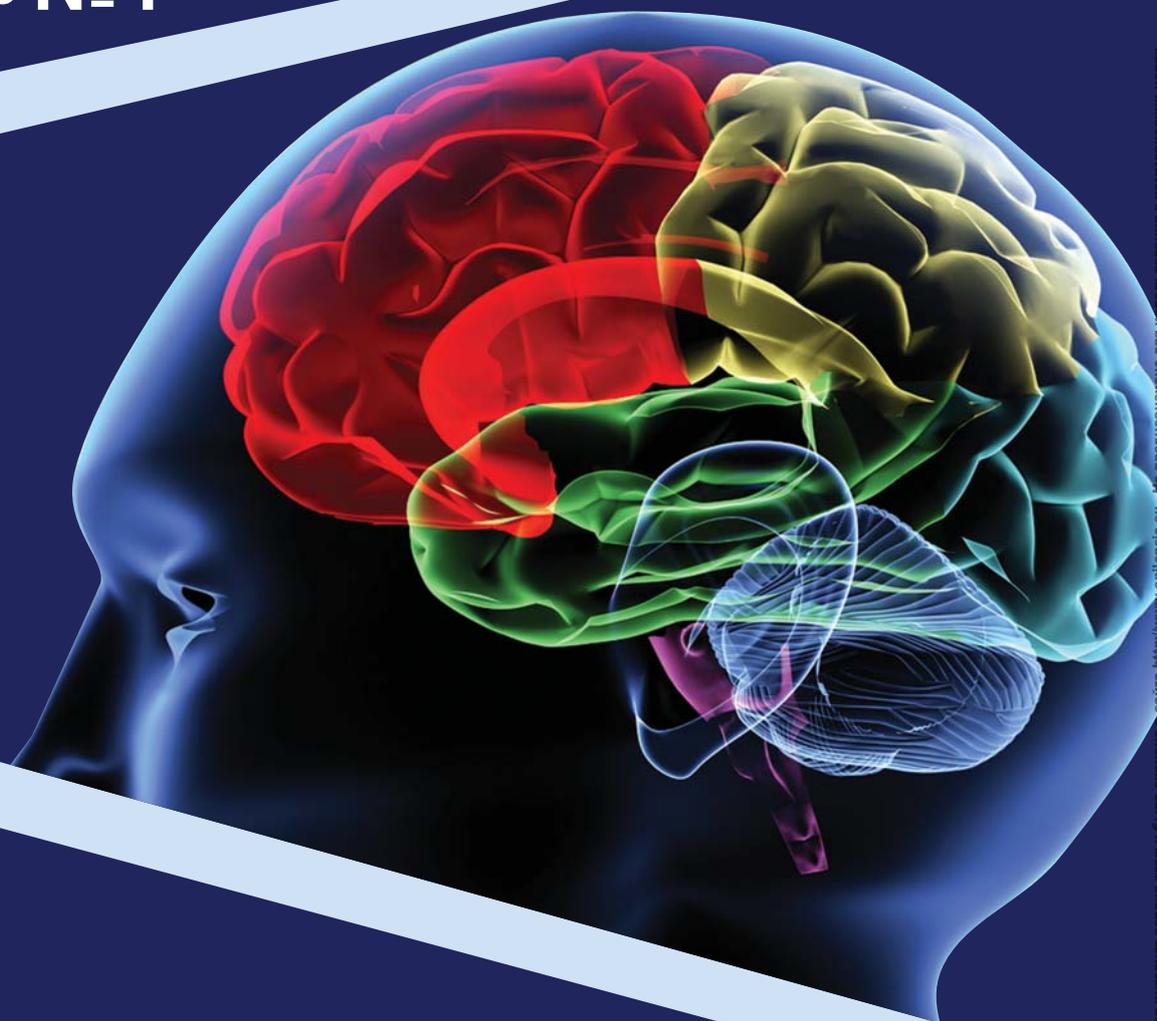


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №4



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ЭПИЛЕПСИЯ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

Маджидова Е.Н.

Ташкентская медицинская академия (Узбекистан, Ташкент)

Эпилепсия у женщин и вопросы ее терапии – актуальная проблема эпилептологии, обусловленная чрезвычайной сложностью взаимодействия и взаимовлияния очага эпилептического припадка и применяемого антиэпилептического препарата (АЭП) на гипоталамо-гипофизарно-половую систему. 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 менопаузы и нарушений менструального цикла оказывается существенно более высокой по сравнению с общей популяцией.

Эпилепсия оказывает существенное влияние на состояние физического и психического здоровья человека, приводя к выраженному снижению качества жизни и нарушению репродуктивной функции. В патогенезе эндокринных нарушений может иметь значение как повышение секреции гонадотропинов и пролактина под влиянием приступов, так и изменение уровня половых гормонов в сыворотке крови под влиянием противоэпилептических препаратов. Наиболее частым из них является синдром поликистозных яичников при височной и идиопатической генерализованной эпилепсии, а также аменорея центрального генеза с поражением гипоталамуса (функциональная), гипер-пролактинемия. Известно, что прогестерон угнетает нейрональные разряды, в то время как эстроген повышает возбудимость головного мозга, поэтому в течение менструального цикла изменяется судорожная готовность. Возникает своеобразный «порочный круг», в котором заболевание эпилепсией и применяемые для ее лечения препараты приводят к нарушению функции яичников, а их дисфункция, в свою очередь, усугубляет течение основного заболевания. Это диктует необходимость научно-обоснованного подхода к коррекции гормональных нарушений у пациенток с эпилепсией. При

этом необходимо учитывать взаимодействие нескольких совместно назначаемых противоэпилептических препаратов между собой, а также с гормональными препаратами и влияние их на гормональный статус женщины.

Эпилепсия у женщин в климактерическом периоде является одним из наименее изученных разделов в эпилептологии. Актуальность вопросов взаимовлияния эпилепсии и климактерия обусловлена многообразными изменениями в органах и системах организма женщины в, а также общей тенденцией к постарению населения и соответственно пропорциональным ростом этой группы больных. На протяжении последних десятилетий наблюдается стойкая тенденция к увеличению средней продолжительности жизни, особенно у лиц женского пола. Предполагается, что к 2020 г. 20% населения Северного полушария будут составлять лица в возрасте 65 лет и старше. По данным ВОЗ, в 1990 г. было зарегистрировано около 500 млн женщин в возрасте менопаузы, а к 2030 г. данный контингент составит около 1 млрд 200 млн. В этой связи существенно возрастет число женщин, больных эпилепсией в данной возрастной группе. Однако, несмотря на очевидную важность проблемы, в мировой литературе до сегодняшнего времени ощущается определенный дефицит работ, посвященных течению эпилепсии у женщин в старшем возрастном периоде, в частности, в климактерии и, к сожалению, в общедоступных источниках существуют единичные публикации, посвященные столь актуальным вопросам. Вопросам взаимного влияния эпилепсии и менопаузы были посвящены исследования D. Rosciszewska и соавт. (1988), F. Abbasi и соавт. (1999), C.L. Harden и соавт. (1999). Однако все перечисленные работы были ретроспективными, выполнены методом заочного анкетирования на ограниченном контингенте пациенток, изучали динамику заболевания и содержали некоторые методологические погрешности, что признавали и сами авторы. В этой связи назрела необходимость в проведении ком-

плексного проспективного исследования взаимоотношения/взаимовлияния эпилепсии и климактерия.

Исторически существовали различные мнения относительно влияния менопаузы на возникновение эпилепсии. В 1907 г. В.А. Тернер заявил, что в то время как менопауза обычно имеет незначительное влияние на эпилептические припадки, есть несколько случаев, когда с наступлением менопаузы приступы полностью останавливались. Результаты экспериментальных овариэктомий животных впоследствии описывались в поддержку того, что наступление менопаузы приводит к клиническому улучшению течения приступов. Однако другие отчеты описывали обострения приступов во время климактерического периода.

Эпилепсия в пожилом возрасте протекает на фоне множественной соматической патологии, неврологических и психических заболеваний, в терапии которых требуется регулярный прием нескольких лекарственных препаратов одновременно. В терапии таких больных требуется тщательный анализ с учетом взаимодействия лекарственных препаратов друг с другом и АЭП.

В основе составляющих климактерического синдрома – психоэмоциональных и вегето-сосудистых нарушений – лежит резкое снижение продукции эстрогенов с одновременным повышением секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ) и падением уровней нейротрансмиттеров (норадреналина и допамина).

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний связан с происходящими в климактерии изменениями в липидном спектре крови в «атерогенном» направлении – снижением липопротеидов высокой плотности, повышением уровня липопротеидов низкой плотности и содержания холестерина.

Системное заболевание скелета со снижением массы костной ткани, нарушением микроархитектоники кости с последующим повышением хрупкости костей и учащением риска переломов на фоне угасания функции яичников характерно для климактерии и носит название первичного (инволюционного) остеопороза.

Гормональный фон в климактерическом периоде, включая эстроген и прогестерон, имеет непосредственное отношение к возникновению или ухудшению приступов. Половые гормоны имеют нервно-активные свойства, которые модулируют возбудимость нейронов. Абсолютные и относительные уровни нейроактивных половых гормонов меняются в течение жизни, особенно в связи с половым созреванием, менархе, фазами менструального цикла, беременностью и менопаузой. Прогестерон, который вырабатывается в организме женщины во время овуляции, может снизить частоту приступов, в то время как эстроген, другой женский половой гормон, может увеличить судорожную активность. Частота приступов в климактерическом периоде может увеличиться по причине сильного колебания гормонов.

Прогестерон прекращает вырабатываться, когда у женщины останавливается овуляция и, следовательно, больше не присутствует в достаточном количестве в организме женщины для защиты от судорог. Эстрогенам отводится ведущая роль в регуляции деятельности органов репродуктивной системы и поддержании общего гомеостаза организма. Женские половые гормоны через свои специфические рецепторы обеспечивают как способность к репродукции, так и оказывают благоприятное влияние на состояние нервной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, на тургор кожи, рост волос, распределение подкожно-жировой клетчатки, липидный спектр крови и процессы ремоделирования костной ткани. В климактерии происходят прогрессирующие инволютивные процессы в яичниках, что приводит к постепенному снижению концентрации эстрогенов. Падение уровня эстрогенов способствует развитию метаболических нарушений в эстрогенозависимых органах и тканях, глубина и выраженность которых зависят от длительности пребывания женщины в условиях эстрогенодефицита.

По данным М.В. Антонюк и П.Н. Власова (2008), климактерический период является периодом высокого риска для дебюта эпилепсии. Среди всех больных эпилепсией женщин данного возраста, изученных авторами, в 44,4% случаев начало заболевания было приурочено к пери- и постменопаузе. При этом течение эпилепсии в данный период было относительно благоприятным: эпилептические припадки учащались в перименопаузальном периоде только в 7,4%, урежались в 33,3% и динамики не отмечалось в 59,3% случаев. Выраженность климактерического синдрома не зависела от длительности заболевания и тяжести течения эпилепсии, преобладал климактерический синдром легкой степени тяжести (81,4%).

Факторами учащения или дебюта эпилептических припадков в менопаузе являются: низкий пароксизмальный порог на фоне выраженных физиологических гормональных влияний, присоединение сосудистой патологии, провокация припадков замещающей гормональной терапией.

Климактерический период является потенциально опасным для дебюта эпилепсии, выраженность климактерического синдрома не зависит от длительности заболевания и тяжести течения эпилепсии, у больных эпилепсией абсолютно преобладала легкая степень климактерического синдрома.

Учащение эпилептических припадков либо дебют заболевания объясняются низким пароксизмальным порогом на фоне выраженных физиологических гормональных влияний, присоединением сосудистой патологии мозга, провокацией припадков гормональной замещающей терапией.

Основной целью терапии в климактерии среди общей популяции является ликвидация дефицита эстрогенов, восстановление баланса нейротрансмиттеров в головном мозге и полноценная коррекция

всех выявленных гормональных нарушений для снижения выраженности климактерического синдрома и профилактики средневременных и поздних обменных нарушений.

В настоящее время методом выбора при лечении женщин в климактерии является проведение заместительной гормонотерапии (ЗГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Для фармакологической коррекции симптомов эстрогенодефицита предложена базовая программа и оптимизированы режимы ЗГТ в зависимости от исходного гормонального и соматического статуса женщины. Доказана клиническая эффективность и безопасность заместительной гормонотерапии при ее дифференцированном выборе, однако определены и побочные эффекты, и противопоказания к назначению ЗГТ. Прогресс науки и появление на фармацевтическом рынке различных форм препаратов привели к уменьшению числа противопоказаний для ЗГТ и трансформации прежде абсолютных противопоказаний в ряд относительных.

Учет противопоказаний к применению ЗГТ и проведение расширенного клинико-anamnestического обследования перед назначением заместительной гормонотерапии позволяет минимизировать количество осложнений. Такая тактика дает возможность выявить пациенток с исходными пролиферативными процессами в молочной железе, матке, яичниках, отягощенным соматическим анамнезом и высоким риском развития онкологических заболеваний и тромботических осложнений и воздержаться от применения фармакологических гормональных препаратов, если опасность проводимой ЗГТ превышает пользу от ее применения.

Однако наличие климактерического синдрома и риск развития средневременных и поздних метаболических нарушений у пациенток с имеющимися противопоказаниями к ЗГТ диктует необходимость поиска возможной альтернативы заместительной гормонотерапии с лечебной и профилактической целью. Такой альтернативой могут выступить селективные эстроген-рецепторные модуляторы растительного или синтетического происхождения, обладающие способностью оказывать эстрогеноподобное действие на ткань молочной железы, костную ткань, сердечно-сосудистую, мочеполовую и центральную нервную системы и быть нейтральными по отношению к эндометрию.

Фармакологические препараты – селективные эстроген-рецепторные модуляторы высокоэффективны, однако могут потенцировать развитие тромбозомболических осложнений, усиливать проявления климактерического синдрома и приводить к ухудшению состояния мочеполового тракта. Наблюдаемые побочные эффекты определяют и противопоказания к их назначению.

Если нейроактивные репродуктивные стероиды способствуют возникновению судорог, они также могут играть определенную роль в лечении эпилепсии во время перименопаузы. Развитие недостаточности лютеиновой фазы или ановуляторных циклов приводит к высоким соотношениям эстрадиола и прогестерона (то есть уровень нейровозбудимости преобладает над уровнем нейроингибиции). Таким образом, стратегия лечения может включать дополнительное введение прогестерона или торможение эстрогена. Последнее может быть достигнуто благодаря существованию системы обратной связи гормонов, то есть подавление эндокринной функции яичников использованием аналога гонадотропин-рилизинг-гормона, а затем стабильное добавление в лечение комбинированных эстроген-прогестероновых препаратов. На сегодняшний день не существует 1-го класса доказательств гормонального лечения эпилепсии, хотя ведутся очень большие многоцентровые, рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые исследования в этой сфере.

Сочетание заместительной гормональной терапии и ферментиндуцирующих АЭП рискованно из-за возможности учащения эпилептических припадков. Что касается назначения замещающей гормональной терапии (ЗГТ) у женщин с эпилепсией, то рекомендуется использовать комбинированные эстроген-гестагенные препараты. В периоде менопаузы следует по возможности перевести больных на препараты, не влияющие на систему цитохрома Р-450 (вальпроаты, ламотриджин, леветирацетам, топирамат, бензодиазепины).

Таким образом, эпилепсия у женщин в менопаузе является одним из наименее изученных разделов в эпилептологии. Многообразие изменений в органах и системах организма женщины в данный физиологический период, а также общая тенденция к постарению населения и, соответственно, пропорциональный рост этой группы больных, обуславливают актуальность данной проблемы, требующей своего решения.