

А. Е. Дубенко, д-р мед. наук, ведучий научный сотрудник
Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков)

И. А. Говбах, врач
Городская больница № 3 (г. Харьков)

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Актуальность проблемы эпилепсии не вызывает сомнений из-за широкой распространенности заболевания, ее тяжелой социальной и экономической стигматизации не только для больного и его родственников, но и для общества в целом. В настоящее время в мире насчитывается до 50 млн больных эпилепсией. В Украине ею страдают около 450 тыс. человек. В течение года в мире на 100 тыс. человек появляется в среднем около 100 новых случаев эпилепсии. Риск возникновения эпилепсии значительно варьирует в зависимости от возраста. По данным ряда авторов около 2 % детей младше 2 лет и около 5 % восьмилетних уже имеют по крайней мере один эпилептический припадок в анамнезе. В зрелом возрасте риск развития эпилепсии снижается. Второй пик возникновения эпилептических припадков приходится на пожилую и старческий возраст [1]. 25 % впервые выявленных эпилептических припадков приходится на лиц старше 60 лет. В некоторых исследованиях приводятся данные, согласно которым риск возникновения эпилепсии в возрасте старше 70 лет даже выше, чем в первые 10 лет жизни [2]. По данным эпидемиологических исследований последних лет, частота эпилепсии у лиц старше 65 лет в 1986 г. составила 104 случая на 100 тыс. населения, а в 1990 г. — 127,2 случая на 100 тыс. населения. Среди причин этого следует отметить увеличение в структуре населения доли лиц старших возрастных групп. В последние годы во всех экономически развитых странах отмечается тенденция к старению населения. Предполагается, что к 2030 г. лица старше 65 лет будут составлять до 13 % популяции [1, 2]. В связи с этим проблема эпилепсии, являющейся третьей в структуре заболеваемости у лиц старших возрастных групп после деменции и инсультов, приобретает особое значение.

В настоящее время эпилепсией считается заболевание, характеризующееся повторными неспровоцированными припадками, в основе которых лежит гиперсинхронный электрический разряд нейронов коры головного мозга. К генерализованным относятся эпилепсии, при которых в эпилептический припадок вовлекаются сразу оба полушария головного мозга. Фокальным (парциальным) эпилепсиям присуще начало приступа из определенной зоны коры головного мозга, что должно быть подтверждено клинической картиной, данными ЭЭГ и нейрорадиологическими исследованиями. В тех случаях, когда при помощи всех доступных методов исследования не удается отнести эпилепсию к генерализованной либо фокальной, следует ставить диагноз недифференцированной эпилепсии [1].

Цереброваскулярные заболевания, среди которых ведущим является мозговой инсульт, а также опухоли и травматические повреждения головного мозга являются одними из наиболее частых причин развития эпилепсии у лиц старших возрастных групп.

По данным ряда авторов [2] цереброваскулярные заболевания являются причиной развития эпилепсии у пожилых пациентов в 35 % случаев; травматические повреждения головного мозга — в 21 %; полиэтиологические факторы — в 11 %; метаболические нарушения — в 10 %; опухоли головного мозга — в 8 %; инфекции ЦНС — в 2 %.

Диагностика эпилепсии позднего возраста представляет определенные трудности и нередко осуществляется спустя несколько лет после первых эпизодов заболевания. Достаточно часто такие симптомы заболевания как кратковременное отключение сознания, застывший взгляд, остановки во время разговора расцениваются больным, родственниками больного, а иногда и врачом, как проявления старости. Трудности диагностики эпилепсии обусловлены тем, что до настоящего времени не до конца изучены вопросы, касающиеся первичных и вторичных функциональных и структурных изменений нервной системы у лиц пожилого возраста. Не до конца определены критерии первичных возрастных изменений ЦНС, являющихся физиологической нормой для лиц пожилого возраста, и вторичных, патологических, возникающих за счет различных сопутствующих заболеваний, что в свою очередь значительно затрудняет диагностику заболеваний нервной системы у лиц старших возрастных групп [2, 3].

Клиническая картина эпилепсии у пожилых имеет ряд особенностей. В 83 % случаев у лиц пожилого возраста преобладает фокальная симптоматическая эпилепсия с парциальными и вторично-генерализованными приступами; идиопатическая генерализованная эпилепсия встречается у пожилых в 5,4 % случаев; на долю недифференцированной эпилепсии приходится соответственно 11,6 % [3].

Фармакотерапия эпилепсии у лиц пожилого возраста предполагает решение вопросов стратегии и тактики лечения больных данной возрастной группы. Стратегия лечения эпилепсии у пожилых, как и больных всех возрастных групп, предполагает достижение медикаментозной, а в последствии и полной ремиссии заболевания при наивысшем качестве жизни пациентов. Тактика лечения эпилепсии у пожилых соответствует основным принципам терапии эпилепсии и заключается в решении вопросов: 1) инициации терапии; 2) выбора адекватного АЭП, соответствующего форме эпилепсии и типам припадков; 3) подбора индивидуальной эффективной дозы препарата, при которой достигается медикаментозная ремиссия либо существенно снижается частота припадков, и не сопровождающейся побочными проявлениями и осложнениями приема АЭП; 4) комбинирования АЭП между собой, а также с лекарственными препаратами других групп; 5) отмены терапии. Необходимо также помнить и о преемственности терапии. Истинная фармакорезистентность на конечном этапе предполагает хирургическое лечение [4, 5].

Трудности фармакотерапии эпилепсии у пожилых связаны с вызывающими ее заболеваниями, сопутствующей патологией, взаимодействием АЭП с другими лекарственными препаратами, принимаемыми больным вследствие соматических расстройств, а также возрастными физиологическими изменениями. Проблема усложняется специфической фармакокинетикой препаратов, необычной чувствительностью лиц пожилого возраста к АЭП [6].

При принятии решения о начале терапии всегда необходимо учитывать потенциальную опасность приема АЭП, длительность проведения лекарственной терапии которыми составляет в среднем от 2 до 5 лет.

Назначение АЭП целесообразно при наличии у пациентов:

- рефлекторных (стимулзависимых) припадков;
- алкоголь-обусловленных припадков (при употреблении алкоголя либо его отмене);
- лекарственно-индуцируемых припадков;
- ранних посттравматических припадков (в остром периоде черепно-мозговой травмы);

- единичных припадков либо серии припадков на протяжении суток, которые приравниваются к единичному припадку;

- редко повторяющихся припадков.

Можно воздержаться от начала либо возобновления лечения, если у пациента ранее были редкие (1–2 в год) припадки, от последнего из которых и окончания приема противосудорожных лекарств прошло более 6 мес., и если в ЭЭГ не выявляется эпилептиформная и фокальная патологическая активность [5].

Начало терапии включает устранение таких провоцирующих факторов, как депривация сна, прием алкоголя, исключение специфического стимула при рефлекторных эпилепсиях.

Основные критерии выбора АЭП у пожилых не отличаются от критериев выбора АЭП в других возрастных группах, но в большей степени определяются типом эпилептического припадка, а не формой эпилепсии (табл. 1).

Таблица 1

Препараты выбора в зависимости от типов эпилептических припадков

| Тип припадка | 1-я линия | 2-я линия | Резистентность | Возможность применения |
|--|--------------------------------------|---|-------------------------------------|--|
| Первично-генерализованные тонико-клонические | Вальпроат, ламотриджин | Карбамазепин, фенобарбитал, | Топирамат, атипичные бензодиазепины | Фенитоин, фелбамат, |
| Миоклонические | вальпроат | ламотриджин, топирамат | фелбамат, атипичные бензодиазепины | фенобарбитал |
| Абсансы | вальпроат | ламотриджин, этосуксемид | топирамат, атипичные бензодиазепины | фелбамат |
| Парциальные | вальпроат, ламотриджин, карбамазепин | фенитоин, габапентин | топирамат | фелбамат, атипичные бензодиазепины, фенобарбитал |
| Вторично-генерализованные | вальпроат, ламотриджин, карбамазепин | фенитоин, топирамат, фенобарбитал, габапентин | топирамат, атипичные бензодиазепины | фелбамат |
| Недифференцированные | вальпроат | топирамат, ламотриджин | топирамат, атипичные бензодиазепины | фенобарбитал, фелбамат |

Выбор АЭП у пожилых больных должен быть обусловлен не только высокой эффективностью препарата в отношении определенного типа припадка, но и соответствовать ряду требований, приведенных ниже:

- а) возможность быстрого наращивания дозы;
- б) отсутствие влияния на когнитивные функции;
- в) не должен усугублять течение сопутствующих заболеваний;
- г) назначаться не более 2-х раз в день во избежание нерегулярности приёма;
- д) не оказывать существенного влияния на фармакокинетику других препаратов, применяемых больным.

При назначении АЭП необходимо учитывать наличие побочных эффектов и противопоказаний к назначению данных лекарственных средств, что особенно важно для лиц пожилого возраста, т. к. риск развития побочных отрицательных реакций

у лиц старше 60 лет на введенные лекарства по сравнению с молодыми людьми 30–40 лет увеличивается в 1,5–2 раза.

Вышеописанное предполагает более дифференцированный подход к выбору АЭП у пожилых, нежели у молодых пациентов.

Основой успешного лечения эпилепсии является подбор оптимальной суточной дозы АЭП, позволяющей достичь медикаментозной ремиссии припадков без появления дозозависимых побочных проявлений. Трудности в подборе соответствующей дозировки у пожилых состоят в том, что с одной стороны, «псевдорезистентность» эпилепсии обусловлена назначением малых дозировок АЭП, а с другой стороны, множественная патология на фоне выраженных возрастных изменений обменных процессов и функций организма существенно изменяет фармакокинетику и фармакодинамику лекарств — всасывание,

распределение, биотрансформацию, выделение, а также их терапевтическую активность. При старении вследствие уменьшения содержания ферментов печени и их активности значительно нарушается метаболизм лекарственных препаратов. Возрастное изменение печеночного метаболизма обуславливает рост частоты лекарственных поражений печени. Повышение токсичности некоторых лекарственных препаратов у лиц старших возрастных групп является следствием снижения содержания воды в организме и уменьшения клеточного обмена, что обуславливает повышенную концентрацию лекарственных веществ в биологических жидкостях пожилых людей по сравнению с молодыми при равной дозировке препарата из расчета на 1 кг массы тела. В ряде случаев токсические эффекты фармакотерапии могут быть связаны с накоплением жира в старческом организме, т. к. жировая ткань медленнее, чем ткани паренхиматозных органов, элиминирует лекарственные вещества, создавая депо, что способствует повышению их кумулятивного действия и увеличению концентрации препаратов в плазме крови. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у пожилых обусловлены также изменением концентрации протеинов в плазме крови, снижением печеночного кровотока, снижением почечной функции, изменением желудочно-кишечного тракта, снижением массы мышечной ткани. Старение влияет и на проникновение лекарств в головной мозг вследствие изменений гематоэнцефалического барьера [7].

Лечение эпилепсии у пожилых начинают с монотерапии с назначением минимальной дозы препарата в расчете на 1 кг массы тела. Скорость увеличения (титрования) дозы зависит от препарата, и в настоящее время выделяют 2 группы АЭП: 1) требующие быстрого назначения среднетерапевтической дозы и 2) препараты с медленным титрованием (табл. 2).

Таблица 2

Рекомендуемое назначение АЭП

| | |
|---|---|
| Препараты, назначаемые с эффективной дозы либо титруемые быстро | Вальпроевая кислота, фенитоин, окскарбазепин, габапентин, летевероцитам |
| Препараты, нуждающиеся в медленном титровании до эффективной дозы | карбамазепин, ламотриджин, топирамат, тиагабин, зонисамид |

В среднем темп наращивания оптимально составляет 1/2 разовой дозы каждые 3 дня. Кратность приема препарата должна соответствовать рекомендуемому, а суточная дозировка АЭП с учетом описанных выше возрастных особенностей у лиц старших возрастных групп должна быть снижена на 1/3–1/2 в зависимости от возраста.

Особую актуальность у лиц пожилого возраста приобретает применение лекарственного мониторинга — исследование концентрации АЭП в сыворотке крови, что связано со значительной индивидуальной вариацией фармакокинетических параметров препарата у лиц пожилого возраста; высокой опасностью развития нежелательных побочных и токсических проявлений АЭП в связи с тем, что границы безопасного терапевтического коридора значительно отличаются от обычных средних значений вследствие нарушений

функции почек, печени, желудочно-кишечного тракта, влияющих на фармакокинетические параметры; политерапии с учетом взаимовлияния нескольких препаратов; сомнения в регулярности приема АЭП пациентом. Исходная полипрагмазия часто затрудняет прогнозирование лекарственного эффекта, что также делает актуальным исследование концентрации АЭП в сыворотке крови у пожилых.

При отсутствии достаточного эффекта от проводимой монотерапии и/или наличии признаков передозировки препарата его заменяют на другой АЭП. Наиболее приемлемым вариантом перехода на новый АЭП у лиц пожилого возраста является титрование дозы нового АЭП до достижения общепринятых дозировок с последующей постепенной отменой первоначального АЭП. Данный подход к назначению нового АЭП позволяет более правильно интерпретировать клинический эффект противосудорожной терапии. Необходимо также учитывать факт возможного не прогнозируемого учащения припадков у лиц старших возрастных групп на введение нового АЭП.

При изначально труднокурабельных формах эпилепсий у лиц пожилого возраста так же, как и больным всех возрастных групп, уже на начальных этапах лечения показана рациональная политерапия с учетом взаимодействия АЭП. По различным публикациям, до 10–15 % больных эпилепсией пожилого возраста нуждаются в рациональной политерапии, обычно 2 препаратами. Данные показатели у больных пожилого возраста значительно ниже в сравнении с молодыми больными, до 35 % которых нуждаются в политерапии [5, 8, 9].

Наиболее частыми причинами декомпенсации медикаментозной ремиссии у лиц старших возрастных групп являются нарушение дозировки и регулярности приема АЭП, а также самостоятельная отмена больного противосудорожного препарата. В результате срыва медикаментозной ремиссии требуются более высокие дозировки АЭП либо переход на новый АЭП. В связи с этим чрезвычайно важной задачей является объяснение больному и его родственникам необходимости проведения противосудорожной терапии. Немаловажным является и экономический аспект проводимой терапии. Целесообразно назначение пролонгированных форм препаратов, требующих однократного приема, что особенно важно для больных с когнитивными нарушениями [4].

Ряд экспертов VII конгресса Европейской Федерации Неврологических Обществ (Хельсинки, 2003 г.) рекомендовали считать препаратом выбора для лечения эпилепсии у лиц пожилого возраста вальпроевую кислоту. Депакин-хроно, представляющий собой пролонгированную форму вальпроевой кислоты, с контролируемым высвобождением активного вещества при одно(дву)кратном приеме, является базовым препаратом для лечения эпилепсии у лиц пожилого возраста. Депакин-хроно является эффективным в отношении практически всех форм эпилептических припадков. Абсолютно показан при регистрации в ЭЭГ генерализованных билатерально-синхронных пароксизмов пик-волна; билатерально-синхронных пароксизмов в центральных отведениях. Депакин-хроно не вызывает когнитивных нарушений, что делает его препаратом выбора и для лечения эпилептических энцефалопатий. В отличие от других АЭП не вызывает парадоксального учащения (агравации)

эпилептических пароксизмов, что немаловажно для лиц пожилого возраста. Являясь ингибитором микросомальных ферментов печени, депакин-хроно повышает концентрации принимаемых одновременно других АЭП, что позволяет применять их в минимальных дозах, предупреждая таким образом риск развития отрицательных побочных реакций. Преимуществом применения депакина-хроно является также возможность быстрого титрования дозы на протяжении 5–7 дней, а при хорошей переносимости — быстрее. Что особенно важно для пожилых пациентов, частота приема депакина-хроно составляет не более 1–2 раз в сутки. При необходимости политерапии у лиц пожилого возраста одним из высокоэффективных сочетаний является применение депакина-хроно с ламотриджином [10, 11, 12].

В преимущественном большинстве больные пожилого возраста, по мнению ряда авторов, достаточно чувствительны к АЭП и хорошо поддаются противосудорожной терапии [2, 4].

В заключение необходимо отметить, что эпилепсия у лиц пожилого возраста представляет важную медико-социальную проблему. Увеличение частоты заболевания эпилепсией лиц старших возрастных групп является значимой эпидемиологической тенденцией и обусловлено как ростом доли старших возрастных групп в структуре населения, так и увеличением с возрастом количества факторов риска развития заболевания. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения особенностей патогенеза, клиники и лечения эпилепсии у лиц пожилого возраста. Положительным является факт достаточно успешной фармакотерапии эпилепсии у лиц старших возрастных групп, базовым препаратом которой является вальпроевая кислота, и, преимущественно, ее пролонгированная форма депакин-хроно.

Список литературы

1. Дзяк Л. А., Зенков Л. Р., Кириченко А. Г. Эпилепсия. — К.: Книга-плюс, 2001. — 168 с.
2. Stephen L. J., Brodie M. J. Epilepsy in elderly people // *Lancet*. — 2000; 355: 1441–6.
3. Буйков В. А., Перерва И. Г. Клиника эпилепсии у лиц пожилого возраста и иммунодисметаболические эффекты противосудорожной терапии. — Челябинск: Лудок, 1999. — 192 с.
4. Bourdet S. V., Gidal B. E., Alldredge B. K. Pharmacological management of epilepsy in the elderly // *J. Am. Pharm. Assoc.* — 2001; 41: 421–36.
5. Tallis R., Boon P., Perucca E., et al. Epilepsy in elderly people: management issues // *Epileptic Disord.* — 2002; 4. — Suppl. 2: S33–9.

6. Дубенко А. Е. Сочетание эпилепсии с соматической патологией. Матер. VIII конф. УПЕЛ // *Вісник епілептології*. — 2004. — № 1(7–8). — С. 74.

7. Хмелевская С. С., Джемайло В. И. Противопоказания и возможные осложнения лекарственной терапии у лиц старших возрастов — К.: Здоров'я, 1987. — 213 с.

8. Шмидт Д. Фармакотерапия эпилепсии. — Харьков, 1996. — 180 с.

9. Зенков Л. Р. Фармакологическое лечение эпилепсии // *Российский медицинский журнал*. — 2000, № 10. — С. 411–417.

10. Зенков Л. Р. Вальпроаты в современном лечении эпилепсии. — Там же. — 2000, № 12.

11. Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy // *CNS Drugs*. — 2002; 16: 669–94.

12. Дзяк Л. А., Кириченко А. Г., Голик В. А. Применение депакина при лечении эпилепсии // *Журнал Медичні перспективи*. — 2000. — С. 23–25.

Надійшла до редакції 05.01.2006 р.

А. Е. Дубенко, І. О. Говбах

Клініко-фармакологічні аспекти терапії епілепсії в осіб похилого віку

*Інститут неврології, психіатрії та наркології
АМН України (м. Харків); Міська лікарня № 3 (м. Харків)*

На теперішній час відмічається тенденція до збільшення захворюваності епілепсією в осіб похилого віку. Однією з причин цього є зростання частки старших вікових груп у структурі населення світу. Клінічна картина епілепсії у хворих похилого віку має ряд особливостей. Особливий інтерес викликає фармакотерапія епілепсії в осіб похилого віку, особливо аспекти, котрі пов'язані з віковими змінами, наявністю супутньої патології, застосування різних лікарських засобів разом з антиконвульсантами.

A. E. Dubenko, I. A. Govbah

Clinic and pharmacological aspects of epilepsy therapy in elderly patients

*Institute neurology, psychiatry and narcology of the AMS
of Ukraine (Kharkiv), City hospital № 3 (Kharkiv)*

In present tendentious to prevalence of epilepsy in elderly person increasing is watched. One of reason of this fact is increasing of the part of elderly persons in global world population. The clinic of epilepsy in elderly patient has some features. In the article the pharmacotherapy of epilepsy in elderly patient is described with taking into account of aspects which related with age changes, comorbide pathology, and combinations antiepileptic drugs with another medication.

УДК: 616.831–005: 616.89]–085

О. П. Іванюк, аспірант каф. нервових хвороб, психіатрії та медичної психології

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

КОРЕКЦІЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) займають провідне місце в структурі смертності в усьому світі. У результаті проведених епідеміологічних досліджень встановлено, що дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) складає до 67 % в структурі цереброваскулярних захворювань, з них 47–55 % випадків обумовлені атеросклеротичним пошкодженням судин мозку в поєднанні з артеріальною гіпертензією [1, 4, 8].

Комплекс симптомів при ДЕ включає клінічні неврологічні синдроми, які відповідають ураженню тієї чи іншої структурно-функціональної системи мозку, нейровегетативні і нервово-психічні порушення, зокрема когнітивні розлади (КР).

КР в більшості випадків мають прогресивний характер, і у 55–65 % випадків спостерігається їх трансформація в деменцію. Ця обставина обумовлює