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

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

Дополнительный саногенетический эффект топирамата в терапии эпилепсии у женщин фертильного возраста

В последние годы изучается взаимосвязь эпилепсии и принимаемого противоэпилептического препарата (ПЭП) с менструальным циклом, избыточной массой тела и репродуктивными расстройствами у женщин. В связи с этим обращает на себя внимание топирамат как один из ПЭП, способствующих снижению массы тела, а не ее повышению.

***Цель** исследования – изучение эффективности/переносимости препарата топирамат у женщин репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла.*

***Пациенты и методы.** Проанализирована группа пациенток (n=58) фертильного возраста (18–35 лет), длительно страдающих фокальной эпилепсией (ФЭ; n=44) или идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ; n=14) и получающих преимущественно комбинированную терапию двумя ПЭП. В 82,8% случаев у пациенток отмечалось повышение массы тела различной степени, у 51,7% имелись те или иные нарушения менструального цикла, однако у гинеколога женщины наблюдались в исключительных случаях. Замена одного из исходных ПЭП на топирамат либо добавление его в схему лечения в качестве дополнительного средства привело к существенному улучшению течения заболевания: ремиссия на период 12 мес была достигнута при ФЭ в 59,1% случаев, а при ИГЭ – в 78,6%.*

***Результаты.** У 29,3% пациенток при применении битерапии, вторым препаратом в которой был топирамат, наблюдалось понижение массы тела не только в случае, когда она была исходно высокой, но и при изначально нормальном индексе массы тела (ИМТ). В 8,6% случаев среди всей проанализированной группы и у 16,7% пациенток с нарушением цикла была достигнута нормализация менструальной функции. Лишь у одной пациентки (1,7%) в итоге топирамат был отменен из-за выраженного критического снижения массы тела (ИМТ <15).*

***Обсуждение.** Применение топирамата, обладающего широким спектром действия при различных типах припадков и формах эпилепсии, у пациенток с длительным анамнезом заболевания позволило добиться ремиссии припадков за период свыше 12 мес в 59,1% (ФЭ) и 78,6% случаев (ИГЭ). При этом в 1/3 всех наблюдений отмечено снижение массы тела на 3–13 кг (медиана – 6 кг) при применении топирамата в качестве моно- или битерапии. У 5 пациенток топирамат привел к нормализации менструальной функции, что составило 8,6% среди всех пациенток, а среди пациенток с нарушением цикла – 16,7%.*

***Заключение.** Применение топирамата в терапии ФЭ или ИГЭ в моно- или битерапии, кроме существенного улучшения течения заболевания, может способствовать нормализации массы тела и менструального цикла. Авторы обращают внимание эпилептологов на необходимость мониторирования 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:** Филатова НВ, Орехова НВ, Власов ПН. Дополнительный саногенетический эффект топирамата в терапии эпилепсии у женщин фертильного возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):18-24.*

Additional sanogenetic effect of topiramate in the treatment of epilepsy in women of childbearing age

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

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

A relationship of epilepsy and a used antiepileptic drug (AED) with the menstrual cycle, overweight, and reproductive disorders in women has been studied in recent years. In this connection, topiramate engages attention as one of the AEDs that contribute to weight loss, but not gain.

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

***Patients and methods.** An analysis was made in a group of 58 patients of fertile age (18–35 years) with a long history of focal epilepsy (FE) (n = 44) or idiopathic generalized epilepsy (IGE) (n = 14) who received mainly combined therapy with 2 AEDs. Different degrees of overweight was observed in 82.8% of the patients; 51.7% had one or another menstrual cycle disorders; however, the women had been followed up by a gynecologist in exceptional cases. Switching 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 in 78.6% of those with IGE.*

Results. *29.3% of the patients receiving dual therapy, the second medication of which was topiramate, were noted to have lost weight not only if those had a 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).*

Discussion. *The use of topiramate that has a wide spectrum of action in different types of seizures and forms of epilepsy in patients with a long history of the disease could achieve seizure remission in 59.1% of the patients with FE and in 78.6% of those with IGE for a period of more than 12 months. One-third of all the cases were observed to have lost 3–13 kg (median, 6 kg) of weight during monotherapy or dual therapy with topiramate. The latter resulted in the normalization of menstrual function in 5 patients, which was 8.6% of all the patients and 16.7% of those with menstrual cycle problems.*

Conclusion. *In addition to a significant improvement in the disease course, the use of topiramate in monotherapy or dual therapy for FE or IGE can contribute to the normalization of body weight and the menstrual cycle. The authors draw the attention of epileptologists to the need to monitor menstrual function in women with epilepsy.*

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

Contact: *Pavel Nikolaevich Vlasov;* ***vpn_neuro@mail.ru***

For reference: *Filatova NV, Orekhova NV, Vlasov PN. Additional sanogenetic effect of topiramate in the treatment of epilepsy in women of childbearing age. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; (Special Issue 1):18-24.*

doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-18-24

В последние годы в литературе неоднократно обсуждался вопрос ассоциации эпилепсии, принимаемого противоэпилептического препарата (ПЭП) и репродуктивных эндокринных расстройств у женщин [1–3]. Основными нарушениями со стороны женской половой сферы являются: различные варианты расстройства менструального цикла, функциональная гиперпролактинемия, гиперкортицизм, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), изолированные компоненты этого синдрома, такие как гиперандрогения, гипопрогестеронемия, полифолликулярные яичники [4]. Несмотря на то что описанные расстройства женской половой сферы имеют многофакторный патогенез, на практике часто проблема упрощается и напрямую связывается с принимаемым ПЭП. При большинстве из перечисленных синдромов наблюдается увеличение массы тела [5]. Изменение массы тела, связанное с лечением, –проблема, важная не только для женщин, у которых оно ассоциируется с высоким риском развития СПКЯ, но и для пациентов других категорий, включая пожилых, так как избыточная масса тела, будучи косметическим побочным эффектом, повышает риск многих серьезных 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 карбоангидразу II и IV типов. Являясь слабым индуктором системы цитохрома P450, топирамат в дозе свыше 200 мг/сут может снижать эффективность гормональных контрацептивов [6, 7]. В доступной научной литературе нам не удалось найти объяснения, каким образом топирамат влияет на менструальный цикл; в то же время хорошо известно дозозависимое снижение массы тела у пациентов при применении 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 воздействием препарата на фермент карбоангидразу, что в результате 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.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности/переносимости препарата топирамат у женщин репродуктивного возраста путем ретроспективного анализа историй болезни.

Пациенты и методы

Проанализирована группа пациенток (n=58) в возрасте 18–35 лет, получавших топирамат: преимущественно в комбинации с другими ПЭП – 44 (75,9%), в качестве монотерапии препарат получали всего 14 женщин (24,1%).

Все пациентки получали топирамат перорально в дозе от 100 до 300 мг/сут. Для анализа использовались истории болезни и амбулаторные карты пациентов, состоящих на учете у эпилептолога на кафедре нервных болезней МГМСУ и в поликлиниках двух московских административных округов.

Особенностью изучаемой группы явилось то, что в выборке абсолютно преобладала криптогенная фокальная эпилепсия (ФЭ) – 62,1% (n=36) пациенток, 13,8% (n=8) пришлось на симптоматическую форму, при которой структурные изменения были представлены преимущественно глиозно-атрофическими изменениями головного мозга. В группе с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ; 24,1%; n=14) наибольшее число наблюдений было представлено ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) – 15,5% (n=9), форма с изолированными генерализованными судорожными припадка-

ми пробуждения (ГСП) встречалась в 8,6% случаев (n=5). Среди фокальных эпилепсий абсолютно преобладала височная и лобная локализация эпилептических очагов – 95,5% (n=42), в двух случаях (4,5%) 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% наблюдений (n=5) длительность заболевания составляла от 5 до 10 лет, в абсолютном же большинстве случаев (91,4%; n=53) она была >10 лет. При ФЭ (n=44) исходно наиболее часто наблюдалось сочетание парциальных и вторично-генерализованных эпилептических припадков – 72,7% (n=32), мономорфные вторично-генерализованные припадки встречались в 20,5% случаев (n=9), парциальные припадки без вторичной генерализации отмечены значительно реже (6,8%; n=3).

Следует отметить, что более чем в половине случаев ФЭ – 26 из 44 (59,1%) и у 4 из 14 при ИГЭ (28,6%) наблюдались нарушения менструального цикла, однако к гинекологу периодически обращались всего 11 пациенток (19%). Нарушения менструальной функции были представлены олигоменореей (n=7), аменореей (n=1) и дисфункциональными маточными кровотечениями (n=3). У 4/5 пациенток до назначения топирамата была повышена масса тела. Мы использовали показатель «индекс массы тела» (ИМТ), рассчитываемый по общепринятой формуле: «массу тела в килограммах разделить на рост в метрах, возведенный в квадрат». При этом значения ИМТ 18,5–24,9 соответствовали нормальной массе тела; 25–29,9 – избыточной, а ⩾30 – ожирению. Была проанализирована динамика массы тела на фоне проводимого лечения.

Исходные клинические характеристики эпилепсии (до назначения топирамата) представлены в табл. 1.

Основной причиной назначения топирамата являлась недостаточная эффективность предшествующей терапии либо сочетание плохого контроля эпилептических припадков с высокой массой тела пациентки. Топирамат назначался также при ятрогенной ошибочной диагностике формы эпилепсии (случаи ЮМЭ, терапия которых проводилась карбамазепином). Титрование препарата производилось согласно инструкции: стартовая суточная доза составила 25 мг на ночь с последующим еженедельным увеличением 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, то 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 одном случае (2,3%) схема лечения включала три ПЭП. При ИГЭ монотерапию топираматом получали 5 (35,7%) больных, в составе битерапии – 9 (64,3%), при этом сопутствующими ПЭП были бензодиазепины, леветирацетам, вальпроат. Назначение топирамата при ФЭ привело в 18 случаях (40,9%) к снижению частоты припадков более чем на 50% либо к медикаментозной ремиссии на период >12 мес – в 26 случаях (59,1%). При ИГЭ показатели были существенно выше: в 11 случаях (78,6%) была достигнута ремиссия приступов; можно говорить практически о 100% ремиссий, так как все три случая рецидивов припадков наблюдались при нарушении пациентками общего (депривация сна) либо медикаментозного режима (пропуск приема дозы/нескольких доз, самостоятельное изменение схемы приема ПЭП).

Таблица 1. *Исходная клиническая характеристика эпилепсии*

Показатель	Число наблюдений	%
ФЭ всего	44	75,9
В том числе:		
криптогенная	36	62,1
симптоматическая	8	13,8
ИГЭ всего	14	24,1
В том числе:		
ЮМЭ	9	15,5
ИГЭ с изолированными ГСП	5	8,6
Длительность заболевания:		
>10 лет	53	91,4
5–10 лет	5	8,6
Характеристики менструального цикла:		
регулярный цикл	18 (ФЭ)+10 (ИГЭ)	48,3
нерегулярность, тенденция к удлинению цикла	26 (ФЭ)+4 (ИГЭ)	51,7
Периодически консультировались у гинеколога	11	19,0
Тип припадков при ФЭ (n=44):		
парциальные без вторичной генерализации	3	6,8
вторично-генерализованные	9	20,5
сочетание парциальных и генерализованных	32	72,7
Течение заболевания ФЭ и ИГЭ (n=58) до назначения топирамата:		
медикаментозная ремиссия	17	29,3
наличие приступов за 12 мес	41	70,7

Результаты

Как видно из представленного материала, группа пациенток характеризовалась длительным «эпилептическим» анамнезом, недостаточным эффектом предшествующей терапии, высоким процентом применения битерапии, сопутствующей высокой массой тела (4/5 от всех наблюдений) и в половине случаев – нарушением менструальной функции с преобладанием олигоменореи.

Введение в схему лечения топирамата позволило за период >12 мес повысить процент медикаментозной ремиссии приступов с 29,3 до 59,1 (табл. 2). При медленном титровании дозы топирамата не наблюдалось вербальных нарушений, которые

иногда регистрируются при его применении. В качестве побочного эффекта было отмечено снижение массы тела у пациенток в 17 случаях (29,3%). Снижение массы тела обычно происходило в пределах ИМТ исходно выделенных градаций (норма, избыточная масса тела, ожирение), лишь в единичных наблюдениях ИМТ снижался более значительно (до более низкой категории). При этом снижение массы тела наблюдалось не только в случае ее исходно высоких значений, но и при нормальном ИМТ. Среди всех 17 пациенток, у которых было отмечено снижение массы тела (все они получали терапию двумя ПЭП на основе топирамата), абсолютно преобладали женщины с криптогенной ФЭ (n=8; преимущественно с височной локализацией очага), пять пациенток страдали симптоматической ФЭ и 4 – ЮМЭ. При этом в 5 (8,6%) случаях снижение массы тела у пациенток привело к нормализации менструальной функции. Лишь в одном случае (1,7%) при ЮМЭ в итоге топирамат был отменен из-за выраженного критического снижения массы – 31 кг (ИМТ <15), а пациентка длительно не обращалась на прием к эпилептологу, несмотря на снижение массы тела (табл. 3).

Приводим ряд клинических наблюдений.

Пациентка И.С., *35 лет. Рост 178 см, масса тела 80 кг, (ИМТ 25,25). Диагноз: ЮМЭ.*

Дебют с 15 лет – миоклонии 1–2 раза в неделю в сочетании с ГСП – 1 раз в месяц, катамениально-зависимые. С 2008 г. – 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. – 300 мг/сут, отменены барбитураты. В 2011 г. развился ГСП на фоне отмены клоназепама. В настоящее время получает топирамат 300 мг/сут, клоназепам 2 мг/сут. Медикаментозная ремиссия в течение 4 лет. Похудела на 7 кг. ИМТ – 23,04. Менструальный цикл нормализовался.

Пациентка Н.Ш.*, 31 год. 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 по вторично-генерализованным приступам – 6 лет.*

Больна с 22 лет, когда стала отмечать эпизоды сведения правой руки в кулак на несколько секунд с частотой 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 минуты (дважды за 2 нед). При этом сведение кулака пациентка помнила, а напряжение и прикус языка – нет. Был назначен ламотриджин 100 мг утром + 200 мг на ночь. Через 2 года после дебюта заболевания пациентка забеременела. Во время беременности и в течение года после родов приступы не регистрировались. В последующем, с 2010 г., приступы возобновились с частотой 1 раз в 1–2 мес, тем не менее дозу ламотриджина не повышали. Нарушение менструального цикла отмечено после родов, однако у гинеколога-эндокринолога не наблюдается. Магнитно-резонансная томография (МРТ), ЭЭГ: без патологии. С августа 2014 г. к терапии добавлен топирамат 200 мг/сут в два приема. В настоящее время получает ламотриджин (100 мг утром + 200 мг на ночь) и топирамат 200 мг/сут в два приема. Ремиссия приступов за период более 12 мес. Похудела с августа 2014 г. на 6 кг (ИМТ 27,97). Нормализовался менструальный цикл в течение последних 3 мес.

Пациентка М.С.*, 31 год. Рост 163 см, масса тела 91 кг (ИМТ 34,25). Диагноз: криптогенная ФЭ с вторично-генерализованными приступами бодрствования.*

Больна на протяжении 5 лет. Регистрируются адверсивные (поворот головы влево) парциальные приступы с периодической генерализацией. Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. В раннем детском возрасте, с 5 мес до 1 года 3 мес, принимала ПЭП по поводу «эписиндрома». Другой информации, свидетельствующей о типах приступов и принимаемом 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 дозировки до 1000–1500 мг/сут, приступы стали значительно реже (частота снизилась более чем на 50%), однако продолжали регистрироваться. Ремиссия приступов за последние 18 мес достигнута на фоне приема леветирацетама 2000 мг/сут в два приема и топи-

Таблица 2. *Эффективность лечения в течение 12 мес после добавления к терапии топирамата*

Показатель	Число больных, n (%)
Эффективность лечения ФЭ (n=44) после назначения топирамата (за 12 мес):	
медикаментозная ремиссия	26 (59,1)
снижение частоты >50%	18 (40,9)
Эффективность лечения ИГЭ (n=14) после назначения топирамата (за 12 мес):	
медикаментозная ремиссия	11 (78,6)
снижение частоты >50%	3 (21,4)

Таблица 3. *ИМТ до и после добавления к терапии топирамата*

Показатель	Число больных	%
Исходно:		
нормальная масса тела (ИМТ <25)	5 (ФЭ) + 5 (ИГЭ)	17,2
избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9)	24 (ФЭ)+7 (ИГЭ)	53,5
ожирение (ИМТ >30)	15 (ФЭ)+ 2 (ИГЭ)	29,3
После терапии с добавлением топирамата:		
нормальная масса тела (ИМТ <25)	6 (ФЭ) + 6 (ИГЭ)	20,7
избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9)	26 (ФЭ)+6 (ИГЭ)	55,2
ожирение (ИМТ >30)	12 (ФЭ)+ 2 (ИГЭ)	24,1

рамата 250 мг/сут в два приема, похудела на 13 кг (ИМТ 29,36 – соответствует градации «слегка выше нормы»), цикл нормализовался.

Пациентка К.А.**, 24 года. Рост 167 см, масса тела 74 кг (ИМТ 26,53). Диагноз: недифференцированная эпилепсия, имеющая черты симптоматической фокальной с полиморфными (сложными парциальными и вторично-генерализованными) приступами бодрствования и идиопатической генерализованной эпилепсии (миоклония век с абсансами?). Сопутствующий диагноз: гипофункция щитовидной железы, по поводу которой принимает гомеопатические средства. Также проходила курс лечения у гинеколога-эндокринолога.* ***(Данная пациентка анализировалась в составе группы ФЭ.)

Рождена путем кесарева сечения, было обвитие пуповины, гипоксия плода; в последующем наблюдалась у педиатра по поводу общего гипертонуса. Моторная алалия с 4 лет.

Больна с 4 лет (1998), когда стала отмечать «отключения» сознания до 5 раз в день. В 1999 г. – черепно-мозговая травма (ЧМТ), сотрясение головного мозга. Принимала вальпроат (депакин-энтерик) 900 г/сут до 2004 г. В остром периоде ЧМТ был эпизод потери сознания. В 2004 г. развился приступ потери сознания продолжительностью около 3 мин с морганием и постприступным сном в течение около 15 ч, спровоцированный физиотерапией, после которого была переведена с вальпроата на ламотриджин 200 мг/сут в два приема (возраст 13 лет).

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

С 2012 г к ламотриджину 200 мг/сут в два приема добавлен топирамат 200 мг/сут в два приема. Данная схема терапии используется до настоящего времени. Чувствует себя хорошо. Приступов нет с 2012 г. (один, в 2013 г., спровоцирован приемом алкоголя). Похудела на 7 кг (ИМТ 24,02 – соответствует нормальным значениям). Менструальный цикл нормализовался (лечилась у гинеколога-эндокринолога). Планирует беременность.

***Пациентка Б.В.**, 30 лет. Рост 166 см, масса тела 97 кг (ИМТ 35,2). Диагноз: ЮМЭ. Длительно получала пролонгированную форму карбамазепина, на фоне приема которого протекала беременность. Обратилась на консультацию к эпилептологу после родов, диагноз уточнен, соответственно переведена на пролонгированный вальпроат: при дозе 500–800 мг/сут достигнута ремиссия, однако наблюдались рецидивы миоклоний при нарушении режима отдыха (депривация сна) и пропуска лекарств. Ввиду недостаточности эффекта была проверена схема комбинированной терапии: пролонгированный вальпроат 500–800 мг/сут + леветирацетам 1000 мг/сут в два приема, однако ухудшился сон и вновь стали регистрироваться абсансы, а после однократного употребления алкоголя развился генерализованный судорожный припадок. Учитывая недостаточную эффективность битерапии, леветирацетам был заменен на топирамат 300 мг/сут в два приема + вальпроевая кислота 750 мг на ночь (18 мес назад). Похудела на 3 кг, и, несмотря на то что масса тела снизилась незначительно (ИМТ 34,11), цикл нормализовался.*

Представленные наблюдения свидетельствуют о потенциально нормализующем опосредованном (через снижение массы тела) влиянии топирамата на менструальную функцию. Сводные данные отражены в табл. 4.

Обсуждение

Как видно из проанализированного материала, применение топирамата, обладающего широким спектром действия при различных типах припадков и формах эпилепсий (ФЭ и ИГЭ), у пациенток с длительным анамнезом заболевания позволило добиться ремиссии припадков за период свыше 12 мес в 59,1% (ФЭ) и 78,6% случаев (ИГЭ). Топирамат оказался эффективным и в случае недифференцированной формы эпилепсии, что и было наглядно продемонстрировано в представленном клиниче-

Таблица 4. *Сводная таблица по представленным клиническим наблюдениям*

Пациентка	Возраст, годы	Форма эпилепсии	ПЭП, суточные дозы	Динамика снижения массы тела, кг	ИМТ до коррекции терапии, кг/м²	ИМТ после коррекции терапии, кг/м²
И.С.	35	ИГЭ	Топирамат 300 мг/сут + клоназепам 2 мг/сут	-7	25,25	23,04
Н.Ш.	31	ФЭ	Топирамат 200 мг/сут + ламотриджин 300 мг/сут	-6	30,12	27,97
М.С.	31	ФЭ	Топирамат 250 мг/сут + леветирацетам 2000 мг/сут	-13	34,25	29,36
К.А.	24	Недифференцированная эпилепсия	Топирамат 200 мг/сут + ламотриджин 200 мг/сут	-7	26,53	24,02
Б.В.	30	ИГЭ	Топирамат 300 мг/сут + вальпроат 750 мг/сут	-3	35,2	34,11

ском наблюдении. При этом в 1/3 всех наблюдений отмечено снижение массы тела при применении топирамата в качестве моно- или битерапии. Снижение массы тела у данных пациенток составило от 3 до 13 кг (медиана – 6 кг). Данный побочный эффект у 5 пациенток привел к нормализации менструальной функции, что составило 8,6% от числа всех пациенток, а среди пациенток с нарушением цикла – 16,7%.

Российскую медицину всегда отличал принцип «лечить не болезнь, а больного». Представленный материал отражает именно этот принцип, когда у женщин с высокой массой тела, страдающих эпилепсией, назначение ПЭП привело к улучшению не только течения заболевания, но и соматических показателей: похудание + нормализация менструальной функции. Уменьшение массы тела – один из основных побочных эффектов топирамата, возникающий у 10–17% пациентов, преимущественно при ИМТ >30 кг/м^2 [10]. Масса тела может снижаться на 6–10 кг [11], однако это, как правило, не требует отмены препарата. Препарат снижал массу тела пациентов даже в сочетании с такими препаратами, как вальпроаты и габапентин, у которых часто побочным эффектом является повышение массы тела [11, 12].

Лишь в случае снижения аппетита у детей младшего возраста с имеющимися нутритивными проблемами и/или при анорексии снижение массы тела может достигать критических значений и вызвать 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 [13]. В детской популяции снижение массы тела происходит у 5–9% пациентов, анорексия развивалась в более широких пределах – 4–13%, а в комбинации с другими ПЭП показатель достигал даже 24% [14, 15]. Благоприятным оказывается не только снижение массы тела пациентов. По данным J.J. Asconape [16], понижается также уровень глюкозы – на 16%, а инсулина – на 24%. Следовательно, снижение массы тела у взрослых является скорее благоприятным побочным эффектом [17], однако у детей за массой тела следует следить более пристально, так как может развиться анорексия.

В доступной литературе не оказалось опубликованных данных о возможном воздействии габапентина, топирамата, прегабалина и других новых ПЭП на эндогенные половые гормоны у женщин, что предопределяет необходимость дальнейших исследований [18]. Такие свойства новых ПЭП (за исключением окскарбазепина), как отсутствие индукции системы цитохрома P450, предполагают меньшее их влияние на уровень биологически активных стероидных половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), соответственно они могут рассматриваться в качестве альтернативы, если при приеме старых ПЭП возникли эндокринные репродуктивные нарушения. Полученные результаты указывают на определенную обратимость репродуктивных эффектов при смене ПЭП и совпадают с мнением H. Luef [19].

В результате исследования феномен нормализации менструального цикла, полученный у части пациенток с исходно повышенной массой тела при применении топирамата, мы считаем важным клиническим проявлением, и эпилептолог должен о нем знать. Прямой взаимозависимости нормализации менструального цикла от количества килограммов, на которые уменьшилась масса тела пациенток, получено не было, так как патогенез расстройств со стороны женской половой сферы значительно сложнее и включает другие факторы (наследственность, эндокринную патологию и др.) [1]. Известно, что в США топирамат зарегистрирован как препарат для снижения массы тела. Другое дело, что назначение топирамата изначально должно быть обосновано с учетом формы эпилепсии, типа приступов и индивидуальных физических особенностей пациентки; в частности, препарат не показан при исходно малой массе тела у женщины. Также нельзя забывать о том, что нарушения менструального цикла могут быть обусловлены не только повышенной массой тела, но и наоборот – слишком низкой.

Заключение

Таким образом, топирамат может оказаться препаратом, предупреждающим нарушения менструального цикла и даже, в ряде случаев, обладающим лечебным эффектом у пациенток с эпилепсией, имеющих изначально повышенную массу тела. Контроль массы тела и простейший вопрос о регулярности цикла займут на врачебном приеме немного времени, однако они крайне важны для профилактики нарушений со стороны женской половой сферы, так как сами пациентки исходно не нацелены наблюдаться у гинеколога даже при нарушении менструального цикла. Полученные предварительные результаты требуют проведения дальнейших комплексных исследований по специально разработанной программе с учетом клинико-электроэнцефалографических характеристик эпилепсии, привлечением гинекологов и/или гинекологов-эндокринологов, анализом концентрации половых гормонов, УЗИ органов малого таза и т. д., по показаниям.

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 pathology from the female sexual sphere and pregnancy in epilepsy. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2005;(3):52-60 (In Russ.)].

2. 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 reproductive health of a woman. Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects]. Moscow: Palmarium Academic Publishing; 2012. 278 p. (In Russ.)].

3. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p. (In Russ.)].

4. Власов ПН, Филатова НВ, Наумова ГИ. Эпилепсия у женщин, гормональный аспект. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Современная эпилептология. Москва: АПКиППРО; 2011. С. 269-76 [Vlasov PN, Filatova NV, Naumova GI. Epilepsy in women, the hormonal aspect. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Sovremennaya epileptologiya* [Modern Epileptology]. Moscow: APKiPPRO; 2011. P. 269-76 (In Russ.)].
5. Harden C, Sanjeev VT, Tomson T. Epilepsy in Women. John Wiley & Sons; 2013. 232 p.
6. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethynil estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*. 2003;44(4):540-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.55602.x
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. Topiramate. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E. The treatment of Epilepsy. 2nd ed. Blakwell science; 2004. P. 535-545.
9. Зенков ЛР. Осложнения противоэпилептической фармакотерапии. Российский медицинский журнал. 2005;(5):41-6 [Zenkov LR. Complications of antiepileptic pharmacotherapy. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2005;(5):41-6 (In Russ.)].
10. Tassinari CA, 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;37:763-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00649.x
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. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02175.x
12. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(6):759-65. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.07.004
13. Мухин КЮ, Глухова ЛЮ, Петрухин АС и др. Топамакс при монотерапии эпилепсии. Журнал невропатологии и психиатрии. 2004;(8):35-40 [Mukhin KYu, Glukhova LYu, Petrukhin AS, et al. Topamax with monotherapy of epilepsy. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii*. 2004;(8):35-40 (In Russ.)].
14. 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.)].
15. 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;(3):34-41 [Kholin AA, Zavadenko NN, Il'ina ES, et al. Age-Dependent Efficacy and Safety of Topiramate in Patients with Various Forms of Epilepsy. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2013;(3):34-41 (In Russ.)].
16. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Sem Neurol*. 2002;22:27-39. doi: 10.1055/s-2002-33046
17. Карлов ВА, Власов ПН, Фрейдкова НВ. Опыт применения топирамата в комплексной терапии фармакорезистентной эпилепсии. Журнал невропатологии и психиатрии. 2003;(7):21-6 [Karlov VA, Vlasov PN, Freydkova NV. Experience of topiramate application in complex therapy of pharmacoresistant epilepsy. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii*. 2003;(7):21-6 (In Russ.)].
18. Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Review. Seizure*. 2014;23(8):585-91. doi: 10.1016/j.seizure.2014.05.004
19. Luef H. Female issues in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15:78-82. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.023

Поступила 03.04.2018

Исследование одобрено межвузовским комитетом по этике при ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова; оно проводилось ретроспективно путем изучения ранее составленной медицинской документации. Конфликт интересов отсутствует.

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.