

Взаимодействие между антиэпилептическими препаратами и гормонами

Sigrid Svalheim,
Dep. of Neurology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet

Введение:

Пациенты с эпилепсией могут иметь проблемы в нескольких «связанных с гормонами» областях, например:

регулярность менструаций
фертильность
половая жизнь
функция щитовидной железы
состояние костей
ранняя менопауза

- Некоторые из этих проблем связаны с использованием препаратов
- Старые препараты
- Препараты, индуцирующие ферменты печени (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин);
- Вальпроаты чаще всего вызывают проблемы

Препараты, индуцирующие ферменты печени

Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал

Метаболизируются в печени

Индуцируют печеночные микросомальные ферменты (цитохром Р450). Ускоряют производство и распад глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

ГСПГ повышается, а свободные, циркулирующие тестостерон и эстрадиол понижаются

Дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с) снижается у некоторых пациентов, принимающих карбамазепин и фенитоин. ДГЭА-с – это слабый андроген, вырабатываемый корой надпочечников.

Клиническая его функция неясна, но он может играть роль в сексуальной дисфункции (способствует выработке оксида азота)

Препараты, индуцирующие ферменты печени

Клинические последствия для мужчин:

Длительное лечение может привести к сексуальной дисфункции (Isojarvi et al 1995, Svalheim 2009)

Подвижность сперматозоидов может снизиться (Chen et al 1992)

Число сперматозоидов может снизиться (Taneja et al 1994, Røste et al 2003)

Число сперматозоидов с ненормальной морфологией может увеличиться (Taneja et al 1994, Røste et al 2003)

Клинические последствия для женщин:

Нарушение менструального цикла

Нет значительного снижения фертильности

Оскарбазепин

Оскарбазепин - это 10-кето-аналог карбамазепина, его противосудорожная активность сопоставима с карбамазепином

У оскарбазепина другой метаболический путь: вместо окисления он метаболизируется в активный метаболит 10,11-дигидро-10-гидрокси-карбамазепин, который индуцирует фермент P450 только в случае приема высоких доз

Вальпроаты

Увеличение веса, особенно у женщин (30%)

Синдром поликистозных яичников (поликистозные яичники, гиперандрогения, расстройства менструального цикла, ановуляторные циклы)

Впервые обнаружен Isojärvi в 1993:

238 женщин с эпилепсией (ТВУЗИ)

у 43% наблюдались поликистозные яичники

у 17% был повышен тестостерон без поликистозных яичников

80% женщин, начавших лечение вальпроатами до 20 лет, имеют поликистозные яичники

Вальпроаты

Является ли эффект обратимым?

16 женщин, получавших вальпроаты, с поликистозными яичниками или гиперандрогенией были переведены на ламотриджин

В течение года контролировались масса тела, гиперинсулинемия и липидный профиль

Уменьшение поликистоза яичников, ИМТ, уровня s-инсулина натоцка и тестостерона (*Isojärvi et al*)

Параметры спермы у мужчин, получавших вальпроаты

(Røste et al 2003)

36 мужчин с эпилепсией (20-40 лет)

ИМТ больше в группе, получавших ВПА

(29,3 против 25,8)

Размер яичек одинаковый

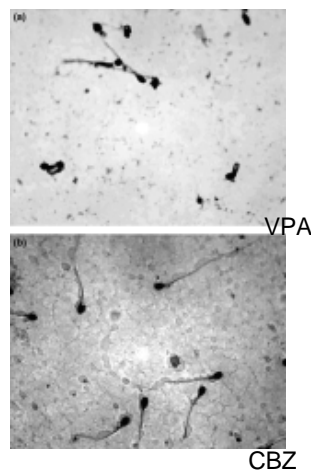
Сексуальная функция одинаковая (либидо и потенция)

Объем спермы, концентрация и pH были равными

Пациенты с эпилепсией имели меньшее количество быстро двигающихся сперматозоидов, больше аномалий головки сперматозоида

У пациентов, получавших ВПА, больше аномалий хвоста

Количество успешных оплодотворений было равным



Cohn et al., J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1982;45:844-6.

Эффекты длительного приема АЭП на качество семени и коэффициент рождаемости у крыс Wistar

	Объем спермы (мл)	подвижность	к. рождаемости % беременных крыс.
Контроль1	134	80	50
PHT (n:11)	169	72	64
CZP (n:11)	72	78	73
VPA (n:10)	42*	43*	20*
Ctr 2 (n:10)	58	60	67
CBZ (n:9)	35	63	67

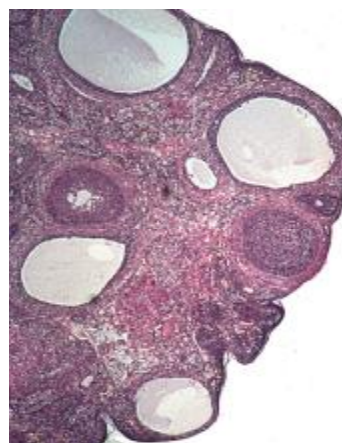
*:p<0.005, достоверно снижено, по сравнению с контрольной группой

Расстройства цикла и синдром поликистозных яичников – виновато ли лекарство?

Вальпроаты влияют на эндокринную функцию и морфологию яичников у самок крыс без эпилепсии

	контроль	VPA	VPA
<u>Доза (mg/kg/день)</u>		400	600
Тестостерон, нМ	1.8	1.6	1.9
Эстроген, пМ	71	1.5*	0*
Т/Э соотношение	19	840*	1000*
Прогестерон, нМ	26	28	14

Røste LS, et al. *Reprod Toxicol* 2002;16:767-73.
Røste LS et al. *Exp Toxicol Pathol* 2001;52,545-52



Есть ли прямое влияние вальпроатов на яичники?

1. Свиные яичники были получены на 8-10 и 14-16 день менструального цикла
2. Были подготовлены ко-культуры зернистых клеток яичника и клеток внутренней оболочки граафова пузырька
3. Клетки подвергались воздействию вальпроата (0, 100 or 250 $\mu\text{mol/l}$) на 24, 48 или 72 часа

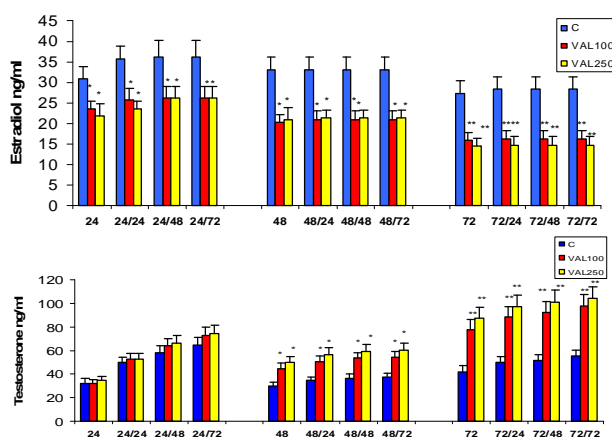


Jagellonian University, Krakow

Taubøll et al. *Reprod Toxicol* 2002;16:319-25

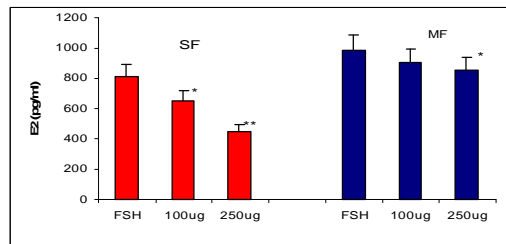
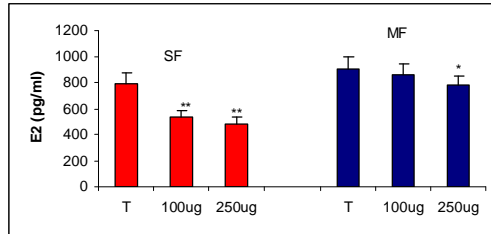
Taubøll et al. *Epilepsia* 2003;44:1014-21

Вальпроат понижает секрецию эстрогена и повышает секрецию тестостерона в малых фолликулах

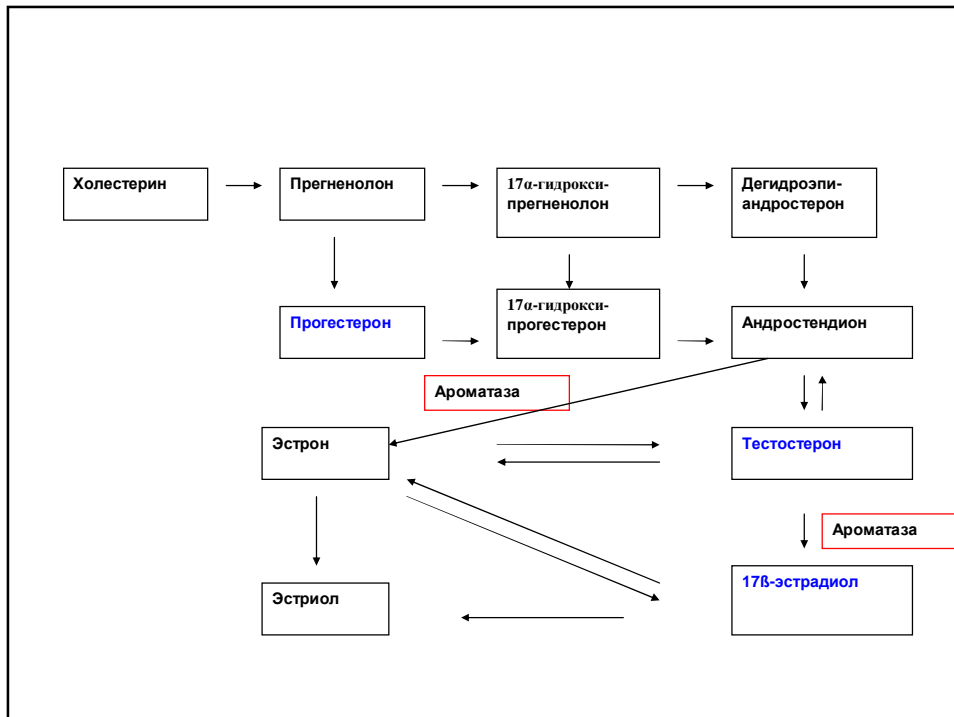


Taubøll E et al. *Reprod Toxicol* 2002

Вальпроат снижает превращение тестостерона в эстрадиол фолликулярными клетками



Taubøll et al 2003



Альтернативный механизм влияния вальпроатов на яичники

Микросомальная эпоксидгидролаза (МЭГ) важны для обезвреживания некоторых веществ

Зернистые клетки фолликула выделяют МЭГ

Ингибирование активности МЭГ уменьшает превращение тестостерона в эстрогены

Вальпроаты подавляют МЭГ что приводит к уменьшению превращения тестостерона в эстрогены в фолликулах

Это приводит к повышению активности андрогенов в яичниках и к поликистозному изменению яичника

Это может объяснить как вальпроаты приводят к поликистозным яичникам и высокому уровню тестостерона без повышения уровня лютеинизирующего гормона

*(Hattori N et al,
Endocrinology 2000)*

Синдром поликистозных яичников – практический аспект

Вальпроаты не должны быть терапией первой линии у девушек и женщин фертильно возраста, особенно если они не страдают избыточной массой тела или имеют нерегулярный менструальный цикл

Если лечение вальпроатами уже начато, то женщин надо обследовать на увеличение массы тела, нарушение менструального цикла и фертильность

Мужчины: лечение «безопасно», но если появляются проблемы с фертильностью, набор массы тела, проблемы в половой сфере, то необходимо рассмотреть вопрос о смене терапии

Влияет ли леветирацетам на эндокринную функцию?

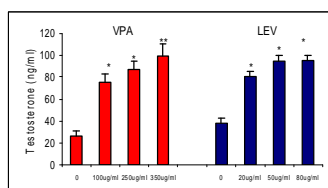
Леветирацетам связывается с гликопротеином синтетических везикул **SV2A**

SV2A широко представлен в клетках мозга и эндокринных железах, в том числе в гонадах

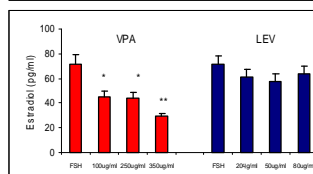
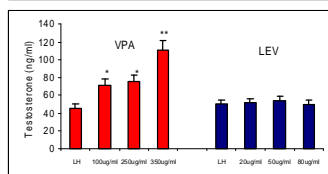
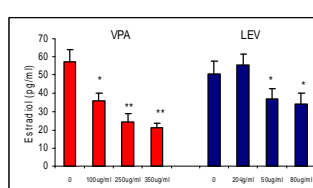
Может ли связывание с SV2A объяснить воздействие леветирацетата на репродуктивную функцию и его побочные эффекты?

Леветирацетам влияет только на базальную секрецию тестостерона и эстрадиола, но не на гонадотропин-стимулированную

Секреция тестостерона



Секреция эстрадиола



Эффекты длительного приема леветирацетама на морфологию яичников у самок крыс Wistar

- Крысы в возрасте 80 дней получали препарат перорально дважды в день в течение 90 дней
- Две дозы, 50 или 150 мг/кг
- Концентрация LEV на момент забоя, через 4 часа после последней дозы, составляла 122 $\mu\text{mol/l}$ в группе с низкой дозой и, 277 $\mu\text{mol/l}$ в группе с высокой дозой. Результаты для всех крыс, получавших LEV

Параметр	Контроль	Получавшие лечение	Параметр	Контроль	Получавшие лечение
Вес яичника (mg)	94.0 (18.0)	104.1(21.7)	Тестостерон (nmol/l)	0.16 (0.27)	0.50* (0.19)
Кисты (число/вскрытие)	0.8 (1.7)	0.4 (1.1)	Эстрадиол (pmol/l)	257.5 (127)	67* (55)
Желтое тело (число/вскрытие)	9.8 (3.0)	11.8 (4.5)*	Прогестерон (nmol/l)	34.7 (18.1)	47.4 (15.4)
Вторичные фолликулы (число/вскрытие)	6.8 (2.8)	8.6 (3.5)*	ФСГ (ng/ml)	5.5 (1.2)	3.3* (3.3)
			ЛГ (ng/ml)	1.2 (1.2)	1.3 (1.3)

Щитовидная железа и АЭП

Фермент-индуцирующие препараты могут влиять путем ускорения печеночного метаболизма гормонов щитовидной железы и воздействия на связывание тиреоидных гормонов с тироксин-связывающим глобулином

90 мужчин с эпилепсией: Карбамазепин: Т4 и своб-Т4 низкий (45 %)
Оскарбазепин: Т4 и своб-Т4 низкий (25%),
Нормальный ТТГ и Т3
Вальпроаты : нет влияния (*Isojärvi et al 2001*)

Проспективное исследование детей, получавших карбамазепин: Т4 и своб-Т4 низкий через 3 и 12 месяцев (Нормальный Т3 и ТТГ). Нормализация через 6 месяцев после отмены карбамазепина.
Вальпроаты: нет влияния (*Verrotti et al 2009*)

35 пациентов, получавших фенитоин или карбамазепин: ниже Т4, своб-Т4, своб-Т3 (не Т3) по сравнению со здоровой контрольной группой. Ни у кого не обнаружено клинических симптомов гипотиреоза (*Tiihonen et al 1995*)

Нормализация свободного Т4 после отмены (6 месяцев)(*Lossius et al 2009*)

Щитовидная железа и АЭП (практические аспекты)

До назначения пациентам фермент-индуцирующих препаратов, должен быть измерен уровень ТТГ, поскольку повышенный ТТГ свидетельствует о гипотиреозе

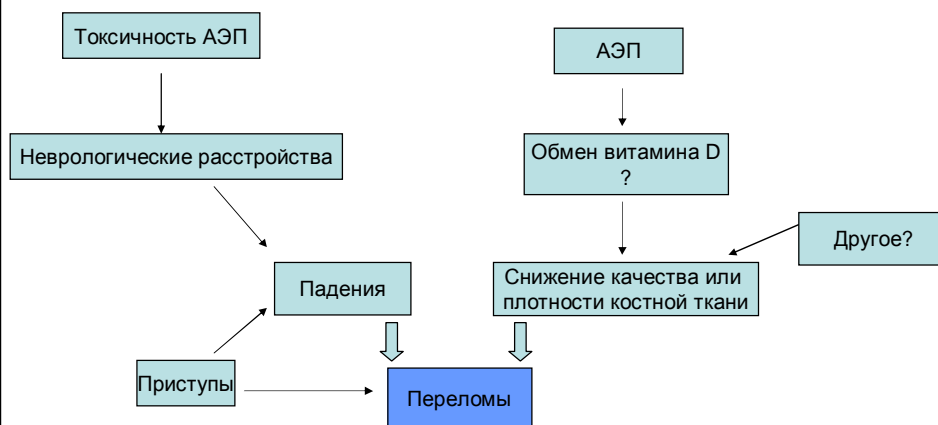
Важен поиск клинических симптомов гипотиреоза. Пациенты обычно клинически в состоянии эутиреоза

Исследование функции щитовидной железы должно проводиться у пациентов с сопутствующей патологией щитовидной железы, получающих фермент-индуцирующие препараты

Сама эпилепсия никак не влияет на функцию щитовидной железы

ssv5

Эпилепсия и переломы



Слайд 22

ssv5 Vestergaard 2005: Økt frakturrisiko: RR 2,2. Andre studier 2-6 ganger økt

AED toksistet: Svimmelhet utfall, nystagmus, sedasjon, BZP.. ustøhet

GTK og alvorlige anfall, atoniske anfall

Mer brudd de første to årene etter epilepsi debut;anfallskontroll har betydning

sigrid svalheim; 26.01.2010

АЭП и переломы

В датском популяционном исследовании, повышенный риск перелома был выявлен у пациентов с эпилсией, получавших: окскарбазепин, карбамазепин, клоназепам, вальпроаты, фенобарбитал (OR 1,14, - 1,79). Доза не оказывала влияния (*Vestergaard et al 2004*)

У женщин, получающих АЭП, в два раза выше риск перелома шейки бедра
Cummings et al 1995:

ssv1

Лечение АЭП более 12 лет повышает риск переломов
Espallargues 2001:

Повышение риска переломов только при использовании фенитоина (RR 2,2)
Vestergaard et al 1999

АЭП и плотность костной ткани (ПКТ)

Ранние исследования: остеомалация и рахит у пациентов, получавших примидон или фенобарбитал

ssv2

Фенитоин был связан со снижением ПКТ в 4 из 5 исследований
Фенобарбитал был связан со снижением ПКТ в 2 из 2 исследований
Вальпроаты были связаны со снижением ПКТ в 3 из 4 исследований
Карбамазепин был связан со снижением ПКТ в 1 из 5 исследований
Ламотрижин не был связан со снижением ПКТ 1 исследовании

ssv3

Pack and Walczak et al 2008 (review)

ssv4

Длительное изучение ПКТ у женщин, получавших фенитоин, показало в два раза более быстрое снижение по сравнению с контрольной группой

(Ensrud, 2004)

Одно проспективное исследование показало достоверное снижение ПКТ у женщин, получавших фенитоин (*Pack et al 2008*)

Слайд 23

- ssv1 Cummingsstudie: Etter at man hadde korrigert for BMD i calcaneus faltt AED bort som faktor.
Tyder på at AD virker på BMD
sigrid svalheim; 26.01.2010

Слайд 24

- ssv2 Osteomalaci: Mangel på ca p eller vit d som interfererte med mineraliseringen av beinvevet. Ga mykt bein og endret beinkvalitet
Dette ses ikke lenger

sigrid svalheim; 26.01.2010

- ssv3 Disse srudiene har begrensninger: Ofte utført på tertiære sentra, vansker med å korrelere for alle andre faktore som gir lav BMD; fysisk aktivitet, kost etc etc
sigrid svalheim; 26.01.2010

- ssv4 Her var det tatt hensyn til en rekke tileggsfaktorer for osteoporse.
sigrid svalheim; 26.01.2010

Возможные механизмы остеопороза

- Нарушение печеночного метаболизма витамина D → Повышение концентрации неактивного витамина D → Гипокальциемия → Повышение активности паратиреоидной железы → Ускорение распада костной ткани → Ускоренная резорбция костной ткани
- Влияние через половые гормоны? (VPA)
- Снижение всасывания кальция из кишечника? (PHT)
- Резистентность к паратиреоидному гормону? (PHT, PB)
- Снижение уровня кальцитонина? (PHT, PB)
- Снижение витамина К (фермент-индуцирующие препараты). Витамин К важен для образования остеокальцина
- Прямое влияние на костную ткань?

Заключение

- АЭП имеют разные побочные эффекты у мужчин и женщин
- Помните об этих эффектах и изменяйте лечение в случае необходимости



Спасибо