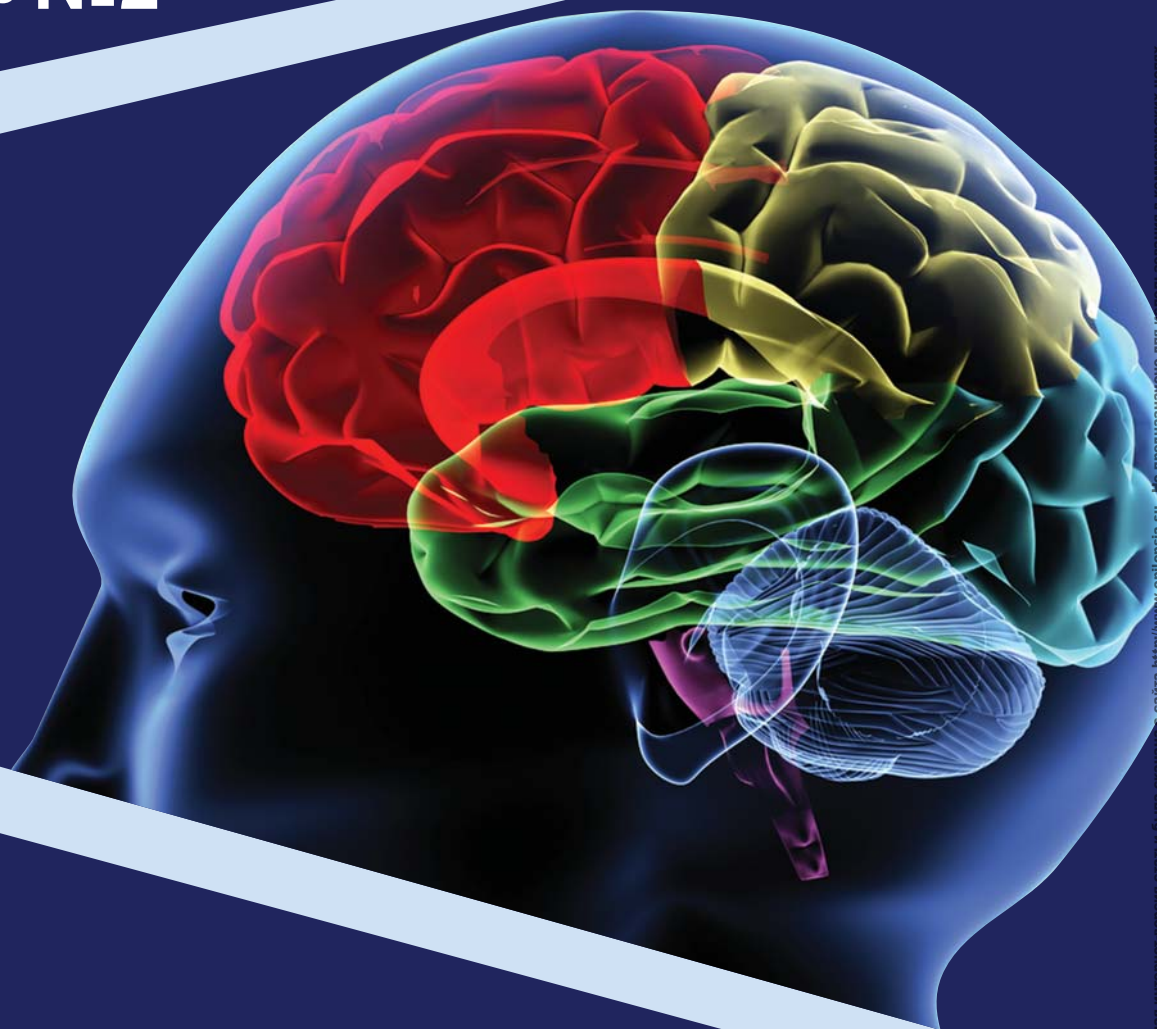


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №2



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Липатова Л.В.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ

Резюме: обосновывается актуальность проблемы эпилепсии у людей пожилого возраста, связанная с распространенностью этого заболевания в рассматриваемой популяции, трудностями диагностики, обусловленными атипичностью клинической картины заболевания, наличием субклинических и «маскированных» форм. Рассматриваются принципы рациональной терапии эпилепсии у пожилых пациентов с учетом возрастных физиологических особенностей, коморбидности и комедикации.

Ключевые слова: эпилепсия пожилых, возрастные особенности, терапия, эффективность, безопасность.

Существует тенденция роста пожилой популяции во всем мире: средняя продолжительность жизни в США, странах ЕС и Японии и Австралии достигает 78-82 лет (у женщин продолжительность жизни на 2-3 года выше, чем у мужчин). Одна десятая часть населения планеты – это люди старше 60 лет [16,18]. По данным ООН, за последние полвека средняя продолжительность жизни человека увеличилась на 20 лет, а к 2025 г. (при общей численности народонаселения 8,5 млрд человек) 1,2 млрд человек перешагнет шестидесятилетний рубеж. Доля граждан старшего поколения в России достигла 20,7%. Средняя продолжительность жизни в России на сегодняшний день составляет, по данным ВОЗ, 68 лет: 62 года у мужчин, 74 – у женщин.

Учитывая эти реалии, в последнее десятилетие все больше внимания уделяется улучшению диагностики и лечения эпилепсии у пожилых людей, так как это заболевание является распространенным и недостаточно распознаваемым. Встречаемость и распространенность эпилепсии с возрастом резко возрастает: примерно 30% случаев эпилепсии возникает в возрасте старше 60 лет, а в возрасте более 70 лет в 2-3 раза превышает частоту эпилепсии у детей

[1,11,16,24]. Ежегодная заболеваемость составляет 87 человек на 100 000 населения в возрастной группе 65-69 лет, 147 – в группе от 70-79 лет, 159 в группе от 80-89 лет, около 30% новых случаев эпилепсией у пациентов старше 65 лет. В настоящее время эпилепсия является третьим наиболее распространенным неврологическим заболеванием у пожилых после цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ) и деменции, примерно 0,7% пожилых людей принимают антиэпилептические препараты (АЭП). Установление диагноза зачастую представляет сложности, так как коморбидные заболевания могут имитировать или маскировать эпилепсию [2,3,5].

Основными причинами возникновения эпилепсии у пожилых являются цереброваскулярные заболевания (30-40%), метаболические расстройства, травмы, инфекции ЦНС и нейродегенеративные заболевания, очаговые поражения головного мозга (новообразования головного мозга и др.). У этой возрастной категории пациентов чаще встречаются острые (спровоцированные, связанные с другими заболеваниями) симптоматические припадки, причем фокальные припадки, с вторичной генерализацией или без нее, являются преобладающим или единственным видом приступов (до 90%). Экстратемпоральные фокальные припадки встречаются чаще, чем у молодых, а генерализованные судорожные тонико-клонические припадки (ГТКП), как правило, имеют фокальное начало. Однако у пациентов пожилого возраста с дебютом эпилепсии в более раннем возрасте нередко отмечается улучшение течения заболевания, например, при идиопатической генерализованной эпилепсии и ювенильной миоклонической эпилепсии, вплоть до полной ремиссии припадков [11].

Эпилептические припадки у пожилых больных могут не распознаваться, а пароксизмальные состояния неэпилептической природы ошибочно трактоваться как эпилепсия. Мимикрировать симптомы эпилепсии могут различные проявления ЦВБ, кото-

рые воспринимаются как «естественные феномены», сопутствующие возрасту [22]. Приступы эпилепсии с падением трактуются как следствие церебральной ишемии, потери равновесия или как случайное событие. Сложные парциальные эпилептические припадки с нарушением сознания часто расцениваются как цереброваскулярный эпизод или возрастзависимый дефицит памяти. Диагностические трудности особенно велики у пациентов с симптомами ЦВБ, кардиоваскулярными заболеваниями и кардиальными проблемами.

Припадки у пожилых пациентов, как правило, бывают нечастыми и хорошо поддаются лечению АЭП [19]. Это положение было подтверждено исследованием недавно возникшей эпилепсии у пожилых, которое показало, что 84% пациентов достигают контроля припадков при правильном лечении (установлена достоверная ($p < 0,001$) разница этих показателей с группой молодых больных эпилепсией). Пациенты, начавшие лечение через несколько лет после дебюта приступов, имеют менее благоприятный прогноз в сравнении с теми, кто начал лечение раньше [9].

Большинство фокальных припадков являются не тяжелыми, но при возникновении судорожного припадка у пожилого человека часто возникают серьезные осложнения. Постприступное оглушение может быть более глубоким и длительным (продолжительностью до нескольких дней) у пожилых пациентов, в сравнении с молодыми. Встречаемость эпилептического статуса (ЭС) у пожилых в 2 раза выше, чем в общей популяции, а смертность (38–50%) вследствие ЭС самая высокая среди всех возрастных групп [25]. Судорожный ЭС обычно возникает в острой стадии церебрального инсульта. Фокальный симптоматический бессудорожный ЭС и, реже встречающийся, ЭС абсансов плохо диагностируется во всех возрастных группах, особенно у пожилых, даже если он длится несколько дней. Последний у пожилых больных развивается, главным образом, «de novo», при отмене бензодиазепинов [26].

Пожилые пациенты нуждаются в такой же помощи и объеме диагностических процедур, как и молодые пациенты, однако выполнить их пожилым пациентам бывает сложно по разным причинам, поэтому следует назначать только самые необходимые. Наиболее значимые для эпилепсии диагностические исследования МРТ головного мозга и ЭЭГ – нередко выявляют ложно-положительные находки у рассматриваемой категории пациентов. Наличие изменений на МРТ и ЭЭГ у пожилых являются, скорее, правилом, чем исключением, вследствие наличия возрастных дегенеративных изменений головного мозга при цереброваскулярной болезни, деменции и у пациентов, принимающих психотропные препараты. Рутинная ЭЭГ у пожилых часто бывает аномальной из-за преобладания в ней органических изменений, а обнаруженные ЭЭГ-маркеры эпилептогенности, такие как острые

волны и другие эпилептиформные пароксизмальные фокальные нарушения, не имеют такой диагностической значимости, как в молодой популяции, и не могут свидетельствовать ни в пользу, ни против наличия у пациента эпилепсии [8].

Примерно у 9% пациентов с постинсультной эпилепсией выявляются мультифокальные источники эпилептической активности, наличие которых может быть связано с повторными эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения. В большинстве случаев источник эпилептической активности выявляется в зоне кистозно-аноксических изменений или перифокально в зоне ОНМК [4]. Кроме того, в некоторых случаях, ЭЭГ может зарегистрировать иктакльное событие, поэтому это исследование чрезвычайно важно для больных с подозрением на бессудорожный ЭС (БЭС). БЭС отмечается у 6% пациентов с ишемическим инсультом и 28% пациентов с геморрагическим [27].

С возрастом происходят существенные физиологические изменения организма, при этом значительно изменяется фармакокинетика АЭП. Из-за снижения метаболических процессов у пожилых и интеракций с сопутствующими не-АЭП, стандартные дозы АЭП могут становиться токсическими, а низкие – терапевтическими, поэтому целесообразно проводить терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). Для пожилых пациентов характерно узкое терапевтическое окно, вследствие чего максимальная переносимая доза приближается к нижнему значению терапевтической концентрации [19,24]. Особенности фармакокинетики АЭП у пожилых заключаются в том, что биоэквивалентность АЭП может снижаться из-за уменьшения способности абсорбировать лекарства, особенно значительно нарушается абсорбция габапентина; свободные фракции АЭП, связанные с протеинами плазмы, могут значительно повышаться и вызывать токсический эффект. Содержание в плазме энзим-индуцирующих АЭП может значительно повышаться и период полувыведения и может увеличиваться за счет снижения активности системы цитохромов P450, уменьшения объема печени и замедления скорости кровотока. Для большинства АЭП, метаболизирующихся в почках, клиренс не связанной с белками фракции лекарств у пожилых снижается, в среднем, на 20–40%. Уровень содержания в плазме АЭП, элиминирующихся почками, может значительно повышаться вследствие снижения реальной функции и низкого уровня фильтрации.

Лечение эпилепсии у пожилых значительно отличается от лечения молодых больных, так как первые характеризуются отягощенностью соматическими заболеваниями, когнитивными расстройствами и психическими нарушениями, которые требуют соответствующей медикаментозной коррекции. Для больных эпилепсией старшего возраста характерно наличие фокальных припадков с вторичной генерализацией и тонико-клоническими судорогами или

без них, поэтому начинать терапию следует с АЭП, лицензированных для лечения фокальной эпилепсии у взрослых. АЭП широкого спектра необходимы в отдельных случаях для лечения пожилых пациентов с генерализованными или полиморфными припадками.

У пожилых пациентов повышена вероятность возникновения нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением лекарств, при этом НЯ плохо диагностируются или не определяются вовсе по причине имеющихся у больных коммуникативных проблем и когнитивного дефицита. Пожилые люди чрезвычайно чувствительны к НЯ, поэтому к выбору АЭП и тактике лечения нужно подходить очень ответственно. При назначении АЭП следует руководствоваться правилом: «Start very low and go very slow» (начинать с очень маленьких доз и очень медленно ее повышать). Небольшие дозы, обычно составляющие половину начальной и поддерживающей дозы для взрослого, как правило, являются терапевтическими для пожилого больного, которые чрезвычайно чувствительны к НЯ [18].

Коморбидность и комедикация характерные особенности этих пациентов. При выборе АЭП следует учитывать значительные фармакокинетические изменения, которые могут быть следствием сопутствующей терапии коморбидных заболеваний. Пожилой пациент вынужден постоянно принимать, в среднем, 4-6 препаратов, отдельные из которых малосовместимы с АЭП, так как могут являться проконвульсантами и снижать противоэпилептическое действие АЭП (нейролептики, антидепрессанты, антибиотики и др.).

Для рациональной фармакотерапии оптимальным является сочетание следующих факторов: благоприятной фармакокинетики, минимального взаимодействия с другими лекарствами и низкой вероятности возникновения НЯ [20]. Важным свойством АЭП является возможность назначения его в терапевтической дозе без предварительного титрования. Следует избегать тактики политерапии у пожилых, так как вероятность возникновения НЯ и межлекарственных взаимодействий более высока, чем ожидаемый положительный эффект в отношении контроля приступов.

В рандомизированных клинических испытаниях АЭП, лицензированных для лечения фокальных припадков у взрослых, была показана примерно одинаковая терапевтическая эффективность применяемых препаратов, но были выявлены различия в переносимости: при лечении карбамазепином чаще выявлялись НЯ, чем при назначении габапентина и ламотриджина [9,23]. Таким образом, НЯ, такие как когнитивное ухудшение, оглушение, переломы, падения, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, атаксия, аллергия, могут быть клинически значимыми и осложнять лечение эпилепсии. Использование небольших доз АЭП у пожилых сопряжено с

минимальным риском развития НЯ при достижении положительного терапевтического эффекта в отношении контроля припадков [21].

Учитывая вышесказанное, особенностями противозепилептической терапии у пожилых являются: применение препаратов, индифферентных в отношении печеночных энзимов, с ретардированным высвобождением активной субстанции, обладающих дополнительными терапевтическими эффектами (тимолептическим, анальгетическим). Препаратами первого ряда выбора являются леветирацетам, габапентин, прегабалин, ламотриджин, второго ряда – карбамазепин, окскарбазепин, вальпроаты [3,23]. Препараты вальпроевой кислоты следует назначать с осторожностью, так как их применение связано с повышенным риском развития или прогрессирования имеющегося остеопороза. Примерно у 90% больных эпилепсией выявляется нарушение соотношения кальция – витамин Д и, как следствие, АЭП-индуцированный остеопороз [12], что требует осуществления мониторинга плотности костей (денситометрии) на регулярной основе и лечения сопутствующего заболевания костной ткани. Карбамазепины могут оказывать неблагоприятное кардиотропное (аритмогенное) действие, а вальпроаты плохо совместимы с антиагрегантами из-за тромбоцитопении, вызываемой препаратами вальпроевой кислоты [3].

Эпилепсия у женщин является предметом особого внимания исследователей, при этом недостаточно изученной проблемой остается влияние менопаузы на течение этого заболевания. Доказано, что менопауза наступает значительно раньше у женщин с высокой частотой припадков [12]. Изменение гормонального фона в раннем перименопаузальном периоде может привести к увеличению фона эстрогенов: сниженный уровень прогестерона может привести к увеличению частоты припадков [6]. Около 40% женщин сообщают об ухудшении течения эпилепсии при наступлении этого периода, в основном, это женщины с катамениальной эпилепсией в анамнезе, 27% об улучшении, и у трети – никаких изменений не происходит [7,17]. После менопаузы уровень половых гормонов становится более стабильным, чем в репродуктивном и перименопаузальном периодах, при этом предрасположенность к припадкам может уменьшаться, особенно у женщин с катамениальной эпилепсией в анамнезе.

В пери- и постменопаузальный периоды у женщин требуется специальная тактика с учетом возможного изменения в проявлении эпилепсии (характера припадков) вследствие изменения уровня гормонов или применения гормонозаместительной терапии (ГЗТ). Однако ГЗТ следует применять с осторожностью, так как может отмечаться гормонально-дозозависимое повышение частоты припадков у женщин в постменопаузальном периоде [14,15]. Другая проблема при лечении эпилепсии женщин в постменопаузе заклю-

чается в повышенном риске развития остеопороза, связанного с лечением АЭП, и высокой вероятностью травматизации во время припадков и получении переломов костей. Причинами этих неблагоприятных событий являются НЯ при лечении АЭП, такие как расстройства координации и деминерализация костной ткани (остеопороз и остеомаляция) вследствие дефицита витамина D_3 [13]. Поэтому всем пациентам пожилого возраста с лечебной и профилактической целью рекомендовано принимать адекватные дозы макро- и микроэлементов, использовать физические нагрузки с опорой на нижние конечности.

Заключение

Таким образом, лечение эпилепсии у пожилых пациентов является непростой задачей. При выборе лечебной тактики необходимо учитывать возрастные

физиологические особенности организма, наличие коморбидности и комедикации, низкую информативность значимых для эпилепсии диагностических исследований. Предпочтение отдается АЭП с высоким профилем безопасности и эффективности, применяемых в режиме монотерапии, в дозах, ниже стандартных, рекомендованных для взрослых больных эпилепсией, так как максимальная переносимая доза у пожилых приближается к нижнему значению терапевтической. Для профилактики НЯ рекомендовано проведение ТЛМ. У пожилых больных эпилепсией наиболее высок риск кардиоваскулярных осложнений и развития остеопороза при лечении АЭП, что требует своевременной диагностики этих НЯ и мер профилактики. Большинство пожилых пациентов достигают контроля припадков при правильном лечении [10].

Литература:

1. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (4): 12-22.
2. Блинов Д.В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33.
3. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые выявленная у пожилых пациентов: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия. Фарматека. 2010; 7: 40-47.
4. Генералов В.О., Авакян Г.Н., Садыков Т.Р., Казакова Ю.В. Мультифокальная эпилепсия - взгляд современного нейрофизиолога. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 4 (2): 13-20.
5. Меликян Э.Г. Эпилепсия у больных пожилого возраста (клинико-нейрофизиологическое и фармакокинетическое исследование): дисс. канд. мед. наук. 2004; 171 с.
6. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Боровкова Е.И., Куликов И.А. Местная терапия урогенитальных нарушений в пери- и постменопаузе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 3: 25-28.
7. Abbasi F., Krumholz A., Kittner S.J. et al. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia*. 1999; 40: 205-10.
8. Boling W., Andermann F., Reutens D. et al. Surgery for temporal lobe epilepsy in older patients. *J. Neurosurg*. 2001; 95: 2: 242-248.
9. Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res*. 1999; 37: 81-7.
10. Brodie M.J., Stephen L.J. Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy. *Int. rev. Neurobiol*. 2007; 81: 253-63.
11. Cloyd J., Yfuser W., Towne A., Ramsay R., Mattson R., Gilliam F. et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly *Epilepsy Res*. 2006; 68 Suppl 1: 39-48.
12. Crawford P. Best Practice Guidelines for the Management of Women with Epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46 (9): 117-124.
13. Elliott J.O., Darby J.M., Jacobson M.P. Bone loss in epilepsy: barrier to prevention, diagnosis, and treatment. *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 258.
14. Harden C.L. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology*. 2003; 61: 16-22.
15. Harden C.L., Herzog A.G., Nikolov B.G. et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2006; 47: 1447-1451.
16. Hauser W.A. Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. *Seizures and epilepsy in the elderly*. Boston: Butterworth-Heinemann. 1997; 7-18.
17. Herzog A.G. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology*. 2006; 66 (3): 23-28.
18. Mendiratta A., Pedley T.A. Seizures and epilepsy in the elderly. In: S. Shorvon, T.A. Pedley, eds. *The epilepsies* 3. Philadelphia. 2009: 177-93.
19. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies. 2010; 220-221.
20. Patsalos P.N. Anti-epileptic drugs interactions. A clinical Guide. Cranleigh. 2005.
21. Perucca E., Bercowitz D., Birnbaum A. et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drugs use in the elderly. *Epilepsy Res*. 2006; 68 (1): 49-63.
22. Ramsay R.E., Macias F.M., Rowan A.J. Diagnosing epilepsy in the elderly. *Int rev neurobiol*. 2007; 81: 129-51.
23. Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 64: 1868-73.
24. Shorvon S. Handbook of Epilepsy Treatment. 3rd Edition. 2010; p. 134.
25. Sirven J.I. Treatment of the elderly with epilepsy. In: J.A. French, N. Delanty, eds. *Therapeutic Strategies in Epilepsy*. Oxford. 2009; 173-85.
26. Thomas P., Beaumanoir A., Genton P. et al. "De novo" absence status in on late onset; report of 11 cases. *Neurol*. 1992; 42: 104-10.
27. Vespa P.M., O'Phelan K., Shan M. et al. Acute seizure after intracerebral hemorrhage: a factor progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003; 60: 1441-1446.

EFFICACY AND SAFETY IN THERAPY OF EPILEPSY IN ELDERLY

Lipatova L.V.

V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg

Abstract: the review substantiates actuality of problem of epilepsy in elderly due to its prevalence in this age population, difficulties of diagnostic which caused by atypical clinical symptoms, subclinical and masked forms of the disease. Principles of rational therapy of epilepsy in elderly with due account the physiological features, comorbidity and co-medication are discussed.

Key words: *epilepsy in elderly, age-dependent characteristics, therapy, efficacy, safety.*