens Ment Health*. 2020;23(3):391–399. doi: 10.1007/s00737-019-00990-4.
- Silverman M.E., Reichenberg A., Savitz D.A., Cnattingius S., Lichtenstein P., Hultman C.M. The risk factors for postpartum depression: A population-based study. *Depression and Anxiety*. 2017;34(2):178–187. doi: 10.1002/da.22597.
- Milgrom J., Gemmill A.W., Bilszta J.L., Hayes B., Barnett B., Brooks J. et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord*. 2008;108(1-2):147–157. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.014.
- Yazici E., Kirkan T.S., Aslan P.A., Aydin N., Yazici A.B. Untreated depression in the first trimester of pregnancy leads to postpartum depression: high rates from a natural follow-up study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:405–411. doi: 10.2147/NDT.S77194.
- Slomian J., Honvo G., Emonts P., Reginster J.Y., Bruyère O. Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Womens Health (Lond)*. 2019;15:1745506519844044. doi: 10.1177/1745506519844044.
- Tuovinen S., Lahti-Pulkkinen M., Girchenko P., Lipsanen J., Lahti J., Heinonen K. et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy and child developmental milestones. *Depress Anxiety*. 2018;35(8):732–741. doi: 10.1002/da.22756.
- Fariás-Antúnez S., Xavier M.O., Santos I.S. Effect of maternal postpartum depression on offspring's growth. *J Affect Disord*. 2018;228:143–152. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.015.
- Aoyagi S.-S., Takei N., Nishimura T., Nomura Y., Tsuchiya K.J. Association of late-onset postpartum depression of mothers with expressive language development during infancy and early childhood: the HBC study. *PeerJ*. 2019;7:e6566. doi: 10.7717/peerj.6566.
- Kawai E., Takagai S., Takei N., Itoh H., Kanayama N., Tsuchiya K.J. et al. Maternal postpartum depressive symptoms predict delay in non-verbal communication in 14-month-old infants. *Infant Behav Dev*. 2017;46:33–45. doi: 10.1016/j.infbeh.2016.11.006.
- Vizzini L., Popovic M., Zugna D., Vitiello B., Trevisan M., Pizzi C. et al. Maternal anxiety, depression and sleep disorders before and during pregnancy, and preschool ADHD symptoms in the NINFEA birth cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28(5):521–531. doi: 10.1017/S2045796018000185.
- Kingston D., Kehler H., Austin M.-P., Mughal M.K., Wajid A., Vermeyden L. et al. Trajectories of maternal depressive symptoms during pregnancy and the first 12 months postpartum and child externalizing and internalizing behavior at three years. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195365. doi: 10.1371/journal.pone.0195365.
- Sharma V., Doobay M. Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *J Affect Disord*. 2017;219:105–111. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.014.
- Казаковцев Б.А., Голланд В.Б. (ред.) *Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации)*. М.: Минздрав России; 1998. 512 с. Режим доступа: https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=%D0%9C%D0%9A%D0%91-%D1%81_%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%81%D1%8B%D0%BB%D0%BA%D0%B0%D0%BC%D0%B8.pdf.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
- Forty L., Jones L., Macgregor S., Caesar S., Cooper C., Hough A. et al. Familiality of postpartum depression in unipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1549–1553. doi: 10.1176/ajp.2006.163.9.1549.
- Stewart D.E., Vigod S. Postpartum Depression. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2177–2186. doi: 10.1056/NEJMc1607649.
- Kozinszky Z., Dudas R.B. Validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for the antenatal period. *J Affect Disord*. 2015;176:95–105. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.044.
- Fox M., Sandman C.A., Davis E.P., Glynn L.M. A longitudinal study of women's depression symptom profiles during and after the postpartum phase. *Depress Anxiety*. 2018;35(4):292–304. doi: 10.1002/da.22719.
- Hoertel N., López S., Peyre H., Wall M.M., González-Pinto A., Limosin F., Blanco C. Are symptom features of depression during pregnancy, the postpartum period and outside the peripartum period distinct? Results from a nationally representative sample using item response theory (IRT). *Depress Anxiety*. 2015;32(2):129–140. doi: 10.1002/da.22334.
- Голеньков А.В., Филоненко В.А., Филоненко А.В. Расстройства сна как один из показателей послеродовой депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2019;119(4-2):81–88. doi: 10.17116/jnevro201911904281.
- Sockol L.E. A systematic review and meta-analysis of interpersonal psychotherapy for perinatal women. *J Affect Disord*. 2018;232:316–328. doi: 10.1016/j.jad.2018.01.018.
- Niltni Y.I., Mehralizade A., Mayer L., Milanovic S. Treatment of depression, anxiety, and trauma-related disorders during the perinatal period: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2018;66:136–148. doi: 10.1016/j.cpr.2018.06.004.
- Payne J.L. Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Med Clin North Am*. 2019;103(4):629–650. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.009.
- Tracy T.S., Venkataraman R., Glover D.D., Caritis S.N. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):633–639. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.030.
- Hantsoo L., Ward-O'Brien D., Czarkowski K.A., Gueorguieva R., Price L.H., Epperson C.N. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology*. 2014;231(5):939–948. doi: 10.1007/s00213-013-3316-1.
- Misri S., Abizadeh J., Albert G., Carter D., Ryan D. Restoration of functionality in postpartum depressed mothers: an open-label study with escitalopram. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(5):729–732. doi: 10.1097/JCP.0b013e31826867c9.
- Roy A., Cole K., Goldman Z., Barris M. Fluoxetine treatment of postpartum depression. *Am J Psychiatry*. 1993;150(8):1273a–1273. doi: 10.1176/ajp.150.8.1273a.
- Cohen L.S., Viguera A.C., Bouffard S.M., Nonacs R.M., Morabito C., Collins M.H., Ablon J.S. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(8):592–596. doi: 10.4088/jcp.v62n0803.
- Nonacs R.M., Soares C.N., Viguera A.C., Pearson K., Poitras J.R., Cohen L.S. Bupropion SR for the treatment of postpartum depression: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(3):445–449. doi: 10.1017/S1461145705005079.
- Sharma V., Sommerdyk C. Are antidepressants effective in the treatment of postpartum depression? A systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(6):PCC.13r01529. doi: 10.4088/PCC.13r01529.
- De Crescenzo F., Perelli F., Armando M., Vicari S. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for postpartum depression (PPD): a systematic review of randomized clinical trials. *J Affect Disord*. 2014;152–154:39–44. doi: 10.1016/j.jad.2013.09.019.
- Molyneux E., Howard L.M., McGeown H.R., Karia A.M., Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD002018. doi: 10.1002/14651858.CD002018.pub2.
- Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(3):244–252. doi: 10.1097/JCP.0000000000000491.
- Orsolini L., Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(1):4–20. doi: 10.1002/hup.2451.

43. Kronenfeld N., Berlin M., Shaniv D., Berkovitch M. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):957–997. doi: 10.1002/bdr2.1077.
44. Marshall A.M., Hernandez L.L., Horseman N.D. Serotonin and serotonin transport in the regulation of lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2014;19(1):139–146. doi: 10.1007/s10911-013-9304-6.
45. Holland D. An observation of the effect of sertraline on breast milk supply. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34(6):1032. doi: 10.1080/000486700283.
46. Cuomo A., Maina G., Neal S.M., De Montis G., Rosso G., Scheggi S. et al. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. *Exp Opin Drug Saf.* 2018;17(7):719–725. doi: 10.1080/14740338.2018.1491546.
47. Pinheiro E., Bogen D.L., Hoxha D., Ciolino J.D., Wisner K.L. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(2):139–146. doi: 10.1007/s00737-015-0499-y.
48. McAllister-Williams R.H., Baldwin D.S., Cantwell R., Easter A., Gilvarry E., Glove V. et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum. *J Psychopharmacol.* 2017;31(5):519–552. doi: 10.1177/0269881117699361.
49. Uguz F., Arpaci N. Short-Term Safety of Paroxetine and Sertraline in Breastfed Infants: A Retrospective Cohort Study from a University Hospital. *Breastfeed Med.* 2016;11(9):487–489. doi: 10.1089/bfm.2016.0095.
50. Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf.* 2007;30(2):107–121. doi: 10.2165/00002018-200730020-00002.
51. Smit M., Dolman K.M., Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation – a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(1):126–135. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.014.
52. Bellantuono C., Vargas M., Mandarelli G., Nardi B., Martini M.G. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(3):143–151. doi: 10.1002/hup.2473.
53. Sriraman N.K., Melvin K., Meltzer-Brody S. ABM clinical protocol #18: use of antidepressants in breastfeeding mothers. *Breastfeed Med.* 2015;10(6):290–299. doi: 10.1089/bfm.2015.29002.
54. Shyken J.M., Babbar S., Babbar S., Forinash A. Benzodiazepines in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(1):156–167. doi: 10.1097/GRF.0000000000000417.
55. Sharma V., Sommerdyk C., Xie B. Aripiprazole augmentation of antidepressants for postpartum depression: a preliminary report. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(1):131–134. doi: 10.1007/s00737-014-0462-3.
56. Yazdani-Brojeni P., Tanoshima R., Taguchi N., Garcia-Bournissen F., Wallach I., Moretti M.E. et al. Quetiapine Excretion Into Human Breast Milk. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(4):362–364. doi: 10.1097/JCP.0000000000000905.
57. Misri S., Corral M., Wardrop A.A., Kendrick K. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(5):508–511. doi: 10.1097/01.jcp.0000236656.70544.f3.
58. Aydin B., Nayir T., Sahin S., Yildiz A. Olanzapine and quetiapine use during breastfeeding: excretion into breast milk and safe breastfeeding strategy. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(2):206–208. doi: 10.1097/JCP.0000000000000291.
59. Sharma V., Khan M., Sommerdyk C. Quetiapine in the Acute Treatment of Bipolar Postpartum Depression: A Chart Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(6):733–735. doi: 10.1097/JCP.0000000000000415.
60. Misri S., Abizadeh J., Eng A.B., Albert G., Ryan D., Swift E. An Open-Label Study of Quetiapine Extended-Release in a Sample of Postpartum Women with Bipolar II Depressive Episode. *Curr Psychopharmacol.* 2015;4(1):17–26. doi: 10.2174/2211556004666150604235028.
61. Birnbaum A.K., Meador K.J., Karanam A., Brown C., May R.C., Gerard E.E. et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):441–450. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4443.
62. Bar-Oz B., Nulman I., Koren G., Ito S. Anticonvulsants and breastfeeding: A critical review. *Paediatr Drugs.* 2000;2:113–126. doi: 10.2165/00148581-200002020-00004.
63. Newport DJ., Pennell P.B., Calamaras M.R., Ritchie J.C., Newman M., Knight B. et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics.* 2008;122(1):e223–e231. doi: 10.1542/peds.2007-3812.
64. Miyagi S.J., Collier A.C. Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(9):1587–1592. doi: 10.1124/dmd.107.015214.
65. Veiby G., Engelsen B.A., Gilhus N.E. Early Child Development and Exposure to Antiepileptic Drugs Prenatally and Through Breastfeeding: A Prospective Cohort Study on Children of Women With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1367–1374. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4290.
66. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J. et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014;168(8):729–736. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118.
67. Viguera A.C., Newport DJ., Ritchie J., Stowe Z., Whitfield T., Mogielnicki J. et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry.* 2007;164(2):342–345. doi: 10.1176/ajp.2007.164.2.342.
68. Frew J.R. Psychopharmacology of bipolar I disorder during lactation: a case report of the use of lithium and aripiprazole in a nursing mother. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(1):135–136. doi: 10.1007/s00737-014-0469-9.
69. Galbally M., Bergink V., Vigod S.N., Buist A., Boyce P., Chandra P. et al. Breastfeeding and lithium: is breast always best? *Lancet Psychiatry.* 2018;5(7):534–536. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30085-3.
70. Khan S.J., Fersh M.E., Ernst C., Klipstein K., Albertini E.S., Lusskin S. Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(2):13. doi: 10.1007/s11920-015-0658-x.
71. Yatham L., Kennedy S., Parikh S.V., Schaffer A., Bond D.J., Frey B.N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170. doi: 10.1111/bdi.12609.
72. Baulieu E.E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res.* 1997;52:1–32.
73. Zorumski C.F., Paul S.M., Izumi Y., Covey D.F., Mennerick S. Neurosteroids, stress and depression: potential therapeutic opportunities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(1):109–122. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.005.
74. Reddy D.S. Chapter 8 – Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res.* 2010;186:113–137. doi: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7.
75. Schüle C., Nothdurfter C., Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol.* 2014;113:79–87. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.003.
76. Crowley S.K., O'Buckley T.K., Schiller C.E., Stuebe A., Morrow A.L., Girdler S.S. Blunted neuroactive steroid and HPA axis responses to stress are associated with reduced sleep quality and negative affect in pregnancy: a pilot study. *Psychopharmacology.* 2016;233(7):1299–1310. doi: 10.1007/s00213-016-4217-x.
77. Osborne L.M., Gispén F., Sanyal A., Yenokyan G., Meilman S., Payne J.L. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:116–121. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.012.
78. Deligiannidis K.M., Kroll-Desrosiers A.R., Mo S., Nguyen H.P., Svenson A., Jaitley N. et al. Peripartum neuroactive steroid and γ -aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;70:98–107. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.010.
79. Hellgren C., Comasco E., Skalkidou A., Sundström-Poromaa I. Allopregnanolone levels and depressive symptoms during pregnancy in relation to single nucleotide polymorphisms in the allopregnanolone synthesis pathway. *Horm Behav.* 2017;94:106–113. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.06.008.
80. Guintivano J., Sullivan P.F., Stuebe A.M., Penders T., Thorp J., Rubinow D.R. et al. Adverse life events, psychiatric history, and biological predictors of postpartum depression in an ethnically diverse sample of postpartum women. *Psychol Med.* 2018;48(7):1190–1200. doi: 10.1017/S0033291717002641.
81. Hirst J.J., Kelleher M.A., Walker D.W., Palliser H.K. Neuroactive steroids in pregnancy: key regulatory and protective roles in the foetal brain. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:144–153. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.04.002.
82. Tuem K.B., Atey T.M. Neuroactive Steroids: Receptor Interactions and Responses. *Front Neurol.* 2017;8:442. doi: 10.3389/fneur.2017.00442.
83. Benasi G., Guidi J., Offidani E., Balon R., Rickels K., Fava G.A. Benzodiazepines as a Monotherapy in Depressive Disorders: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2018;87(2):65–74. doi: 10.1159/000486696.
84. Botella G.M., Salitur F.G., Harrison B.L., Beresit R.T., Bai Z., Blanco M.J. et al. Neuroactive Steroids. 2. 3 α -Hydroxy-3 β -methyl-21-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-19-nor-5 β -pregnan-20-one (SAGE-217): A Clinical Next Generation Neuroactive Steroid Positive Allosteric Modulator of the (γ -Aminobutyric Acid)_A Receptor. *J Med Chem.* 2017;60(18):7810–7819. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00846.
85. Jacob T.C., Michels G., Silayeva L., Haydon J., Succol F., Moss S.J. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABA(A) receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(45):18595–18600. doi: 10.1073/pnas.1204994109.
86. Modgil A., Parakala M.L., Ackley M.A., Doherty J.J., Moss S.J., Davies P.A. Endogenous and synthetic neuroactive steroids evoke sustained increases in the efficacy of GABAergic inhibition via a protein kinase C-dependent mechanism. *Neuropharmacology.* 2017;113(Pt A):314–322. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.010.

87. Bains J.S., Wamsteeker C., Inoue W. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(7):377–388. doi: 10.1038/nrn3881.
88. Hewitt S.A., Wamsteeker J.L., Kurz E.U., Bains J.S. Altered chloride homeostasis removes synaptic inhibitory constraint of the stress axis. *Nat Neurosci*. 2009;12(4):438–443. doi: 10.1038/nn.2274.
89. Lüscher B., Möhler H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-751. doi: 10.12688/f1000research.18758.1.
90. Crowley S.K., Girdler S.S. Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: what is the current state of knowledge in humans? *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(17):3619–3634. doi: 10.1007/s00213-014-3572-8.
91. Yim I.S., Tanner Stapleton L.R., Guardino C.M., Hahn-Holbrook J., Dunkel Schetter C. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol*. 2015;11:99–137. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426.
92. Scott L.J. Brexanolone: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(7):779–783. doi: 10.1007/s40265-019-01121-0.
93. Kanes S.J., Colquhoun H., Doherty J., Raines S., Hoffmann E., Rubinow D.R., Meltzer-Brody S. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol*. 2017;32(2):e2576. doi: 10.1002/hup.2576.
94. Kanes S., Colquhoun H., Gunduz-Bruce H., Raines S., Arnold R., Schacterle A. et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):480–489. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31264-3.
95. Meltzer-Brody S., Colquhoun H., Riesenber R., Epperson C.N., Deligiannidis K.M., Rubinow D.R. et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10152):1058–1070. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31551-4.
96. Frieder A., Fersh M., Hainline R., Deligiannidis K.M. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs*. 2019;33(3):265–282. doi: 10.1007/s40263-019-00605-7.
97. Li Y.F. A hypothesis of monoamine (5-HT) – Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacol Ther*. 2020;208:107494. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107494.

References

1. Anokye R., Acheampong E., Budu-Ainooson A., Obeng E.I., Akwasi A.G. Prevalence of postpartum depression and interventions utilized for its management. *Ann Gen Psychiatry*. 2018;17:18. doi: 10.1186/s12991-018-0188-0.
2. Franca U.L., McManus M. Frequency, trends, and antecedents of severe maternal depression after three million U.S. births. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192854. doi: 10.1371/journal.pone.0192854.
3. Reznik V.A., Kozyrko E.V., Ryazanova O.V., Aleksandrovich Y.S., Ruhliada N.N., Tapiłskaya N.I. Prevalence and biochemical markers of postpartum depression. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(4):19–29. (In Russ.) doi: 10.17816/IOWD67419-29.
4. Kornetov N.A. Postpartum depression – the central problem of mental health of early motherhood. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;14(6):5–24. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2015-6-5-24.
5. Fiala A., Švancara J., Klánová J., Kašpárek T. Sociodemographic and delivery risk factors for developing postpartum depression in a sample of 3233 mothers from the Czech ELSPEC study. *BMC Psychiatry*. 2017;17:104. doi: 10.1186/s12888-017-1261-y.
6. Mbarak B., Kilewo C., Kuganda S., Sunguya B.F. Postpartum depression among women with pre-eclampsia and eclampsia in Tanzania; a call for integrative intervention. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:270. doi: 10.1186/s12884-019-2395-3.
7. Silverman M.E., Reichenberg A., Lichtenstein P., Sandin S. Is depression more likely following childbirth? A population-based study. *Arch Womens Ment Health*. 2019;22(2):253–258. doi: 10.1007/s00737-018-0891-5.
8. Wisner K.L., Sit D.K.Y., McShea M.C., Rizzo D.M., Zoretich R.A., Hughes C.L. et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry*. 2015;70(5):490–498. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.87.
9. Pataky E.A., Ehler U. Longitudinal assessment of symptoms of postpartum mood disorder in women with and without a history of depression. *Arch Womens Ment Health*. 2020;23(3):391–399. doi: 10.1007/s00737-019-00990-4.
10. Silverman M.E., Reichenberg A., Savitz D.A., Chnattingius S., Lichtenstein P., Hultman C.M. The risk factors for postpartum depression: A population-based study. *Depression and Anxiety*. 2017;34(2):178–187. doi: 10.1002/da.22597.
11. Milgrom J., Gemmill A.W., Bilszta J.L., Hayes B., Barnett B., Brooks J. et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord*. 2008;108(1-2):147–157. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.014.
12. Yazici E., Kirkan T.S., Aslan P.A., Aydin N., Yazici A.B. Untreated depression in the first trimester of pregnancy leads to postpartum depression: high rates from a natural follow-up study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:405–411. doi: 10.2147/NDT.S77194.
13. Slomian J., Honvo G., Emonts P., Reginster J.Y., Bruyère O. Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Womens Health (Lond)*. 2019;15:1745506519844044. doi: 10.1177/1745506519844044.
14. Tuovinen S., Lahti-Pulkkinen M., Girchenko P., Lipsanen J., Lahti J., Heinonen K. et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy and child developmental milestones. *Depress Anxiety*. 2018;35(8):732–741. doi: 10.1002/da.22756.
15. Fariás-Antúnez S., Xavier M.O., Santos I.S. Effect of maternal postpartum depression on offspring's growth. *J Affect Disord*. 2018;228:143–152. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.013.
16. Aoyagi S.-S., Takei N., Nishimura T., Nomura Y., Tsuchiya K.J. Association of late-onset postpartum depression of mothers with expressive language development during infancy and early childhood: the HBC study. *PeerJ*. 2019;7:e6566. doi: 10.7717/peerj.6566.
17. Kawai E., Takagai S., Takei N., Itoh H., Kanayama N., Tsuchiya K.J. et al. Maternal postpartum depressive symptoms predict delay in non-verbal communication in 14-month-old infants. *Infant Behav Dev*. 2017;46:33–45. doi: 10.1016/j.infbeh.2016.11.006.
18. Vizzini L., Popovic M., Zugna D., Vitiello B., Trevisan M., Pizzi C. et al. Maternal anxiety, depression and sleep disorders before and during pregnancy, and preschool ADHD symptoms in the NINFEA birth cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28(5):521–531. doi: 10.1017/S2045796018000185.
19. Kingston D., Kehler H., Austin M.-P., Mughal M.K., Wajid A., Vermeyden L. et al. Trajectories of maternal depressive symptoms during pregnancy and the first 12 months postpartum and child externalizing and internalizing behavior at three years. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195365. doi: 10.1371/journal.pone.0195365.
20. Sharma V., Doobay M. Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *J Affect Disord*. 2017;219:105–111. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.014.
21. Kazakovtsev B.A., Golland V.B. (eds.) *Mental and behavioural disorders (F00-F99) (ICD-10 Class V, adapted for use in the Russian Federation)*. M.: Ministry of Health of Russia; 1998. 512 p. (In Russ.) Available at: https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=%D0%9C%D0%9A%D0%91-10_%D1%81_%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%81%D1%8B%D0%BB%D0%BA%D0%B0%D0%BC%D0%B8.pdf.
22. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
23. Forty L., Jones L., Macgregor S., Caesar S., Cooper C., Hough A. et al. Familiarity of postpartum depression in unipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1549–1553. doi: 10.1176/ajp.2006.163.9.1549.
24. Stewart D.E., Vigod S. Postpartum Depression. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2177–2186. doi: 10.1056/NEJMcp1607649.
25. Kozinszky Z., Dudas R.B. Validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for the antenatal period. *J Affect Disord*. 2015;176:95–105. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.044.
26. Fox M., Sandman C.A., Davis E.P., Glynn L.M. A longitudinal study of women's depression symptom profiles during and after the postpartum phase. *Depress Anxiety*. 2018;35(4):292–304. doi: 10.1002/da.22719.
27. Hoertel N., López S., Peyre H., Wall M.M., González-Pinto A., Limosin F., Blanco C. Are symptom features of depression during pregnancy, the postpartum period and outside the peripartum period distinct? Results from a nationally representative sample using item response theory (IRT). *Depress Anxiety*. 2015;32(2):129–140. doi: 10.1002/da.22334.
28. Golenkov A.V., Filonenko V.A., Filonenko A.V. Sleep disorders as one of the indicators of postpartum depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4-2):81–88. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911904281.

29. Sockol L.E. A systematic review and meta-analysis of interpersonal psychotherapy for perinatal women. *J Affect Disord.* 2018;232:316–328. doi: 10.1016/j.jad.2018.01.018.
30. Nilinni Y.I., Mehrzalade A., Mayer L., Milanovic S. Treatment of depression, anxiety, and trauma-related disorders during the perinatal period: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2018;66:136–148. doi: 10.1016/j.cpr.2018.06.004.
31. Payne J.L. Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):629–650. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.009.
32. Tracy T.S., Venkataraman R., Glover D.D., Caritis S.N. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):633–639. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.030.
33. Hantsoo L., Ward-O'Brien D., Czarkowski K.A., Gueorguieva R., Price L.H., Epperson C.N. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology.* 2014;231(5):939–948. doi: 10.1007/s00213-013-3316-1.
34. Misri S., Abizadeh J., Albert G., Carter D., Ryan D. Restoration of functionality in postpartum depressed mothers: an open-label study with escitalopram. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(5):729–732. doi: 10.1097/JCP.0b013e31826867c9.
35. Roy A., Cole K., Goldman Z., Barris M. Fluoxetine treatment of postpartum depression. *Am J Psychiatry.* 1993;150(8):1273a–1273. doi: 10.1176/ajp.150.8.1273a.
36. Cohen L.S., Viguera A.C., Bouffard S.M., Nonacs R.M., Morabito C., Collins M.H., Ablon J.S. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(8):592–596. doi: 10.4088/jcp.v62n0803.
37. Nonacs R.M., Soares C.N., Viguera A.C., Pearson K., Poitras J.R., Cohen L.S. Bupropion SR for the treatment of postpartum depression: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(3):445–449. doi: 10.1017/S1461145705005079.
38. Sharma V., Sommerdyk C. Are antidepressants effective in the treatment of postpartum depression? A systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2013;15(6):PCC.13r01529. doi: 10.4088/PCC.13r01529.
39. De Crescenzo F., Perelli F., Armando M., Vicari S. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): a systematic review of randomized clinical trials. *J Affect Disord.* 2014;152–154:39–44. doi: 10.1016/j.jad.2013.09.019.
40. Molyneaux E., Howard L.M., McGeown H.R., Karia A.M., Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD002018. doi: 10.1002/14651858.CD002018.pub2.
41. Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(3):244–252. doi: 10.1097/JCP.0000000000000491.
42. Orsolini L., Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(1):4–20. doi: 10.1002/hup.2451.
43. Kronenfeld N., Berlin M., Shaniv D., Berkovitch M. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):957–997. doi: 10.1002/bdr2.1077.
44. Marshall A.M., Hernandez L.L., Horseman N.D. Serotonin and serotonin transport in the regulation of lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2014;19(1):139–146. doi: 10.1007/s10911-013-9304-6.
45. Holland D. An observation of the effect of sertraline on breast milk supply. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34(6):1032. doi: 10.1080/000486700283.
46. Cuomo A., Maina G., Neal S.M., De Montis G., Rosso G., Scheggi S. et al. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. *Exp Opin Drug Saf.* 2018;17(7):719–725. doi: 10.1080/14740338.2018.1491546.
47. Pinheiro E., Bogen D.L., Hoxha D., Ciolino J.D., Wisner K.L. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(2):139–146. doi: 10.1007/s00737-015-0499-y.
48. McAllister-Williams R.H., Baldwin D.S., Cantwell R., Easter A., Gilvarry E., Glove V. et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum. *J Psychopharmacol.* 2017;31(5):519–552. doi: 10.1177/0269881117699361.
49. Uguz F., Arpacı N. Short-Term Safety of Paroxetine and Sertraline in Breastfed Infants: A Retrospective Cohort Study from a University Hospital. *Breastfeed Med.* 2016;11(9):487–489. doi: 10.1089/bfm.2016.0095.
50. Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf.* 2007;30(2):107–121. doi: 10.2165/00002018-200730020-00002.
51. Smit M., Dolman K.M., Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation – a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(1):126–135. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.014.
52. Bellantuono C., Vargas M., Mandarelli G., Nardi B., Martini M.G. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(3):143–151. doi: 10.1002/hup.2473.
53. Sriraman N.K., Melvin K., Meltzer-Brody S. ABM clinical protocol #18: use of antidepressants in breastfeeding mothers. *Breastfeed Med.* 2015;10(6):290–299. doi: 10.1089/bfm.2015.29002.
54. Shyken J.M., Babbar S., Babbar S., Forinash A. Benzodiazepines in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(1):156–167. doi: 10.1097/GRF.0000000000000417.
55. Sharma V., Sommerdyk C., Xie B. Aripiprazole augmentation of antidepressants for postpartum depression: a preliminary report. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(1):131–134. doi: 10.1007/s00737-014-0462-3.
56. Yazdani-Brojeni P., Tanoshima R., Taguchi N., Garcia-Bourinissen F., Wallach I., Moretti M.E. et al. Quetiapine Excretion Into Human Breast Milk. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(4):362–364. doi: 10.1097/JCP.0000000000000905.
57. Misri S., Corral M., Wardrop A.A., Kendrick K. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(5):508–511. doi: 10.1097/01.jcp.0000236656.70544.f3.
58. Aydin B., Nayir T., Sahin S., Yildiz A. Olanzapine and quetiapine use during breastfeeding: excretion into breast milk and safe breastfeeding strategy. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(2):206–208. doi: 10.1097/JCP.0000000000000291.
59. Sharma V., Khan M., Sommerdyk C. Quetiapine in the Acute Treatment of Bipolar Postpartum Depression: A Chart Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(6):733–735. doi: 10.1097/JCP.0000000000000415.
60. Misri S., Abizadeh J., Eng A.B., Albert G., Ryan D., Swift E. An Open-Label Study of Quetiapine Extended-Release in a Sample of Postpartum Women with Bipolar II Depressive Episode. *Curr Psychopharmacol.* 2015;4(1):17–26. doi: 10.2174/2211556004666150604235028.
61. Birnbaum A.K., Meador K.J., Karanam A., Brown C., May R.C., Gerard E.E. et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):441–450. doi: 10.1001/jama-neurol.2019.4443.
62. Bar-Oz B., Nulman I., Koren G., Ito S. Anticonvulsants and breastfeeding: A critical review. *Paediatr Drugs.* 2000;2:113–126. doi: 10.2165/00148581-200002020-00004.
63. Newport DJ., Pennell P.B., Calamaras M.R., Ritchie J.C., Newman M., Knight B. et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics.* 2008;122(1):e223–e231. doi: 10.1542/peds.2007-3812.
64. Miyagi S.J., Collier A.C. Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(9):1587–1592. doi: 10.1124/dmd.107.015214.
65. Veiby G., Engelsen B.A., Gilhus N.E. Early Child Development and Exposure to Antiepileptic Drugs Prenatally and Through Breastfeeding: A Prospective Cohort Study on Children of Women With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1367–1374. doi: 10.1001/jama-neurol.2013.4290.
66. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J. et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014;168(8):729–736. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118.
67. Viguera A.C., Newport DJ., Ritchie J., Stowe Z., Whitfield T., Mogielnicki J. et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry.* 2007;164(2):342–345. doi: 10.1176/ajp.2007.164.2.342.
68. Frew J.R. Psychopharmacology of bipolar I disorder during lactation: a case report of the use of lithium and aripiprazole in a nursing mother. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(1):135–136. doi: 10.1007/s00737-014-0469-9.
69. Galbally M., Bergink V., Vigod S.N., Buist A., Boyce P., Chandra P. et al. Breastfeeding and lithium: is breast always best? *Lancet Psychiatry.* 2018;5(7):534–536. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30085-3.
70. Khan S.J., Fersh M.E., Ernst C., Klipstein K., Albertini E.S., Lusskin S. Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(2):13. doi: 10.1007/s11920-015-0658-x.
71. Yatham L., Kennedy S., Parikh S.V., Schaffer A., Bond D.J., Frey B.N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170. doi: 10.1111/bdi.12609.
72. Baulieu E.E. Neurosteroids of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res.* 1997;52:1–32.
73. Zorumski C.F., Paul S.M., Izumi Y., Covey D.F., Mennerick S. Neurosteroids, stress and depression: potential therapeutic opportunities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(1):109–122. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.005.
74. Reddy D.S. Chapter 8 – Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res.* 2010;186:113–137. doi: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7.

75. Schüle C., Nothdurfter C., Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol.* 2014;113:79–87. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.003.
76. Crowley S.K., O'Buckley T.K., Schiller C.E., Stuebe A., Morrow A.L., Girdler S.S. Blunted neuroactive steroid and HPA axis responses to stress are associated with reduced sleep quality and negative affect in pregnancy: a pilot study. *Psychopharmacology.* 2016;233(7):1299–1310. doi: 10.1007/s00213-016-4217-x.
77. Osborne L.M., Gispén F., Sanyal A., Yenokyan G., Meilman S., Payne J.L. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:116–121. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.012.
78. Deligiannidis K.M., Kroll-Desrosiers A.R., Mo S., Nguyen H.P., Svenson A., Jaitly N. et al. Peripartum neuroactive steroid and γ -aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;70:98–107. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.010.
79. Hellgren C., Comasco E., Skalkidou A., Sundström-Poromaa I. Allopregnanolone levels and depressive symptoms during pregnancy in relation to single nucleotide polymorphisms in the allopregnanolone synthesis pathway. *Horm Behav.* 2017;94:106–113. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.06.008.
80. Guintivano J., Sullivan P.F., Stuebe A.M., Penders T., Thorp J., Rubinow D.R. et al. Adverse life events, psychiatric history, and biological predictors of postpartum depression in an ethnically diverse sample of postpartum women. *Psychol Med.* 2018;48(7):1190–1200. doi: 10.1017/S0033291717002641.
81. Hirst J.J., Kelleher M.A., Walker D.W., Palliser H.K. Neuroactive steroids in pregnancy: key regulatory and protective roles in the foetal brain. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:144–153. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.04.002.
82. Tuem K.B., Atey T.M. Neuroactive Steroids: Receptor Interactions and Responses. *Front Neurol.* 2017;8:442. doi: 10.3389/fneur.2017.00442.
83. Benasi G., Guidi J., Offidani E., Balon R., Rickels K., Fava G.A. Benzodiazepines as a Monotherapy in Depressive Disorders: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2018;87(2):65–74. doi: 10.1159/000486696.
84. Botella G.M., Salitur F.G., Harrison B.L., Beres R.T., Bai Z., Blanco M.J. et al. Neuroactive Steroids. 2. 3 α -Hydroxy-3 β -methyl-21-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-19-nor-5 β -pregnan-20-one (SAGE-217): A Clinical Next Generation Neuroactive Steroid Positive Allosteric Modulator of the (γ -Aminobutyric Acid)_A Receptor. *J Med Chem.* 2017;60(18):7810–7819. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00846.
85. Jacob T.C., Michels G., Silayeva L., Haydon J., Succol F., Moss S.J. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABA(A) receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(45):18595–18600. doi: 10.1073/pnas.1204994109.
86. Modgil A., Parakala M.L., Ackley M.A., Doherty J.J., Moss S.J., Davies P.A. Endogenous and synthetic neuroactive steroids evoke sustained increases in the efficacy of GABAergic inhibition via a protein kinase C-dependent mechanism. *Neuropharmacology.* 2017;113(Pt A):314–322. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.010.
87. Bains J.S., Wamsteeker C., Inoue W. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(7):377–388. doi: 10.1038/nrn3881.
88. Hewitt S.A., Wamsteeker J.I., Kurz E.U., Bains J.S. Altered chloride homeostasis removes synaptic inhibitory constraint of the stress axis. *Nat Neurosci.* 2009;12(4):438–443. doi: 10.1038/nn.2274.
89. Lüscher B., Möhler H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-751. doi: 10.12688/f1000research.18758.1.
90. Crowley S.K., Girdler S.S. Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: what is the current state of knowledge in humans? *Psychopharmacology (Berl.)*. 2014;231(17):3619–3634. doi: 10.1007/s00213-014-3572-8.
91. Yim I.S., Tanner Stapleton L.R., Guardino C.M., Hahn-Holbrook J., Dunkel Schetter C. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:99–137. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426.
92. Scott L.J. Brexanolone: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(7):779–783. doi: 10.1007/s40265-019-01121-0.
93. Kanes S.J., Colquhoun H., Doherty J., Raines S., Hoffmann E., Rubinow D.R., Meltzer-Brody S. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol.* 2017;32(2):e2576. doi: 10.1002/hup.2576.
94. Kanes S., Colquhoun H., Gunduz-Bruce H., Raines S., Arnold R., Schacterle A. et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):480–489. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31264-3.
95. Meltzer-Brody S., Colquhoun H., Riesenberg R., Epperson C.N., Deligiannidis K.M., Rubinow D.R. et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10152):1058–1070. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31551-4.
96. Frieder A., Fersh M., Hainline R., Deligiannidis K.M. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs.* 2019;33(3):265–282. doi: 10.1007/s40263-019-00605-7.
97. Li Y.F. A hypothesis of monoamine (5-HT) – Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacol Ther.* 2020;208:107494. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107494.

Информация об авторах:

Овчинников Алексей Валерьевич, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; e-mail: ovchinnikov.alexey@yandex.ru

Ваззаева Тамара Иродионовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; e-mail: vazagaeva@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey V. Ovchinnikov, Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution “V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kropotkinskiy Per., Moscow, 119034, Russia; e-mail: ovchinnikov.alexey@yandex.ru

Tamara I. Vazagaeva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, New Therapies and Treatment Modalities Unit, Boundary Psychiatry Department, Federal State Budgetary Institution “V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kropotkinskiy Per., Moscow, 119034, Russia; e-mail: vazagaeva@mail.ru