

Эпилепсия у женщин: особенности выбора противоэпилептического препарата

Судороги – одно из наиболее распространенных неврологических нарушений, встречающихся в клинической практике. Приблизительно у 3% населения к 75 годам устанавливают диагноз эпилепсии (W.A. Hauser et al., 1993). В США зарегистрировано около 2,8 млн пациентов с эпилепсией (M.S. Yerby et al., 2000). По подсчетам экспертов, в Украине около 500 тыс. больных эпилепсией (С.М. Харчук, 2007). Хотя распространенность этой патологии несколько выше у мужчин, в течение первых 5 лет жизни существует тенденция к преобладанию в структуре больных женщин. В мире более 1,1 млн женщин детородного возраста страдают эпилепсией. При лечении эпилепсии неврологи назначают препарат исходя из характера эпилептической активности (фокальная или генерализованная). Чаще всего врачи сталкиваются с большими симптомами парциальной эпилепсией (С.Р. Panayiotopoulos, 2007).

Физиологические и гормональные различия женщин и мужчин ставят врачей перед проблемой выбора терапии в зависимости от пола пациента. Надпочечниковые и половые гормоны, также как и противоэпилептические препараты, могут влиять на судорожную активность головного мозга (M.J. Morrell, 1999). В то же время следует обращать внимание на воздействие противоэпилептических средств на эндокринную функцию.

Цель лечения – избавить пациента от приступов без возникновения побочных реакций. Таким образом, клиницист должен стремиться к индивидуализации применения противоэпилептических средств в зависимости от фазы репродуктивного цикла. Кроме того, колебания уровня половых гормонов могут усугубить клиническое течение эпилепсии в определенные периоды жизни женщины, в частности при становлении менархе, во время менструации (катамениальная эпилепсия), беременности или в перименопаузе. Это является сложным аспектом лечения эпилепсии у женщин.

Приступая к лечению эпилепсии у женщин, врач должен изучить акушерский анамнез (наличие беременности, связь припадков с месячными, наступление менопаузы и другое). Лечение женщин репродуктивного возраста противоэпилептическими препаратами должно сопровождаться профилактическим применением фолиевой кислоты. При этом следует учитывать возможность наступления беременности, инактивации контрацептивов противоэпилептическими средствами и особое внимание уделять профилактике врожденных дефектов плода.

У женщин, страдающих эпилепсией, нарушения менструальной и детородной функций встречаются гораздо чаще, чем в целом в популяции. Эпилептический припадок может провоцировать гормональные нарушения. В то же время использование противоэпилептических средств, которые метаболизируются системой цитохрома P450 (фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин и др.), приводит к ускоренному метаболизму стероидных половых гормонов и к повышению концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, результатом чего является снижение концентрации свободной фракции половых гормонов. Кроме того, противоэпилептические препараты могут влиять на функцию яичников, вызывая синдром поликистозных яичников, который часто приводит к бесплодию женщины. Таким образом, назначение противоэпилептических средств, метаболизирующихся системой цитохрома P450, и гормональных контрацептивов в 8-12% случаев способствует возникновению нежелательной беременности. Снижение эффективности гормональных препаратов происходит за счет общих путей метаболизма и более быстрой их элиминации.

Поскольку количество доступных методов лечения эпилепсии растет, то оптимальным является объединение усилий неврологов, акушеров-гинекологов и врачей первичного звена для обеспечения наилучшего результата терапии женщин с эпилепсией.

На старте лечения стандартом является монотерапия. При неэффективности одного препарата его заменяют другим, в некоторых случаях после этого прибегают к дуотерапии, у отдельных больных может потребоваться комбинация трех препаратов. Препаратом первого выбора в лечении парциальной эпилепсии длительное время являлся карбамазепин. В настоящее время в арсенале невролога появилось множество новых противоэпилептических препаратов, которые обладают более благоприятным

фармакокинетическим профилем, чем применявшиеся ранее. Введение в практику новых препаратов произошло после исследования их эффективности и переносимости по сравнению с карбамазепином, вначале в виде дополнительной, а потом монотерапии в ходе контролируемых рандомизированных исследований, которые продемонстрировали достаточную эффективность при хорошей переносимости. Одним из таких препаратов является ламотригин.

Ламотригин обладает комплексным механизмом действия: вызывает блокаду потенциалзависимых натриевых каналов пресинаптических мембран нейронов и блокирует избыточное высвобождение глутамата (аминокислоты, которая играет значительную роль в развитии эпилептического приступа). Сложный механизм действия обуславливает возможность его использования при всех формах эпилепсии. Так, по результатам открытого рандомизированного многоцентрового исследования LAM-SAFE (B.J. Steinhoff et al., 2005), в котором сравнивали ламотригин с карбамазепином и вальпроатом в виде начальной монотерапии у подростков и взрослых с парциальной и генерализованной эпилепсией, эффективность и переносимость ламотригина соответствовала препаратам первой линии.

Позже эти данные были подтверждены в сравнительном открытом рандомизированном контролируемом исследовании эффективности стандартных и новых противоэпилептических препаратов (Standard and New Antiepileptic Drugs, SANAD). Все больные в этом исследовании были рандомизированы в пять групп, получавших карбамазепин (n=378), габапентин (n=377), ламотригин (n=378), окскарбазепин (n=210) или топирамат (n=378). Согласно полученным данным новый противоэпилептический препарат ламотригин оказался лучшим для лечения больных с парциальной эпилепсией. Исследование продемонстрировало, что по длительности периода от рандомизации до момента, когда становилась очевидной неудача лечения, ламотригин был более эффективным по сравнению со стандартным препаратом карбамазепином, а также с габапентином и топираматом. Окскарбазепин, также как и карбамазепин, занимает промежуточное положение, а габапентин и топирамат – наименее эффективные антиэпилептические лекарственные средства. По времени от рандомизации до достижения ремиссии ламотригин не уступал карбамазепину.

В ходе исследования SANAD была проведена оценка причин неудач лечения. Так, нежелательные побочные

эффекты как причина неудачи лечения чаще всего отмечались у карбамазепина (ламотригин vs карбамазепин: относительный риск (ОР) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,46-0,83) и топирамата (ламотригин vs топирамат: ОР 0,62; 95% ДИ 0,46-0,84) и реже всего у ламотригина и габапентина (габапентин vs карбамазепин: ОР 0,60; 95% ДИ 0,44-0,81). Высокий профиль безопасности ламотригина привлек внимание неврологов возможностью его применения у женщин.

Проводилось изучение фармакокинетики ламотригина во время беременности. В этот период наблюдается снижение концентрации ламотригина в крови, что может привести к ухудшению течения заболевания. Поэтому при планировании беременности у женщин, принимающих ламотригин, целесообразно определение уровня препарата в крови и мониторинг его во время беременности и после родов (когда физиологические причины активации метаболизма ламотригина устранены и создаются условия для появления признаков интоксикации).

Противоэпилептические препараты могут обладать тератогенным эффектом, вызывая у плода мальформации – стойкие структурно-функциональные нарушения (органа, системы, организма), выходящие за пределы их строения. У женщин с эпилепсией, не принимающих противоэпилептические препараты, уровень пороков развития плода составляет 3,1%. По данным UK Epilepsy and Pregnancy Register, частота аномалий развития плода на фоне приема ламотригина составила 3,2%, в то время как средняя частота для антиконвульсантов в целом – 4,2%, при политерапии – 6,0%, на фоне вальпроатов – 6,2% (J. Mogow et al., 2006). Эти данные нашли подтверждение в совместном докладе (C.L. Harden et al., 2009) подкомитетов по стандартам качества лечения и лекарственным средствам и технологиям Американской академии неврологии (American Academy of Neurology) и Американского общества эпилептологов (American Epilepsy Society). Имеются предварительные данные, свидетельствующие о безопасности грудного вскармливания на фоне приема ламотригина. Несмотря на то что концентрация ламотригина в грудном молоке достаточно высока, побочные эффекты у младенцев не наблюдаются (С.Р. Panayiotopoulos, 2005).

По данным исследований, ламотригин не вызывает нарушений интеллектуального развития детей, матери которых принимали во время беременности

противоэпилептические препараты. В проспективном исследовании NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) под наблюдением находились дети, рожденные женщинами, которые во время беременности получали монотерапию вальпроатами, ламотригином, карбамазепином или фенитоином (K.J. Meador, G.A. Baker, N. Browning et al., 2009). Результаты нейропсихологического обследования 309 детей по достижении ими возраста 3 лет показали, что коэффициент интеллекта (IQ) составил в среднем 101 у детей, матери которых лечились ламотригином, 99 – после приема фенитоина, 98 – карбамазепина и 92 – вальпроата (после учета влияния на результаты возраста, IQ матерей, дозы противоэпилептических препаратов, гестационного возраста на момент рождения ребенка, а также приема матерями препаратов фолиевой кислоты). Различия IQ детей между группами были статистически достоверными.

Катамениальная эпилепсия характеризуется приступами, возникающими преимущественно или исключительно в одну фазу менструального цикла (ILAE, 2001). Основным механизмом развития катамениальной эпилепсии является проэпилептогенное влияние эстрогенов и антиэпилептогенное – прогестерона. Выделяют перименструальный, периовуляторный и лютеиновый (при ановуляторных циклах) паттерны катамениальной эпилепсии (Herzog, 1997). Учитывая вклад гормонального компонента в патогенез катамениальной эпилепсии, средством выбора в ее терапии считают препараты, которые в отличие от половых гормонов не метаболизируются цитохромом P450, в частности ламотригин.

Сложным вопросом эпилептологии также является лечение эпилепсии в период менопаузы. Приблизительно в 30% случаев менопауза приводит к учащению припадков. Считается, что при этом эпилепсия не влияет на менопаузу.

Учащение эпилептических припадков либо дебют заболевания в менопаузу объясняются низким пароксизмальным порогом на фоне выраженных физиологических гормональных влияний, присоединением сосудистой патологии мозга, провокацией припадков заместительной гормональной терапией (ЗГТ). При назначении ЗГТ рекомендуют использовать комбинированные эстроген-гестагенные препараты в отличие от периода менопаузы в общей популяции, когда в качестве ЗГТ применяются эстрогены. Во время менопаузы по возможности следует перевести больных на препараты, не влияющие на систему цитохрома P450, в частности ламотригин.

Также важно учитывать тот факт, что в этот период у женщин часто развивается метаболический синдром. Результаты недавно проведенного исследования показали повышение частоты развития метаболического синдрома на фоне приема вальпроата, тогда как прием ламотригина и топирамата не влияет на риск развития этого нарушения (J.Y. Kim, H.W. Lee, 2007).

Таким образом, особое место в терапии эпилепсии у женщин занимает группа препаратов, которые не являются индукторами системы цитохрома P450 и могут быть применены при катамениальной эпилепсии, совместном использовании с гормональными контрацептивами и в пери- и постменопаузальном периоде. Особое положение в этой группе занимает новый противоэпилептический препарат ламотригин, отличающийся высокой эффективностью и высоким профилем безопасности как для женщины, так и для ее ребенка.

Подготовил Олег Мазуренко

