

8. Corasaniti M. T., Paoletti A. M., Palma E., Granato T., Navarra M., Nistico G. Systemic administration of pramiracetam increases nitric oxide synthase activity in the cerebral cortex of the rat // *Funct. Neurol.* — 1995; 10(3): 151–155.
9. Funk K. F., Schmidt J., Zur cholinegren Wirkung von Nootropika // *Biomed. Biochim. Acta.* — 47, pp. 417–421, 1988.
10. Gouliavaev A. H., Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics // *Brain Res Rev.* — 1994 May; 19(2): 180–222.
11. McLean A. Jr., Cardenas D. D., Burgess D., Gamzu E. Placebo-controlled study of pramiracetam in young males with memory and cognitive problems resulting from head injury and anoxia // *Brain Inj.* — 1991. — Oct-Dec; 5(4): 375–80.
12. Moro V. et al. Regional study of the co-localization of neuronal nitric oxide synthase with muscarinic receptors in the rat cerebral cortex // *Neuroscience.* — 1995; 69 (3): 797–805.
13. Pavlik A., Benesova O., Dlohozkova N. Effects of nootropic drugs on brain cholinergic and dopaminergic transmission // *Act. Nerv. Super (Praha).* — 1987 Mar; 29(1): 62–5.
14. Pepeu G., Spignoli G. Nootropic drugs and brain cholinergic mechanisms. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 1989; 13 Suppl.: S77–88.
15. Poschel B. P., Ho P. M., Ninteman F. W., Callahan M. J. Pharmacologic therapeutic window of pramiracetam demonstrated in behavior, EEG, and single neuron firing rates // *Experientia.* — 1985 Sep 15; 41(9): 1153–6.
16. Pugsley O. A. et al. Some neurochemical properties of pramiracetam (CI-879), a new cognition-enhancing agent. — *Drug Development Research.* — 1983; 3: 407–420.
17. Scarpazza P. et al. Multicenter evaluation of pramiracetam for the treatment of memory impairment of probable vascular origin // *Advances in Therapy.* — 1993; 10 (5): 217–222.
18. Shih Y. H. et al. The effects of various cognition-enhancing drugs on in vitro rat hippocampal synaptosomal sodium dependent high affinity choline uptake // *Life sciences.* — 36, pp. 2145–2153. — 1985.
19. Yoshimoto T. Kado K., Matsubara F., Koriyama N., Kaneto H., Tsura D. Specific inhibitors for prolyl endopeptidase and their anti-amnesic effect // *J. Pharmacobio-Dyn.* — 10, pp. 730–735. — 1987.

Надійшла до редакції 19.10.2005 р.

*Л. Л. Корсунська*

### Комплексна профілактична дія прамістару в осіб похилого віку

*Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського (м. Сімферополь)*

Проаналізована ефективність комплексної профілактичної дії прамістару (прамірацетаму) в дозі 1200 мг на добу на функціональні показники діяльності головного мозку у неврологічно здорових осіб похилого віку. Оцінювались неврологічний та нейропсихологічний статус, мозковий кровообіг за показниками ультразвукової доплерографії екстра- та інтракраніальних судин, електроенцефалографічні показники до початку лікування та після 20 днів прийому прамістару. За даними аналізу результатів дослідження прамістар у дозі 1200 мг на добу може бути рекомендований до прийому особам похилого віку з метою профілактики цереброваскулярних хвороб.

*L. L. Korsun's'ka*

### Pramistar prophylactic efficacy assessment in elderly patients

*Crimean State medical University named after S. I. Georgievsky (Simferopol')*

Clinical trial was carried out for an assessment of efficacy of monotherapy by pramistar(1200mg per day) in 20 elderly patients without neurological dysfunction. Clinical neurological, psychiatric (using the EDSS and Depression scale) examination, ultrasound extra- and intracranial dopplerography and electroencephalography were used. The patients were examined at the beginning, at the 20th day of treatment. Headache, vertigo, intracranial cerebrovascular disorders, neuropsychiatric status, EEG-data were the target symptoms of pramistar. According to the obtained results pramistar 1200mg per day may be recommended for the prophylaxis of cerebrovascular disorders for elderly patients.

УДК 616.853–055.2

*И. А. Марценковский*

Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии (г. Киев)

### НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИЙ У ЖЕНЩИН

Распространенность эпилепсии среди населения составляет около 1 %. От 25 до 40 % больных — женщины детородного возраста [1, 2, 4]. Вопросы терапии эпилепсии у женщин представляют значительную проблему [4, 15].

**Влияние эпилепсии на репродуктивное здоровье женщины и беременность.** Все больше женщин, страдающих эпилепсией, стремятся иметь детей. За последние 10 лет число беременностей и родов у больных эпилепсией женщин увеличилось в 4 раза. Требования к лечению эпилепсии у беременных должны учитывать весь накопленный опыт [5, 26, 27, 29].

Проблема ведения беременности и родов у женщин, больных эпилепсией, становится все более актуальной. Известно, что эпилепсией страдают около 1 % беременных женщин: у 13 % заболевание впервые проявляется во время беременности, у 14 %

припадки наблюдаются исключительно во время беременности. При ведении беременной, страдающей эпилепсией, перед врачом встает целый ряд проблем: взаимовлияние эпилепсии и беременности, особенности ведения родов, вероятность рождения здорового ребенка, риск эпилепсии у ребенка.

Согласно обобщенным данным, обострение эпилепсии во время беременности наблюдается примерно у 10 % женщин, у 5 % частота припадков уменьшается, у 85 % — не изменяется [26, 27]. От матерей, страдающих эпилепсией, ежегодно рождается около 0,3–0,4 % детей планеты [26, 27, 29].

У женщин, больных эпилепсией, частота токсикоза беременных, самопроизвольных аборт, аномальных положений плода и плаценты, а также вероятность рождения близнецов не отличаются от популяционных показателей. Вместе с тем у них повышен риск преждевременных родов и эклампсии:

преждевременные роды встречаются в 4–11 % случаев. Масса новорожденных менее 2500 г наблюдается в 7–10 % случаев. Чаще рождаются дети с низкой оценкой по шкале Апгар. Перинатальная смертность превышает среднестатистический уровень в 1,2–2 раза, что до настоящего времени не получило четкого объяснения [5, 27, 30].

**Особенности течения и лечения эпилепсии в пубертатном возрасте и перименопаузальном периоде.** Влияние на течение эпилепсии и эффективность противозепилептической терапии полового созревания и менопаузы не вызывает сомнения [2, 7, 10, 18]. Пубертатный период у девочек вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-половой системы характеризуется снижением судорожного порога, усилением эпилептической активности, ускорением обменных процессов и метаболизма противозепилептических препаратов. Тактика лечения эпилепсии в данный физиологический период заключается в увеличении суточной дозы антиэпилептических препаратов (желательно под контролем концентрации в плазме крови) на 1/4–1/3, его осторожная отмена даже при медикаментозной ремиссии припадков более 3 лет [7, 18].

Доказана взаимосвязь между припадками и фазой менструального цикла. У многих девочек эпилепсия манифестирует с началом менструаций в возрасте 11–13 лет. Учащение или утяжеление припадков может быть связано с гормональными изменениями во время менструального цикла: повышение уровня эстрогенов в крови провоцирует, прогестерона — предотвращает появление припадков. У части женщин припадки наблюдаются или учащаются перед началом менструального кровотечения, когда уровень прогестерона падает. Кроме того, приступы могут появляться в середине цикла — во время овуляции, когда наблюдаются пиковые концентрации эстрогенов [10, 18].

Установлено, что у женщин с эпилепсией раньше наступает менопауза. При среднем сроке менопаузы в США между 51–52 годами, женщины с эпилепсией и частыми судорогами перестают менструировать в среднем к 47 годам. Характер судорог при менопаузе также может изменяться. Некоторые женщины, у которых отмечаются судороги, связанные с менструальным циклом, могут отмечать улучшение. В ряде случаев при наступлении менопаузы судорожный синдром усиливается. Иногда в начале менопаузы может отмечаться даже появление первых судорог. По результатам нескольких независимых исследований в 1/3 случаев менопауза приводит к учащению припадков, в 1/3 — к урежению и в 1/3 наблюдений не оказывает влияния на частоту пароксизмов [7, 18].

В перименопаузальном периоде происходит падение концентрации эстрадиола, нарушается обмен кальция с постепенной деминерализацией костной системы. Мужчины и женщины с эпилепсией подвержены высокому риску остеопороза и остеопении — состояний, вызывающих истончение костей. Обычно здоровая женщина достигает максимальной костной массы к 25 годам, а затем ежегодно теряет 1 процент кости каждый год до наступления менопаузы. С наступлением менопаузы потеря составляет 4–5 процентов в год. Поэтому женщины теряют около 50 процентов массы кости в течение всей жизни. В том случае, если они принимают противо-

эпилептические средства, этот процесс происходит быстрее. Поэтому всем пациентам рекомендуется периодическое специальное исследование плотности костей. Превентивное лечение остеопороза должно начинаться до начала менопаузы, когда процесс потери массы костей значительно ускоряется [10, 14, 18, 21].

При применении у больных эпилепсией женщин замещающей гормональной терапии рекомендуется использовать комбинированные эстроген-гестагенные препараты; в общей популяции предпочтение отдается эстрогенам. Кроме того, больным эпилепсией женщинам показано применение препаратов кальция и витамина D [29].

**Особенности контрацепции при эпилепсии.** Противозепилептическую терапию необходимо учитывать при разработке тактики контрацепции [22]. Важно учитывать возможность взаимодействия антиконвульсантов с гормональными контрацептивами [9, 10, 17, 19–20, 22, 34, 37, 38].

Соли вальпроевой кислоты, как наиболее часто применяемые противозепилептические препараты, не активируют ферменты печени и, следовательно, не снижают эффективности гормональных контрацептивов при их одновременном применении. Не снижают эффективность оральных контрацептивов также бензодиазепины, левтерацетам, ламотриджин. Правда, назначение гормональных контрацептивов и ламотриджина может приводить к значительному (до 50 %) снижению концентрации последнего.

Карбамазепин, как и все препараты, обладающие энзиминдуцирующими свойствами (фенобарбитал, гексамидин, бензонал, дифенин, этосуксимид), снижают эффективность гормональных контрацептивов, поэтому одновременный прием антиэпилептических препаратов и комбинированных эстроген-гестагенных гормональных контрацептивов в 8–10 % случаев может приводить к возникновению нежелательной беременности [36, 41]. В данной ситуации следует рекомендовать использовать барьерный метод контрацепции, либо применять гормональные препараты с повышенным содержанием эстрогенов. В каждом конкретном случае оптимальную стратегию контрацепции лучше обсудить с гинекологом-эндокринологом.

**Предгравидарная подготовка больных эпилепсией.** Важное значение уделяется предгравидарной подготовке. Беременность у больных эпилепсией женщин необходимо планировать. В планировании и непосредственной подготовке к беременности должны участвовать больная, ее родственники, невролог, акушер-гинеколог и генетик [5].

Основная задача невролога на этапе предгравидарной подготовки состоит в достижении медикаментозной ремиссии припадков. Оптимальная терапия эпилепсии до зачатия подразумевает проведение монотерапии препаратом, который обладает наилучшим соотношением эффективности/тератогенность при данном типе припадков. Дозы антиэпилептических препаратов должны быть минимальными. Если не удастся устранить припадки всех типов, надо попытаться купировать хотя бы генерализованные судорожные припадки, наихудшим образом влияющие на состояние матери и плода. Следует помнить, что соли вальпроевой кислоты, топирамат, ламотриджин эффективны в отношении практически всех типов

приступов. Політерапія, в частині поєднане застосування солей вальпроєвої кислоти і карбамазепіна, має найбільшу тератогенність.

Щоб упередити сильні коливання концентрації антиконвульсантів у крові, цілеспрямовано застосовувати більш частий дрібний прийом препаратів.

Виходячи з принципів партнерства, лікар повинен повідомити всіх хворих епілепсією жінок про можливі ускладнення вагітності, ризик вродженої патології і ймовірності успадкування епілепсії дитиною. Для виключення спадкової патології проводиться медико-генетичне консультування. При ідіопатичних генералізованих нападах у матері ризик епілепсії у дитини досягає 10 %, при симптоматичних парціальних нападах він трохи вищий, ніж серед населення (2–3 %).

Показаннями до внашівання вагітності при епілепсії вважають: стійку медикаментозну ремісію захворювання; субкомпенсацію захворювання рідкими нападами. К протипоказанням внашівання належать: погано піддаючася лікуванню епілепсія з частими нападами, епілептичний статус, виражені зміни особистості, що становлять загрозу для здоров'я і життя як матері, так і плоду.

Акушер-гінеколог при необхідності проводить лікування, направлене на нормалізацію менструального циклу (різні порушення менструального циклу зустрічаються у 40 % хворих). Разом з терапевтом він проводить лікування анемії (за нашими даними, вона зустрічається у 37,2 % хворих епілепсією). Для уникнення вроджених аномалій до зачаття і протягом I триместра вагітності показана фолиєва кислота, яка впливає на концентрацію антиконвульсантів і частоту нападав.

**Терапія епілепсії в час вагітності.** Епілепсія належить до групи хронічних захворювань, при яких постійний прийом лікарських засобів необхідно продовжувати і в час вагітності [3]. Проведення протиепілептичної терапії в час вагітності ускладнене коливаннями концентрації препаратів у сироватці крові, що в ряді випадків вимагає підвищення прийоманих доз, збільшення кратності прийому антиконвульсантів. Перевищення оптимального режиму доз може бути небезпечно через підвищення концентрації препарату в крові і тканинах плода [5–6, 14].

В час вагітності сумарна концентрація вальпроєвої кислоти в крові суттєво не змінюється, однак вільна фракція зростає до 25 %. Надзвичайно важливо і те, що концентрація вільної вальпроєвої кислоти в крові плода вища, ніж у матері, що обумовлено слабкою метаболічною функцією печінки дитини.

Оскільки в час вагітності фракція вільної вальпроєвої кислоти в крові може бути підвищеною, необхідним є моніторинг її концентрації. Через загрозу дефектів ЦНС в I триместрі солі вальпроєвої кислоти слід призначати з обережністю, монітуючи маркери дизонтогенезу ЦНС (альфа-фетопроєїн і ацетилхолінестеразу), а в більш пізні терміни вагітності обов'язково проводити УЗІ плода.

Вільна фракція карбамазепіна в крові в час вагітності відносно стабільна, тому його дозу в більшості випадків підвищувати не доводиться. В ряді випадків може зрости концентрація в крові метаболітів карбамазепіна. Особливе значення має нейротоксичний, що володіє тератогенною активністю карбамазепін-епіоксид.

При монотерапії фенобарбіталом в час вагітності його концентрація зменшується у 30–50 % хворих. Навпаки, в післяродовому періоді концентрація препарату може суттєво зрости, тому в цей час рекомендується моніторинг його концентрації. Учащення припадків, поява ознак передозування або побічних ефектів вимагає негайної корекції дози.

В III триместрі концентрація фенітоїну в крові зменшується, особливо при поєднанні з іншими антиепілептичними препаратами, тому може виникнути потреба підвищення дози. В післяродовому періоді доза препарату повинна бути зменшена до вихідної.

Лінійна фармакокінетика ламотриджіни при використанні її як монотерапії стає нелінійною в час вагітності. Ретроспективний аналіз застосування ламотриджіни в час вагітності виявив суттєве підвищення її кліренсу (більше ніж на 65 %) починаючи з ранніх термінів вагітності і повне відновлення вихідних показувальників в ранньому післяродовому періоді, що вимагало повернення добової дози до вихідної. Коливання концентрації ламотриджіни в крові в час вагітності були більш значущими, ніж у інших антиепілептичних препаратів, що в ідеалі вимагає моніторингу [31–33].

**Протиепілептична терапія і ризик вроджених пороків розвитку.** Існує думка про потенційні тератогенні властивості всіх антиепілептичних засобів, однак в даний час доведено, що застосування будь-якого препарату в якості монотерапії зменшує ризик вроджених пороків розвитку [16]. В останнє десятиліття суттєво зросло число публікацій по цій темі в епілептологічній літературі. Були опубліковані результати ряду багатокентрових досліджень [11, 16, 22, 24, 42].

Багатолітнє дослідження впливу антиконвульсантів на плод проведено в рамках програми EURAP в країнах Європи, Азії, Океанії і Південної Америки. Існують Австралійський і Північноамериканський реєстри вагітних, приймалих АЕП.

Порівняння результатів повторних популяційних досліджень, проведених в 1980–90-х роках, показало, що частота вроджених мальформацій на фоні застосування антиконвульсантів за десятиліття знизилася з 24,1 до 8,8 % [8, 42]. В ранніх дослідженнях застосовувалися в основному фенітоїн, фенобарбітал і примідон, а в більш пізніх переважали карбамазепін і солі вальпроєвої кислоти, частіше застосовували монотерапію.

За думкою експертів Міжнародної ліги боротьби з епілепсією (ILAE), тератогенний потенціал антиепілептичних препаратів далеко не так великий, як вважалося раніше [10, 12, 15].

За останніми даними, отриманими в результаті популяційних досліджень, в дозах до 1 г/сут солі вальпроєвої кислоти, і, зокрема, конвульсофін

не оказывает тератогенного действия. В то же время есть информация, что прием вальпроевой кислоты во время беременности приводит к дефектам нервной трубки (*spina bifida aperta*) у 1–2 % новорожденных, а по некоторым данным частота этой патологии достигает 2,5 % [11].

Прием карбамазепина во время беременности может вызвать следующие пороки развития: врожденный вывих бедра, паховую грыжу, гипоспадию, пороки сердца и спинного мозга (*spina bifida*). Риск врожденного дефекта нервной трубки при его приеме во время беременности составляет 0,5–1,0 % [19, 22].

При монотерапии ламотриджином частота врожденных мальформаций составляет 2,9 % [20, 23].

Таким образом, риски тератогенного действия солей вальпроевой кислоты, карбамазепина и ламотриджина существенно не отличаются и не превышают 3 % популяционного уровня [26].

Сочетанное применение карбамазепина и вальпроевой кислоты во время беременности приводит к наивысшей, порядка 11 %, частоте врожденных мальформаций, поэтому данного сочетания следует избегать. Хотя фенобарбитал и фенитоин являются старыми антиконвульсантами, из-за дешевизны их продолжают широко применять в эпилептологической практике. Частота мальформаций, прежде всего фациальных, урогенитальных и кардиальных, при применении этих препаратов достигает 9 % [14].

В настоящее время имеются сведения относительно тератогенных свойств высоких дозировок топирамата в отношении костной системы (конечности, пальцы) в эксперименте, но истинный риск его тератогенности не известен [34].

**Противоэпилептическая терапия и безопасность грудного вскармливания.** Вальпроаты прочно связываются с сывороточными транспортными белками, их концентрация в материнском молоке достигает всего 3 % от уровня в плазме крови (самый низкий показатель среди известных антиконвульсантов). Концентрация карбамазепина, ламотриджина и фенобарбитала в материнском молоке, например, может достигать 45–50 %, фенитоина — 20 % от его содержания в крови. Учитывая, что только 13–17 % топирамата связывается с белками крови, можно предположить, что до 80 % его количества может проникать в молоко матери. По-видимому, соли вальпроевой кислоты более предпочтительны при кормлении ребенка грудью, чем карбамазепин, ламотриджин или топирамат.

У матерей, кормящих грудью, особенно опасно применение фенобарбитала и фенитоина. Вследствие слабости ферментных систем печени период полувыведения фенобарбитала у новорожденных колеблется от 75 до 275 часов. При применении этого антиконвульсанта во время беременности и грудного вскармливания у новорожденного возможны сонливость, слабое сосание груди, мышечная гипотония. Если грудное вскармливание прерывается, возможно развитие синдрома отмены [6, 7, 15].

**Противоэпилептическая терапия и фетальный синдром плода.** Фетальные синдромы плода описаны при применении антиконвульсантов первой генерации, солей вальпроевой кислоты, карбамазепина.

Фетальный «вальпроатный синдром» характеризуется краниофациальными аномалиями, укорочением

носогубной складки, эпикантом, длинной нижней губой, седловидной деформацией носа, опущенными углами рта [11]. Фетальный «карбамазепиновый синдром» (комплекс малых аномалий), согласно К. L. Jones и соавт. [16, 22], характеризуется удлинением носогубной складки, овальным разрезом глаз, микроцефалией, задержкой психического развития, гипоплазией ногтей, уплощенным носом, эпикантом. Для новорожденных, матери которых при беременности принимали карбамазепин, характерно уменьшение окружности черепа, роста и массы тела, дефицит витамина К.

Дозы карбамазепина до 10 мг/кг/сут обычно достаточны для достижения ремиссии эпилептических припадков и в то же время не ухудшают показатели фетоплацентарного комплекса. Более высокие дозы могут нарушать гормональный профиль фетоплацентарного комплекса, в частности, повышать концентрации прогестерона и альфа-фетопротеина [16].

Фетальный «фенобарбиталовый синдром» включает седловидный нос, гипертелоризм, эпикант, птоз, низко расположенные уши, широкий рот, выступающие губы, прогнатизм, дистальную гипоплазию пальцев и задержку развития [33, 42].

Фетальный «фенитоиновый синдром» включает седловидный нос, низко расположенные уши, гипертелоризм, эпикант, широкий рот, выступающие губы, птоз или страбизм, дистальную гипоплазию пальцев и задержку развития [33, 42].

**Особенности ведения родов и послеродового периода.** Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути [5]. Эпилептический статус, учащение эпилептических припадков в предродовом периоде, а также неблагоприятная отрицательная динамика состояния плода являются показаниями к проведению кесарева сечения.

Медикаментозное ведение родов и их обезболивание при эпилепсии не отличаются от обычных. Противопоказания к проведению эпидуральной анестезии очень редки, в частности, при нарушении циркуляции спинно-мозговой жидкости вследствие перенесенной патологии с вовлечением ликворциркуляторных пространств.

В связи с риском обострения эпилепсии в послеродовом периоде настоятельно рекомендуется соблюдение регулярности приема противоэпилептических препаратов и режима отдыха. Снижение потребности в противоэпилептических препаратах после родов обуславливает вероятность их передозировки вплоть до развития интоксикации. Появление у роженицы сонливости, нистагма, атаксии требует срочного исследования концентрации антиконвульсанта. Интоксикация противоэпилептическим препаратом после родов может быть обусловлена относительным повышением его концентрации вследствие снижения общей массы роженицы, кровопотерей в родах, изменением абсорбции препаратов и некоторыми другими факторами. Обычно достаточно в послеродовом периоде возвратиться к суточной дозировке препарата, применявшейся до беременности (в случаях, если суточная доза антиконвульсанта во время беременности повышалась).

Согласно рекомендациям международных экспертов, сразу после рождения ребенка ему необходимо

внутримышечно ввести витамин К в дозировке 1 мг/кг массы тела [29].

При сохраняющихся припадках рекомендуется постоянное нахождение с роженицей кого-то из родственников.

**Переносимость и безопасность противозлептических препаратов у женщин.** Существуют социальные и субъективные требования к терапии эпилепсии у женщин различного возраста. Врач должен учитывать ожидания пациентки, ее родственников, которые обычно не ограничиваются стремлением достичь единой цели — уменьшить частоту или тяжесть припадков. Назначение лечения с опорой на информированное согласие пациентки ставит врача перед проблемой неоднозначности и моральности выбора.

Какие побочные эффекты противосудорожной терапии, даже при условии купирования эпилептических припадков, являются с точки зрения потребителя приемлемыми, а какие — неприемлемыми? Как сделать терапию более безопасной? Каковы когнитивные последствия длительной противосудорожной терапии? Не являются ли когнитивные нарушения вследствие противосудорожной терапии более тяжелыми и более значительно нарушающими социальное функционирование больных, чем эпилепсия? Каким образом длительная терапия противосудорожным препаратом сказывается на соматическом благополучии пациенток и влияет на лечение сопутствующих заболеваний? Каким образом противосудорожная терапия может повлиять на репродуктивное здоровье девочек?

Это вопросы, которые пациентки и члены ее семьи могут задать и на которые, на наш взгляд, имеют право получить от врача исчерпывающий, честный ответ в доступной для их понимания форме.

Поэтому во главу угла при выборе противосудорожного препарата на современном этапе развития представлений об оптимальной терапевтической тактике у больных эпилепсией поставлена переносимость и безопасность длительной терапии терапевтически эффективными дозами.

К сожалению, мы не имеем совершенно безопасных лекарств. Любой препарат или не оказывает лечебного действия, или может вызывать побочные эффекты и осложнения, связанные с его приемом. Давайте попробуем перечислить некоторые наиболее значимые побочные эффекты антиконвульсантов.

Все побочные эффекты делятся на зависящие от дозы препарата и не зависящие, так называемые идиосинкратические побочные эффекты. Дозозависимые побочные эффекты менее опасны, они обычно исчезают при уменьшении дозы препарата. Идиосинкратические побочные эффекты могут возникать при назначении любой дозы антиконвульсанта, на любом этапе терапии. Это, по существу, новые заболевания, которые не всегда проходят самостоятельно при отмене лечения и нередко сами нуждаются в терапии.

К идиосинкратическим побочным эффектам относятся печеночная недостаточность, которая может развиваться при применении фенитоина, карбамазепина, солей вальпроевой кислоты; панкреатит, развивающийся при применении вальпроатов; агранулоцитоз в результате лечения фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином, вальпроатами; апластическая анемия, иногда осложняющая лече-

ние фенитоином, карбамазепином, этосуксимидом; синдром Стивенса — Джонсона, который может развиваться при лечении фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином, этосуксимидом, ламотриджином; аллергический дерматит и сывороточная болезнь, встречающиеся при применении любого из противозлептических препаратов, волчаночно-подобный синдром, наиболее часто отмечающийся при применении фенитоина, карбамазепина, этосуксимида [26, 32, 33].

Дозозависимые побочные эффекты антиконвульсантов можно разделить на 3 большие группы: со стороны центральной нервной системы (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, бензодиазепины, топирамат); гематологические (вальпроаты, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон); приводящие к нарушениям репродуктивного здоровья (вальпроаты) [18, 26, 32, 33, 40].

Дозозависимые побочные эффекты со стороны центральной нервной системы имеют наиболее важное клиническое значение [17, 25]. Фенитоин и карбамазепин могут вызвать нарушения функции ствола и мозжечка, с атаксией, дизартрией, нистагмом, иногда диплопией. Нарушения личности отмечаются при применении примидона. Тремор может быть дозозависимым стигматизирующим последствием применения вальпроатов. Парадоксальное психомоторное возбуждение возможно у детей, принимающих бензодиазепины или барбитураты. Концентрация карбамазепина в сыворотке, превышающая 20 мкг/мл, может привести к выраженной дисфункции ствола мозга и ступору. Уже после начала выхода больного из ступора возможна вторая волна этого осложнения, обусловленная образованием больших количеств токсических 10-11-эпоксидных метаболитов. Токсические уровни карбамазепина и его метаболитов могут возникать вследствие лекарственных взаимодействий, в частности, с пропоксифеном, эритромицином, циметидином, блокаторами кальциевых каналов, вальпроатами. Когнитивные побочные эффекты могут наблюдаться при терапии топираматом, в основном, в период титрования, при быстром повышении дозы препарата [18, 27, 32, 33, 40].

Дозозависимые гематологические побочные эффекты имеют меньшее клиническое значение. Наиболее хорошо изучены переходящие лейкопении при применении карбамазепина; переходящие тромбоцитопении при применении вальпроата; панцитопения при лечении фелбаматом; мегалобластная анемия при длительном применении фенитоина. Развитие нарушений свертывания крови у новорожденных, рожденных матерями, получавшими фенобарбитал, примидон, фенитоин; топирамат повышает концентрацию фенитоина в сыворотке крови и увеличивает риск развития дозозависимых побочных эффектов последнего.

Открытым остается вопрос о связи терапии солями вальпроевой кислоты с повышенной частотой развития гиперандрогенизма и синдрома поликистозных яичников у женщин. Дискутируется вопрос о целесообразности замены вальпроата другим противозлептическим препаратом при планировании долгосрочного лечения у девочек во время полового созревания.

Считается, что явления гиперандрогенизма наблюдаются у 20–27 % женщин, страдающих эпилепсией,

а вероятность развития синдрома поликистозных яичников и нарушений менструального цикла при терапии солями вальпроевой кислоты у девочек до 20 лет выше, чем у зрелых женщин. При лечении женщин старше 20 лет вероятность развития гиперандрогенизма была ниже [18, 42].

Трудно сказать, в какой степени гиперандрогенизм, менструальные нарушения и поликистоз яичников у женщин, страдающих эпилепсией, связаны с приемом противосудорожных препаратов. По данным Дж. Исоярви [44], поликистозные яичники были выявлены у 43 % женщин, получавших вальпроевую кислоту, и у 22 % больных, находившихся на монотерапии карбамазепином. Нарушения менструального цикла выявлялись у 45 % женщин, принимавших соли вальпроевой кислоты, и у 19 % — карбамазепин. При этом гиперандрогенизм был обнаружен лишь у 17 % женщин, лечившихся вальпроевой кислотой.

Явления гиперандрогенизма чаще наблюдаются при применении солей вальпроевой кислоты в дозах свыше 1000 мг в сутки. При терапии солями вальпроевой кислоты в дозе до 1000 мг в сутки и карбамазепином в дозе до 600 мг в сутки синдром поликистозных яичников встречался одинаково редко и наблюдался не более, чем у 10 % пациенток [18, 41, 42].

При политерапии (сочетанном применении вальпроатов и нейролептиков, антидепрессантов трициклической структуры) вероятность развития гиперандрогенизма, нарушений менструального цикла и поликистоза яичников достигала 90–94 % [44].

Гормональные нарушения, нарушения менструального цикла и синдром поликистозных яичников у женщин, принимающих соли вальпроевой кислоты, по-видимому, имеют клиническое значение в случае: 1) длительной терапии высокими дозировками препаратов; 2) политерапии, прежде всего комбинациями вальпроевой кислоты с нейролептиками и трициклическими антидепрессантами; 3) наличия преморбидных эндокринных нарушений и нарушений менструального цикла.

Синдром поликистозных яичников, ассоциированный с терапией солями вальпроевой кислоты, является обратимым расстройством. Доказано снижение риска развития синдрома при профилактическом применении на фоне терапии гормональной контрацепции.

#### Список литературы

1. Власов П. Н. Клиническая характеристика и перспективы использования новых противосудорожных препаратов у взрослых // Фарматека. — 2002. — № 1. — С. 25–33.
2. Власов П. Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 48 с.
3. Карлов В. А. Современная стратегия лечения эпилепсии // Лечение нервных болезней. — М., 2001. — № 1. — С. 4–7.
4. Карлов В. А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня // Журнал невропатологии и психиатрии. — 2004. — № 8. — С. 28–34.
5. Карлов В. А., Власов П. Н., Краснопольский В. И. и др. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности: Метод. указания — М., 2001. — 19 с.
6. Петрухин А. С., Мухин К. Ю., Глухова Л. Ю. Прием антиконвульсантов матерью и грудное вскармливание детей // Педиатрия. — 1998. — № 1. — С. 82–87.
7. Appleton R. E., Chadwick D., Sweeney A. Managing the teenager with epilepsy pediatric and adult care // Seizure. — 1997. — V. 6. — P. 27–30.

8. Brodie J. M. Overview of established antiepileptic drugs // Lecture Notes: 5th Epilepsy Teaching Weekend. — Oxford, 1995. — P. 171–182.
9. Brodie M. J. Drug interactions in epilepsy // *Epilepsia*. — 1992. — V. 33. — Suppl. 1. — P. 13–22.
10. Chadwick D. W. New antiepileptic drugs: critical care clinics // *Ibid.* — 1997. — V. 38. — Suppl. 1. — P. 59–62.
11. DiLiberti J. H., Farndon P. A., Dennis N. R., Curry C. J. R. The fetal valproate syndrome // *Am. J. Med. Genet.* — 1984. — Vol. 19. — P. 473–481.
12. Dreifuss F. E. Toxic Effects of Drugs Used in ICU // *Critical Care Clinics*. — 1991. — V. 7. — Suppl. 3. — P. 521–532.
13. Feeley M. Drug treatment of epilepsy // *British Medical Journal*. — 1999. — V. 318. — P. 106–109.
14. Gatti G., Fattore C., Perucca E. The new antiepileptic drugs: from the laboratory to the clinic // *Epilepsia*. — Italy, 1998. — V. 4. — № 1. — P. 6–17.
15. Guidelines for the care of epileptic women of child-bearing age. Commission on Genetics, Pregnancy, and the Child, International League Against Epilepsy // *Ibid.* — 1989. — Vol. 30. — P. 409–410.
16. Hanson J. W., Smith D. W. The fetal hydantoin syndrome // *J. Pediatr.* — 1975. — Vol. 87. — P. 285–290.
17. Heller A. J., Chesterman P., Elwes R. C. Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1995. — V. 58. — P. 44–50.
18. Herzog A. G., Sehachter S. C. Valproate and polycystic ovarian syndrome: Final thoughts // *Epilepsia*. — 2001. — V. 42. — Suppl. 4. — P. 311–315.
19. Jones K. L., Lacro R. V., Johnson K. A., Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320. — P. 1661–1666.
20. Kalviainen R., Keranen T., Paavo J. Place of newer anti-epileptic drugs in the treatment of epilepsy // *Drugs*. — 1993. — Vol. 46. — № 6. — P. 1009–1024.
21. Kaneko S., Battino D., Andermann E., et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs // *Epilepsy Res.* — 1999. — Vol. 33. — P. 145–158.
22. Karlov V. A., Vlasov P. N., Petrukchin V. A. Fetoplacental complexes during pregnancy on carbamazepine monotherapy // *J. Neurol. Sci.* — 2001. — Vol. 187. — Suppl. 1. — S. 300.
23. Leppert D., Wieser H. G. Pregnancy, contraception and epilepsy. [Review] // *Nervenarzt*. — 1993. — Vol. 64. — P. 494–503.
24. Kupferberg H. J. Other experimental antiepileptic drugs // *The medical treatment of epilepsy / Ed. S. R. Resor, jr., H. Kutt.* — New York etc.: Dekker, 1992. — P. 661–668.
25. Kutt H. Pharmacologic principles // *Ibid.* — P. 27–42.
26. Leach J. P. Polypharmacy with anticonvulsants: Focus on synergism // *CNS Drugs*. — 1997. — V. 8. — P. 366–375.
27. Marson A. G. Drug treatment of epilepsy // *BMJ*. — 1996. — V. 313. — P. 1169–1174.
28. Morgan F. Drug treatment of epilepsy // *British Medical Journal*. — 1999. — V. 318. — P. 106–109.
29. Moslet U., Hansen E. S. A review of vitamin K, epilepsy and pregnancy // *Acta Neurol. Scand.* — 1992. — Vol. 85. — P. 39–43.
30. Oguni M., Dansky L., Andermann E., et al. Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: relationship to maternal anticonvulsant therapy // *Brain. Dev.* — 1992. — Vol. 14. — P. 371–380.
31. Patsalos P. N. Phenobarbitone to gabapentin: A guide to 82 years of antiepileptic drug pharmacokinetic interactions // *Seizure*. — 1994. — V. 3. — P. 163–170.
32. Patsalos P. N., Duncan J. S. Antiepileptic drugs: A review of clinically significant interactions // *Drug Safety*. — 1993. — V. 9. — P. 156–184.
33. Perucca E. A. Anticonvulsant drugs. In: Side effects of drugs annual. — Amsterdam, 1997. — P. 58–75.
34. Perucca E. A. Pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug // *Pharmacol. Res.* — 1997. — V. 35. — P. 241–256.
35. Richard E. Drug treatment of paediatric epilepsy // *Lecture notes: International League Against Epilepsy*. — Oxford, 1995. — P. 134–142.

36. Richens A., Davidson D., Cartlidge N. A multicentre trial of sodium valproate and carbamazepine in adult-onset epilepsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1994. — V. 54. — P. 682–687.

37. Ried S., Beck-Mannagetta G. Epilepsy, pregnancy and the child. — Blackwell Science, 1996. — 82 p.

38. Seip M. Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbital in utero // *Acta Paediatr. Scand*. — 1976. — Vol. 65. — P. 617–621.

39. Sivenius J., Ylilinen A., Kalviainen R. Long-term study with gabapentin in patients with drug-resistant epileptic seizures // *Arch. Neurol.* — 1994. — Vol. 51. — № 10. — P. 1047–1050.

40. Stefani A., Spadoni F., Bernardi O. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy // *Epilepsia*. — 1997. — V. 38. — P. 959–965.

41. Vainionpaa L. K., Rattya R., Knip M. Valproate induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy // *Neurology*. — 1999. — V. 45. — Suppl. 4. — P. 444–450.

42. Verity C. M., Hosking G., Easter D. J. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy // *Develop. Med. Child. Neurol.* — 1995. — V. 37. — P. 97–108.

43. Yerby M. S. Pregnancy and teratogenesis // *Women and epilepsy*. — John Wiley & Sons. — Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991. — P. 167–192.

44. Isojarvi J. I. T., Laatikainen T. J., Pakarinen A. J. et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — V. 29. — P. 1383–1388.

*Надійшла до редакції 19.01.2006 р.*

*I. A. Марценковський*

### Деякі аспекти лікування епілепсій у жінок

*Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України (м. Київ)*

Описані сучасні уявлення про вплив антиконвульсантів різних груп на репродуктивне здоров'я жінки, особливості перебігу пубертатного та передменопаузального періодів, а також особливості контрацепції при епілепсії. На основі літературних даних наведені основні рекомендації щодо передгравідарної підготовки жінок, що страждають на епілепсію, ціль яких — досягнення медикаментозної ремісії нападів.

Автором виділені основні принципи терапії епілепсії під час вагітності на основі фармакокінетики антиконвульсантів в організмі, не тільки майбутньої матері, але і плода, вказано на необхідність постійного моніторингу препарату, що використовується.

У роботі представлений опис фетального синдрому плода, вад його розвитку, залежно від виду антиконвульсанта. Автором наголошені основні принципи, що покладені в основу вибору протисудомних препаратів при лікуванні епілепсії у жінок — переносимість і безпека тривалої терапії ефективними дозами.

*I. A. Martsenkovskyy*

### Some aspects of treatment of epilepsy in female patients

*Ukrainian Research Institute of Social and Forensic Psychiatry and Narcology (Kyiv)*

Modern notions regarding an influence of anticonvulsants of different groups on a female reproductive health, peculiarities of the course of puberty and menopausal periods, peculiarities of contraception in epilepsy are described. On the base of literature data the main recommendations on pregravidary preparation for female patients with epilepsy to achieve a medication remission of seizures were given.

The author defined the main principles of therapy of epilepsy during pregnancy on the base pharmacokinetics of anticonvulsants in organisms both a future mother and fetus, indicating a necessity of permanent monitoring of a medication used.

In the article a description of fetal syndrome, fetal developmental taints depending on type of used anticonvulsant are presented. The author defines the main principles to choice anticonvulsants in treatment of epilepsy in female patients: tolerability and safety of long-term therapy with effective doses.

УДК: 616.89-008.441.13-036.22 (477)

*О. С. Самойлова, молодший наук. співробітник відділу профілактики та лікування наркоманій*

*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України (м. Харків)*

## РОДИННА ОБТЯЖЕНІСТЬ ЯК ПЕРЕДУМОВА ФОРМУВАННЯ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА НАРКОМАНІЮ

Питання про причини, що обумовлюють виникнення та розвиток наркоманій, на теперішній час залишаються ще далеко не зрозумілими або ж дискусійними [1].

Поширена думка, що прогредієнтність психічних та поведінкових розладів внаслідок вживання психоактивних речовин у тих випадках, коли схильність вже реалізувалась у хворобу, тим більша, чим вищий рівень преморбідної спадкової обтяженості [2]. Проте, це питання в цілому здається не таким однозначним через виражений модифікуючий вплив умов середовища [3]. Більшість авторів підкреслює, що розвиток пристрасті до наркотичних речовин обумовлений складною взаємодією багатьох факторів, що мають як генетичне, так і не генетичне походження [2–4].

Відомо, що структура та характер перебігу будь-яких психічних та поведінкових розладів істотно залежать від основних психологічних рис особи, від її спадковості та від умов зовнішнього середовища,

зокрема виховання. Це повною мірою стосується й афективних розладів, в тому числі у хворих, залежних від психоактивних речовин [5]. Ось чому вивчення зазначених вище обставин є важливою передумовою для розуміння особливостей афективних розладів у хворих на наркоманію.

Саме тому, метою даної роботи стало вивчення наркологічної обтяженості в родинах хворих, залежних від опіоїдів і в родинах хворих, залежних від психостимуляторів ефедроподібної дії кустарного виготовлення (ПЕДКВ).

Обстежено 200 хворих (чоловіків) у віці від 18 до 42 років (у середньому  $26,18 \pm 0,74$  роки), що перебували на стаціонарному лікуванні в І-му наркологічному відділенні Міської клінічної наркологічної лікарні № 9 м. Харкова протягом 2001–2004 р. З них: 94 хворих (І група) були залежні від опіоїдів і 106 хворих (ІІ група) — від психостимуляторів ефедроподібної дії кустарного виготовлення (ПЕДКВ).