MÜHAZİRƏ - ЛЕКЦИЯ - LECTURE

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ЖЕНЩИН

д.м.н., проф. *Б.Г.Гафуров¹, д.м.н., проф. Н.А.Аликулова²

¹заведующий кафедрой неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей, главный невролог МЗ Республики Узбекистан;

²профессор кафедры неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан

В статье на основании собственного опыта и данных литературы обсуждаются вопросы диагностической и лечебной тактики при эпилепсии у лиц женского пола. Анализируются проблемы гормональной перестройки и противосудорожной терапии, проблемы лечения эпилепсии в пубертатном периоде и при беременности, вопросы лекарственного взаимодействия и побочные влияния антиконвульсантов на женскую половую сферу.

Эпилепсия часто проявляется в первый раз во время или в близкий период к первой менструации и наступления половой зрелости. Также, у девочек существующая эпилепсия может обостриться во время первой менструации в плане изменения частоты и характера припадков. Женщины, у которых впоследствии будет подтверждена менструальная эпилепсия очень часто впервые сталкиваются с этим заболеванием во время первой менструации.

Один из видов эпилепсии, который наиболее всего расположен к развитию во время или около пубертатного периода, известен под названием подростковой миоклонической эпилепсии. Это распространённая и очень часто недооцениваемая форма первичной генерализованной эпилепсии. Она обычно проявляет себя рано утром миоклоническими судорожными подёргиваниями, чаще всего поражающими верхние конечности. Такие подёргивания чаще проявляются в моменты недосыпания или стресса (позднее, после приёма алкоголя). Эти подёргивания обычно игнорируются ребёнком или его родственниками, в частности из-за того, что они происходят рано утром (или иногда вечером) и в целом не оказывают влияние на жизнедеятельность пациента, хотя иногда предметы могут выскальзывать из рук, а жидкости проливаться. Часто такие подёргивания происходят во время завтрака, отсюда синонимы "попкорновая эпилепсия", "эпилепсия чашки чая", "эпилепсия летающей тарелки". Хотя

все эти подёргивания являются разновидностью припадков (миоклонического), пациент обычно не идёт к врачу, пока не начнут происходить тонические-клонические припадки - опять-таки обычно рано утром вскоре после подъёма. Очень часто о первых миоклонических припадках никому не рассказывается и их значение не осознаётся, что приводит к тому, что пациенту не ставится полный диагноз.

В отличие от многих других форм эпилепсии, при ювенальной миоклонической эпилепсии изменения на ЭЭГ могут быть заметны в межприпадный период даже при стандартной кратковременной записи. Обычно, эти изменения видны как три пика в секунду и волновая активность или даже чаще как множественные пики и волновая активность.

Подростковая миоклоническая эпилепсия является разновидностью эпилепсии, которую очень важно распознать и точно диагностировать. Это особенно касается молодых женщин, так как она хорошо реагирует на анти-эпилептические препараты (АЭП) широкого спектра, например вальпроат натрия, но не реагирует хорошо и даже может обостряться при приёме препаратов более узкого спектра действия, например, карбамазепина. Соответственно, выбор потенциальной терапии здесь ограничен. Это состояние также важно распознать с самого начала, так как оно имеет тенденцию длиться всю жизнь с очень высокой вероятностью возврата припадков в случае попытки прекращения приёма препаратов.

*e-mail: cool.bahtiyar@yandex.com

Женские половые гормоны могут влиять на частоту припадков. Например, считается, что эстроген имеет проконвульсивный эффект, а прогестерон обладает антиконвульсивными свойствами. Некоторые авторы утверждают, что изменения гормонального уровня могут служить объяснением менструальной эпилепсии.

Женщины с эпилепсией, принимающие или не принимающие АЭП, в любом случае демонстрируют более высокий процент менструальных отклонений по сравнению с другими женщинами. Высказываются предположения о связи приёма АЭП и увеличения процента синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и, возможно, гипоталамической аменореи. В частности, в некоторых источниках утверждается, что (СПКЯ) может быть более связан с женщинами, принимающими вальпроат натрия, чем с другими противосудорожными препаратами, хотя эта информация остаётся пока противоречивой. По данным многих авторов патология со стороны женской половой сферы не связана с применением АЭП.

Актуальность вопросов терапии эпилепсии у женщин обусловлена чрезвычайной сложностью взаимодействия и взаимовлияния эпилептического очага, эпилептического припадка и применяемого АЭП на гипоталамо-гипофизарно-половую систему: на продукцию релизингтропных и стероидных гормонов. Кроме того, АЭП могут существенно изменять метаболизм половых гормонов и уровень транспортных протеинов - концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды. Все это приводит к тому, что частота патологии со стороны женской половой сферы при эпилепсии в виде синдрома поликистозных яичников, гипогонадизма, преждевременной мено-паузы и нарушений менструального цикла оказывается более высокой по сравнению с популяцией. Предпосылкой гормональных изменений при эпилепсии является многоуровневость гипоталамо-гипофизарно-половой системы с существованием прямых и обратных связей. При этом миндалевидное тело и гиппокамп являются макси-

мально эпилептогенными областями и одновременно акцепторами периферических гормонов. Эпилептический припадок и пароксизмальная активность могут провоцировать гормональные нарушения и наоборот, некоторые противосудорожные препараты могут изменять гормональный статус

Около 2/3 всех женщин страдающих эпилепсией, отмечают увеличение количества приступов во время менструации, но термин менструальная или "катамениальная" эпилепсия (КЭ) применяется только тогда, когда приступы возникают непосредственно перед или во время менструации. Эпилептические приступы при КЭ часто начинаются в период полового созревания и обычно сразу зависят от менструального цикла. При этом могут возникать практически все формы эпилепсии - от симптоматической парциальной до идиопатической генерализованной эпилепсии.

В литературе существует предположение о том, что для женщин, принимающих лечение от эпилепсии, характерно снижение фертильности и выдвигается ряд причин для объяснения этого явления. Вероятнее всего, потенциальные причины здесь будут сложными, и включать в себя социальные и экономические факторы. Базовые причины для снижения фертильности, возможно, являются психологическими по происхождению. Например, известно, что лица, страдающие эпилепсией реже вступают в брак. Но даже внутри группы пациенток с эпилепсией, которые вступили в брак, наблюдаются более низкие цифры фертильности по сравнению с остальными группами населения. Предполагаемые причины могут включать низкие уровни самооценки, беспокойство по поводу воздействия эпилепсии или лекарственных препаратов на будущую беременность, более низкие цифры занятости и заработной платы, также ограниченные возможности социальной активности и досуга.

Кроме того, есть мнения, что сексуальное возбуждение может быть снижено у женщин с эпилепсией и что припадки могут быть причиной, например, менструальных отклонений, о которых часто сообщается, независимо от то-

го, принимают пациентки АЭП или нет.

Женщины с эпилепсией, принимающие или не принимающие АЭП, в любом случае демонстрируют более высокий процент менструальных отклонений по сравнению с другими женщинами. Высказываются предположения о связи приёма АЭП и увеличенного процента синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и, возможно, гипоталамической аменореи. В частности, в некоторых источниках утверждается, что развитие СПКЯ может быть связано с применением различных АЭП: вальпроевой кислоты, карбамазепина, хотя эта информация остаётся пока достаточно противоречивой. Есть данные о том, что СПКЯ и гиперандрогенизм часто обнаруживаются у женщин, принимающих вальпроаты набирающих при этом вес, особенно если это происходит во время периода полового созревания.

Все изложенное выше обуславливают необходимость проведения гормональной коррекции, при которой необходимо учитывать форму эпилепсии, а также анамнез, возраст, вес, особенности телосложения, характер, степень и длительность выявленных гормональных нарушений. Для коррекции гормональных нарушений у больных эпилепсией целесообразно использовать оральные контрацептивы. Считается, что применение гормональных контрацептивов не оказывает влияния на частоту и тяжесть эпилептических припадков и является одним из важных факторов предотвращения нежелательной беременности. Вместе с тем, совместное назначение АЭП, обладающих энзим-индуцирующими свойствами, 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. АЭП индуцирующие ферменты печени, повышают метаболизм оральных контрацептивов в печени, что снижает их эффективность. К таким препаратам относится к примеру карбамазепин.

Ежегодно около 0,3-0,4% новорожденных рождаются от матерей, страдающих эпилеп-

сией. В связи с решением женщины, больной эпилепсией, завести ребенка у неврологов, акушер-гинекологов и других врачей смежных специальностей часто возникает масса проблем и вопросов которые необходимо решить: взаимовлияния эпилепсии и беременности, особенности ведения родов, прогноз рождения здорового ребенка, вероятность развития у него эпилепсии. Несмотря на то, что большинство женщин, страдающих эпилепсией, нормально переносят беременность, рожают естественным путем и не подвержены изменениям часты эпилептических приступов во время беременности, такие беременные находятся в категории риска и требуют постоянного наблюдения эпилептолога и акушер-гинеколога. Существует большой риск родить ребенка с врожденными пороками. В связи с этим, касаясь непосредственно проблемы беременности, прежде всего, следует акцентировать внимание самой женщины и ее родственников на том, что беременность у больных эпилепсией должна планироваться. Задача невролога заключается в подборе рациональной лекарственной терапии, при которой должна быть достигнута медикаментозная ремиссия заболевания с использованием минимальной дозировки АЭП.

На фоне возрастающей осведомлённости о потенциальном тератогенном и других эффектах АЭП, принимаемых во время беременности, понятным становится, почему врачи общей практики и смежные с ними специалисты понимают важность консультирования, предлагаемого до наступления беременности.

Вопросы, касающиеся беременности, следует затрагивать сразу, как только поставлен диагноз эпилепсии. Тем не менее, это не всегда осуществимо и уместно, например, если диагноз поставлен маленькой девочке. Тогда эта тема должна начать обсуждаться с пубертатного периода, и к ней необходимо периодически возвращаться, заостряя на ней внимание пациентки и ее родственников. Очень важно также поднимать тему консультации до зачатия ребёнка. Консультирование до наступления беременности должно иметь своей целью

появление понимания у женщин с эпилепсией того, что любая беременность может пройти благополучно, если она запланирована заранее. Такое планирование предоставляет необходимое время для повторной диагностики эпилепсии и использования противоэpileптических препаратов с наименьшим тератогенным эффектом, внесения изменений для оптимизации контроля над припадками до наступления беременности. Таким образом, очень важно чтобы все медицинские специалисты рассматривали возможность беременности и обращали внимание на вопросы, с этим связанные, при каждом осмотре пациенток детородного возраста. Для успешного протекания беременности у больной эпилепсией женщины необходимо тесное сотрудничество невролога, акушер-гинеколога, генетика, терапевта, самой больной и ее родственников.

Основная цель медикаментозного лечения эпилепсии - достижение ремиссии заболевания, но это не означает, что больным эпилепсией женщинам нельзя беременеть при повторяющихся припадках. Дело в том, что фокальные без вторичной генерализации эпилептические приступы считаются безопасными для плода. Поэтому если не удалось достигнуть полной ремиссии заболевания, но удалось исключить генерализованные судорожные припадки, то в этом случае это является показанием к вынашиванию беременности.

Генерализованные судорожные припадки сопровождаются грубыми аноксически-ишемическими нарушениями, в частности маточно-плацентарного кровообращения, поэтому их частое возникновение у больной является противопоказанием к беременности.

Кроме того, противопоказаниями к беременности являются: труднокурабельная эпилепсия с частыми генерализованными припадками, статусное течение эпилепсии, выраженные изменения личности больной страдающей эпилепсией.

Показанием к вынашиванию беременности является:

- Достижение стойкой ремиссии заболевания.
- Субкомпенсация заболевания с редкими

эпи-припадками.

Противопоказанием к вынашиванию беременности является:

- Труднокурабельная эпилепсия с частыми эпи-припадками
- Выраженные изменения личности, представляющие угрозу для здоровья и жизни, как матери, так и плода.

В отношении всех АЭП существует мнение об их потенциально-тератогенных свойствах. В настоящее время считается доказанным, что частота монотерапии обратно пропорциональна вероятности врожденных мальформаций. Согласно мнению экспертов ILAE, занимающихся изучением вопросов здоровья женщин, в настоящее время тератогенный потенциал АЭП оценивается существенно ниже, чем считалось раньше.

Поскольку припадки во время беременности представляют большую опасность для матери и для плода, чем тератогенное действие препарата, противосудорожную терапию продолжают. При этом назначают как можно более низкую дозу наиболее эффективного препарата, особенно в 1 триместре беременности.

Следует помнить, что существует прямая зависимость между дозой АЭП и частотой врожденных уродств, а также между числом генерализованных припадков и частотой врожденных аномалий, следовательно, задача терапии заключается в достижении медикаментозной ремиссии при минимальной дозе АЭП. Следующим немаловажным фактором успешности и безопасности терапии является применение препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества (депакинхроно, тегретол ЦР, финлепсинретард). Благодаря отсутствию значительных колебаний концентрации АЭП в крови у дурантных форм препаратов удается исключить пик концентрации, который наиболее неблагоприятно влияет в плане тератогенности, а при существенном падении уровня препарата в крови может развиваться эпилептический приступ.

Будущим матерям до зачатия и в период до 13 недель беременности рекомендуется принимать фолиевую кислоту в суточной дозе не менее 3 мг.

SUMMARY

SPECIFICITY OF TREATMENT OF EPILEPSY IN WOMEN

B.G.Gafurov¹, N.A.Alikulova²

¹Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Neurology of the Tashkent Institute for Advanced Training of Doctors, Senior neurologist of the Health Ministry of Uzbekistan;

²Doctor of Medicine, Professor at the Department of Neurology of the Tashkent Institute for Advanced Training of Doctors, Tashkent, Uzbekistan

The paper deals with the issues of diagnostic and treatment tactics for epilepsy with females, which are discussed on the basis of author's professional experience and the published data. Analyzed are the problems of hormonal change and anticonvulsive therapy, problems of treatment of epilepsy in puberty and with pregnancy, also issues of drug interaction and side effects of anticonvulsants on female reproductive system.

XÜLASƏ

QADINLARDA EPİLEPSİYANIN MÜALİCƏSİNİN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

t.e.d., prof. B.Q.Qafurov¹, t.e.d., prof. N.A.Alikulova²

¹Daşkənt Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun nevrologiya kafedrasının müdiri, Daşkənt, Özbəkistan;

²Daşkənt Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun nevrologiya kafedrası, Daşkənt, Özbəkistan

Məqalədə şəxsi təcrübə və ədəbiyyatlardakı məlumatlara əsaslanaraq, qadınlarda epilepsiyanın diaqnostika və müalicə taktikasından danışılır. Hormonal dəyişikliklər və qıcolma əleyhi terapiyanın problemləri, epilepsiyanın pubertat və hamiləlik dövründə müalicəsi problemləri, dərmanların qarşılıqlı təsirləri və qadınların cinsi sferasına antikonvulsantların əlavə təsirləri araşdırılır.

Redaksiyaya daxil olub: 21.05.2013

Çapa tövsiyə olunub: 14.06.2013

Rəyçi: R.K.Şirəliyeva, t.e.d., prof.