

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@igbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Гиперандрогения как механизм развития побочных эффектов противосудорожных препаратов

Цаллагова Е. В.¹, Генералов В. О.¹, Садыков Т. Р.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. академика Опарина, 4, Москва 117198, Россия)

² Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед» (Варшавское шоссе, 13-2, Москва 117105, Россия)

Резюме

Цель – подтвердить связь между возникновением гиперандрогении и появлением побочных эффектов противосудорожной терапии у женщин. **Материалы и методы.** Проанализирована динамика массы тела, регулярность менструального цикла и динамика уровня дигидротестостерона в крови у 278 женщин, принимающих различные противоэпилептические препараты (вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин, топирамат, леветирацетам). Точки контроля: 3-й, 6-й, 12-й месяцы приема препарата. **Результаты.** В группе принимавших вальпроевую кислоту средний процент прибавки массы тела к 12-му месяцу терапии – 14,4%, в группе карбамазепина – 5,4%. В группе принимавших ламотриджин и леветирацетам рост массы тела не превысил 1,2%. В группе принимавших топирамат отмечено снижение массы тела на 1,4%. В группе принимавших вальпроевую кислоту зарегистрировано увеличение частоты нарушений менструального цикла на 64,9% к 12-му месяцу лечения. В группе принимавших карбамазепин зарегистрировано увеличение частоты нарушений на 22,6% к 12-му месяцу лечения. В других группах отмечен рост частоты нарушений менструального цикла не более чем на 3,7%. Данные нарушения коррелировали с ростом уровня дигидротестостерона. В группе принимавших вальпроевую кислоту отмечен рост концентрации дигидротестостерона с 256,8 до 526,32 пг/мл к 12-му месяцу лечения. В группе принимавших карбамазепин отмечен рост концентрации дигидротестостерона с 268,4 до 354,4 пг/мл к 12-му месяцу лечения. В других группах колебания концентрации были незначимы. **Заключение.** Рост массы тела и нарушения менструального цикла на фоне приема противосудорожной терапии обусловлены гиперандрогенией.

Ключевые слова

Эпилепсия, гиперандрогения, дигидротестостерон, синдром поликистоза яичников, ожирение.

Статья поступила: 25.04.2018 г.; в доработанном виде: 23.05.2018 г.; принята к печати: 21.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Цаллагова Е. В., Генералов В. О., Садыков Т. Р. Гиперандрогения как механизм развития побочных эффектов противосудорожных препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 43-50. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.043-050.

Hyperandrogenism as a side effect of anticonvulsants

Tsallagova E. V.¹, Generalov V. O.¹, Sadykov T. R.²

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russian Federation (4 akademika Oparina Str., Moscow 117198, Russia)

² Center of diagnostics and treatment for epilepsy «Planeta Med» (13-2 Varshavskoe shosse, Moscow 117105, Russia)

Summary

Aim: confirm the connection between hyperandrogenism and side effects of antiepileptic drugs in women. **Materials and Methods.** Body weight, the menstrual cycle periodicity and the blood concentration of dihydrotestosterone were monitored in 278 women taking various antiepileptic drugs (valproic acid, carbamazepine, lamotrigine, topiramate, and levetiracetam). The measurements were made at 3, 6, and 12 month after the treatment began. **Results.** Among women taking valproic acid for 12 months, the average weight gain was 14.4%, and in the group of carbamazepine – 5.4%. In women taking lamotrigine and levetiracetam, the weight gain did not exceed 1.2%. With topiramate, a decrease in the body weight by 1.4% was found. Among women taking valproic acid, the occurrence rate of menstrual cycle disorders increased by 64.9% after 12 months of treatment. In women taking carbamazepine the increase was 22.6%. In the other groups, this increase did not exceed 3.7%. The occurrence of menstrual cycle disorders correlated with an increase in the level of dihydrotestosterone. In women taking valproic acid, an increase in the concentration of blood dihydrotestosterone from 256.8 pg/ml to 526.32 pg/ml was found at the time-point of 12 months. In the group taking carbamazepine, an increase in the concentration of dihydrotestosterone from 268.4 pg/ml to 354.4 pg/ml was noted. In the other groups, fluctuations in the concentration of dihydrotestosterone were insignificant. **Conclusion.** The body weight gain and the menstrual cycle disorders during anticonvulsant therapy are associated with hyperandrogenism.

Key words

Epilepsy, hyperandrogenism, dihydrotestosterone, polycystic ovary syndrome, obesity

Received: 25.04.2018; **in the revised form:** 23.05.2018; **accepted:** 21.06.2018.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Tsallagova E. V., Generalov V. O., Sadykov T. R. Hyperandrogenism as a side effect of anticonvulsants. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 43-50. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.043-050. (in Russian).

Corresponding author

Address: 4 akademika Oparina Str., Moscow 117198, Russia.

E-mail address: gogayeva@mail.ru (Tsallagova E. V.).

Введение

Ановуляторное бесплодие на фоне гиперандрогении является самым частым эндокринным заболеванием женщин репродуктивного возраста, поражая около 7% этой популяции. Зачастую это состояние сопровождается метаболическими нарушениями, прибавкой массы тела, нарушениями пищевого поведения. При данных клинических состояниях имеет место сочетание симптомов, характеризующих синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и ожирение. Этот контингент женщин занимает особое место, так как не у всех пациенток с СПКЯ наблюдается ожирение, как и не у всех женщин с ожирением отмечается ановуляция.

Длительное наблюдение за пациентками с избыточной массой тела или ожирением и возникающим вследствие этого ановуляторным бесплодием показало, что основную роль в клинической картине ановуляции играет гиперандрогения. Симптомы гиперандрогении и ановуляции клинически демонстрируют биполярные яичниковые нарушения: гиперактивность андроген-секретирующих тека-клеток и неспособность клеток гранулезы вырастить доминант-

ный фолликул. В случае с пациентками, имеющими ожирение, именно жировая ткань, как следствие гиперфагии, является источником гиперинсулинемии и инсулинрезистентности. Для физиологического функционирования жировой ткани большое значение имеет характер ее распределения. У женщин с нормальным гормональным гомеостазом накопление жировой ткани происходит в подкожной клетчатке по гиноидному типу. При эндокринных изменениях, когда баланс половых стероидов у женщины смещается в сторону андрогенов, возможно формирование андроида типа ожирения с избыточным накоплением висцерального жира.

Висцеральный жир более чувствителен к катехоламинам, менее чувствителен к инсулину по сравнению с подкожным жиром, из него легче высвобождаются триглицериды. Висцеральная жировая ткань лучше кровоснабжается, ее адипоциты имеют высокую плотность бета-адренорецепторов (стимуляция липолиза) при относительно низкой плотности альфа-адренорецепторов (подавление липолиза). Интенсивный липолиз висцерального жира приводит к увеличению свободных жирных кислот в кровото-

ке, что вызывает характерные для абдоминального ожирения нарушения обменных процессов. Высокая метаболическая активность висцерального жира становится причиной множества нарушений и поэтому именно висцеральное ожирение сопряжено с большим риском эндокринных и обменных расстройств, в основе которых лежит инсулинрезистентность и, как ее следствие, гиперинсулинемия [1].

Помимо этого, обменные аспекты формирования ановуляции отчасти зависят от генетических особенностей, отчасти провоцируются гормональным дисбалансом, главным образом гиперандрогенией. В жировой ткани содержатся ферменты: ароматаза и 5-альфа-редуктаза. Ароматаза превращает андрогены в эстрогены. При ожирении ароматаза присутствует в избыточном количестве, поэтому эстрогены постоянно образуются в повышенных концентрациях, что приводит к нарушению процесса овуляции. Тоническое повышение уровня эстрогенов в раннюю фолликулиновую фазу, образующихся в результате периферической конверсии андрогенов по механизму положительной обратной связи, воздействует на гипофиз. Повышенное высвобождение биологически активного лютеинизирующего гормона ведет к стимуляции продукции андрогенов стромой яичников. Образующиеся в повышенных концентрациях андрогены являются дополнительными предшественниками для последующей ароматизации и превращения в эстрогены в адипоцитах – так замыкается «порочный круг». В свою очередь, избыточное количество 5-альфа-редуктазы, конвертирующей тестостерон в дигидротестостерон, повышает продукцию последнего, что усиливает эффекты гиперандрогении.

Все вышеизложенное незначимо для женщины при отсутствии ожирения, как следствия длительного положительного энергетического баланса. Вместе с тем, нами была отмечена схожая клиническая картина и нарастание симптоматики у женщин на фоне приема противоэпилептической терапии. Наиболее часто данные нарушения возникали у пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты, несмотря на соблюдение строгих правил питания. Подобное влияние именно вальпроевой кислоты отмечается и в литературе [2-5].

В нашем наблюдении первым симптомом наиболее часто являлась прибавка массы тела, затем присоединялись нарушения менструальной функции. В случае несвоевременного обращения к специалистам в дальнейшем отмечалось ановуляторное бесплодие. Интересно, что и другие антиконвульсанты, имеющие отличные от вальпроевой кислоты противоэпилептические механизмы действия, могут иметь сходные влияния на репродуктивную функцию и изменение веса, что имеет отражение в литературе. Так, повышение веса может возникать не только при применении вальпроеватов, но и при применении карбамазепина (встречаемость – до 35% пациенток) [5],

окскарбазепина (встречаемость – до 15,4% пациенток) [6], габапентина (встречаемость – до 20% пациенток) [7], прегабалина (встречаемость – до 14% пациенток) [8].

Объяснить это простыми фактами, такими как проявление гиподинамии при использовании препаратов с сопутствующим седативным действием или индивидуальными реакциями, будет нелогично. Также сомнение вызывает гипотеза о влиянии типа эпилепсии на вероятность возникновения ожирения и нарушения репродуктивной функции, поскольку эти явления не имеют зависимости от формы эпилепсии, встречаются и при генерализованных, и при фокальных эпилепсиях, и не зависят от длительности течения заболевания до начала терапии. Более того, если бы эти изменения были как либо связаны с самим фактом наличия эпилепсии, то при наступлении ремиссии отмечалось бы восстановление репродуктивной функции и снижение массы тела, чего в практике не случается. Интересно, что назначение перечисленных противоэпилептических средств пациентам для лечения других заболеваний (хронические болевые синдромы, депрессии, неврозы) имеет равный с эпилепсией риск развития обсуждаемых нежелательных реакций [9]. Все это подтверждает ятрогенную природу описываемых метаболических и эндокринных нарушений, при том что механизмы этих явлений до недавнего времени не были описаны.

Все эти разночтения заставили нас проанализировать более чем 10-летний опыт клинических и лабораторных наблюдений за женщинами, принимающими различные противосудорожные препараты для лечения различных форм эпилепсии.

Материалы и методы

За период с 2004 по 2016 г. мы наблюдали 278 женщин с эпилепсией в возрасте от 16 до 49 лет (средний возраст – 28,4±2,6 лет), принимающих следующие противосудорожные препараты: вальпроевая кислота и ее соли – 67 пациенток, карбамазепин – 62, топирамат – 54, ламотриджин – 46, левитирацетам – 49 пациенток.

В плане клинической оценки переносимости терапии особое внимание уделялось изменению массы тела (как увеличению, так и снижению) от исходной до начала лечения, регулярности менструального цикла. В качестве контрольных точек были взяты 3-й, 6-й и 12-й мес. от начала приема противосудорожной терапии.

В связи с высоким риском развития нежелательных явлений, вызванных, предположительно, влиянием на репродуктивную функцию, в панель стартовой лабораторной диагностики перед назначением противосудорожной терапии, помимо стандартных анализов, было включено определение дигидротестостерона. Исследование уровня дигидротестостерона проводилось до начала лечения, через 3, 6 и 12 мес. после начала терапии.

Таблица 1. Динамика массы тела на фоне приема противосудорожных препаратов (n=278).**Table 1.** Changes in the body weight during therapy with anticonvulsants (n=278).

Препарат / Drug	n	До начала / Before (кг) / (kg)	Через 3 мес. / After 3 months (кг) / (kg)	Через 6 мес. / After 6 months (кг) / (kg)	Через 12 мес. / After 12 months (кг) / (kg)
Вальпроаты / Valproates	67	62,43	66,40	69,60	71,40
Карbamазепин / Carbamazepine	62	65,25	67,80	68,40	68,80
Топирамат / Topiramate	54	68,34	67,52	66,82	67,40
Ламотриджин / Lamotrigine	46	63,58	64,40	63,68	64,34
Левитирацетам / Levetiracetam	49	62,26	61,80	62,42	62,58

Таблица 2. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты (n=67).**Table 2.** Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with valproic acid medications (n=67).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	80,50	68,67	37,32	15,63
Олигоменорея / Oligomenorrhea	13,40	19,40	40,30	50,70
Аменорея / Amenorrhea	6,10	8,95	20,89	28,40
Ациклические кровотечения / Acyclic bleeding	0,00	2,98	1,49	5,27

Результаты

Клинические данные

При анализе влияния противосудорожной терапии на увеличение веса стало очевидно, что оно отличалось в зависимости от принимаемого препарата и являлось максимальным у пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты. В данной группе отмечен наибольший процент прибавки массы тела к 12-му мес. терапии – 14,4%, увеличение веса у 49 (73,1%) из 67 пациенток. Частота нарушений росла с течением времени приема препарата. Менее выраженным было влияние карbamазепина – 5,4%, увеличение веса у 16 (25,8%) из 62 пациенток. У пациенток, принимавших ламотриджин и левитирацетам, рост массы тела не превышал 1,2%. У пациенток, принимавших топирамат, отмечено снижение массы тела на 1,4% (табл. 1).

С учетом максимального влияния на увеличение массы тела вальпроевой кислоты было решено более детально разобрать группу пациенток, прини-

мавших именно эти препараты. Стартовые дозы препаратов вальпроевой кислоты составляли 500 мг/сут., при наличии клинической необходимости (сохранении приступов) увеличивались на 250 мг/сут. К моменту достижения ремиссии средние дозы используемых препаратов составляли 1000 мг/сут.

Дозировка вальпроатов выше 1500 мг/сут. не назначалась ввиду прогрессивного роста потенциальных тератогенных эффектов в случае наступления беременности [10], при отсутствии эффекта на этой дозе препарат отменялся или происходил переход на комбинированную терапию.

Риск развития увеличения веса носил дозозависимый характер, так, при приеме дозировок до 750 мг/сут. эти эффекты развивались только у 25,3% пациенток, в группе принимавших 750-1000 мг/сут. – у 50,6% пациенток, в группе 1000-1250 мг/сут. – у 73,4% пациенток, выше 1250 мг/сут. – у 78,1% пациенток.

При анализе регулярности менструального цикла на фоне приема противосудорожной терапии было выявлено, что наибольшее число его наруше-

Таблица 3. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами карbamазепина (n=62).**Table 3.** Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with carbamazepine medications (n=62).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	79,03	70,97	66,13	56,45
Олигоменорея / Oligomenorrhea	14,52	22,58	24,19	32,26
Аменорея / Amenorrhea	4,83	6,45	9,68	11,29
Ациклические кровотечения / Acyclic bleeding	1,62	0,00	0,00	0,00

Таблица 4. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами топирамата (n=54).

Table 4. Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with topiramate medications (n=54).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	94,5	92,6	88,9	90,8
Олигоменорея / Oligomenorrhea	3,70	5,60	7,40	7,40
Аменорея / Amenorrhea	1,80	1,80	3,70	1,80
Ациклические кровотечения / Asyclic bleeding	0,00	0,00	0,00	0,00

Таблица 5. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами ламотриджина (n=46).

Table 5. Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with lamotrigine medications (n=46).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	95,60	93,47	91,30	93,47
Олигоменорея / Oligomenorrhea	4,40	6,53	6,53	6,53
Аменорея / Amenorrhea	0,00	0,00	2,17	0,00
Ациклические кровотечения / Asyclic bleeding	0,00	0,00	0,00	0,00

ний к 12-му мес. приема препарата выявлено в группе пациенток, принимавших вальпроевую кислоту – 84,4% пациенток, увеличение на 64,9% по сравнению с исходной частотой. Выраженность нарушений росла с течением времени приема препарата. Менее выраженным было пагубное влияние карбамазепина – 43,4% пациенток с нарушением менструального цикла, увеличение на 22,6% по сравнению с исходной частотой. В других группах отмечен рост частоты нарушений менструального цикла не более чем на 3,7% (табл. 2-6).

Таким образом, анализ переносимости противосудорожных препаратов позволил сделать следующие заключения: применение препаратов вальпроевой кислоты сопряжено с максимальным риском развития нежелательных явлений, а именно – увеличение массы тела и нарушения менструального цикла. Эти явления носят дозозависимый характер, выраженность их нарастает в зависимости от длительности терапии. Менее выражен риск увеличения массы тела и нарушений менструального цикла при приеме

карбамазепина. Влияние других противосудорожных препаратов, исследованных на массу тела и регулярность менструального цикла, было незначимо.

Лабораторные данные

Выбор дигидротестостерона из широкой панели возможных эндокринных маркеров (гормоны щитовидной железы, гипофиза, гипоталамуса, надпочечников и яичников) был обусловлен наличием клинической картины, характерной для гипердигидротестостеронемии, и отсутствием данных в литературе об изменении этого показателя на фоне приема противосудорожных препаратов.

Известно, что проявлениями повышения уровня дигидротестостерона в сыворотке крови является увеличение массы тела, нарушения менструального цикла, выпадение волос [11], что в точности повторяет клиническую картину, наблюдаемую у пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты.

Максимальная частота и выраженность изменения концентрации ДГТ отмечена в группе пациенток,

Таблица 6. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами левитирацетама (n=49).

Table 6. Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with levetiracetam medications (n=49).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	95,92	91,84	93,88	93,88
Олигоменорея / Oligomenorrhea	2,04	4,08	4,08	6,12
Аменорея / Amenorrhea	0,00	0,00	0,00	0,00
Ациклические кровотечения / Asyclic bleeding	2,04	4,08	2,04	0,00

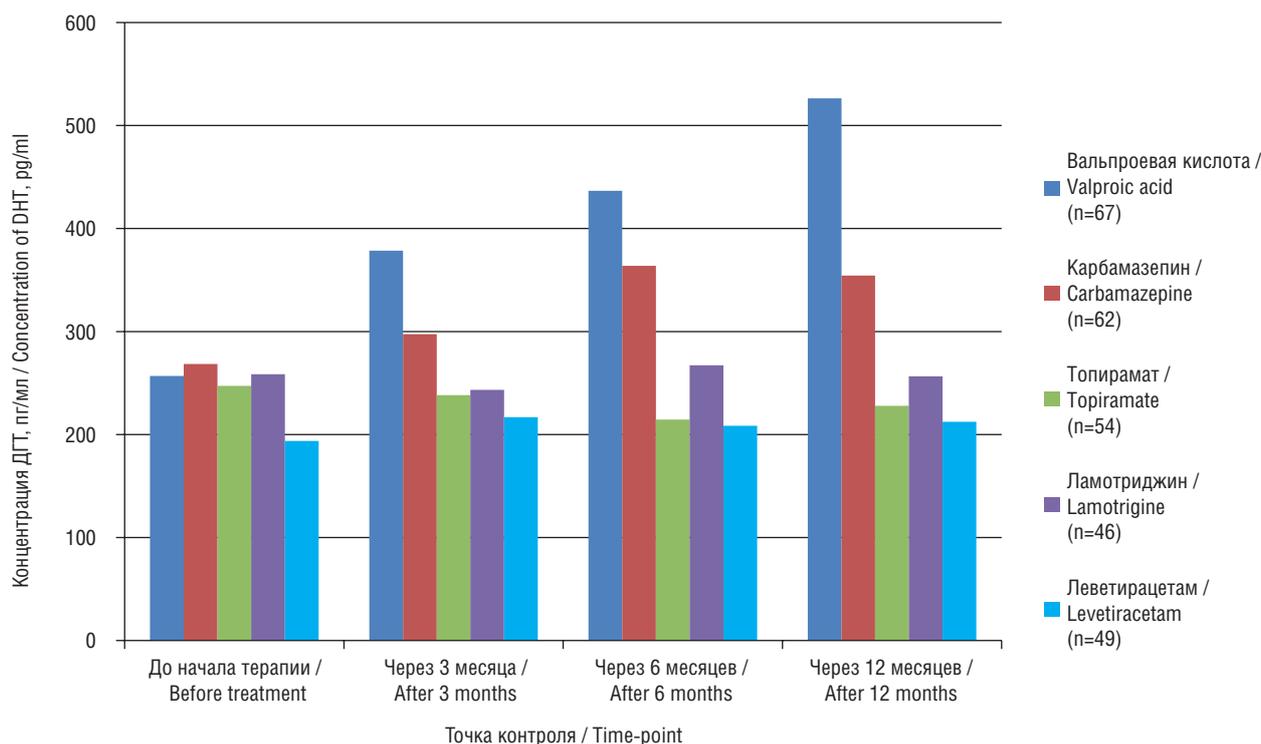


Рисунок 1. Динамика уровня дигидротестостерона на фоне терапии различными противосудорожными препаратами.

Figure 1. Concentrations of dihydrotestosterone in the blood of women treated with anticonvulsants.

принимавших препараты вальпроевой кислоты. По результатам исследования у 67 пациенток до начала терапии препаратами вальпроевой кислоты уровень дигидротестостерона не превышал нормальные показатели и составлял 256,8 пг/мл. Через 3 мес. у 34 (50,7%) из 67 пациенток отмечено повышение концентрации дигидротестостерона до 378,5 пг/мл, а к концу наблюдения в группе пациенток, принимавших препараты вальпроевой кислоты, уровень дигидротестостерона составлял в среднем 526,32 пг/мл.

Менее выраженный рост уровня ДГТ отмечался в группе пациенток, принимавших препараты карбамазепина. Исходные показатели составляли 268,4 пг/мл. С течением времени отмечался рост концентрации ДГТ, достигшей к 12-му мес. лечения 354,4 пг/мл. Данные показатели не превышали норму концентрации ДГТ в крови для женщин (25–450 пг/мл). Уровень ДГТ в других группах также не превышал норму в течение всего периода исследования, колебания концентрации были незначимы (**рис. 1**).

Таким образом, очевидно, что изменение концентрации дигидротестостерона на фоне применения вальпроевой кислоты и в меньшей степени карбамазепина нарастают во времени и коррелируют с приростом массы тела.

Обсуждение

Анализ имеющегося в литературе опыта исследования влияния противосудорожных средств на репродуктивную функцию женщины показал, что достовер-

ных изменений лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и других гормонов, участвующих в регуляции репродуктивной функции, не обнаружено. Так, в своих работах Власов П. Н. и соавт. (2010) сравнивали влияние карбамазепина и вальпроатов на следующий гормональный спектр – лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, прогестерон, тестостерон, эстрадиол, кортизол, 17-ОН-прогестерон. По итогам исследования авторы утверждают, что поскольку частота встречаемости синдрома поликистозных яичников, ожирения и других нежелательных реакций у этих препаратов оказалась схожей, а препараты имеют противоположное влияние на ферментативную систему печени (карбамазепин является индуктором, а вальпроат – ингибитором системы цитохромов P450), то иначе чем наличием конституциональной предрасположенности женщин к развитию этих явлений, описанные факты объяснить нельзя [12].

В контраверсии с полученными результатами оказались работы Morrell M. J. с соавт. и других авторов, указавших на более высокую частоту встречаемости синдрома поликистозных яичников у женщин, принимающих препараты вальпроевой кислоты [13]. Следует отметить, что препараты вальпроевой кислоты у лиц фертильного возраста применяют в основном для лечения идиопатической эпилепсии. При фокальной эпилепсии они применяются нечасто, уступая лидирующую роль карбамазепину, окскарбазепину, ламотриджину и другим препаратам.

Гипотезы, которые выдвинула Morrell M. J. и ее последователи для объяснения механизмов действия препаратов, опирались на следующие факты: половые стероиды влияют на возбудимость нейронов, в т.ч. в структуре эпилептического очага; сама эпилептическая система мозга влияет на обмен стероидов; применение противосудорожных препаратов воздействует на гормональный обмен. Для демонстрации влияния терапии на формирование репродуктивных нарушений Morrell M. J. с соавт. было проведено сравнительное наблюдение за двумя группами пациенток, принимавших вальпроевую кислоту и ламотриджин. В выводах указано, что развитие нарушений репродуктивной функции в группах было неодинаково, в частности прибавка массы тела отмечалась у 54% пациенток на вальпроатах и у 38% пациенток на ламотриджине, сдвиг синтеза половых гормонов в сторону продукции андрогенов отмечался у 36% пациенток на вальпроатах и у 23% пациенток на ламотриджине, формирование признаков СПКЯ отмечалось у 9% на вальпроатах и у 2% на ламотриджине [14]. Отсутствие строгой лабораторно и инструментально подтвержденной платформы позволило оппонентам игнорировать предупреждения Morrell M. J. о высоком риске развития синдрома поликистозных яичников и прибавки массы тела у женщин, применяющих препараты вальпроевой кислоты, поставить под сомнение сам факт наличия такого осложнения.

Вместе с тем Hamed S. A. в обзоре литературы на тему влияния противосудорожных препаратов на массу тела указывает, что увеличение веса или ожирение наблюдается на фоне приема вальпроатов, карбамазепина, габапентина, вигабатрина и прегабалина. Потеря веса отмечается у пациентов, принимающих топирамат, фелбамат, зонисамид, лакосамид и руфинамид. Применение фенитоина, окскарбазепина, ламотриджина, тиагабина и левитирацетама не влияет на массу тела. Избыточный вес и ожирение встречается чаще у пациентов с политерапией, чем тех, кто принимает монотерапию [15].

Проведенное нами исследование перекликается с выводами Hamed S. A., но при этом сопровождается лабораторными данными, которые коррелируют с данными клинических наблюдений.

Таким образом, можно говорить о гиперандрогении как основном факторе возникновения увеличения веса и нарушений менструального цикла на фоне приема противосудорожных препаратов. При назначении противосудорожных препаратов, особенно препаратов вальпроевой кислоты, пациенткам репродуктивного возраста, помимо наблюдения за изменениями массы тела, необходимо контролировать показатели гормонов сыворотки крови, в частности андрогенов, для профилактики формирования заболеваний репродуктивной системы.

Литература:

1. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М. 2004; 168с.
2. Isojarvi J. I., Taubøll E., Tapanainen J. S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia*. 2001; 42 (3): 305-10.
3. Verrotti A., Basciani F., De Simone M. et al. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol*. 2002; 17 (4): 265-8.
4. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2003; 17 (11): 781-91.
5. Corman C. L., Leung N. M., Guberman A. H. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci*. 1977; 24 (3): 240-4.
6. Garoufi A., Vartzelis G., Tsentidis C. *Epilepsy Res*. 2016 May; 122: 110-3.
7. DeToledo J. C., Toledo C., DeCerce J. et al. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit*. 1997; 19 (4): 394-6.
8. Cabrera J., Emir B., Dills D. et al. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28 (6): 1027-37.
9. Pickrell W. O., Lacey A. S., Thomas R. H. et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jul; 84 (7): 796-9.
10. Morrell M. J. Epilepsy in women. *Am Fam Physician*. 2002 Oct 15; 66 (8): 1489-94.
11. Уварова Е. В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. *Лечащий врач*. 2008; 3: 34-42.
12. Филатова Н. В. Особенности эпилепсии у женщин с нарушением менструальной функции. Автореф. дисс. ... к.м.н. М. 2010.
13. Morrell M. J., Hayes F. J. High incidence of components of polycystic ovary syndrome in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine. *Epilepsia*. 2005; 46 (8): 88.
14. Morrell M. J., Hayes F. J., Sluss P. M. et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol*. 2008 Aug; 64 (2): 200-11.
15. Hamed S. A. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2015; 8 (1): 103-114.

References:

- Chazova I. E., Mychka V. B. Metabolic syndrome [Metabolicheskij sindrom (in Russian)]. Moscow. 2004; 168s.
- Isojarvi J. I., Taubøll E., Tapanainen J. S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia*. 2001; 42 (3): 305-10.
- Verrotti A., Basciani F., De Simone M. et al. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol*. 2002; 17 (4): 265-8.
- Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2003; 17 (11): 781-91.
- Corman C. L., Leung N. M., Guberman A. H. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci*. 1977; 24 (3): 240-4.
- Garoufi A., Vartzelis G., Tsentidis C. *Epilepsy Res*. 2016 May; 122: 110-3.
- DeToledo J. C., Toledo C., DeCerce J. et al. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit*. 1997; 19 (4): 394-6.
- Cabrera J., Emir B., Dills D. et al. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28 (6): 1027-37.
- Pickrell W. O., Lacey A. S., Thomas R. H. et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jul; 84 (7): 796-9.
- Morrell M. J. Epilepsy in women. *Am Fam Physician*. 2002 Oct 15; 66 (8): 1489-94.
- Uvarova E. V. *Lechashchij vrach* (in Russian). 2008; 3: 34-42.
- Filatova N. V. Features of epilepsy in women with menstrual dysfunction. PhD diss. [Osobennosti epilepsii u zhenshchin s narusheniem menstrual'noj funktsii. Avtoref. diss ...kand. med. nauk. (in Russian)]. Moscow. 2010.
- Morrell M. J., Hayes F. J. High incidence of components of polycystic ovary syndrome in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine. *Epilepsia*. 2005; 46 (8): 88.
- Morrell M. J., Hayes F. J., Sluss P. M. et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol*. 2008 Aug; 64 (2): 200-11.
- Hamed S. A. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2015; 8 (1): 103-114.

Сведения об авторах:

Цаллагова Елена Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В. И. Кулакова Минздрава России. E-mail: gogayeva@mail.ru.

Генералов Василий Олегович – д.м.н., врач-невролог, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В. И. Кулакова Минздрава России. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Садыков Тимур Русланович – врач-невролог, к.м.н., Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». Тел.: +7(495)509-27-59. E-mail: veeg.russia@gmail.com.

About the authors:

Tsallagova Elena Vladimirovna – MD, PhD, obstetrician-gynecologist, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: gogayeva@mail.ru.

Generalov Vasilij Olegovich – MD, PhD, Neurologist, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Sadykov Timur Ruslanovich – MD, PhD, Neurologist, Planeta Med – Center for Diagnostics and Treatment of Epilepsy, Tel.: +7(495)509-27-59. E-mail: videoeeg@mail.ru.