

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №1S



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 13 №1S

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.081>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Эпилепсия: берегите красоту женщины с детских лет

Жидкова И.А.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Вучетича, д. 10, стр. 2, Москва 127206, Россия)**

Для контактов: Жидкова Ирина Александровна, e-mail: Irina.zhidkova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В докладе рассмотрены важные вопросы течения и терапии эпилепсии у женщин. Отмечены специфические аспекты проблемы, показаны основные принципы и особенности лечения женской эпилепсии, затронута тема планирования беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия у женщин, противоэpileптические препараты, гормональный статус у женщин с эпилепсией, планирование беременности, контрацепция, качество жизни женщин с эпилепсией.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на Юбилейной конференции «Патриарху отечественной неврологии В.А. Карлову 95 лет» (20 января 2011 г., Москва, Россия).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Жидкова И.А. Эпилепсия: берегите красоту женщины с детских лет. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (1S): S65–S70. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.081>

Epilepsy: take care of the women's beauty from childhood

Zhidkova I.A.

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (10 bld. 2 Vuchetich Str., Moscow 127206, Russia)

Corresponding author: Irina A. Zhidkova, e-mail: Irina.zhidkova@gmail.com

SUMMARY

The report considers an important issues of the course and treatment of epilepsy in women. Specific aspects of the problem are noted, the basic principles and features of the treatment of female epilepsy are shown, the problems of pregnancy planning are discussed.

KEYWORDS

Epilepsy in women, antiepileptic drugs, hormonal status in women with epilepsy, pregnancy planning, contraception, quality of life for women with epilepsy.

Meeting presentation

This material was presented at the Jubilee Conference “95th Anniversary of Patriarch of Russian Neurology V.A. Karlov” (January 21, 2011, Moscow, Russia).

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest regarding this publication.

For citation

Zhidkova I.A. Epilepsy: take care of the women's beauty from childhood. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (1S): S65–S70 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.081>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В 1980-е гг. В.А. Карлов инициировал гендерное направление в изучении эпилепсии. В последующие 30 лет Владимиром Алексеевичем и его учениками проводилось изучение гормональных и терапевтических аспектов катамениальной эпилепсии, особенностей течения эпилепсии у женщин во время беременности, в период менопаузы.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ / SPECIFIC ASPECTS OF THE PROBLEM

Эпилепсия у женщин отличается от эпилепсии у мужчин рядом специфических «женских» аспектов проблемы, которые возникают уже в детстве и сопровождают женщину в течение всей жизни, что имеет существенное значение при выборе противоэпилептических препаратов (ПЭП) [1]. Основные принципы терапии эпилепсии у женщин являются общепринятыми. В пубертатном периоде следует учитывать влияние ПЭП на уровень половых гормонов, менструальный цикл, массу тела, репродуктивную и сексуальную функции. Также необходимо избегать назначения ПЭП, вызывающих косметические побочные эффекты: фенobarбитала, фенитоина, вальпроатов. Важным слагаемым сохранения репродуктивного здоровья женщины является использование современных методов контрацепции. Основным аспектом данной проблемы – учет взаимодействия ПЭП и комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Специфические аспекты проблемы женской эпилепсии:

- биологический – репродуктивная функция (менструальный цикл, беременность, роды, материнство);
- психологический – осознание себя как женщины, особенности восприятия болезни;
- социальный – формирование отношений в семье, осознание своей ответственности как матери, участие в жизни общества;

Эпилептические синдромы, чаще встречающиеся у лиц женского пола или исключительно у женщин:

- синдром Айкарди;
- синдром Ретта;
- синдром узелковой перивентрикулярной гетеротопии;
- детская абсансная эпилепсия;
- фотосенситивные формы эпилепсии;
- ювенильная миоклоническая эпилепсия;

– катамениальная эпилепсия – приступы, возникающие преимущественно или исключительно в одну фазу менструального цикла.

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ЖЕНЩИН / TREATMENT OF EPILEPSY IN WOMEN

По образному выражению В.А. Карлова, «эпилепсия у женщин – это эпилепсия плюс»: для нее характерны все проблемы, связанные с заболеванием эпилепсией, плюс проблемы, связанные с репродуктивной функцией женщины. Основная трудность ведения пациенток с эпилепсией заключается в том, что при назначении лечения девушкам и женщинам с этим заболеванием необходимо учитывать весь спектр данных проблем [2].

Основные принципы / Basic principles

Основные принципы терапии эпилепсии у девочек и женщин:

- соответствие ПЭП форме эпилепсии и типу приступов, минимальная эффективная доза, баланс эффективности/безопасности (цель – достижение ремиссии с ориентиром на оптимальное качество жизни);
- пубертатный период: учет влияния ПЭП на уровень стероидных половых гормонов, менструальный цикл, массу тела, репродуктивную и сексуальную функции (следует избегать назначения ПЭП, вызывающих косметические побочные эффекты);
- планирование семьи: консультирование гинекологом на предмет выбора приемлемого метода контрацепции для предупреждения незапланированной беременности с учетом взаимодействия ПЭП и КОК;
- планирование беременности совместно с неврологом-эпилептологом на фоне стойкой медикаментозной ремиссии с учетом тератогенного эффекта ПЭП, «когнитивного тератогенеза»;
- учет влияния ПЭП на минеральную плотность костной ткани.

Следует помнить, что нет ни одного абсолютно безопасного ПЭП, и каждый препарат имеет те или иные побочные эффекты. Особенно выраженными косметическими побочными эффектами обладают старые препараты (фенитоин, вальпроевая кислота, фенobarбитал). Также они вызывают нейроэндокринные побочные эффекты, обладают повышенной тератогенностью. Что касается препаратов нового поколения (окскарбазепин, ламотриджин, леветирацетам), то они характеризуются доказанной низкой тератогенностью, отсут-

ствием косметических побочных эффектов и успешно могут использоваться для лечения различных форм эпилепсии у женщин. У препаратов новейшего поколения (зонисамид, лакосамид, перампанел) также отсутствуют косметические побочные эффекты, не выражены нейроэндокринные побочные явления. По степени их тератогенности пока недостаточно данных.

Гормональный статус / Hormonal status

При исследовании гормонального статуса у женщин с эпилепсией в 5–27% случаев мы выявили гиперпролактинемия [3]. Гиперпролактинемия наиболее часто регистрировалась в группах политерапии и вальпроатов, достоверно реже – на фоне приема ламотриджина, в 15% случаев – на фоне топирамата,

леветирацетама и карбамазепина (рис. 1). Все женщины с выявленными нарушениями были консультированы эндокринологом, данное состояние было расценено как доброкачественная гиперпролактинемия, не требующая специфического лечения.

В общей группе (n=121) повышение уровня тестостерона отмечалось в 17,3% случаев (n=21), среднее значение тестостерона составило 0,5 нг/мл (0,07–0,65 нг/мл). Гиперандрогения была наиболее выражена при приеме вальпроевой кислоты: 43% случаев (рис. 2) [4].

ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ / PREGNANCY PLANNING

В новом документе Российской Противоэпилептической Лиги 2019 г. предложена программа по преду-

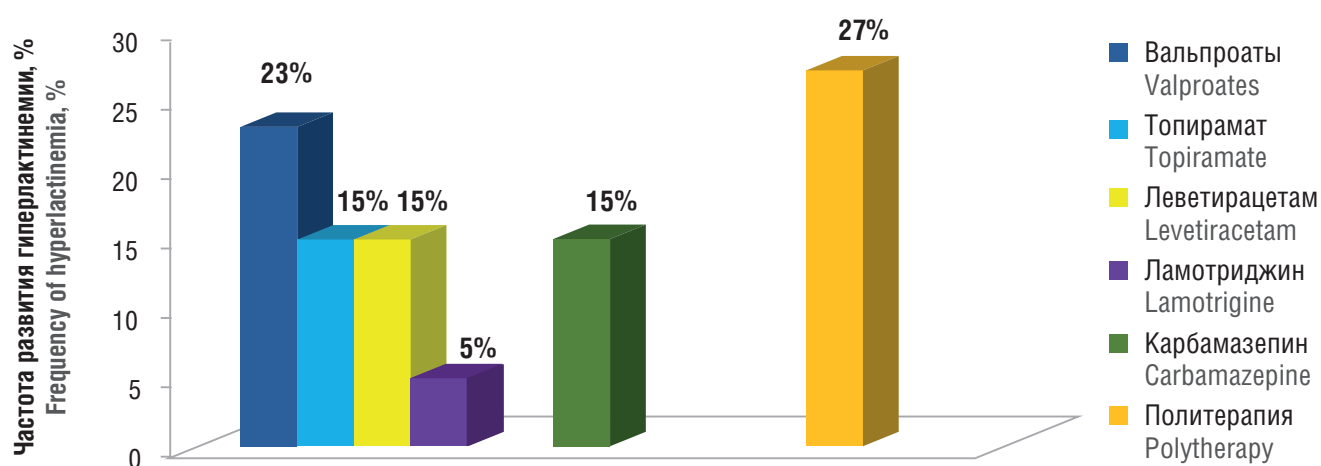


Рисунок 1. Гиперпролактинемия и противоэпилептическая терапия

Figure 1. Hyperprolactinemia and antiepileptic therapy

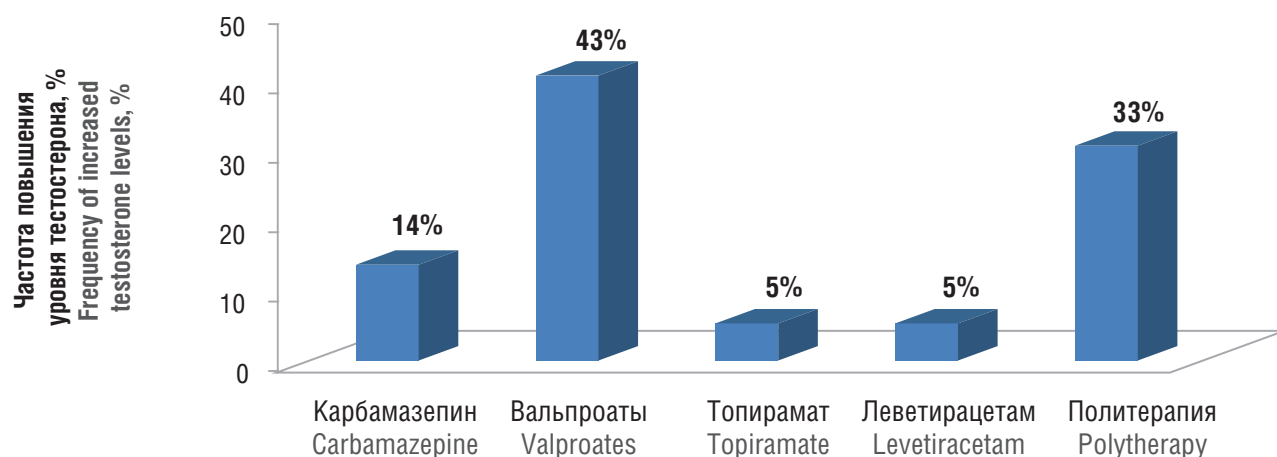


Рисунок 2. Гиперандрогения при приеме противоэпилептических препаратов

Figure 2. Hyperandrogenism when taking antiepileptic drugs

преждем беременности, основная цель которой – информирование всех пациенток, принимающих вальпроаты, о риске их использования во время беременности, о необходимости высокоэффективной контрацепции, а также посещения специалиста не реже одного раза в год. Программа требует, чтобы пациентки подписали информированное согласие. Она предусматривает проведение индивидуальной оценки обстоятельств назначения препаратов вальпроевой кислоты в каждом конкретном случае [5].

Планирование беременности должно осуществляться совместно с неврологом-эпилептологом на фоне стойкой медикаментозной ремиссии с учетом тератогенного эффекта ПЭП, в том числе и «когнитивного тератогенеза». Риск пороков развития плода в 2–3 раза выше у женщин, принимающих ПЭП, чем в общей популяции (2–3%), особенно это касается вальпроатов (средний риск 10%). Поэтому препараты, содержащие вальпроевую кислоту, больше не должны использоваться женщинами или девочками с детородным потенциалом за исключением случаев, когда другие методы неэффективны или противопоказаны [5]. Альтернативой вальпроатам должны быть ПЭП нового поколения с доказанным низким тератогенным потенциалом (по данным международных регистров): ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин. В рациональной политерапии целесообразно использовать ПЭП новейшего поколения, в частности перампанел, который рекомендован для лечения различных форм эпилепсии: как фокальных (с 4 лет), так и гене-

рализованных (с 7 лет), и особенно эффективен в отношении судорожных приступов.

По данным крупнейших международных регистров, леветирацетам, ламотриджин, карбамазепин, окскарбазепин имеют низкий тератогенный риск; фенитоин, фенобарбитал, вальпроаты – более высокий. Топирамат занимает промежуточное положение (рис. 3) [5, 6].

Контрацепция / Contraception

Важным слагаемым сохранения репродуктивного здоровья женщины является использование современных методов контрацепции. Основным аспектом данной проблемы – учет взаимодействия ПЭП с КОК. Следует отметить, что в России она малоизученна.

ПЭП 2-й группы могут успешно применяться совместно с КОК. Что касается ПЭП 1-й группы, то целесообразно использовать другие методы контрацепции. Особо следует отметить ламотриджин, концентрация которого может снижаться при совместном использовании с КОК на 40–60%, что требует лекарственного мониторинга и коррекции дозы препарата. Энзим-индуцирующие ПЭП снижают эффективность оральных контрацептивов посредством индукции метаболизма эстрадиола и прогестерона и, возможно, с помощью увеличения печеночного синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, уменьшая таким образом концентрацию несвязанного активного прогестерона [7, 8].

На кафедре репродуктивной медицины гинекологом наблюдались 119 женщин с эпилепсией. Боль-

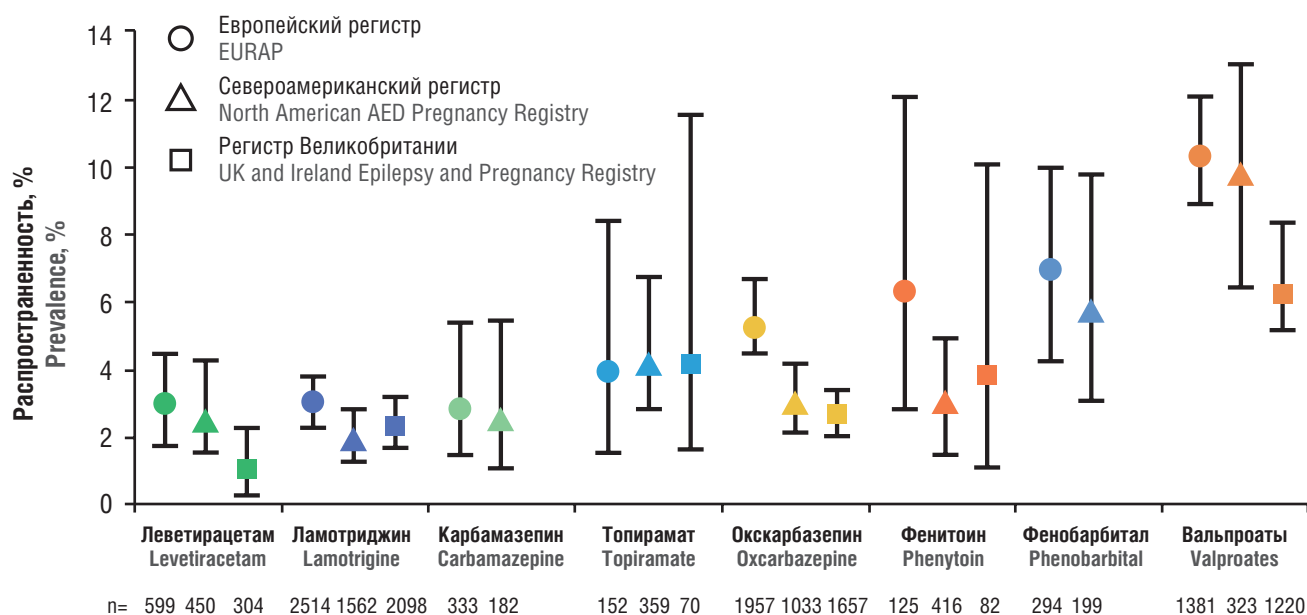


Рисунок 3. Распространенность врожденных мальформаций для различных противосудорожных препаратов, использованных в монотерапии (по данным трех проспективных регистров)

Figure 3. Prevalence of congenital malformations for various antiepileptic drugs used in monotherapy (according to three prospective registries)

шинство (60%) не были осведомлены о возможности применения современных методов контрацепции. А 100% не использовали их в принципе. После целевого консультирования каждой женщине индивидуально был подобран современный метод контрацепции. Важными преимуществами использования гормональных методов контрацепции являются так называемые неконтрацептивные эффекты: регулирующее влияние на менструальный цикл, антианδροгенное действие (подавление роста волос и образования акне), купирование болей при дисменорее, овуляции, эндометриозе, предотвращение дисфункциональных маточных кровотечений, эффективность в отношении предменструального синдрома, доброкачественных заболеваний молочных желез, железодефицитной анемии. Все эти эффекты ведут к выраженному улучшению качества жизни женщин, использующих методы гормональной контрацепции [9].

Качество жизни / Quality of life

Нами была проведена оценка качества жизни по опроснику QOLIE-31-P у 119 женщин с эпилепсией, которые в течение 1 года использовали индивидуально подобранные гинекологом современные методы контрацепции. Мы предлагали пациенткам заполнить опросник на приеме до начала консультирования по вопросам контрацепции и через 12 мес. Статистически значительно увеличились показатели социальной активности и физического здоровья ($p < 0,05$). Незапланированных беременностей не зарегистрировано (рис. 4) [10].

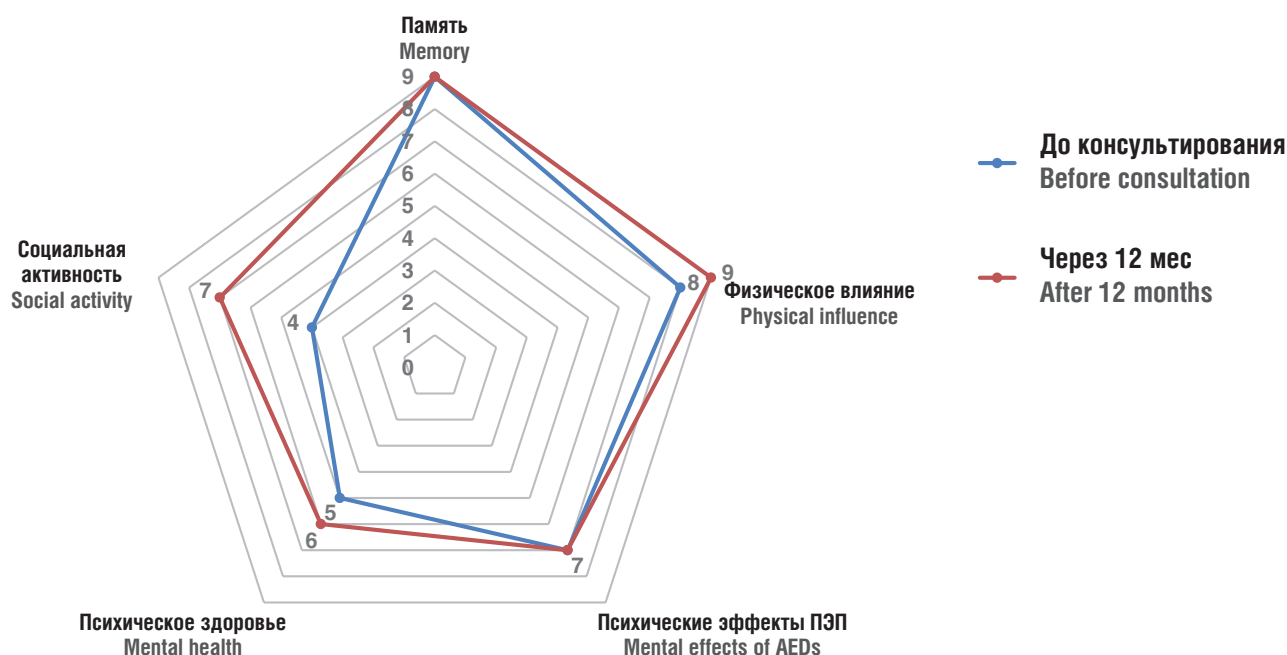


Рисунок 4. Оценка качества жизни женщин, страдающих эпилепсией (по опроснику QOLIE-31-P). ПЭП – противосудорожные препараты

Figure 4. Assessment of the quality of life in women with epilepsy (QOLIE-31-P questionnaire). AED – antiepileptic drugs

НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПЕРАМПАНЕЛА / NEW INDICATIONS FOR THE PERAMPANEL PRESCRIBING

Нам хорошо знаком перампанел, который применяется для лечения как фокальных, так и генерализованных эпилепсий с 12 лет. В декабре 2020 г. зарегистрированы новые показания для назначения перампанела [11]: для лечения фокальных эпилепсий – с 4 лет, для генерализованных эпилепсий – с 7 лет. Добавлено противопоказание для детей с массой тела менее 30 кг (для данной лекарственной формы). Удалено противопоказание «Беременность и период лактации», ранее включенное по требованию Минздрава России.

Показания / Indications

Показания к назначению перампанела:

- для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с эпилепсией;
- для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них у детей в возрасте от 4 до 11 лет с эпилепсией;
- для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией;
- для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей

в возрасте от 7 до 11 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания / Contraindications

- Противопоказания к назначению перампанела:
- гиперчувствительность к перампанелу или любому из вспомогательных веществ препарата;
 - тяжелая почечная или печеночная недостаточность; пациенты, находящиеся на гемодиализе;
 - дети младше 4 лет с парциальными приступами при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов (данные по эффективности и безопасности отсутствуют);
 - дети младше 7 лет с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами идиопатической генерализованной эпилепсии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют);

ЛИТЕРАТУРА:

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2019.
2. Жидкова И.А., Карлов В.А., Адамян Л.В. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. М.: Palmarium Academic Publishing; 2012.
3. Zhidkova I., Karlov V., Kaznacheeva T., et al. Hyperprolactinemia among women with epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (Suppl. 2): 388.
4. Zhidkova I.A., Kaznacheeva T.V. Epilepsy and reproductive disorders. *Epilepsia*. 2012; 53 (Suppl. 5): 469.
5. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г. и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (2): 110–23. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123>.
6. Tomson T., Battino D., Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32 (2): 246–52. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000659>.
7. Schwenkhaugen A.M., Stodieck S.R. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure*. 2008; 17 (2): 145–50. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.013>.
8. Reimers A. Contraception for women with epilepsy: counseling, choices, and concerns. *Open Access J Contracept*. 2016; 7: 69–76. <https://doi.org/10.2147/OAJC.S85541>.
9. Адамян Л.В., Жидкова И.А., Берсенева В.В., Казначеева Т.В. Выбор методов контрацепции у женщин, страдающих эпилепсией. *Фарматека*. 2012; 4: 14–9.
10. Берсенева В.В., Адамян Л.В., Жидкова И.А. и др. Особенности контрацепции у женщин с эпилепсией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15 (3): 64–9. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-3-64-69>.
11. Компания «Эйсай» получила одобрение Министерства здравоохранения РФ на применение противозепилептического препарата Файкомпа® у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (4): 262–4.

Сведения об авторе:

Жидкова Ирина Александровна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: Irina.zhidkova@gmail.com.

About the author:

Irina A. Zhidkova – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). E-mail: Irina.zhidkova@gmail.com.

- дети в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела менее 30 кг (для данной лекарственной формы);
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Эпилепсия у женщин – сложная междисциплинарная проблема. Лечение эпилепсии, назначенное девочке, может быть длительным, а иногда и пожизненным, в связи с чем необходимо учитывать весь спектр проблем, связанных с репродуктивной функцией будущей женщины и матери. Мы заботимся о красоте женщины с детских лет, поэтому избегаем назначения ПЭП, вызывающих косметические побочные эффекты, гормональные и эндокринные нарушения. Отдаем предпочтение ПЭП нового и новейшего поколений.

REFERENCES

1. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2019 (in Russ.).
2. Zhidkova I.A., Karlov V.A., Adamyan L.V. Epilepsy and women's reproductive health. Moscow: Palmarium Academic Publishing; 2012 (in Russ.).
3. Zhidkova I., Karlov V., Kaznacheeva T., et al. Hyperprolactinemia among women with epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (Suppl. 2): 388.
4. Zhidkova I.A., Kaznacheeva T.V. Epilepsy and reproductive disorders. *Epilepsia*. 2012; 53 (Suppl. 5): 469.
5. Avakyan G.N., Blinov D.V., Avakyan G.G., et al. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 110–23 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123>.
6. Tomson T., Battino D., Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32 (2): 246–52. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000659>.
7. Schwenkhaugen A.M., Stodieck S.R. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure*. 2008; 17 (2): 145–50. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.013>.
8. Reimers A. Contraception for women with epilepsy: counseling, choices, and concerns. *Open Access J Contracept*. 2016; 7: 69–76. <https://doi.org/10.2147/OAJC.S85541>.
9. Adamyan L.V., Zhidkova I.A., Berseneva V.V., Kaznacheeva T.V. Contraceptive methods in women with epilepsy. *Farmateka*. 2012; 4: 14–9 (in Russ.).
10. Berseneva V.V., Adamyan L.V., Zhidkova I.A., et al. Specificities of contraception in women with epilepsy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016; 15 (3): 64–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-3-64-69>.
11. The Eisai company has got approval by the Ministry of Health of the Russian Federation on the use of antiepileptic drug Fycompa® in children. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020; 12 (4): 262–4 (in Russ.).