

Дмитренко Д.В.¹, Шнайдер Н.А.¹, Горошкин А.Н.², Томилина А.И.², Власов П.Н.³, Сапронова М.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный аэрокосмический университет им. академика М.Ф. Решетнева», Красноярск, Россия; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

¹660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²660037 Красноярск, проспект им. газеты Красноярский Рабочий, 31; ³127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Российский регистр беременности и эпилепсии

Применение противоэпилептических препаратов (ПЭП) во время беременности связано с повышенным риском врожденных пороков развития (ВПР). Информация о тератогенности ПЭП противоречива. Потенциальные негативные последствия ПЭП нового поколения недостаточно известны. Многие врачи и пациенты сталкиваются с трудностями в установлении баланса между риском, связанным с приступами во время беременности, и тератогенным риском на фоне приема ПЭП. В большинстве зарубежных стран функционируют национальные и международные регистры беременности и эпилепсии, которые позволяют централизовать и систематизировать информацию о безопасности ПЭП, а также дать реальное представление о состоянии проблемы.

С 2017 г. в Российской Федерации начал работу Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ). РРБЭ – это российское национальное проспективно-ретроспективное обсервационное исследование без вмешательства в противоэпилептическую терапию, предписанную лечащим врачом пациенток детородного возраста, проживающих в субъектах Российской Федерации. РРБЭ является независимой исследовательской инициативой и осуществляется врачами неврологами и психиатрами, оказывающими помощь женщинам с эпилепсией. Основная цель РРБЭ – сравнить риск серьезных ВПР на фоне приема матерью различных ПЭП и их комбинаций в разных субъектах Российской Федерации и разработать стратегии профилактики ВПР.

Ключевые слова: эпилепсия; противоэпилептические препараты; тератогенез; врожденные пороки развития; беременность; регистр.

Контакты: Диана Викторовна Дмитренко; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Горошкин АН и др. Российский регистр беременности и эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(специальный выпуск 1):21–25.

Russian Register of Pregnancy and Epilepsy

Dmitrenko D.V.¹, Schnaider N.A.¹, Goroshkin A.N.², Tomilina A.I.², Vlasov P.N.³, Sapronova M.R.¹

¹Professor V.F. Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²Academician M.F. Reshetnev Siberian State Aerospace University, Krasnoyarsk, Russia; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ²31, Krasnoyarsky Rabochiy Gazeta Prospect; ³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

The use of antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy is associated with an increased risk of congenital malformations (CMF). Information on the teratogenicity of AEDs is contradictory. The potential negative effects of new-generation AEDs are less well known. Many physicians and patients face difficulties in establishing a balance between the risk of seizures during pregnancy and that of teratogenicity in the use of AEDs. In most foreign countries, there are national and international pregnancy and epilepsy registries that make possible to centralize and systematize information on the safety of AEDs and to also give a true picture of the state of the problem.

The Russian pregnancy and epilepsy register (RPER) has been launched since 2017. RPER is a Russian national prospective and retrospective observational study, without interfering with the antiepileptic therapy prescribed by an attending physician to childbearing-aged patients living in the subjects of the Russian Federation. RPER is an independent research initiative and is implemented by neurologists and psychiatrists who provide assistance to women with epilepsy. The main goal of the RPER is to compare the risk of serious CMFs following the maternal intake of various AEDs and their combinations in different regions of the Russian Federation and to develop strategies for preventing CMFs.

Keywords: epilepsy; antiepileptic drugs; teratogenesis; congenital malformations; pregnancy; register.

Contact: Diana Viktorovna Dmitrenko; mart2802@yandex.ru

For reference: Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, et al. Russian register of pregnancy and epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; (Special Issue 1):21–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25>.

Женщины с эпилепсией сталкиваются с рядом вопросов, касающихся беременности, родов и перспективы для здоровья их будущих детей. При этом обсуждаются три основных вопроса: влияние эпилептических приступов у женщины во время беременности на пациентку и эмбрион или

плод, тератогенный риск при приеме противоэпилептических препаратов (ПЭП), а также риск наследования эпилепсии. Важными являются особенности пре- и постнатального роста, врожденные пороки развития (ВПР), стигмы дизэмбриогенеза, психомоторное и умственное разви-

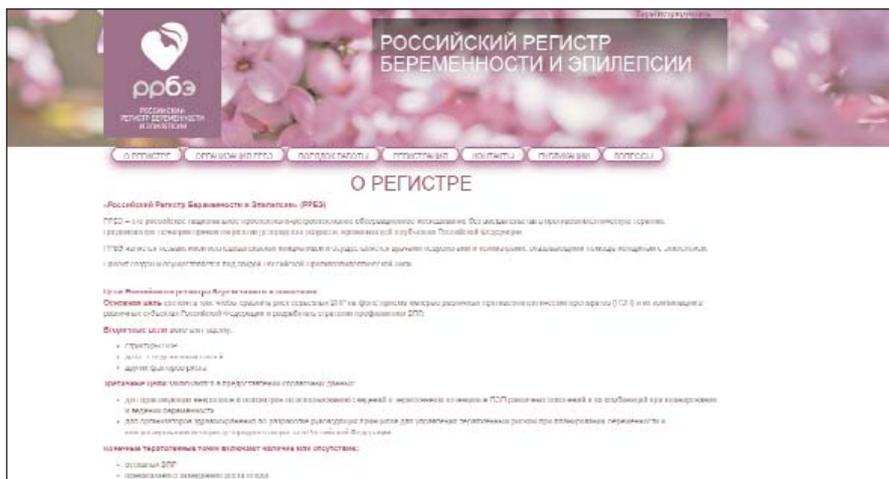


Рис. 1. Российский регистр беременности и эпилепсии

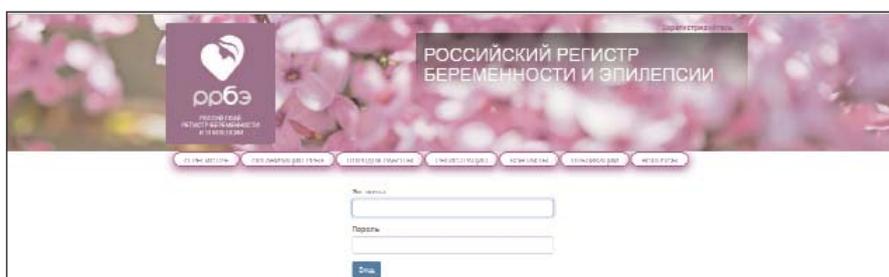


Рис. 2. Электронная форма регистрации клинических случаев

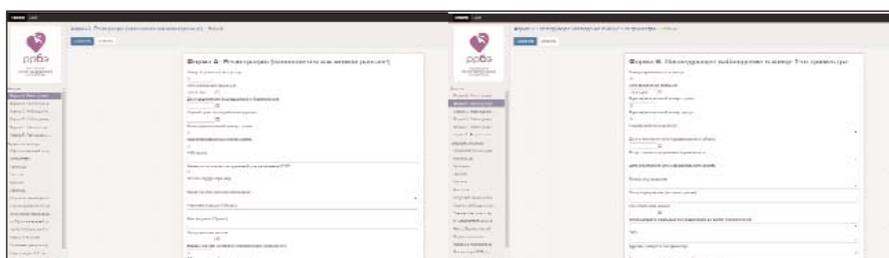


Рис. 3. Образец электронных форм клинических случаев

тие, поведение [1–3]. Многие врачи и пациенты сталкиваются с трудностями при установлении баланса между тератогенным риском, связанным с приступами во время беременности, и риском на фоне приема ПЭП [4–7].

Применение во время беременности ПЭП первого (фенобарбитал, фенитоин, примидон и др.) и второго (вальпроаты, карбамазепин) поколения приводило к повышенной частоте возникновения ВПР по сравнению с популяционными показателями [8]. Потенциал новых ПЭП (клобазам, фелбамат, габапентин, ламотриджин, леветир-ацетам, окскарбазепин, тиагабин, топирамат, вигабатрин, зонисамид и т. д.) неизвестен. Кроме того, многих женщин, страдающих эпилепсией, нужно лечить с помощью более чем одного ПЭП [9]. Это приводит к увеличению количества различных схем лечения. Доклинические исследования ПЭП включают тестирование на тератогенность. Однако результаты этих исследований трудно экстраполировать на человека из-за известных межвидовых различий в тератогенной восприимчивости, что определяется индивидуаль-

ными фармакогенетическими особенностями и соответственно различиями в фармакокинетике и фармакодинамике. Кроме того, комбинации ПЭП не тестируются предварительно клинически, хотя метаболические взаимодействия между отдельными компонентами таких комбинаций ПЭП могут повлиять на тератогенный риск.

Для решения этих проблем необходима информация о результатах предыдущих беременностей у женщин, принимавших ПЭП. Такая информация также необходима для проведения консультаций при планировании беременности, когда речь идет о тератогенных рисках, а также возможности пренатального мониторинга, в том числе пренатальной диагностики ВПР, связанных с конкретными препаратами [10, 11]. Учитывая текущее количество доступных ПЭП и их комбинаций, они должны быть оценены с целью определения безопасности каждого режима.

В большинстве зарубежных стран функционируют национальные и международные регистры беременности и эпилепсии, которые позволяют централизовать и систематизировать информацию о безопасности ПЭП и дать реальное представление о состоянии проблемы. Большое значение уделяется мероприятиям по социально-медицинской реабилитации женщин, страдающих эпилепсией [12]. В 90-х годах прошлого века были созданы национальные и международные регистры беременности, эпилепсии и ПЭП, которые позволили централизовать

и систематизировать информацию о безопасности ПЭП и дать реальное представление о состоянии проблемы. Крупнейшие из них – Европейский регистр эпилепсии и беременности (EURAP), Северо-Американский регистр (North American AED Pregnancy Registry) [13], Регистр беременности и эпилепсии Великобритании (The UK Epilepsy and Pregnancy Register), Австралийский регистр беременности и противоэпилептических препаратов для беременных женщин с эпилепсией и сопутствующими заболеваниями (Australian Pregnancy Register of Antiepileptic Drugs for Women in Pregnancy with Epilepsy and Allied Conditions) и др. [12].

До настоящего времени подобный российский регистр отсутствовал, хотя исследовательские работы, посвященные течению эпилепсии во время беременности, ВПР у детей, матери которых принимали ПЭП во время беременности, в различных регионах страны (Москва и Московская область, Самарская область, Санкт-Петербург, Красноярск и др.) проводятся достаточно активно [3, 14–19].

С 2017 г. в Российской Федерации после обсуждения и одобрения Российской противоэпилептической лигой на VII Международном форуме эпилептологов стран СНГ и ЕвразЭС (Сочи, 2016) начал работу Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ).

Российский регистр беременности и эпилепсии — это российское национальное проспективно-ретроспективное наблюдательное исследование без вмешательства в противоэпилептическую терапию, предписанную лечащим врачом пациентки детородного возраста, проживающей в субъекте Российской Федерации (www.rpre.ru, рис. 1). Проект создан и осуществляется под эгидой Российской противоэпилептической лиги.

Основная цель РРБЭ — сравнить риск возникновения серьезных ВПР на фоне приема будущей матерью различных ПЭП и их комбинаций в разных субъектах Российской Федерации и разработать стратегии профилактики ВПР.

Вторичные цели включают оценку: структуры ВПР, зависимости «доза—эффект», других факторов риска.

Третичные цели заключаются в предоставлении справочных данных: для практикующих неврологов и психиатров — по использованию сведений о тератогенном потенциале ПЭП различных поколений и их комбинаций при планировании и ведении беременности, для организаторов здравоохранения — по разработке руководящих принципов для управления тератогенным риском при планировании беременности и консультировании женщин детородного возраста в Российской Федерации.

Конечные тератогенные точки включают наличие или отсутствие основных ВПР, пренатального замедления роста плода.

Основной задачей РРБЭ является оценка факторов риска: возраст матери на момент зачатия, уровень образования матери, тип, доза и режим приема ПЭП, тип и этиология материнской эпилепсии, возраст дебюта и продолжительность эпилепсии у матери, тип и частота эпилептических приступов во время беременности, другие хронические или интеркуррентные заболевания матери, наследственный анамнез основных ВПР, известных наследственных заболеваний и эпилепсии, фармакогенетические особенности метаболизма ПЭП, полиморфизм генов фолатного цикла, гипофолатемия.

Организация исследования. РРБЭ является независимой исследовательской инициативой, которая осуществляется врачами неврологами и психиатрами, оказывающими помощь женщинам с эпилепсией.

Проект РРБЭ открыт для любого врача или исследовательской группы, которые выполняют протокол исследования. Если вы заинтересованы, пожалуйста, посетите сайт для получения более подробной информации и присоединитесь к проекту (www.rpre.ru).

Заинтересованные врачи могут связаться с заместителем руководителя РРБЭ Д.В. Дмитренко (mart2802@yandex.ru, +7(908)016-03-12) для получения кода доступа к РРБЭ и протокола исследования.

Сбор данных проводится с использованием стандартизированной электронной формы клинических случаев (<https://regmp.odoo9-hosting.sibsau.ru/web/login>, рис. 2): форма А — Регистрация беременности (заполняется как можно раньше), В — последующее наблюдение в конце I триместра (рис. 3), С — наблюдение в конце II триместра,

Д — наблюдение при рождении (включая мертворождения), Е — наблюдение ребенка в возрасте 1 года, F — фармакогенетический профиль женщины (может заполняться ретроспективно). Данные также могут быть собраны с помощью формы клинических случаев на бумаге. После того как формы будут заполнены, они должны быть направлены региональному координатору или в центральный регистр по почте или факсу.

Обязанности отдельных врачей/центров, участвующих в исследовании: немедленно сообщать о регистрации пациентки путем заполнения и отправки формы А клинического случая.

Если отдельные врачи-участники не могут или не желают продолжать наблюдение пациенток на протяжении исследования, их ответственность ограничена направлением пациентки в любой другой клинический центр, определенный российским координатором.

Если врачи способны и готовы к тому, чтобы наблюдать пациентку на протяжении всего исследования (и записать результаты любого наблюдения, проведенного в другом центре), их ответственность включает в себя тщательное составление формы клинического случая в соответствии с указанием сроков и условий.

Протокол РРБЭ является наблюдательным и не влечет за собой каких-либо изменений в назначении ПЭП, которые остаются на усмотрение лечащего врача.

Женщины должны быть зарегистрированы как можно раньше. Затем они должны быть прослежены на протяжении беременности с заполнением субформ РРБЭ в конце каждого триместра беременности. Наблюдение продолжается до достижения ребенком возраста одного года. Информацию о ребенке в возрасте одного года можно получить через телефонное интервью матери. Никакой специальной процедуры оценки при посещении пациенткой лечащего врача не требуется. Данные, которые должны быть введены в субформу клинического случая, являются частью доступной информации. Основная задача — предоставить всю информацию о факторах риска, запрашиваемых в субформах клинического случая.

РРБЭ представляет собой динамическую систему, которая постоянно обновляется.

Электронные формы клинических случаев беременности заполняются с помощью компьютерной программы, специально разработанной для проекта. Ключевым элементом этой системы являются электронные формы клинических случаев, которые облегчают сбор, хранение и обработку данных. Таким образом устанавливается взаимосвязь между отдельными регионами и сотрудниками РРБЭ. Это обеспечивает эффективную регистрацию и последующую деятельность.

Регистрация пациенток в РРБЭ. Все женщины, принимающие ПЭП на момент зачатия, имеют право на участие в исследовании. Женщины, получающие ПЭП по другим показаниям (например, биполярное расстройство, невралгия тройничного нерва и т. д.), также имеют право на участие. Регистрация пациенток в РРБЭ осуществляется после подписания пациенткой информированного согласия в соответствии с требованиями локального этического комитета. Прием пациентки в исследование осуществляется путем заполнения формы А клинического случая и ее немедленной отправки через информационную систему.

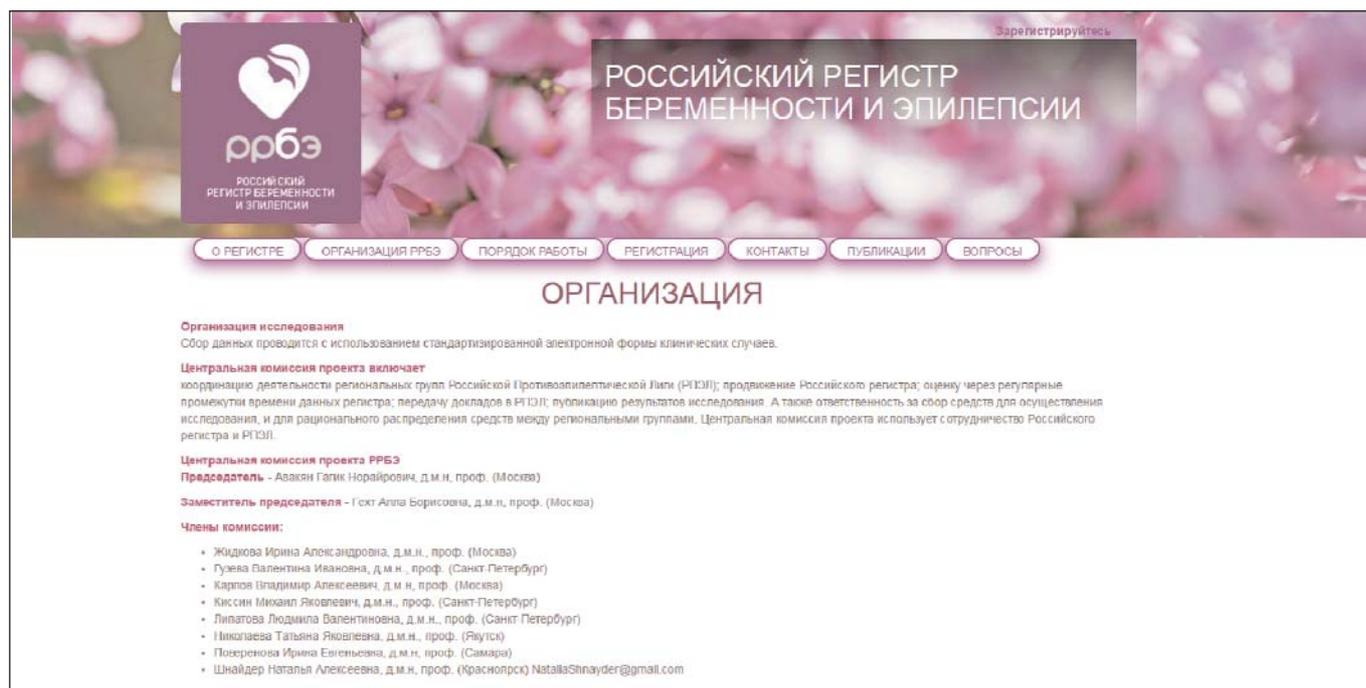


Рис. 4. Центральная комиссия РРБЭ

Критерии включения: женщины с эпилепсией, принимающие и не принимающие ПЭП на момент зачатия и беременности; женщины, получающие на момент зачатия и беременности ПЭП по другим показаниям (например, биполярное расстройство, невралгия тройничного нерва и т. д.).

Оценка распространенности тератогенных событий будет основываться исключительно на случаях, зарегистрированных до 16-й недели беременности и прошедших полный протокол исследования. Случаи, зарегистрированные после рождения, после 16-й недели беременности или после пренатальной диагностики, будут описаны дополнительно. Женщины на поздних сроках беременности вносятся в ретроспективную группу наблюдения, так как в этом случае можно изучить влияние ПЭП, но нельзя оценить степень тератогенного риска.

Любая дополнительная информация, собранная после

завершения заполнения отдельных форм клинического случая, будет записана в отдельном файле.

Контакты

Руководитель РРБЭ – Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор (Москва), координатор исследования по Российской Федерации (Vrn_neuro@mail.ru).

Заместитель руководителя – Дмитренко Диана Викторовна, д.м.н., доцент (Красноярск), координатор исследования (mart2802@yandex.ru).

Центральная комиссия проекта РРБЭ представлена на рис. 4.

Разработчики информационной системы РРБЭ: кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ: Дмитренко Д.В., д.м.н., доцент, Шнайдер Н.А., д.м.н., профессор; отдел программных средств СибГАУ: Горошкин А.Н., Томилина А.И.

ЛИТЕРАТУРА

- Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:137-43. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00458.x
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11:803-13. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70103-5
- Dmitrenko DV, Shnayder NA, Kiselev IA, et al. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open J Obstet Gynecol.* 2014;9:506-15. doi: 10.4236/ojog.2014.49072
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81:1-13. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review) – II: Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia.* 2009;50:1237-46. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02129.x
- Дмитренко ДВ. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;6(1S):31-8 [Dmitrenko DV. Prevention of fetal congenital malformations with allowance for the pharmacogenetic features of the metabolism of antiepileptic drugs and hereditary abnormalities in the folate cycle. *Neurologiya, Neurosikhatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(1S):31-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1S-31-38
- Головкина НВ, Егорова АТ, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Новый взгляд на социально-гигиеническую характеристику беременных с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(1S):31-5 [Golovkina NV, Egorova AT, Shnayder NA, Dmitrenko DV. A new view on the socio-sanitary characteristics of pregnant women with epilepsy. *Neurologiya, Neurosikhatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.*

- 2015;7(1S):31-5 (In Russ.]). doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-31-35
8. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011;10:609-17. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7
9. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia.* 2013;54(9):1621-7. doi.org/10.1111/epi.12302
10. Власов ПН, Карлов ВА, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;5(1):13-7 [Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(1):13-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2391
11. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ и др. Роль наследственных нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития у плода у женщин, принимающих противосудорожные препараты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(4):16-22 [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Govorina YuB, et al. The role of hereditary disorders of folic acid metabolism in the formation of congenital malformations in the fetus in women taking antiepileptic drugs. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya.* 2014;(4):16-22 (In Russ.)].
12. Жидкова ИА, Карлов ВА, Адамян ЛВ. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Москва: Palmarium Academic Publishing; 2012. 288 с. [Zhidkova IA, Karlov VA, Adamyan LV. *Epilepsiya i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny: klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty* [Epilepsy and reproductive health of women: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects]. Moscow: Palmarium Academic Publishing; 2012. 288 p.].
13. Herndandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy. *Neurology.* 2012;21:1692-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39
14. Власов ПН. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;(4):45-6 [Vlasov PN. Pregnancy in epilepsy, problems and prospects. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya.* 2011;(4):45-6 (In Russ.)].
15. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adults, men and women: A guide for physicians]. Moscow; 2010. 720 p.].
16. Киссин МЯ, Незнанов НГ. Гендерное исследование больных эпилепсией в Санкт-Петербурге. *Вятский медицинский вестник.* 2005;(1):42 [Kissin MYa, Neznanov NG. Gender research of patients with epilepsy in St. Petersburg. *Vyatskii Meditsinskii Vestnik.* 2005;(1):42 (In Russ.)].
17. Михайлов ВА, Громов СА, Ерошина ЕС. Эпилепсия у женщин: социально-психологический аспект, качество жизни, вопросы семейной реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;(10):61-4 [Mikhailov VA, Gromov SA, Eroshina ES. Epilepsy in women: socio-psychological aspect, quality of life, family rehabilitation issues. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007;(10):61-4 (In Russ.)].
18. Повереннова ИЕ, Якунина АВ, Калинин ВА и др. Оптимизация тактики ведения женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией. *Медицинский альманах.* 2011;(1):180-3 [Poverennova IE, Yakunina AV, Kalinin VA, et al. Optimization of tactics of conducting women of childbearing age, suffering from epilepsy. *Meditsinskii Almanakh.* 2011;(1):180-3 (In Russ.)].
19. Одинцова ГВ, Сайкова ЛА. Побочное действие антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье при эпилепсии у женщин. *Фарматека.* 2012;(4):60-4 [Odintsova GV, Saikova LA. Side effects of antiepileptic drugs on reproductive health in women with epilepsy. *Farmateka.* 2012;(4):60-4 (In Russ.)].

Поступила 17.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.