

СЕКСУАЛЬНАЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ В АСПЕКТЕ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, частота которого составляет 4–8,2 на 1000 человек, а в развивающихся странах – 10–12,9 на 1000 [14]. Всего в мире насчитывается около 70 млн больных с эпилепсией [34]. Значительное число пациентов с данным заболеванием – это женщины детородного возраста: например, в США среди 1,5 млн больных эпилепсией ежегодно рождают 24 тысячи женщин [34].

Вместе с тем это заболевание сопряжено с различными нарушениями женской репродуктивной сферы, что оказывает взаимное влияние как на течение самой болезни, так и на возникновение сексуальных и репродуктивных дисфункций; необходимо учитывать влияние фармакотерапии эпилепсии и лекарственные взаимодействия при контрацепции и применении препаратов в период менопаузы.

Об актуальности указанных проблем свидетельствует тот факт, что у 30–60% пациенток с эпилепсией отмечается низкая частота беременности и родов и приблизительно пятикратное увеличение риска половых дисфункций по сравнению с общей популяцией [14]. Поэтому целью нашего обзора является изложение современного состояния проблем сексуальной и репродуктивной дисфункции у женщин с эпилепсией в аспекте современной противоэпилептической фармакотерапии. На наш взгляд, это поможет не только врачам-неврологам, но и гинекологам, гинекологам-эндокринологам, а также репродуктологам учитывать в своей лечебной практике особенности состояния указанной категории пациенток.

ЭПИЛЕПСИЯ, ПРИСТУПЫ И ГОРМОНЫ

Существуют сложные мультинаправленные взаимодействия между женскими половыми гормонами и эпилептическим патологическим процессом. Большинство гормональных воздействий, в частности эффекты нейростероидов, могут быть смодулированы посредством раздражения определенных участков головного мозга [4]. Любые изменения

концентраций эндогенных или экзогенных гормонов могут влиять на возникновение эпилептических приступов напрямую или через фармакокинетические взаимодействия вследствие модификации концентраций противоэпилептических препаратов (ПЭП) в крови [4]. Реализуются эти влияния посредством воздействия на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси [41].

Эстроген обладает проконвульсивными свойствами, что подтверждено на животных моделях, включая киндлинг миндалевидного тела. Он вызывает формирование новых возбуждающих синапсов в CA1 области гиппокампа, и далее эта эстрогенная индукция включает активацию N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов. Увеличение гиппокампальной синаптической плотности – вероятный механизм проконвульсивного действия эстрогена. Гиппокамп и мозговая кора являются областями, связанными с инициированием и распространением приступов, где происходит фокальная продукция половых гормонов.

Прогестерон, напротив, снижает активность приступов посредством повышения пороговой чувствительности. Прогестерон метаболизируется в аллопрегнанон в мозгу. Предполагается, что аллопрегнанон является первичным комплексом, ответственным за повышение порога эпилептической активности [9]. Эстрадиол может иметь коротколатентную редукцию ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) и последующий отсроченный ГАМК облегчающий эффект. Это может влиять на глутаматергическую, особенно NMDA-опосредованную проводимость. Прогестерон имеет мощный тормозной ГАМК-эффект, его метаболиты, такие как дигидропрогестерон и особенно тетрагидропрогестерон, также известны как аллопрегнанон, мощно позитивно аллостерически модулируют ГАМК-проводимость. Применение прогестерона и быстрая его элиминация может изменить субъединичный состав рецепторов ГАМК и, таким образом, ГАМК-ергическую проводимость, а также эффективность ГАМК-ергических препаратов, таких как бензодиазепины [17, 28, 33]. Совместное снижение уровней



В.В. ОРЖЕШКОВСКИЙ

д. мед. н., доцент кафедры неврологии №2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев
ORCID: 0000-0002-9033-0753

Н.Н. НЕВМЕРЖИЦКАЯ

ассистент кафедры анатомии человека Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев
ORCID: 0000-0002-5378-2267

Е.В. ТКАЧЕНКО

д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев
ORCID: 0000-0001-5486-4996

И.В. ДЗЕВУЛЬСКАЯ

д. мед. н., профессор кафедры анатомии человека НМУ им. А.А. Богомольца, г. Киев
ORCID: 0000-0002-8043-6626

Контакты:

Оржешковский Василий Владимирович
НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, кафедра неврологии №2
04112, Киев, Дорогожицкая, 9
тел.: +38 (044) 528-37-21
email: vorzheshkovskiy@gmail.com

эстрогена и прогестерона приводит к уменьшению ГАМК-ергического торможения и увеличению количества эпилептических приступов [9, 30].

Эффект тестостерона трудно прогнозировать из-за нескольких вариантов его метаболизма. Под действием ароматазы тестостерон переходит в эстрадиол, имеющий возбуждательный эффект, однако он может быть редуцирован до дигидротестостерона, андростендиола и андростерона, которые имеют мощный нейроингибиторный ГАМК-ергический и противосудорожный эффект на животных моделях [28].

Другой стороной эстрогена является его нейропротекторный эффект при повреждении головного мозга, вызванного эпилептическими приступами. Эстроген на животных моделях эпилепсии защищал клетки гиппокампа от глутаматной эксайтотоксичности. В связи с этим считается, что женщины менее уязвимы к повреждению мозга, связанному с эпилептическими приступами. Нейропротекторный эффект связывают с антиапоптозом, антиоксидантным действием, церебральным вазодилататорным эффектом, увеличением утилизации мозгом глюкозы и ингибированием NMDA-рецепторов. Это позитивно влияет на нейромедиаторы, такие как нейропептид Y, и активирует факторы роста сигнальных проводящих путей в нейронах [13].

Эстрогены участвуют в регулировании настроения и являются природными или эндогенными антидепрессантами для женщин, тестостерон обладает антиобсессивными свойствами и при достаточно высокой концентрации уменьшает обсецию и тревогу, а чрезмерные уровни повышают агрессию [47]. Преобладание парасимпатической активности у женщин обусловлено эффектами эстрогена на захват холина и синтез ацетилхолина, а у мужчин преобладает симпатическая активность с участием тестостерона в синтезе вазоконстрикторов, таких как норадреналин и нейропептид Y [5].

В одном из исследований [15], где сравнивались женщины с эпилептическими приступами и здоровые, отсутствие приступов ассоциировалось с повышенной концентрацией антимюллерова гормона, который содействует фолликуло-стимулирующему гормону (ФСГ), способствует фолликуло-образованию в яичниках и является маркером овариального резерва. Антимюллеров гормон обладает защитным противозэпилептическим и протекторным действием на нейроны в отношении NMDA-опосредованной нейротоксичности *in vitro* и *in vivo*, а рецепторы этого гормона экспрессируются в некоторых участках головного мозга, вовлеченных в формирование эпилептических сетей, в том числе в гиппокампе, коре и гипоталамусе [34]. На животной модели крыс в ходе изучения влияния уровней гормонов на регулярность приступов в зависимости от менструального цикла (МЦ) было выявлено, что после эпилептических приступов нарушается его цикличность [8].

КАТАМЕНАЛЬНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

У 70% женщин с эпилепсией отмечается учащение приступов в перименструальный период, но катаменальная эпилепсия (от греч. *katamenios* – ежемесячно) присутствует у 1/3 женщин с эпилепсией [34, 41]. Катаменальный паттерн более

характерен для фокальных либо фокально начинающихся приступов [4, 41]. При катаменальной эпилепсии отмечается обострение приступов во время различных фаз МЦ.

Выделяют 3 паттерна учащения приступов [4, 17, 30, 41]:

- С1 (перименструальный паттерн) – с 25 дня первого МЦ до 3 дня второго МЦ (39,8% женщин с катаменальной эпилепсией);
- С2 (перивуляторный паттерн) – 10–14 день МЦ (33,9%);
- С3 (лютеальный паттерн) – с 17 дня первого МЦ до 3 дня второго МЦ (47,1%).

Изменение уровней эстрогена и прогестерона является ключевым фактором в катаменальной эпилепсии. Паттерны С1 и С3 ассоциированы со снижением уровня прогестерона, в то время как С2 – с повышением уровня эстрогена. Обострение приступов, в том числе тяжелых тоникоклонических, более распространено в ановуляторном МЦ по сравнению с овуляторным, и возникновение приступов во время ановуляторного МЦ увеличивает риск бесплодия [4, 17, 33]. Ановуляторные МЦ могут составлять до 10% всех МЦ у женщин в популяции, у женщин с эпилепсией – 28%, особенно с височной локализацией очага [14, 21]. Кроме того, эти циклы связаны с увеличением частоты приступов во время неменструальной фазы, в отличие от овуляторных МЦ, которые могут иметь один или два пика в частоте приступов в перименструальный и/или в овуляторный период [4, 17, 33]. Активация рецепторов прогестерона регулирует экспрессию глутаматных рецепторов α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) и может играть роль в эксацербации катаменальных приступов [19].

Увеличение дозы ПЭП во время ожидаемого возникновения приступа является возможным вариантом лечения. Периодическое использование клобазама (5–30 мг/сут) в дни ожидаемого приступа показало его преимущество по сравнению с другими видами терапии [4]. Следует проводить дифференцированное лечение катаменальной эпилепсии в зависимости от паттерна: при С1 применять натуральный прогестерон в лютеиновую фазу МЦ, при С2 и С3 – ацетазоламид, клобазам или другие бензодиазепины, при нерегулярных менструациях – медроксипрогестерона ацетат (МПА) или оральные контрацептивы (ОК) с периодическими неделями прерывания приема каждые 3–12 месяцев [4, 26].

РЕПРОДУКТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Наиболее частые репродуктивные нарушения у женщин с эпилепсией представлены гиперандрогенией, высокими уровнями лютеинизирующего гормона (ЛГ) и соотношения ЛГ/ФСГ, нерегулярными менструациями, гиперпролактинемией, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодием, преждевременной менопаузой [42]. Нарушение продукции ЛГ, гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ), эстрадиола, тестостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), пролактина, ФСГ приводит к гипоталамической аменорее, СПКЯ и гиперпролактинемии. Дисперсия эпилептических приступов в гипоталамусе приводит к повышению уровня ГнРГ и, как результат – к повышению концентрации ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ с формированием не растущего фолликула с дефицитом в нем ароматазы, обеспечивающей пе-

реход андрогенов в эстрогены. Это приводит к повышению частоты нарушений МЦ и фертильности, избыточному весу, инсулинорезистентности (ИР), акне, гирсутизму, черному акантозу [2, 14].

При эпилепсии может увеличиваться уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к снижению биоактивности эстрадиола и нарушению МЦ [2, 6]. Женщины с эпилепсией имеют высокий риск патологической продолжительности МЦ (< 26 или > 32 дней, 71,6% по сравнению с 21,7% в контрольной группе здоровых) и нерегулярного МЦ, включающего аменорею (отсутствие менструации \geq 6 мес, наблюдается у 19,2% пациенток), олигоменорею (интервалы МЦ > 32 дней, имеет место у 90,4% пациенток), полименорею (интервалы МЦ < 26 дней), меноррагию (11,5% больных) [14]. Гипоталамическая аменорея связана с низким уровнем гонадотропина и эстрогена, со сниженной реакцией ЛГ на ГнРГ, и чаще встречается у больных с правосторонней темпоролимбической эпилепсией [14, 24, 27]. Функциональная гиперпролактинемия часто представлена у больных с эпилепсией и приводит к поли-, олиго- или аменорее, субфертильности, галакторее и гирсутизму [27].

СПКЯ является одним из наиболее распространенных репродуктивных нарушений у женщин с эпилепсией (его частота в 3 раза выше, чем в общей популяции) и характеризуется наличием гиперандрогении, повышением соотношения ЛГ/ФСГ, множественными овариальными кистами, ановулярными МЦ, гирсутизмом, ИР, акне и ожирением [4, 14, 24, 27]. СПКЯ ассоциируется с левосторонними височными и правосторонними нетемпоролимбическими эпифокусами [24], а также наблюдается у женщин с идиопатической генерализованной эпилепсией, особенно не принимающих ПЭП [2, 24], которые имеют высокую пульсовую частоту секреции ГнРГ в гипоталамусе, что приводит к преимущественной секреции ЛГ по сравнению с секрецией ФСГ гипофизом. Все это в результате обуславливает развитие СПКЯ за счет нарушения нормального созревания овариального фолликула, сохраняющегося в виде крошечной кисты и являющегося секреторным, но с дефицитом ароматазы, поэтому его продуктом является тестостерон, который по механизму обратной связи с уровнем эстрогена усиливает секрецию ЛГ, что приводит к гиперандрогенизму [24]. Диагноз СПКЯ устанавливается, когда путем абдоминального или трансвагинального УЗИ выявляется как минимум один из следующих признаков: \geq 12 фолликулов размером 2–9 мм в диаметре или увеличение объема яичника $> 10 \text{ см}^3$ [14].

Около трети женщин с эпилепсией могут страдать от бесплодия при повышенных уровнях ДГЭА-С и ЛГ, а также при низком уровне прогестерона [39].

Нехирургическая преждевременная менопауза (до 40 лет) наблюдается у 14% женщин с эпилепсией по сравнению с 4% здоровых женщин [9, 14] и наступает на 3 года раньше, чем в общей популяции [9].

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

У пациенток с эпилепсией отмечается приблизительно пятикратное увеличение риска сексуальной дисфункции в сравнении с общей популяцией [14]. У лиц с ком-

плексными эпилептическими приступами, как правило, отсутствует интерес к половой активности [24]. У женщин с эпилепсией сексуальная дисфункция представлена уменьшением сексуальных контактов, проблемами с либидо, снижением лубрикации, диспареунией (боль во время полового акта), вагинизмом (спазм вагинальных мышц во время полового акта), проблемами с активацией и неудовлетворенностью оргазмом, несмотря на нормальное влечение [14, 16, 24, 29, 38]. Гипосексуальность определяется как сниженное или отсутствующее либидо, длящееся более чем 6 мес с полной неудовлетворенностью сексуальным опытом [14]. Оказывают влияние также психосоциальные факторы, нарушение качества жизни и депрессия [7, 16, 38].

Наличие эпилептических фокусов в правой височной доле может быть причиной изменения полового поведения и сексуальных дисфункций, в частности гипосексуальности [7, 24, 27]. После проведенных нейрохирургических операций на этой области эти дисфункции регрессируют [27, 29]. Также позитивно влияет хороший фармакологический контроль над приступами, в отличие от пациенток с фармакорезистентными и некомпенсированными приступами [7]. После височных односторонних лобэктомий может развиваться гиперсексуальность [24]. Оргазменную дисфункцию и низкий уровень возбуждения связывают с поражением лимбических отделов и лобной области [24].

МЕНОПАУЗА

В период менопаузы у 40% женщин с эпилепсией может увеличиться частота приступов, тогда как 27% могут войти в ремиссию. В результате гормональных изменений частота катаменальных приступов может повыситься в период перименопаузы и снизиться в менопаузе. На частоту приступов в менопаузе оказывает эффект менопаузальная гормональная терапия [4, 9]; в качестве возможной терапии рассматривается эстрогенный комплекс 17- β -эстрадиол + натуральный прогестерон. В то же время комбинация конъюгированного конского эстрогена и МПА (0,625 мг + 2,5 мг) увеличивает количество эпилептических приступов [9].

ПЭП КАК ПРИЧИНА РЕПРОДУКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ. КОНТРАЦЕПЦИЯ

Наиболее известно негативное влияние вальпроатов на репродуктивную функцию женщин. У принимающих их женщин снижается уровень ФСГ и стимулированная продукция эстрадиола, повышается уровень тестостерона [23, 36], может развиваться СПКЯ, гиперандрогенизм, гирсутизм, гиперинсулинемия, ИР [1, 4, 36], аноргазмия, нарушение МЦ, гиперпролактинемия, увеличиваться вес, значительно снижаться либидо [14]. Вальпроаты оказывают прямое влияние на фолликулярный стероидогенез в яичнике [37]. При этом СПКЯ с большей вероятностью развивается у женщин, начавших прием вальпроатов до 26 лет, несмотря на то, что их влияние на МЦ обратимо после прекращения лечения, а после 26 лет риск развития СПКЯ сопоставим с таковым для приема ламотридина [4, 24]. Если же вальпроаты при-

нимались в детстве и в подростковом периоде, а затем их прием прекращался, риска репродуктивных нарушений не было [14]. Повышение веса при приеме вальпроатов связывают с гипoadипонектиемией и ИР, что стимулирует аппетит и приводит к ожирению [35]. Поэтому лицам с риском сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется избегать применения вальпроатов [20].

Габапентин, прегабалин, зонизамид, леветирацетам, лакозамид могут вызвать гипосексуальность и анооргазмия [29, 45]. Фенитоин и фенобарбитал могут вызывать сексуальную дисфункцию в виде трудностей с возбуждением и сексуального беспокойства, а также снижение уровней ДГЭА-С и эстрадиола [14]. Карбамазепин снижает уровень тестостерона и ДГЭА-С, а также повышает концентрации ГСПГ, ЛГ и ФСГ и вызывает чрезмерную реакцию ЛГ на ГнРГ [14, 23]. Леветирацетам повышает концентрацию серотонина в стволе мозга посредством ингибирования пресинаптических кальциевых каналов, что служит причиной редукции полового влечения [29]. Леветирацетам блокирует ароматазу, повышая уровень тестостерона и снижая уровень эстрадиола [32]. У женщин с височной эпилепсией леветирацетам может вызывать гиперсексуальность, а ламотриджин положительно влияет на сексуальную функцию, улучшая сексуальное влечение и удовлетворенность оргазмом [45], а также повышая уровни свободного и конъюгированного андростана при неизменных уровнях аллопрегнанолона и прегнанолона [18]. Габапентин предложен как эффективное средство лечения вульводинии с мышечной тазовой болью, улучшающее сексуальную функцию женщин [3]. Вместе с тем при исследовании габапентина и топиромата на крысах выявлено, что эти препараты вызывают репродуктивную дисфункцию, нарушая уровни гормонов в эстральной цикличности, а также альтерацию ГАМК-ергической системы и ГнРГ-нейронально-глиальной пластичность [22].

Топирамат в высоких дозах (200 мг/сут и выше) может снижать уровни эстрогенов и прогестиннов, что может приводить к неэффективности ОК [25]. Большое количество ПЭП (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, примидон, окскарбазепин, перампанел) могут изменять эндокринную функцию путем стимулирования изофермента 3А4 цитохрома Р450 у женщин с эпилепсией, ускоряя печеночную элиминацию гормональных препаратов и сни-

жая сывороточные концентрации биоактивных половых гормонов [9].

Окскарбазепин снижает эндогенный эстроген на 50%, прогестерон на 58% и андростерон на 22%, повышает ДГЭА-С на 30% и ГСПГ на 10–20%, что также влияет на низкий уровень эстрадиола и прогестерона [32]. Во время лютеиновой фазы МЦ увеличивается почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации на 10%, что может снизить концентрацию ПЭП, которые элиминируются почками – габапентина, прегабалина и леветирацетама [32]. Влияние некоторых ПЭП на половые стероидные гормоны указано в таблице 1.

Важным аспектом репродуктивного здоровья женщины с эпилепсией является проблема эффективной и безопасной контрацепции и сочетание с ПЭП. Гормональные ОК используют более 100 млн женщин, и у применяющих их пациенток с эпилепсией в 4,5 раза больше приступов, чем у женщин, использующих негормональные контрацептивы [31]. У женщин с эпилепсией до 50% беременностей не запланированы, что часто связано со снижением эффективности контрацепции на фоне ПЭП [10]. Так, 2 из 9 женщин, принимавших ПЭП группы индукторов цитохрома Р450, забеременели в течение года на фоне приема левоноргестрела [34]. С другой стороны, ОК с этинилэстрадиолом имеют проконвульсивные свойства [46] и существенно влияют на колебания концентрации ламотриджина, что может сказаться на его эффективности и токсичности [32]. Важным аспектом является низкая эффективность контрацепции ОК на фоне терапии ПЭП группы индукторов цитохрома Р450, которые значительно редуцируют действие и концентрации гормонов ОК, поэтому в таких случаях ВОЗ рекомендует избегать применения ОК, содержащих комбинации эстрогена и прогестерона [40]. Рекомендации по возможным методам контрацепции в зависимости от ПЭП приведены в таблице 2.

ВЫВОД

Таким образом, проблема репродуктивной и сексуальной дисфункции у женщин с эпилепсией достаточно сложна и многогранна. Она сопряжена с особенностями клинической картины, патофизиологией нейроэндокринных расстройств и эпилептогенеза, их взаимодействием и модификациями, особенностями различных периодов жизни женщины, необходимостью коррекции гормональных

Таблица 1. Эффекты ПЭП у женщин с эпилепсией [24]

ПЭП	ГСПГ	Андрогены	Риск СПКЯ	ДГЭА-С	Эстроген	Фертильность
Вальпроаты		↑	↑			
Карбамазепин	↑			↓	↓	↓
Фенитоин	↑			↓	↓	↓
Окскарбазепин	↑				↓	↓
Примидон	↑				↓	↓
Фенобарбитал	↑				↓	↓
Леветирацетам						
Ламотриджин						
Лакосамид						

Таблица 2. Влияние ПЭП на метаболизм гормональных контрацептивов и рекомендуемые контрацептивные методы [44]

Степень индукции метаболизма половых стероидных гормонов	Сильные индукторы	Слабые индукторы	Не индукторы
ПЭП	Фенобарбитал Фенитоин Карбамазепин Примидон Оскарбазепин Перампанел	Топирамат Ламотриджин Фелбамат Руфинамид Клобазам Эсликарбазепин	Этосуксимид Вальпроаты Габалентин Клоназепам Тиагабин Леветирацетам Зонисамид Прегабалин Вигабатрин Лакосамид
Рекомендуемые контрацептивные методы	Медьсодержащая внутриматочная система (ВМС) МПА	ВМС Контрацептивный имплантат МПА Некоторые ОК (избегать сочетания с этими ПЭП низкодозных ОК + барьерные методы, календарный метод)	ВМС Контрацептивный имплантат МПА ОК Контрацептивный пластырь Контрацептивное кольцо

нарушений, проблемами планирования семьи с учетом потенциального риска для потомства на фоне фармакотерапии, качества жизни, в том числе сексуальной, а также вопросами сложных взаимодействий фармпрепаратов –

гормональных средств и ПЭП. Все это обуславливает актуальность изложенной проблемы для врачей, практика которых связана с репродуктивным здоровьем этой категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abou-Khalil, B.W. "Update on Antiepileptic Drugs." *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2.25 (2019): 508–36.
2. Amini, L., et al. "Comparing the frequency of polycystic ovary syndrome in women with and without epilepsy." *Journal of Family Medicine and Primary Care* 1.7 (2018): 16.
3. Bachmann, G.A., et al. "Effect of gabapentin on sexual function in vulvodynia: a randomized, placebo-controlled trial." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1.220 (2019): 89.e1–89.e8.
4. Bangar, S., et al. "Women with epilepsy: clinically relevant issues." *Functional Neurology* 3.31 (2016): 127–34.
5. Billakota, S., et al. "Sleep-disordered breathing, neuroendocrine function, and clinical SUDEP risk in patients with epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 87 (2018): 78–82.
6. Brodie, M.J., et al. "Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern?" *Epilepsia* 1.54 (2013): 11–27.
7. Calabrò, R.S. "Sexual dysfunction in patients with epilepsy: Disentangling the pathogenic mechanisms!" *Epilepsy & Behavior* 64 (2016): 294.
8. D'Amour, J., et al. "Interictal spike frequency varies with ovarian cycle stage in a rat model of epilepsy." *Experimental Neurology* 269 (2015): 102–19.
9. Erel, T., Guralp, O. "Epilepsy and menopause." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 3.284 (2011): 749–55.
10. Gerard, E.E., Meador, K.J. "Managing Epilepsy in Women." *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 1.22 (2016): 204–26.
11. Gooneratne, I.K., Wimalaratna, S. "Update on management of epilepsy in women for the non-neurologist." *Postgraduate Medical Journal* 1091.92 (2016): 554–9.
12. Gustavsen, M.W., et al. "Differential effects of antiepileptic drugs on steroidogenesis in a human in vitro cell model." *Acta Neurologica Scandinavica* 120 (2009): 14–21.
13. Hamed, S.A. "Neuroendocrine Hormonal Conditions in Epilepsy: Relationship to Reproductive and Sexual Functions." *The Neurologist* 3.14 (2008): 157–69.
14. Hamed, S.A. "The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy." *Expert Review of Clinical Pharmacology* 6.9 (2016): 807–19.
15. Harden, C.L., et al. "Anti-mullerian hormone is higher in seizure-free women with epilepsy compared to those with ongoing seizures." *Epilepsy Research* 127 (2016): 66–71.
16. Henning, O.J., et al. "Sexual problems in people with refractory epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 61 (2016): 174–9.
17. Herzog, A.G. "Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial." *Seizure* 28 (2015): 18–25.
18. Hill, M., et al. "The steroid metabolome in lamotrigine-treated women with epilepsy." *Steroids* 12 (2011): 1351–7.
19. Joshi, S., et al. "A novel therapeutic approach for treatment of catamenial epilepsy." *Neurobiology of Disease* 111 (2018): 127–37.
20. Kim, J.Y., Lee, H.W. "Metabolic and Hormonal Disturbances in Women with Epilepsy on Antiepileptic Drug Monotherapy." *Epilepsia* 7.48 (2007): 1366–70.
21. Koppel, B.S., Harden, C.L. "Gender issues in the neurobiology of epilepsy: A clinical perspective." *Neurobiology of Disease* 72 (2014): 193–7.
22. Kumar, S., Kaur, G. "Second generation anti-epileptic drugs adversely affect reproductive functions in young non-epileptic female rats." *European Neuropsychopharmacology* 10.24 (2014): 1709–18.
23. Leśkiewicz, M., Budziszewska, B., Lasoń, W. "Endocrine effects of antiepileptic drugs." *Przegląd Lekarski* 11.65 (2008): 795–8.
24. Luef, G., Madersbacher, H. "Sexual dysfunction in patients with epilepsy." *Handb Clin Neurol* 130 (2015): 383–94.
25. Marmura, M.J., Kumpinsky, A.S. "Refining the Benefit/Risk Profile of Anti-Epileptic Drugs in Headache Disorders." *CNS Drugs* 8.32 (2018): 735–46.
26. Navis, A., Harden, C. "A Treatment Approach to Catamenial Epilepsy." *Current Treatment Options in Neurology* 7.18 (2016): 30.
27. Pack, A.M. "Implications of hormonal and neuroendocrine changes associated with seizures and antiepileptic drugs: A clinical perspective: Epilepsy and Neuroendocrine Effects." *Epilepsia* 51 (2010): 150–3.
28. Pack, A.M., et al. "Neuroendocrinological aspects of epilepsy: Important issues and trends in future research." *Epilepsy & Behavior* 1.22 (2011): 94–102.
29. Rathore, C., et al. "Sexual dysfunction in people with epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 100 (2019): 106495.
30. Reddy, D.S. "Neurosteroids and their role in sex-specific epilepsies." *Neurobiology of Disease* 72 (2014): 198–209.
31. Reddy, D.S. "Do oral contraceptives increase epileptic seizures?" *Expert Review of Neurotherapeutics* 2.17 (2017): 129–34.
32. Reimers, A. "New antiepileptic drugs and women." *Seizure* 8.23 (2014): 585–91.
33. Samba Reddy, D. "Sex differences in the anticonvulsant activity of neurosteroids: Sex Differences in Anticonvulsant Neurosteroids." *Journal of Neuroscience Research* 1–2.95 (2017): 661–70.
34. Zazgar, M. "Treatment of Women With Epilepsy." *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2.25 (2019): 408–30.

35. Sidhu, H.S., Srinivasa, R., Sadhotra, A.
“Evaluate the effects of long-term valproic acid treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study.” *Seizure* 48 (2017): 15–21.
36. Sidhu, H.S., Srinivasa, R., Sadhotra, A.
“Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or Lamotrigine monotherapy: A prospective study.” *Epilepsy Research* 139 (2018): 20–7.
37. Svalheim, S., et al.
“Interactions between antiepileptic drugs and hormones.” *Seizure* 28 (2015): 12–17.
38. Tao, L., et al.
“Sexual dysfunction and associated factors in Chinese Han women with epilepsy.” *Epilepsy & Behavior* 85 (2018): 150–6.
39. Thomas, S., et al.
“Women with epilepsy and infertility have different reproductive hormone profile than others.” *Annals of Indian Academy of Neurology* 4.16 (2013): 544.
40. Thomas, S.
“Controversies in contraception for women with epilepsy.” *Annals of Indian Academy of Neurology* 3.18 (2015): 278.
41. Vélez-Ruiz, N.J., Pennell, P.B.
“Issues for Women with Epilepsy.” *Neurologic Clinics* 2.34 (2016): 411–25.
42. Verrotti, A., et al.
“Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs in female patients.” *Expert Review of Neurotherapeutics* 12.9 (2009): 1803–14.
43. Verrotti, A., et al.
“Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS: Epilepsy and Reproductive Dysfunction.” *Epilepsia* 52.2 (2011): 199–211.
44. Voinescu, P., Pennell, P.
“Delivery of a Personalized Treatment Approach to Women with Epilepsy.” *Seminars in Neurology* 06.37 (2017): 611–23.
45. Yang, Y., Wang, X.
“Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy.” *Expert Opinion on Drug Safety* 1.15 (2016): 31–42.
46. Younus, I., Reddy, D.S.
“Seizure facilitating activity of the oral contraceptive ethinyl estradiol.” *Epilepsy Research* 121 (2016): 29–32.
47. Zheleznova, E.V., et al.
“Monotherapy of Epilepsy in Women: Psychiatric and Neuroendocrine Aspects.” *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2.40 (2010): 157–62.

СЕКСУАЛЬНА І РЕПРОДУКТИВНА ДИСФУНКЦІЯ ЖІНЩИН С ЕПІЛЕПСІЄЮ В АСПЕКТІ СОВРЕМЕННОЇ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧЕСЬКОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Обзор литературы

- В.В. Оржешковский, д. мед. н., доцент кафедри неврології №2 НМАПО ім. П.Л. Шупика МЗ України, г. Київ
 Н.М. Невмержицька, асистент кафедри анатомії людини НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ
 О.В. Ткаченко, д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою неврології №2 НМАПО ім. П.Л. Шупика МЗ України, м. Київ
 І.В. Дзевульська, д. мед. н., професор кафедри анатомії людини НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

В обзорі на основі аналізу сучасних літературних джерел приведена інформація про різні питання функціонування репродуктивної системи жінки в змінених умовах патологічно функціонуючого мозку при епілепсії, викладені можливі патогенетичні механізми формування гормонального дисбалансу і його впливу на епілептогенез. Існують складні мультинаправлені взаємодії між жіночими статевими гормонами і епілептичним патологічним процесом. Будь-які зміни концентрацій ендогенних або екзогенних гормонів можуть впливати на виникнення епілептичних нападів безпосередньо або через фармакокінетичні взаємодії внаслідок модифікації плазмових концентрацій протиепілептичних препаратів. Реалізуються ці впливи шляхом дії на різні ланки гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної осі. Розглянуто також аспекти особливої форми епілепсії – катаменальної, за якої гормональний дисбаланс визначає епілептичний процес, а також механізми її формування і терапевтичні підходи до лікування.

Викладено питання характерних для жінок з епілепсією репродуктивних дисфункцій, таких як гіперандрогенізм, високі рівні лютеїнізуючого гормону, нерегулярні менструації, гіперпролактинемія, синдром полікістозних яєчників, неплідність, передчасна менопауза. Результатом цих дисфункцій є те, що в 30–60% пацієнток з епілепсією відзначається низька частота вагітності та пологів. Як відображення погіршення якості життя в жінок з епілепсією відзначається приблизно п'ятикратне збільшення ризику сексуальної дисфункції порівняно із загальною популяцією, що проявляється у зменшенні числа сексуальних контактів, проблемах із лібідом, зниженні лубрикації, диспареунії, вагінізмі, проблемах зі збудженням і незадоволеністю оргазмом, незважаючи на нормальний потяг.

Наголошено на необхідності врахування впливу на гормональну контрацепцію фармакологічної взаємодії протиепілептичних препаратів, що знижують її ефективність. Розглянуто можливості рішення цієї проблеми, а також питання застосування замісної гормонотерапії в пацієнток з епілепсією в період менопаузи. Викладена інформація щодо сучасної фармакологічної взаємодії протиепілептичних препаратів як причини сексуальної та репродуктивної дисфункції, в першу чергу вальпроату і протисудомних препаратів індукторів цитохрому P450, а також інших препаратів цієї групи.

Ключові слова: катаменальна епілепсія, контрацепція, протиепілептичні препарати, репродуктивна дисфункція, сексуальна дисфункція, епілепсія.

СЕКСУАЛЬНА ТА РЕПРОДУКТИВНА ДИСФУНКЦІЯ ЖІНОК ІЗ ЕПІЛЕПСІЄЮ В АСПЕКТІ СУЧАСНОЇ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧЕСЬКОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Обзор литературы

- В.В. Оржешковский, д. мед. н., доцент кафедри неврології №2 НМАПО ім. П.Л. Шупика МЗ України, м. Київ
 Н.М. Невмержицька, асистент кафедри анатомії людини НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ
 О.В. Ткаченко, д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою неврології №2 НМАПО ім. П.Л. Шупика МЗ України, м. Київ
 І.В. Дзевульська, д. мед. н., професор кафедри анатомії людини НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

В огляді на підставі аналізу сучасних літературних джерел приведена інформація про різні питання функціонування репродуктивної системи жінки в змінених умовах патологічно функціонуючого мозку при епілепсії, викладені можливі патогенетичні механізми формування гормонального дисбалансу і його впливу на епілептогенез. Існують складні мультинаправлені взаємодії між жіночими статевими гормонами і епілептичним патологічним процесом. Будь-які зміни концентрацій ендогенних або екзогенних гормонів можуть впливати на виникнення епілептичних нападів безпосередньо або через фармакокінетичні взаємодії внаслідок модифікації плазмових концентрацій протиепілептичних препаратів. Реалізуються ці впливи шляхом дії на різні ланки гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної осі. Розглянуто також аспекти особливої форми епілепсії – катаменальної, за якої гормональний дисбаланс визначає епілептичний процес, а також механізми її формування і терапевтичні підходи до лікування.

Викладено питання характерних для жінок з епілепсією репродуктивних дисфункцій, таких як гіперандрогенізм, високі рівні лютеїнізуючого гормону, нерегулярні менструації, гіперпролактинемія, синдром полікістозних яєчників, неплідність, передчасна менопауза. Результатом цих дисфункцій є те, що в 30–60% пацієнток з епілепсією відзначається низька частота вагітності та пологів. Як відображення погіршення якості життя в жінок з епілепсією відзначається приблизно п'ятикратне збільшення ризику сексуальної дисфункції порівняно із загальною популяцією, що проявляється у зменшенні числа сексуальних контактів, проблемах із лібідом, зниженні лубрикації, диспареунії, вагінізмі, проблемах зі збудженням і незадоволеністю оргазмом, незважаючи на нормальний потяг.

Наголошено на необхідності врахування впливу на гормональну контрацепцію фармакологічної взаємодії протиепілептичних препаратів, що знижують її ефективність. Розглянуто можливості рішення цієї проблеми, а також питання застосування замісної гормонотерапії в пацієнток з епілепсією в період менопаузи. Викладена інформація щодо сучасної фармакологічної взаємодії протиепілептичних препаратів як причини сексуальної та репродуктивної дисфункції, в першу чергу вальпроату і протисудомних препаратів індукторів цитохрому P450, а також інших препаратів цієї групи.

Ключові слова: катаменальна епілепсія, контрацепція, протиепілептичні препарати, репродуктивна дисфункція, сексуальна дисфункція, епілепсія.

SEXUAL AND REPRODUCTIVE DYSFUNCTION IN WOMEN WITH EPILEPSY IN THE ASPECT OF CURRENT ANTI-EPILEPTIC PHARMACOTHERAPY

Literature review

- V.V. Orzheshkovskiy, MD, associate professor of the Neurology Department №2, P.L. Shupyk NMAPE of the MoH of Ukraine, Kyiv
 N.M. Nevmerzhytska, assistant of the Human Anatomy Department, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv
 O.V. Tkachenko, MD, professor, head of Neurology Department No. 2, P.L. Shupyk NMAPE of the MoH of Ukraine, Kyiv
 I.V. Dzevulska, MD, professor of the Human Anatomy Department, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Based on current literature analysis this review provides information on various issues of a woman's reproductive system functioning under altered conditions of a pathologically functioning brain during epilepsy, outlines possible pathogenetic mechanisms of hormonal imbalance and its effect on epileptogenesis. There are complex multidirectional interactions between female sex hormones and epileptic pathological process. Any changes in the concentrations of endogenous or exogenous hormones can affect the occurrence of epileptic seizures directly or by pharmacokinetic interactions through the modification of antiepileptic drugs level in plasma. These effects are realized by acting on various links of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Special catamenial epilepsy when hormonal imbalance determines the epileptic process, mechanisms of its formation and therapeutic approaches to treatment are also considered.

The questions of reproductive dysfunctions typical for women with epilepsy are described, such as hyperandrogenism, high luteinizing hormone levels, irregular menstruation, hyperprolactinemia, polycystic ovary syndrome, infertility, premature menopause. The result of these dysfunctions is that 30–60% of patients with epilepsy have a low pregnancy and childbirth rate. Worsening of life quality in women with epilepsy results in approximately five-fold increase in the risk of sexual dysfunction compared with the general population, which is manifested by a decrease of sexual contacts quantity, libido problems, decreased lubrication, dyspareunia, vaginismus, problems with arousal and orgasm dissatisfaction despite a normal attraction.

It needs consider the effects of epilepsy pharmacotherapy and drugs interaction with hormonal contraception, that reduces its effectiveness. The possibilities of this problem solution and hormone replacement therapy in menopausal patients with epilepsy are reviewed. Information is presented on the current pharmacotherapy of epilepsy in the aspect of antiepileptic drugs as the causes of sexual and reproductive dysfunctions, primarily valproate and anticonvulsant inducers of cytochrome P450, as well as other drugs of this group.

Keywords: catamenial epilepsy, contraception, antiepileptic drugs, reproductive dysfunction, sexual dysfunction, epilepsy.