

Власов П.Н., Орехова Н.В., Филатова Н.В.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр.1

Терапия эпилепсии у женщин – дополнительный саногенетический эффект, обусловленный приемом топирамата

Цель исследования – изучение эффективности/переносимости топирамата у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проанализирована группа пациенток ($n=58$) фертильного возраста (18–35 лет), длительно страдающих фокальной (ФЭ, $n=44$) или идиопатической генерализованной (ИГЭ, $n=14$) эпилепсией, преимущественно получавших комбинированную терапию 2 противоэпилептическими препаратами (ПЭП). У 82,8% пациенток была повышена масса тела, у 51,7% имелись те или иные нарушения менструального цикла, однако у гинеколога женщины наблюдались в исключительных случаях.

Результаты. Замена одного из исходных ПЭП на топирамат либо добавление его в схему лечения в качестве дополнительного препарата привело к существенному улучшению течения заболевания: ремиссия на период 12 мес была достигнута при ФЭ у 59,1% пациенток, при ИГЭ – у 78,6%.

У 29,3% пациенток при применении битерапии, вторым препаратом в которой был топирамат, наблюдалось снижение массы тела не только в случае исходно высокого индекса массы тела (ИМТ), но и при изначально нормальном ИМТ. У 8,6% среди всех больных и у 16,7% пациенток с нарушением цикла достигнута нормализация менструальной функции. Лишь у 1 (1,7%) пациентки топирамат был отменен из-за критического снижения массы (ИМТ < 15). Применение топирамата в терапии ФЭ или ИГЭ в моно- или битерапии, кроме существенного улучшения течения заболевания, может способствовать нормализации массы тела и менструального цикла. Указано на необходимость мониторинга менструальной функции у женщин, страдающих эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия; женщины; фертильный возраст; фокальная эпилепсия; идиопатическая генерализованная эпилепсия; индекс массы тела; менструальный цикл.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН, Орехова НВ, Филатова НВ.

Терапия эпилепсии у женщин – дополнительный саногенетический эффект, обусловленный приемом топирамата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):21–27.

Therapy for epilepsy in women: Additional sanogenetic effect caused by the intake of topiramate

Vlasov P.N., Orekhova N.V., Filatova N.V.

*Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473*

Objective: to investigate the efficacy/tolerability of topiramate in reproductive-aged women.

Subjects and methods. A group of 58 patients in fertile age (18–35 years) with a long history of focal ($n=44$) or idiopathic generalized ($n=14$) epilepsy (FE and IGE) who received mainly combined therapy with 2 antiepileptic drugs (AEDs) was analyzed. 82.8% of the patients were overweight; 51.7% had one or other menstrual cycle disorders; however, the women had been followed up by a gynecologist in exceptional cases.

Results. Switch from one of the parent AEDs to topiramate or its incorporation into a treatment regimen as an additional drug substantially improved the course of the disease: remission at 12 months was achieved in 59.1% of the patients with FE and 78.6% of those with IGE.

29.3% of the patients receiving dual therapy, the second medication of which was topiramate, were observed to have lost weight not only if those had high baseline body mass index (BMI), but also if those had normal BMI at baseline. 8.6% of all the patients and 16.7% of those with menstrual cycle disorder achieved normalization of menstrual function. Topiramate was discontinued only in 1 (1.7%) patient because of critical weight loss ($BMI < 15$). In addition to substantial improvement, topiramate used in mono- or dual therapy for FE and IGE may normalize weight and a menstrual cycle. Menstrual function is indicated to be monitored in epileptic women.

Keywords: epilepsy; women; fertile age; focal epilepsy; idiopathic generalized epilepsy; idiopathic generalized epilepsy; body mass index; menstrual cycle.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PV, Orekhova NV, Filatova NV. Therapy for epilepsy in women: Additional sanogenetic effect caused by the intake of topiramate. Neurology, Neurosychiatry, Psychosomatiks. 2015;7(3):21–27.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-21-27>

В последние годы в литературе неоднократно обсуждался вопрос об ассоциации эпилепсии, принимаемого противоэпилептического препарата (ПЭП) и репродуктивных эндокринных расстройств у женщин [1–3]. Основными расстройствами женской половой сферы являются: различные варианты нарушения менструального цикла, функциональная гиперпролактинемия, гиперкортицизм, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), изолированные компоненты этого синдрома, такие как гиперандрогения, гипопрогестеронемия, полифолликулярные яичники [4]. Хотя эти расстройства имеют многофакторный патогенез, на практике проблему нередко упрощают и напрямую связывают с принимаемым ПЭП. При большинстве перечисленных синдромов наблюдается увеличение массы тела [5]. Изменение массы тела, связанное с лечением, – серьезный побочный эффект, который может наблюдаться как у женщин, так и у мужчин, в том числе у пожилых больных. Увеличение массы тела – не только косметический дефект, избыточная масса тела повышает риск развития СПКЯ, а также других заболеваний, включая инфаркт, инсульт и сахарный диабет.

Топирамат обладает множественным механизмом действия: блокирует вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, потенцирует действие ГАМК на ГАМК_A-рецепторы, блокирует эффекты медиаторов возбуждения (глутамата), угнетает выработку карбоангидразы II и IV типов. Являясь слабым индуктором системы цитохрома P450, топирамат в дозе более 200 мг/сут может снижать эффективность гормональных контрацептивов [6, 7]. В литературе нам не удалось найти ответ на вопрос, каким образом топирамат влияет на менструальный цикл, в то же время хорошо известно дозозависимое снижение массы тела у пациентов при применении этого препарата. Точные механизмы, ответственные за потерю массы тела при приеме топирамата, не изучены [8]. Вероятно, подобный эффект обусловлен влиянием препарата на обмен жирных кислот и углеводов в результате активации липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетных мышцах с повышением термогенеза [9]. Считается, что данный эффект может быть связан с блокирующим действием препарата на фермент карбоангидразу, что приводит к уменьшению подкожной жировой клетчатки. Установлено, что снижение массы тела происходит пропорционально принимаемой дозе топирамата, т. е. имеет линейную зависимость и чаще возникает при применении высоких доз. При дальнейшем приеме топирамата снижение массы тела не прогрессирует и принимает характер плато. Снижение массы тела не вызывает у большинства пациентов субъективного или объективного ухудшения самочувствия и нередко рассматривается как положительный или желательный побочный эффект, особенно у лиц, склонных к ожирению.

Цель исследования – изучение эффективности/переносимости топирамата у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проанализирована группа пациенток (n=58) в возрасте 18–35 лет, получавших топирамат, преимущественно в комбинации с другими ПЭП (44, или 75,9% больных) или в качестве монотерапии (14, или 24,1%). Особенностью изучаемой группы явилось то, что у большинства больных (36, или 62,1%) была криптоген-

ная фокальная эпилепсия (ФЭ), симптоматическая форма имела у 8 (13,8%) женщин, у которых структурные изменения были представлены преимущественно глиозно-атрофическими изменениями головного мозга. Идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) страдали 14 (24,1%) пациенток, из них у 9 (15,5%) была ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) и у 5 (8,6%) – форма с изолированными генерализованными судорожными припадками (ГСП) пробуждения. Среди ФЭ преобладала височная и лобная локализация эпилептических очагов – 42 (95,5%) пациентки, в 2 (4,5%) случаях идентификация эпилептического фокуса оказалась затруднительной из-за недостаточной информативности/противоречивости результатов нейровизуализационных методик и электроэнцефалографии (ЭЭГ) либо их неполного применения при сложности интерпретации клинических проявлений припадков. Только в 8,6% (n=5) наблюдений длительность заболевания была от 5 до 10 лет, в абсолютном же большинстве случаев она составляла более 10 лет – 91,4% (n=53). При ФЭ (n=44) исходно наиболее часто наблюдалось сочетание парциальных и вторично-генерализованных эпилептических припадков – 32 (72,7%) пациентки, монотипные вторично-генерализованные припадки встречались у 9 (20,5%) больных, парциальные припадки без вторичной генерализации отмечались значительно реже (n=3, 6,8%).

У 26 (59,1%) из 44 больных ФЭ и у 4 (28,6%) из 14 больных ИГЭ наблюдались нарушения менструального цикла, однако к гинекологу периодически обращались всего 11 (19%) пациенток. Нарушения менструальной функции были представлены олигоменореей (n=7), аменореей (n=1) и дисфункциональными маточными кровотечениями (n=3). У преобладающего большинства пациенток до назначения топирамата имела повышенная масса тела. Мы использовали показатель «индекс массы тела» (ИМТ), рассчитанный по общепринятой формуле. При этом показатели 18,5–24,9 соответствовали нормальной массе тела; 25–29,9 – избыточной, а ≥30 – ожирению. Была проанализирована динамика массы тела на фоне лечения.

Исходные (до назначения топирамата) клинические характеристики пациенток и лечение представлены в табл. 1–3.

Основной причиной назначения топирамата являлась недостаточная эффективность предшествующей терапии либо сочетание плохого контроля эпилептических припадков с высокой массой тела. Топирамат назначали также при ятрогенной ошибочной диагностике формы эпилепсии (пациентки с ЮМЭ, которые получали терапию карбамазепином). Титрование препарата проводили согласно инструкции: стартовая суточная доза составила 25 мг на ночь с последующим еженедельным увеличением ее на 25 мг при двукратном приеме. В этом случае при достижении медикаментозной ремиссии на фоне приема двух ПЭП в последующем предпринималась попытка отмены первого ПЭП и, если она удавалась, в дальнейшем терапия проводилась только топираматом. В результате коррекции лечения при ФЭ топирамат в качестве монотерапии получали всего 9 (20,5%) женщин, в составе битерапии – 34 (77,3%) и в составе трехкомпонентной терапии (3 ПЭП) – 1 (2,3%); при ИГЭ топирамат в качестве моно-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациенток с эпилепсией

Показатель	Число больных
ФЭ	44 (79,5)
Криптогенная	36 (62,1)
Симптоматическая	8 (13,8)
ИГЭ	14 (24,1)
ЮМЭ	9 (15,5)
ИГЭ с изолированными ГСП	5 (8,6)
Длительность заболевания:	
>10 лет	53 (91,4)
5–10 лет	5 (8,6)
Тип припадков при ФЭ:	
парциальные без вторичной генерализации	3 (6,8)
вторично-генерализованные	9 (20,5)
сочетание парциальных и генерализованных	32 (72,7)
Течение ФЭ и ИГЭ до назначения топирамата	58 (100)
Медикаментозная ремиссия	17 (29,3)
Наличие приступов за 12 мес	41 (70,7)
Эффективность лечения ФЭ после назначения топирамата (за 12 мес):	
медикаментозная ремиссия	26 (59,1)
снижение частоты приступов >50%	18 (40,9)
Эффективность лечения ИГЭ после назначения топирамата (за 12 мес):	
медикаментозная ремиссия	11 (78,6)
снижение частоты приступов >50%	3 (21,4)
Характеристики менструального цикла:	
регулярный	18 ФЭ+10 ИГЭ (48,3)
нерегулярный, тенденция к удлинению	26 ФЭ+4 ИГЭ (51,7)
Периодически консультировались у гинеколога	11 (19,0)
ИМТ исходная:	
нормальная	5 ФЭ + 5 ИГЭ (17,2)
избыточная	24 ФЭ+7 ИГЭ (53,5)
ожирение	15 ФЭ+ 2 ИГЭ (29,3)
ИМТ после терапии в комбинации с топираматом:	
нормальная	6 ФЭ + 6 ИГЭ (20,7)
избыточная	26 ФЭ+6 ИГЭ (55,2)
ожирение	12 ФЭ+ 2 ИГЭ (24,1)

Примечание. Здесь и в табл. 2–3: в скобках – процент больных.

терапии назначали 5 (35,7%) пациенткам, а в составе битерапии – 64,3% (n=9), при этом сопутствующими ПЭП были бензодиазепины, леветирацетам, вальпроат. Назначение топирамата при ФЭ привело к снижению частоты припадков более чем на 50% у 40,9% (n=18) больных либо к медикаментозной ремиссии в течение более 12 мес у 59,1% (n=26). При ИГЭ показатели были существенно выше: в 78,6% (n=11) случаев достигнута ремиссия приступов (практически 100% ремиссий), так как все рецидивы припадков (n=3) наблюдались при нарушении пациентками общего (депривация сна) либо медикаментозного (пропуск приема дозы/нескольких доз, самостоятельное изменение схемы приема ПЭП) режима. Как видно из данных табл. 3, в качестве сопутствующих было использовано 6 основных ПЭП.

Результаты. Как показали данные анализа, группа пациенток характеризовалась длительным анамнезом эпилепсии, недостаточным эффектом предшествующей терапии, высоким процентом применения битерапии, вы-

сокой массой тела (4/5 всех наблюдений) и нарушением менструальной функции с преобладанием олигоменореи (в половине случаев).

Включение в схему лечения топирамата позволило повысить показатель медикаментозной ремиссии приступов с 29,3 до 59,1% на период более чем 12 мес. При медленном титровании дозы топирамата не наблюдалось вербальных нарушений, которые иногда регистрируются при его применении. В качестве побочного эффекта отмечено снижение массы тела у 17 (29,3%) пациенток. Снижение массы тела обычно происходило в пределах исходно выделенных градаций ИМТ (норма, избыточная масса тела, ожирение), только в единичных наблюдениях ИМТ снижался более значительно (до более низкой категории). При этом снижение массы тела наблюдалось у пациенток не только с ее исходно высокими значениями, но и с нормальной массой тела. Из 17 пациенток, у которых отмечено снижение массы тела (все получали терапию 2 ПЭП на основе топирамата), преобладали женщи-

Таблица 2. *Исходная терапия при ФЭ (до назначения топирамата)**

ПЭП	Доза, мг/сут	Число больных
Вальпроат	1000–2000	12 (27,3)
Карбамазепин	600–1500	11 (25,0)
Ламотриджин	100–400	12 (27,3)
Леветирацетам	1000–3000	7 (15,9)
Барбитураты	200–300	2 (4,5)

*1 пациентке с симптоматической ФЭ после коррекции терапии назначены 3 ПЭП (карбамазепин 900 мг/сут + леветирацетам 1500 мг/сут + топирамат 350 мг/сут).

ны (n=8) с криптогенной ФЭ (преимущественно с височной локализацией очага), 5 пациенток страдали симптоматической ФЭ и 4 – ЮМЭ. Причем у 5 (8,6%) больных снижение массы тела привело к нормализации менструальной функции. Лишь у 1 (1,7%) пациентки с ЮМЭ с критическим снижением массы тела до 31 кг (ИМТ<15), длительно не посещавшей эпилептолога, топирамат был отменен.

Приводим несколько клинических наблюдений.

Пациентка И., 35 лет, рост – 178 см, масса тела – 80 кг (ИМТ – 25,25). Диагноз: ЮМЭ.

Дебют заболевания – с 15 лет, миоклонии 1–2 раза в неделю в сочетании с ГСП 1 раз в месяц, катамениально-зависимые. С 2008 г. отмечается ремиссия. Менструации с 14 лет, нарушение цикла (дисфункциональные маточные кровотечения). ЭЭГ (2004–2008 гг.): на фоне правильного зонального распределения ритмов регистрируются пароксизмы генерализованной полипик-волновой активности при проведении гипервентиляции, фотопароксизмальный ответ на ритмическую фотостимуляцию 16 Гц. Терапия (2004 г.): барбитураты 50 мг вечером + клоназепам 1 мг 2 раза в сутки. С 2006 г. к терапии добавлен топирамат 100 мг/сут, с 2012 г. доза топирамата увеличена до 300 мг/сут, отменены барбитураты. В 2011 г. на фоне отмены клоназепама развился ГСП. В настоящее время получает топирамат 300 мг/сут, клоназепам 2 мг/сут. Медикаментозная ремиссия наблюдается в течение 4 лет. Похудела на 7 кг (ИМТ 23,04). Цикл нормализовался.

Пациентка Н., 31 года, рост – 167 см, масса тела – 84 кг (ИМТ 30,12). Диагноз: криптогенная парциальная эпилепсия с простыми парциальными приступами, преимущественно сна, и вторично-генерализованными тоническими приступами сна в анамнезе. Медикаментозная ремиссия вторично-генерализованных приступов отмечается на протяжении 6 лет.

Больна с 22 лет, когда стала отмечать эпизоды сведения правой руки в кулак на несколько секунд 1 раз в 1–2 мес. Через год появились ночные вторично-генерализованные приступы после фокального компонента в руке, мышечное (тоническое) напряжение и прикус языка, продолжительностью менее 1 мин (дважды за 2 нед). При этом сведение кулака помнила, а напряжение и прикус языка – нет. Назначен ламотриджин 100–0–200 мг/сут. Через 2 года после дебюта заболевания забеременела. Во время беременности и в течение 1 года после родов приступы не регистрировались. С 2010 г.

Таблица 3. *Исходная терапия при ИГЭ (до назначения топирамата)*

ПЭП	Доза, мг/сут	Число больных
Вальпроат	1000–1500	6 (42,9)
Ламотриджин	200–400	2 (14,3)
Леветирацетам	1000–2500	3 (21,4)
Барбитураты	200	1 (7,1)
Бензодиазепины (клоназепам)	2	1 (7,1)
Карбамазепин	200	1 (7,1)

приступы возобновились с частотой 1 раз в 1–2 мес, тем не менее дозу ламотриджина не повышали. После родов отмечено нарушение менструального цикла, однако у гинеколога-эндокринолога не наблюдалась. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), ЭЭГ патологии не выявлено. С августа 2014 г. к терапии добавлен топирамат 100–0–100 мг/сут. В настоящее время получает ламотриджин 100–0–200 мг/сут и топирамат 100–0–100 мг/сут. Ремиссии приступов длится более 12 мес. С августа 2014 г. похудела на 6 кг (ИМТ 27,97). В течение последних 3 мес нормализовался цикл.

Пациентка М., 31 года, рост – 163 см, масса тела – 91 кг (ИМТ – 34,25). Диагноз: криптогенная ФЭ с вторично-генерализованными приступами бодрствования.

Больна 5 лет. Регистрируются адверсивные (поворот головы влево) парциальные приступы с периодической генерализацией. Семейный анамнез по эпилепсии неотягощен. В раннем детском возрасте (с 5 мес до 1 года 3 мес) принимала ПЭП по поводу «эписиндрома». Другой информации, свидетельствующей о типах приступов и использовавшихся в то время ПЭП, предоставить не может. МРТ без патологии. ЭЭГ сна: периодическое замедление в правой височно-центральной области без феномена вторичной билатеральной синхронии. Исходно получала терапию леветирацетамом с повышением дозы до 1000–1500 мг/сут. Частота приступов снизилась более чем на 50%. Ремиссии приступов за последние 18 мес удалось достигнуть на фоне приема леветирацетамом 1000–1000 мг/сут и топирамата 125–125 мг/сут, похудела на 13 кг (ИМТ – 29,36, соответствует градации «слегка выше нормы»), цикл нормализовался!

Пациентка К., 24 лет, рост – 167 см, масса тела – 74 кг (ИМТ – 26,53). Диагноз: недифференцированная эпилепсия с чертами симптоматической ФЭ с полиморфными (сложными парциальными и вторично-генерализованными) приступами бодрствования и ИГЭ (миоклония век с абсансами?). Сопутствующий диагноз: гиподисфункция щитовидной железы (принимает гомеопатические средства). Также проходила курс лечения у гинеколога-эндокринолога (данная пациентка анализировалась в составе группы ФЭ).

Больна с 4 лет (1998 г.), когда стала отмечать «отключения» сознания до 5 раз в день. В 1999 г. перенесла черепно-мозговую травму (ЧМТ), сотрясение головного мозга. До 2004 г. принимала вальпроат (депаксин-энтерик) 900 г/сут. В остром периоде ЧМТ зафиксирован эпизод потери сознания. В 2004 г. развился приступ потери сознания, длившийся

Таблица 4. Характеристика пациенток, представленных в клинических наблюдениях

Пациентка	Возраст, годы	Форма эпилепсии	ПЭП, суточная доза	Снижения массы тела, кг	ИМТ, кг/м ² до коррекции терапии	ИМТ, кг/м ² после коррекции терапии
И.	35	ИГЭ	Топирамат 300 мг/сут+клоназепам 2 мг/сут	-7	25,25	23,04
Н.	31	ФЭ	Топирамат 200 мг/сут+ламотриджин 300 мг/сут	-6	30,12	27,97
М.	31	ФЭ	Топирамат 250 мг/сут+леветирацетам 2000 мг/сут	-13	34,25	29,36
К.	24	Недифференцированная эпилепсия	Топирамат 200 мг/сут+ламотриджин 200 мг/сут	-7	26,53	24,02
Б.	30	ИГЭ	Топирамат 300 мг/сут+вальпроат 750 мг/сут	-3	35,2	34,11

около 3 мин, с морганием и постприступным сном около 15 ч, спровоцированный физиотерапией, после чего переведена с вальпроата на ламотриджин 100–100 мг/сут (возраст 10 лет). Роды у матери путем кесарева сечения, обвитие пуповины, гипоксия плода. В последующем наблюдалась у педиатра по поводу общего гипертонуса. С 4 лет отмечается мотормая алалия.

Неврологический статус: скрытый парез взора слева. Легкая сглаженность левой носогубной складки. Кривошея. Признаки левосторонней пирамидной недостаточности. В позе Ромберга устойчива. Дисдиадохокинез слева. Акрогипергидроз. При МРТ изменений в веществе головного мозга не выявлено. Ультразвуковая доплерография: в бассейне позвоночной артерии справа выявляются признаки затруднения венозного оттока. ЭЭГ (2005 г.): эпилептиформные знаки регистрируются преимущественно при фотостимуляции, в фоне и при гипервентиляции определяются в редуцированном виде. ЭЭГ (2007 г.): пароксизмальная эпилептиформная активность при фотостимуляции с акцентом в лобных отделах. ЭЭГ (2009 г.): умеренные диффузные изменения. Эпилептиформные знаки регистрируются при фотостимуляции 16 Гц. ЭЭГ (2012 г.): билатерально-синхронная спайк-волновая активность 3–4 в секунду при проведении ритмической фотостимуляции 16 Гц.

С 2012 г. к ламотриджину 100–100 мг/сут добавлен топирамат 100–100 мг/сут. Данная схема терапии используется до настоящего времени. Чувствует себя хорошо. С 2012 г. зарегистрирован всего один спровоцированный алкоголем приступ (2013 г.). Похудела на 7 кг (ИМТ – 24,02, соответствует нормальным значениям). Цикл нормализовался (лечилась у гинеколога-эндокринолога). Планирует беременность.

Пациентка Б., 30 лет, рост – 166 см, масса тела – 97 кг (ИМТ – 35,2). Диагноз: ЮМЭ.

Длительно получала пролонгированную форму карбамазепина на фоне этой терапии протекала беременность. После родов обратилась к эпилептологу, был уточнен диагноз и назначено лечение пролонгированным вальпроатом в дозе 500–800 мг/сут, достигнута ремиссия. Однако наблюдались

рецидивы миоклоний при нарушении режима отдыха (депривация сна) и пропуске приема лекарств. Ввиду недостаточности эффекта назначена комбинированная терапия: пролонгированный вальпроат 500–800 мг/сут + леветирацетам 500–500 мг/сут. На фоне этой схемы терапии ухудшился сон и вновь стали регистрироваться абсансы, а после однократного употребления алкоголя развился ГСП. Учитывая недостаточную эффективность битерапии, леветирацетам был заменен на топирамат 150–150 мг/сут + препарат вальпроевой кислоты 750 мг/сут (получает это лечение 18 мес). Похудела на 3 кг и, хотя масса тела снизилась незначительно (ИМТ – 34,11), цикл нормализовался.

Представленные наблюдения свидетельствуют о потенциально нормализующем влиянии топирамата на менструальную функцию, опосредованно через снижение массы тела (табл. 4).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что применение топирамата, обладающего широким спектром действия при различных типах припадков и формах эпилепсии (ФЭ и ИГЭ), у пациенток с длительным анамнезом заболевания позволило добиться ремиссии припадков на период свыше 12 мес в 59,1% (ФЭ) и 78,6% (ИГЭ) случаев. Топирамат оказался эффективным и у больной с недифференцированной формой эпилепсии, что было наглядно продемонстрировано в представленном клиническом наблюдении. При этом у трети пациенток отмечено снижение массы тела при применении топирамата в качестве монотерапии или битерапии. Снижение массы тела составило от 3 до 13 кг (медиана 6 кг). Данный побочный эффект терапии привел к нормализации менструальной функции у 8,6% всех больных и у 16,7% пациенток с нарушением цикла.

Российскую медицину всегда отличал принцип «лечить не болезнь, а больного». Представленные данные отражают именно этот принцип: у женщин с высокой массой тела, страдающих эпилепсией, назначение ПЭП привело к улучшению не только течения заболевания, но и соматических показателей – похудение + нормализация

менструальной функции. Уменьшение массы тела — один из основных побочных эффектов топирамата, возникающий у 10–17% пациентов, преимущественно при ИМТ >30 кг/м² [10]. Масса тела может снижаться на 6–10 кг [11], однако это, как правило, не требует отмены препарата. Снижение массы тела при приеме топирамата наблюдалось даже при сочетании его с вальпроатами и габапентином, частым побочным эффектом которых является как раз повышение массы тела [11].

Лишь в случае снижения аппетита у детей младшего возраста с нутритивными проблемами и/или при анорексии снижение массы тела может быть критическим и вызывать серьезные опасения, однако сами больные и их родственники считают данное побочное действие топирамата «благоприятным», так как в основном оно наблюдается у пациентов с высоким ИМТ [12]. В детской популяции снижение массы тела отмечается у 5–9% пациентов, а анорексия — у 4–13%, а при комбинации топирамата с другими ПЭП — даже у 24% [13, 14]. Благоприятным оказывается не только снижение массы тела. Так, по данным J.J. Asconape [15], уменьшается также уровень глюкозы (на 16%) и инсулина (на 24%). Следовательно, снижение массы тела у взрослых можно расценить скорее как благоприятный побочный эффект, однако у детей за массой тела следует следить более пристально, так как может развиваться анорексия.

В литературе мы не встретили упоминаний о возможном влиянии габапентина, топирамата, прегабалина или других новых ПЭП на эндогенные половые гормоны у женщин, что диктует необходимость дальнейших исследований. Такие свойства новых ПЭП (за исключением окскарбазепина), как отсутствие индукции системы цитохрома P450, предопределяют меньшее их влияние на уровень биологически активных половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), соответственно, они могут рассматриваться в качестве альтернативы, если при приеме старых ПЭП возникли эндокринные репродуктивные нарушения. Полученные результаты ука-

зывают на определенную обратимость репродуктивных эффектов при смене ПЭП и совпадают с мнением других авторов [16].

Нормализацию менструального цикла при применении топирамата у части наших пациенток с исходно повышенной массой тела мы считаем важным клиническим проявлением, о котором должен знать epileptолог. Прямой зависимости нормализации цикла от уменьшения массы тела (количества килограммов) не получено, так как патогенез расстройств женской половой сферы значительно сложнее и включает другие факторы (наследственность, эндокринную патологию и др.) Известно, что в США топирамат зарегистрирован как препарат для снижения массы тела. Другое дело, что его следует назначать с учетом формы эпилепсии, типа приступов и индивидуальных особенностей пациентки, в частности, препарат не показан при исходно малой массе тела. Нельзя забывать и о том, что нарушения менструального цикла могут быть обусловлены не только повышенной, но и, наоборот, слишком низкой массой тела.

Таким образом, топирамат может оказаться препаратом, предупреждающим нарушения менструального цикла и в ряде случаев даже обладающим лечебным действием у пациенток с эпилепсией, имеющих изначально повышенную массу тела. На врачебном приеме контроль массы тела и простейший вопрос о регулярности цикла займут немного времени, однако они крайне важны для профилактики нарушений женской половой сферы, так как сами пациентки, даже имеющие такие нарушения, исходно не нацелены наблюдаться у гинеколога.

Полученные нами предварительные результаты требуют проведения дальнейших комплексных исследований по специально разработанной программе с учетом клинико-электроэнцефалографических характеристик эпилепсии, с привлечением гинекологов/гинекологов-эндокринологов, анализом концентрации половых гормонов, данных УЗИ органов малого таза и других исследований в зависимости от показаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов ПН, Петрухин ВА, Наумова ГИ. Сопутствующая патология со стороны женской половой сферы и беременность при эпилепсии. Качественная клиническая практика. 2005;(3):52-60. [Vlasov PN, Petrukhin VA, Naumova GI. Concomitant diseases of female genitalia and pregnancy in epilepsy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2005;(3):52-60. (In Russ.)].
2. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
3. Жидкова И, Карлов В, Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Москва: Palmarium Academic Publishing; 2012. 278 с. [Zhidkova I, Karlov V, Adamyan L. *Epilepsiya i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny. Klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty* [Epilepsy and women's reproductive health. Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects]. Moscow: Palmarium Academic Publishing; 2012. 278 p.]
4. Власов ПН, Филатова НВ, Наумова ГИ. Эпилепсия у женщин, гормональный аспект. В кн. Современная epileptология. Под ред. Е.И. Гусева и А.Б. Гехт. Москва: АПКППРО; 2011. С. 269-76. [Vlasov PN, Filatova NV, Naumova GI. Epilepsy in women, hormonal aspect. In: *Sovremennaya epileptologiya* [Modern epileptology]. Gusev EI, Gekht AB, editors. Moscow: АПКППРО; 2011. P. 269-76.]
5. Harden C, Sanjeev VT, Tomson T. Epilepsy in Women. John Wiley & Sons; 2013. 232 p.
6. Dose DR, Wang SS, Padmanabham M, et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*. 2003 Apr;44(4):540-9.
7. Morrow J. The XX factor. Treating women with anti-epileptic drugs. National services of health improvement. Nuffield press Ltd; 2007. 80 p.
8. Cross JH, Shorvon S, Perucca E, et al. Topiramate. The treatment of Epilepsy. Second edition. Blackwell science; 2004. P. 535-45.
9. Зенков ЛР. Осложнения противоэпилептической фармакотерапии. Русский меди-

- цинский журнал. 2005;(5):41-6.
[Zenkov LR. Complications of antiepileptic drug therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;(5):41-6. (In Russ.)].
10. Tassinari C, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double blind placebo controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1996 Aug;37(8):763-8.
11. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S66-71.
12. Мухин КЮ, Глухова ЛЮ, Петрухин АС и др. Топамакс при монотерапии эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;(8):35-40. [Mukhin KYu, Glukhova LYu, Petrukhin AS, et al. Topamax in monotherapy of epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;(8):35-40. (In Russ.)].
13. Трифонова ОЕ, Белоусова ЕД. Побочные действия топирамата. Клиническая эпилептология. 2009;(1):17-22. [Trifonova OE, Belousova ED. Side effects of topiramate. *Klinicheskaya epileptologiya*. 2009;(1):17-22. (In Russ.)].
14. Холин АА, Заваденко НН, Ильина ЕС и др. Возрастзависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формам эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;5(3): 34-41. [Kholin AA, Zavadenko NN, Il'ina ES, et al. Age-dependent efficacy and safety of application of topiramate in patients with various forms of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013;5(3): 34-41. (In Russ.)].
15. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol*. 2002 Mar;22(1):27-39.
16. Luef H. Female issues in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009 May;15(1):78-82. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.023. Epub 2009 Feb 21.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.