ЭПИЛЕПСИЯ У ЖЕНЩИН

В.И. Харитонов,
ТМО «ПСИХИАТРИЯ», г. Киев,
Европейская академия эпилептологии и Международная ассоциация детских неврологов

Влияние эпилепсии на организм женщины является сложным многоуровневым процессом, оказывающим действие на эндокринную систему, минеральный обмен, репродуктивную функцию и т. д.

Нормальный менструальный цикл длится в среднем 28 дней с тенденцией к удлинению к концу репродуктивного периода. Длительность цикла может варьировать в пределах 24-35 дней. По определению первый день цикла является первым днем менструации, овуляция наступает на 14-е сутки у 95% женщин.

Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось регулирует взаимодействие между нейрогормонами, гонадотропин-высвобождающим гормоном (ГВГ), гипофизарным гонадотропином и половыми гормонами посредством механизма обратной связи (Foldvary-Schaefer, Falcone, 2003).

Синтезированный в медиа-базальной области ГВГ в режиме пульсации выделяется в кровь из нервных терминалей и током крови транспортируется в переднюю часть гипофиза. В передней части ГВГ стимулирует высвобождение фолликуло-стимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ). Высвобождение гормонов в пульсирующем режиме очень важно для правильного развития фолликулов, которые в свою очередь отвечают за течение лютеиновой фазы. Гипофизарные гонадотропины регулируют продукцию половых гормонов (эстроген и прогестерон), которые координируют высвобождение гонадотропинов. Нарушение высвобождения фолликулостимулирующего гормона на протяжении фолликулярной фазы приводит к задержке развития фолликулов и возникновению трудностей в формировании желтого тела, вследствие чего наблюдается расстройство функционирования – так называемая неадекватная лютеиновая фаза (Sherman, Korenman, 1974). В этой фазе в желтом теле нарушается производство прогестерона, тогда как функция эстрогенов остается в норме. Продолжительность менструального цикла вариабельна – он может быть коротким или, наоборот, длительным.

У женщин, страдающих эпилепсией, частота и интенсивность припадков варьируют в зависимости от уровня половых гормонов во время менструального цикла. Эстрогены и прогестерон оказывают значительный эффект на судорожный порог. Эстрогены имеет проконвульсивное действие, в то время как прогестерон – антиконвульсивное. В проведенных исследованиях этот эффект также был продемонстрирован у пациенток с предрасположенностью к приступам (Logothesis et al., 1959; Herzog et al., 2001).

Катамениальная эпилепсия

Катамениальная эпилепсия впервые была описана врачами Древней Греции («katamenios» означает «ежемесячно»). Она может встречаться как у женщин с генерализованной, так и с фокальной эпилепсией. Припадки у таких пациенток связаны с их менструальным циклом. Диагностическим является двукратное и выше повышение частоты приступов в определенной фазе по сравнению с другими фазами. Согласно Herzog et al. (1997), женщины с катамениальной эпилепсией делятся на три подгруппы: С1 (возникновение припадков в перименструальный период, дни от -3 до 3), С2 (овуляция, дни от 10 до 13), и С3 (лютеиновая фаза, дни от 10 до 13).

Наиболее изученным потенциальным механизмом, объясняющим, почему у некоторых женщин учащаются припадки в зависимости от фазы цикла, является циклическое изменение уровня репродуктивных гормонов (рисунок). У людей и на животных моделях было показано, что эстрогены имеют проконвульсивные свойства, тогда как прогестерон, в частности его активный метаболит аллопрегнанолон обладают антиконвульсивным эффектом (Reddy, Rogawski, 2009). Результаты проведенных исследований также дают возможность предположить, что эти половые гормоны имеют множественные пути воздействия, в зависимости от факторов, таких как эндокринное состояние, концентрация половых гормонов и метаболизм (Scharfman, MacLusky, 2006). Вероятно, периовуляторная форма катамениальной эпилепсии (С2) происходит вследствие повышения концентрации эстрогенов в середине цикла.

Нарушения репродуктивной функции чаще встречаются среди женщин с эпилепсией, чем в здоровой популяции (Bauer et al., 2002; Luef et al., 2002; Luef, Rauchenzauner, 2009). Они проявляются как нарушение менструального цикла, гирсутизм и синдром поликистозных яичников (Herzog et al., 1986). Тем не менее, трудно определить, являются ли гормональные нарушения, наблюдаемые у женщин с эпилепсией, результатом дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС) или же побочных эффектов противоэпилептических препаратов (ПЭП). Наиболее вероятны оба варианта.

Так, участие медиальных височных областей в эпилептическом процессе может вызвать изменения в секреции половых гормонов и нарушении репродуктивной функции (Herzog et al., 1986; Herzog, Friedman, 2002).

Значительное внимание исследователей привлекло влияние эпилепсии на эндокринную систему. Было отмечено постиктальное повышение уровня пролактина в сыворотке крови, что затем использовалось как маркер эпилептических припадков (Bauer, 1996). Эпилептическая активность, локализованная в лобных долях, распространяется в височные доли и тем самым оказывает влияние на высвобождение пролактина, вызывая патологическое повышение уровня этого гормона (Sperling et al., 1986; Bauer et al., 1998).

Нарушения менструального цикла чаще наблюдаются среди женщин с интериктальными эпилептиформными разрядами (Herzog et al., 2003). Повышение пульсовой

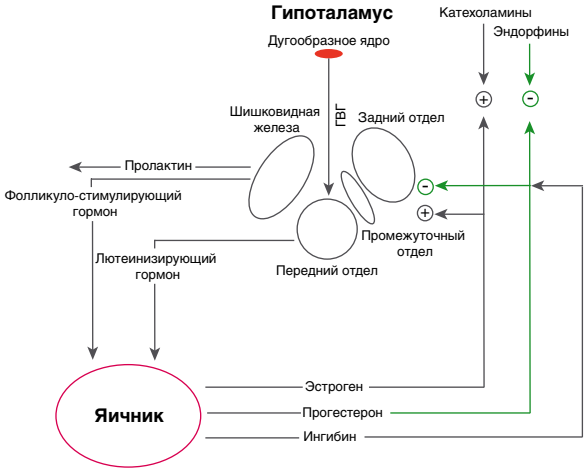

Рисунок. Циклическое изменение уровня репродуктивных гормонов

частоты лютеинизирующего гормона у пациенток с регулярным менструальным циклом, не принимавших антиконвульсанты, указывает на то, что эпилепсия сама по себе может вызывать репродуктивные нарушения (Bilo et al., 2001). В исследованиях продемонстрировано, что высвобождение лютеинизирующего гормона гипофизом у женщин с эпилепсией изменено. Это происходит как спонтанно, так и в ответ на действие ГВГ (Herzog et al., 1986; Drislane et al., 1994; Lefgren et al., 2007).

Вероятно, у лиц с эпилепсией прогрессирование в сторону развития определенного репродуктивного расстройства может зависеть от дополнительных факторов, касающихся характеристик эпилепсии, склонности пациента к эндокринной патологии, а также использования различных антиконвульсантов (Bilo et al., 2001).

Ранее проведенные исследования показали, что нарушение менструального цикла чаще отмечалось у пациенток с высокой частотой припадков (Svalheim et al., 2003; Galimberti et al., 2005). В ходе испытаний на животных и людях было отмечено, что репродуктивная эндокринная и сексуальная дисфункция чаще наблюдалась при наличии парциальной эпилепсии по сравнению с генерализованной, особенно в случае височной локализации эпилептического очага (Edwards et al., 1999; Quigg et al., 2002; Baird et al., 2003; Herzog et al., 2003). В испытании Bilo et al. (2001) продемонстрировано, что высокая частота овуляторных дисфункций у пациенток не зависела от вида антиконвульсанта, который они принимали. Другие исследования показали, что гиперандрогенемия, поликистоз яичников и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) чаще встречаются у женщин с идиопатической генерализованной эпилепсией, чем при фокальных (Bilo et al., 1988; Morrell et al., 2002; Lofgren et al., 2007).

Определенную роль в развитии эндокринных нарушений у женщин с эпилепсией играет латеральность локализации эпилептического очага. Локализация очага в левой височной доле связана с более высокой вероятностью развития СПКЯ (Herzog, Schachter, 2001; Herzog et al., 2003). У 10-20% пациенток с левосторонней височной эпилепсией выявляли синдром поликистоза яичников, в общей популяции этот показатель составляет 5-6%.

Помимо этого, было отмечено, что у женщин с первично генерализованной эпилепсией чаще наблюдаются аноргазмии и сексуальная неудовлетворенность, тогда как при фокальных эпилепсиях – сексуальная тревога, диспареуния (болезненный половой акт) и вагинизм (Morrell, Guldner, 1996). Гипосексуальность была более заметна у женщин с правой височной эпилепсией, чем с левой (Murialdo et al., 1997). Таким образом, сама эпилепсия, фокальная или генерализованная, может влиять на сексуальную функцию женщин с эпилепсией.

Заболеваемость поликистозом яичников и СПКЯ, вероятно, более распространена среди женщин с эпилепсией, чем без таковой (Herzog et al., 1986; Bilo et al., 2001; Herzog, Friedman, 2002). В частности, СПКЯ диагностируют у 10-25% пациенток с эпилепсией, даже если они не принимают антиконвульсанты, по сравнению с 5-6% женщин общей популяции (Webber et al., 1986; Isojarvi et al., 2001; Herzog, Friedman, 2002; Herzog et al., 2003). Что касается эффекта антиконвульсантов на данную функцию, в ряде исследований отмечалось отсутствие такового у окскарбазепина и леветирацетама (Rattya et al., 1999; Vainiopaa et al., 1999; Harden, 2001; Ben-Menachem 2003).

Далее остановимся на различиях между поликистозом яичников и СПКЯ. Поликистоз яичников определяют при помощи УЗИ и при выявлении таких критериев, как наличие нескольких фолликулярных кист (10 и более) размером 2-8 мм в диаметре, которые, как правило, распространены на периферии, при увеличении стромы яичников и/или их размера (Adams et al., 1985). Поликистоз яичников может не вызывать гормональных или других клинических нарушений, однако наиболее частым симптомом этого состояния являются неустойчивые или редкие овуляции, нарушающие регулярность менструального цикла (Adams et al., 1986).

Согласно данным рабочей группы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (2003), к диагностическим критериям СПКЯ относят олигоменорею и/или ановуляцию, гиперандрогению – клинические и/или биохимические проявления, а также поликистозные изменения яичников. Такая характеристика СПКЯ помогает исключить отдельные изолированные состояния, такие как поликистоз яичников, гиперандрогенизм и мультифолликулярные яичники, которые не обязательно являются нарушением репродуктивной функции.

В исследовании, проведенном Morel, 447 женщин без СПКЯ в начале наблюдения были рандомизированы для приема вальпроата или ламотриджина в течение одного года. Пациентки группы вальпроата были в большей степени склонны к развитию гиперандрогенемии или дисфункции овуляции (вероятно, вследствие низкого уровня прогестерона), чем принимавшие ламотриджин (36 и 23% соответственно). У 9% женщин при приеме вальпроата по сравнению с 2% группы ламотриджина впоследствии развился СПКЯ спустя один год лечения. Однако в других шести испытаниях не было выявлено достоверной связи между терапией вальпроатом и СПКЯ (Bilo et al., 1988; Murialdo et al., 1998; Bauer et al., 2000; Genton et al., 2001; Luef et al., 2002).

Важно подчеркнуть, что в исследованиях Isojarvi et al. (1993, 1995, 2001) не обнаружено репродуктивых эндокринных нарушений, таких как СПКЯ, при приеме вальпроата. Так, в своей первой работе, опубликованной в 1993 г., авторы пришли к выводу, что нарушение менструального

цикла, поликистоз яичников или гиперандрогения часто встречаются у пациенток, применяющих вальпроат. Этот факт необходимо принимать во внимание при изучении частоты данного осложнения у женщин, страдающих эпилепсией. Два сравнительных перекрестных исследования) имели более высокую достоверность, поскольку в них использовались критерии Национального института здоровья (NIH) для определения СПКЯ (Murialdo et al., 1998; Bauer et al., 2000). В испытании Murialdo et al. частота поликистоза яичников в группе вальпроата составила 0%, при применении политерапии, включая данный препарат, – 40% и при политерапии без такового – 13% (Murialdo et al., 1998). В исследовании Bauer et al. частота СПКЯ в контрольной группе составила 10,5%, в группе карбамазепина – 10% и в группе вальпроата – 11,1%. Согласно критериям NIH, у пациенток, принимавших вальпроат, частота СПКЯ была ниже, чем поликистоза яичников и такая же, как в контрольной группе. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие связи между приемом вальпроата и развитием СПКЯ является дискутабельным (Bauer, Cooper-Mahkorn, 2008; Hamed, 2008).

Исследователи подтвердили наличие генетической предрасположенности, обнаружив, что женщины/девушки с СПКЯ находятся в семейных кластерах (группах) вместе с другими членами, у которых выявляют СПКЯ, бесплодие, резистентность к инсулину, сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром (Lunde et al., 1989).

Низкий уровень дегидроэпиандростерона (ДГЭА) был зарегистрирован у пациенток, принимавших фенитоин (Levesque et al., 1986). Аналогичным образом, нарушение уровня стероидов также показано у женщин с эпилепсией, которым назначили другие энзим-стимулирующие антиконвульсанты (Murialdo et al., 1998; Galimberti et al., 2005, 2009). Galimberti et al. (2005) отмечали снижение уровня ДГЭА и повышение концентрации кортизола у пациенток при приеме карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала (PB) в моно- или политерапии, но не у применявших антиконвульсанты, не стимулирующие печеночные ферменты. Кроме того, у женщин с эпилепсией, которые в виде политерапии принимали антиконвульсанты, стимулирующие печеночные ферменты, имел место более низкий уровень E2 и индекс свободного эстрогена, чем у получавших один энзим-стимулирующий антиконвульсант.

Еще одним вопросом, вызывающим множество дискуссий, является тератогенность антиконвульсантов. Данные препараты имеют возможность влиять на развитие плода во время беременности. Риск возникновения аномалий необходимо взвешивать и сравнивать с риском для жизни и здоровья, который представляет эпилепсия. Женщины не должны прекращать прием антиконвульсантов во время беременности, поскольку угроза того что эпилептические припадки могут навредить здоровью матери и плода, перевешивает. Британское исследование показало, что частота смертей во время беременности у пациенток с эпилепсией в 10 раз выше, чем в популяции (Adab et al., 2004). Испытания, проводимые с целью выявления тератогенности ПЭП, подтвердили наличие повышенного риска развития мальформаций. Этот риск возрастает по мере повышения дозы ПЭП, содержания препарата в сыворотке крови и политерапии. Например, в недавних исследованиях было выявлено 4,5% крупных мальформаций у детей, матери которых получали монотерапию, и 8,6% – политерапию (Holmes et al., 2001).

Согласно ряду международных регистров беременности и родов, прием вальпроатов во время беременности связан с повышенным риском развития мальформаций. Вероятность появления спинномозговой грыжи составила 1,5% (Morrow et al., 2006). Кроме того, по данным многих исследований, побочные явления, вызванные вальпроатами, – дозозависимые. В ходе метаанализа было отмечено, что риск возникновения мальформаций у детей, подвергшихся действию вальпроатов внутриутробно, составляет 10,73%, что статистически выше, чем риск, связанный с приемом других антиконвульсантов, а также вероятность их появления в общей популяции (Meador et al., 2008).

Для некоторых женщин вальпроаты – единственный антиконвульсант, обеспечивающий контроль припадков. Именно поэтому баланс и оценку рисков следует проводить индивидуально. Вальпроаты оказывают наибольшее влияние при генерализованных эпилепсиях, однако предсказать, для какой пациентки будет эффективен только вальпроат, невозможно. Также невозможно предвидеть, у кого из детей, подвергшихся действию вальпроата, образуется мальформация, однако самая большая вероятность ее возникновения наблюдается при приеме больших доз (более 1000 мг/сут) и высоком содержании препарата в крови (более 40 мкг/мл) (Holmes et al., 2004). В связи с этим, рекомендуемый путь снижения данных рисков при приеме вальпроатов – назначение монотерапии препаратом в дозе менее 1000 мг/сут, при его содержании в крови менее 40 мкг/мл.

Согласно Североамериканскому регистру, риск развития мальформаций для фенобарбитала составляет 6,5% (Meador et al., 2007). Не было определено повышение общего риска при приеме ламотриджина, однако выявлено возрастание специфического риска возникновения расщепления губы и неба (0,73%) (Holmes et al., 2008). Помимо этого, были зарегистрированы повышенный риск расщепления губы и твердого неба (0,023%), а также незарощение нервной трубки (0,014%), связанное с приемом карбамазепина (Hernandez-Diaz et al., 2007). В предварительных исследованиях леветирацетама не было показано повышения риска развития мальформаций, а данные по использованию топирамата являлись конфликтующими (Ornoy et al., 2008).

Выводы

1. У женщин, страдающих эпилепсией, частота и интенсивность припадков варьируют в зависимости от уровня половых гормонов во время менструального цикла. Эстрогены имеют проконвульсивное действие, прогестерон – антиконвульсивное.

2. Дискутабельным является наличие связи между приемом ПЭП, в том числе вальпроата, и развитием СПКЯ.

3. Врачи в своей практике должны обращать внимание на все нюансы и особенности женского организма при длительном приеме антиконвульсантов, особенно во время беременности, учитывая рисквлияния данных препаратов на развивающийся плод. Несмотря на неоднозначные данные результатов исследований, в некоторых случаях именно вальпроаты могут быть единственными антиконвульсантами, которые обеспечивают контроль припадков.