

ЭПИЛЕПСИЯ У МУЖЧИН: ГРАНИ ПРОБЛЕМЫ



В последнее время большое внимание в лечении эпилепсии уделяется гендерным аспектам заболевания, которые имеют важное значение как для диагностики, так и для терапии. В беседе с доктором медицинских наук, профессором кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Павлом Николаевичем Власовым обсуждаем особенности эпилепсии у мужчин, принципы ведения пациентов и современные возможности фармакотерапии.

– Павел Николаевич, о чем говорят данные эпидемиологических исследований? Кто чаще болеет эпилепсией – мужчины или женщины?

– Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость и распространенность эпилепсии среди мужчин выше во всем мире. Однако преобладание это незначительное – порядка 56% среди мужчин против 44% у женщин. Хотя в некоторых развивающихся странах, согласно исследованиям конца 90-х гг., распространенность эпилепсии выше у женщин. Я думаю, это связано с тем, что женщины чаще обращались за медицинской помощью, например во время беременности или перед родами, соответственно, случаев эпилепсии у женщин было зарегистрировано больше. А об истинном уровне заболеваемости у мужчин в этих регионах просто недостаточно данных.

Если говорить о возрастных аспектах, то максимальная заболеваемость отмечается в раннем детском возрасте (первые годы жизни) и после 45 лет. Графически это можно представить в виде немного асимметричной параболы. В позднем периоде жизни, после 70 лет, эпилепсия уже значительно чаще встречается среди женщин. Это связано с более высокой продолжительностью жизни женщин, а также наличием повреждений центральной нервной системы, преимущественно сосудистых, накапливающихся с возрастом.

Можно также отметить, что распространенность эпилепсии на 100 тыс. населения в городе несколько выше, чем в сельской местности.

– Высок ли риск наследования эпилепсии?

– Вероятность наследования криптогенной и симптоматической фокальной эпилепсии незначительна: в общей популяции (здоровых людей) она составляет 1%, а при наличии этой формы эпилепсии у одного родителя – 2,5–3%, если же страдают оба родителя, вероятность повышается до 5%. При идиопатической форме эпилепсии вероятность наследования может достигать 20% – по 10% от каждого родителя. Существуют редкие специфические формы эпилепсии с аутосомно-доминантным типом наследования, например аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами, при которой вероятность наследования значительно выше.

– Почему мужчины страдают эпилепсией чаще? Какие факторы риска играют роль?

– Во-первых, это повышенный травматизм, в большей степени свойственный мужчинам. И второй фактор – алкогольная зависимость. Если кратко охарактеризовать особенности эпилепсии у мужчин, то это абсолютное преобладание симптоматических форм. В раннем детском возрасте у них чаще встречаются синдром Веста, синдром Леннокса – Гасто и симптоматические фокальные эпилепсии, в более позднем – эпилепсии посттравматического генеза.

У женщин в детском и юношеском возрасте наиболее распространенными формами являются идиопатические генерализованные эпилепсии, в частности детская абсансная эпилепсия, ювенильная миоклоническая эпилепсия (по данным К.Ю. Мухина, заболеваемость у женщин в 1,5 раза выше), симптоматические эпилепсии при синдроме Айкарди, узелковой перивентрикулярной гетеротопии – это характерно только для лиц женского пола. Кроме того, у женщин встречается специфический синдром, т. н. катамениальная эпилепсия, при которой приступы развиваются исключительно в менструальный или перименструальный период.

– Какова роль эндокринной системы, и в частности половых гормонов, в патогенезе эпилепсии?

– То, что прогестерон обладает анестетическими и антиэпилептическими свойствами, было доказано еще Гансом Селье в 1941 г. Эстрадиол же, напротив, оказывает проэпилептическое действие. Антиэпилептическими свойствами обладает и тестостерон у мужчин. За последние несколько лет был проведен ряд работ по изучению взаимосвязи уровня тестостерона и течения эпилепсии у мужчин, а также фармакогормональных взаимодействий, т. е. влияния противоэпилептических препаратов и самого заболевания на уровень тестостерона и сперматогенез. Практически во всех аннотациях к противоэпилептическим препаратам указывается, что они влияют на половую функцию. И если у пациента установились доверительные отношения с врачом, он обязательно спросит об этом. Поэтому врач должен знать о вкладе самого заболевания в дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы и о влиянии противоэпилептических препаратов. Среди российских работ, посвященных данной проблеме, я могу назвать пионерское исследование Константина Юрьевича Мухина, который в 1989 г. защитил кандидатскую диссертацию о состоянии гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы при эпилепсии у лиц мужского пола. В конце 90-х г. была также защищена кандидатская диссертация Ольги Ивановны Дрепы под руководством Владимира Алексеевича Карлова по эпилепсии у мужчин в пубертатном периоде. В 2009 г. были опубликованы данные ряда исследований о влиянии противоэпилептических препаратов и эпилепсии на уровень гормонов (не только половых) у мальчиков и девочек – это работа главного детского невролога РФ из Санкт-Петербурга Валентины Ивановны Гузевой с соавторами.

– И как же влияет заболевание на уровень тестостерона и сексуальную функцию?

– В качестве примера можем рассмотреть феномен фокальной эпилепсии, т. е. эпилепсии, которая развивается из определенного участка коры головного мозга. При височной и лоб-

ной форме эпилепсии эпилептогенная зона расположена вблизи гипоталамо-гипофизарной области. И даже если эпилептические припадки клинически не развиваются, сам эпилептический очаг постоянно воздействует на гипоталамо-гипофизарную область и изменяет амплитуду и частоту выброса рилизинг- и тропных гормонов и, таким образом, оказывает влияние на всю гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось. При этом на каждом уровне системы существуют как прямые, так и обратные положительные и отрицательные связи, которые на протяжении всей этой длинной цепочки могут приводить к дисфункции. Кроме того, известно, что при височной эпилепсии после успешно проведенной операции существенно улучшается и половая функция. С другой стороны, мы знаем, что при опухолях височной



леветирацетам
Эпитерра
Добавляя уверенность

НАДЕЖНАЯ ПОДДЕРЖКА
БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Таблетки 250 мг №30, 250 мг №60, 500 мг №30, 500 мг №60, 1000 мг №30, 1000 мг №60.

TEVA

Мы делаем здоровье доступным во всем мире

000 «Тева» | Россия, 119049, Москва
ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел: +7 495 6442234
Факс: +7 495 6442235
www.teva.ru

Леветирацетам обладает широким спектром противоэпилептического действия и не влияет на фармакокинетику других антиэпилептических препаратов, в том числе карбамазепина и вальпроевой кислоты. Благодаря этому леветирацетам может эффективно сочетаться с препаратами базовой терапии эпилепсии.¹

1. P.N. Patsalos, F.D. Bourgeois. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge University Press, 2013. – P. 131.

доли, еще за несколько месяцев до развития клинической симптоматики, снижается половая функция. Помимо этого, подавленное настроение и депрессия, часто сопровождающие эпилепсию, также способствуют развитию половых расстройств.

Что же касается влияния противосеипептических препаратов на половую функцию у мужчин – взаимосвязь здесь достаточно сложная. Прежде всего, следует обратить внимание на т. н. ферментиндуцирующие препараты. Это фенобарбитал, бензонал, гексамидин, фенитоин и карбамазепин, т. е. препараты первого поколения. Они повышают метаболизм в печени, стимулируя систему цитохрома P450, и в т. ч. ускоряют метаболизм стероидных половых гормонов. Соответственно, снижается уровень тестостерона. Но основной механизм связан с тем, что ферментиндуцирующие препараты повышают концентрацию глобулинов, связывающих половые стероиды. В норме порядка 40–45% из них связываются с глобулинами, 53–55% – с альбуминами и 2–3% находятся в свободном состоянии. Биологически активный тестостерон включает свободную фракцию и связанный с альбуминами тестостерон. При назначении ферментиндуцирующих препаратов повышается концентрация связывающих глобулинов. В результате возрастает количество неактивной фракции тестостерона и уменьшается свободная и связанная с альбуминами (биологически активная) фракции. Таким образом, происходит относительное снижение уровня тестостерона. Исследования, посвященные влиянию современных противосеипептических препаратов на половую функцию, пока не проводились. А такие препараты, как ламотриджин, окскарбазепин, по данным финских исследователей, существенно не влияют на уровень тестостерона у мальчиков и молодых мужчин. Немаловажен и возрастной аспект в снижении уровня тестостерона. Например, есть интересные данные оригинального исследования Андрея Херцога с соавт., опубликованного в 2004 г., в котором принимали участие пациенты с эпилепсией и здоровые испытуемые. Был изучен уровень биологически активного тестостерона в трех возрастных категориях – от 20 до 30, от 30 до 40 и от 40 до 50 лет. Оказалось, что у пациентов в возрасте от 20 до 30 лет, страдающих эпилепсией, уровень тестостерона был в норме у 90%. А уже в возрасте от 40 до 50 лет – только у 10%. Поэтому врач-эпилептолог должен понимать, что у 9 из 10 пациентов с фокальной эпилепсией в возрасте 40 лет и старше могут быть нарушения половой функции.

– Влияет ли эпилепсия на состояние психических функций и есть ли какие-то отличия в этом плане между мужчинами и женщинами?

– Только в восприятии заболевания. В конце 90-х гг. на нашей кафедре было проведено исследование А.А. Хабибовой, которое показало, что при одинаковой тяжести течения эпилепсии у мужчин и женщин уровень тревоги и депрессии у женщин был достоверно выше. Поэтому терапия эпилепсии у женщин в целом представляет большую сложность. Мы сейчас не касаемся

проблем пубертатного периода, периода беременности, родоразрешения, грудного вскармливания.

Если эпилептический очаг локализуется в лимбической системе, то существенно страдает память, долговременная и кратковременная. На когнитивные функции может также влиять прием противосеипептических препаратов. Так, многие препараты первого поколения, в т. ч. барбитураты, негативно воздействуют на когнитивные функции. А есть препараты, которые практически не оказывают такого влияния и даже могут немного активировать когнитивные функции, например леветирацетам.

– В чем заключаются особенности терапии эпилепсии у мужчин?

– Основнополагающие принципы терапии эпилепсии хорошо известны: выбор препарата, контролирующего данный тип припадков и форму эпилепсии, высокая эффективность препарата и хорошая переносимость. Однако в клинической практике нужно учитывать еще ряд факторов, в частности состояние половой функции у мужчин. Безусловно, на первом месте стоит задача достичь медикаментозной ремиссии. Если мы достигаем медикаментозной ремиссии, у пациента улучшается эмоциональный фон, появляется уверенность, это тоже косвенно воздействует на половую функцию. В этом смысле желательно использовать препараты, не обладающие ферментиндуцирующими свойствами. Врач-эпилептолог должен объяснить пациенту-мужчине, что побочные эффекты, которые указываются в инструкциях к препаратам, имеют место у небольшого процента больных, чтобы пациент не пугался. В развитии проблем мужской половой сферы гораздо большую роль играют другие причины, прежде всего сосудистые патологии: гипертоническая болезнь, атеросклероз, системные заболевания и синдромы, такие как сахарный диабет, гиперхолестеринемия. Эти заболевания являются причиной примерно 60% случаев половой дисфункции. На втором месте – патология со стороны мочеиспускательного канала и предстательной железы (около 10–12%). Оставшиеся 30% – это влияние факторов окружающей среды: питание, злоупотребление алкоголем, курение, ожирение, в т. ч. побочное действие противосеипептических препаратов. То есть пациенту следует четко разъяснить этот момент: если существует проблема в половой сфере, вклад противосеипептических препаратов совсем незначителен по сравнению с другими факторами. Иногда этот вклад может быть немаловажным, но никогда – ведущим. Задача врача-эпилептолога – добиться медикаментозной ремиссии, по возможности не используя ферментиндуцирующие препараты. Если эпилепсия у мужчины сочетается с половой дисфункцией, мы добиваемся медикаментозной ремиссии и отправляем пациента к смежному специалисту – кардиологу, эндокринологу. И только после коррекции уровня холестерина, артериального давления и т. д. направляем пациента к урологу-андрологу. Если же на этом уровне нарушений нет – рассматриваем возможность перехода

на другой эффективный препарат, не обладающий ферментоиндуцирующими свойствами. Хотелось бы также подчеркнуть, что простое замещение тестостероном у таких пациентов невозможно, поскольку он сразу же метаболизируется под действием ароматазы в эстрогены. Поэтому коррекцию гормонального статуса должен проводить андролог.

– В каких случаях применяются хирургические методы лечения?

– Показанием к хирургическому лечению является фармакорезистентная эпилепсия, если это фокальная форма и четко установлен один очаг, удаление которого приведет к улучшению или даже исчезновению патологии. При генерализованной эпилепсии или при многоочаговом фокальном процессе результат будет хуже: мы удалим один очаг, а другой будет активен, и приступы продолжатся. Фармакорезистентная форма встречается в 30% случаев, но из них хирургическое лечение показано и проводится фактически 8–12% больных. Основное же лечение – фармакологическое.

В настоящее время стали широко использовать стимуляционные методики, которые приравниваются к терапевтическим мероприятиям, – стимуляция *peragus vagus*, а также областей мозга, относящихся к эпилептическим и противозепилептическим системам. А у детей и подростков достаточно хорошо зарекомендовал себя метод лечения кетогенной диеты.

– Что нового появилось в фармакотерапии эпилепсии за последнее время?

– Благодаря развитию фармакологии, это направление значительно продвинулось. В течение последнего года в России появилось 3 новых противозепилептических препарата, и скоро мы ожидаем появление еще одного. Как происходит внедрение новых препаратов? Каждый противозепилептический препарат, прошедший все стадии доклинических исследований, используется вначале при фокальной эпилепсии у взрослых в качестве дополнительного препарата к уже существующим противозепилептическим средствам. Далее его показания расширяются, изучается эффективность у детей. На следующем этапе препарат изучается в качестве монотерапии и для лечения других форм эпилепсии. За последние 1,5 года в России внедрены такие препараты, как перампанел, который показывает высокую эффективность даже в терапии фармакорезистентной эпилепсии. Особенность его – стабильная концентрация на

протяжении более чем 100 ч. Перампанел можно использовать в качестве дополнительного средства при фокальной эпилепсии начиная с 12 лет. Другой препарат – зонисамид может использоваться в качестве стартовой терапии при фокальной эпилепсии, он также имеет длительный период полувыведения и может приниматься однократно. Зонисамид входит в четверку препаратов, рекомендованных Международной противозепилептической лигой в качестве стартовой монотерапии при фокальной эпилепсии. В этот список включены также фенитоин, карбамазепин и леветирацетам, который относится к новым ПЭП и считается одним из лучших современных противозепилептических препаратов благодаря уникальному механизму действия, высокой эффективности, отличной переносимости. Леветирацетам показан при фокальной эпилепсии и миоклонических формах эпилепсии. Он относится к неферментоиндуцирующим препаратам, не оказывает влияния на концентрацию гормонов и на ферменты печени. 33% препарата гидроксимируется в тканях – в легких, в крови, в мышцах, не затрагивая печень, а 66% выводится в неизменном виде. Поэтому леветирацетам можно назначать вторым и третьим препаратом в добавление к существующей терапии с уверенностью, что он окажет лечебный эффект, но не повлияет на фармакокинетику других препаратов. Некоторые из указанных препаратов имеют уже генерические аналоги, позволяющие сделать современную фармакотерапию доступной для еще большего числа пациентов. В этой связи очень важно использовать доступные и качественные генерические препараты – это один из факторов, влияющих на качество жизни пациентов с эпилепсией. Среди генериков леветирацетама, в свою очередь, заслуживает внимание Эпитеarra производства израильской компании Teva, продемонстрировавшая высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с различными формами эпилепсий.

Наконец, последний препарат, появившийся в России, – эсликарбазепин. Он представляет собой производное карбамазепина, но лишен многих его побочных эффектов. В ближайшее время мы ожидаем появления еще одного противозепилептического препарата – ретигабина, который эффективен при лечении синдрома Леннокса – Гасто. А если говорить о перспективах лечения эпилепсии, то они связаны в первую очередь с изучением генетики заболевания.



Беседовала Людмила Головина