

## Эпилепсия у пациентов старшей возрастной группы (особенности диагностики)

С.А. Гуляев<sup>1</sup>, И.В. Архипенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток;  
<sup>2</sup>ООО «Экстремед», Москва

**Контакты:** Сергей Александрович Гуляев sergruss@yandex.ru

*Нередко врачи считают, что эпилепсия — это болезнь детей и молодых взрослых; однако у пациентов старшей возрастной группы заболеваемость эпилепсией не ниже, а нередко и выше аналогичных показателей среди населения детского и молодого возраста. Среди причин эпилепсии у пожилых пациентов преобладают острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (50 % всех случаев). Другие причины эпилепсии (нейродегенеративные процессы, опухоли и проч.) у пожилых встречаются редко. Однако истинной картины заболеваемости эпилепсией людей пожилого возраста фактически нет, поскольку многообразие и особенности клинических проявлений эпилепсии у них, а также трудности описания своего состояния чрезвычайно затрудняют диагностику заболевания у данной категории пациентов. Приступы без утраты сознания, особенно связанные с развитием преходящих нарушений мышечного тонуса и вегетативной дисфункции, нередко расцениваются как доброкачественные головокружения, вегетативные или психические нарушения.*

*Наше исследование показало, что развитие эпилепсии у пожилых пациентов, имеющее в своей основе цереброваскулярную и нейродегенеративную патологию, представляет собой не редкую, а одну из относительно частых неврологических патологий. Учитывая тенденцию к старению населения в экономически развитых странах, увеличение числа больных эпилепсией в пожилом возрасте — важная медицинская и экономическая проблема, нуждающаяся в углубленном исследовании, своевременной диагностике и лечении.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, пожилой возраст, электроэнцефалография

### EPILEPSY IN ELDERLY PATIENTS (DIAGNOSTIC FEATURES)

S.A. Gulyaev<sup>1</sup>, I.V. Arkhipenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok  
<sup>2</sup>Extramed, Moscow

*Physicians frequently consider that epilepsy is a disease in children and young adults; however, its incidence in elderly patients is not lower and commonly higher than those among children and young people.*

*Among the causes of epilepsy in elderly patients, there is a predominance of acute and chronic cerebral circulatory disorders (50 % of all cases). Other causes of epilepsy (neurodegenerative processes, tumors, etc.) are rarely encountered in the elderly. However, there is actually no real pattern of incidence of epilepsy in the elderly since the diversity and features of its clinical manifestations in these patients, as well as difficulties in describing their status make the diagnosis of the disease very hard in this category of patients. Seizures without loss of consciousness, which are especially associated with the development of transient muscle tone disorders and autonomic dysfunction, are commonly regarded as benign vertigo, autonomic or mental disorders.*

*This study has indicated that the development of epilepsy in the elderly, which results from cerebrovascular and neurodegenerative pathology, is not a rare, but relatively common neurological disorder. By taking into account the aging tendency in economically developed countries, the increasing number of elderly patients with epilepsy is an important medical and economic problem that calls for in-depth investigation, timely diagnosis, and treatment.*

**Key words:** epilepsy, old age, electroencephalography

Врачи нередко считают, что эпилепсия — болезнь детей и молодых взрослых, т. е. людей, имеющих активный медиаторный обмен. Тем не менее у пациентов старшей возрастной группы заболеваемость эпилепсией не ниже, а нередко и выше аналогичных показателей среди населения детского и молодого возраста [4]. Вместе с тем исследований, посвященных эпилепсии с дебютом после 60 лет, в современ-

ной литературе немного [3, 5, 9, 15]. Согласно данным литературы [1], для эпилепсии характерны пики заболеваемости в определенных возрастных группах. Так, первый пик отмечается в 5–6 лет, следующий — в 12–24 года, далее наблюдается общее снижение заболеваемости и ее подъем начиная с 45-летнего возраста, достигающий пика к 75 годам. При этом заболеваемость в группе пожилых зачастую превы-

шает такие значения в группах детей и молодых взрослых [16]. Помимо этого частота встречаемости эпилептического статуса наиболее высока у пожилых пациентов [21].

Такое неравномерное распределение связано со многими причинами. В детском возрасте основной пик заболеваемости приходится на идиопатические (генуинные) формы, которые генетически детерминированы. У молодых взрослых пик заболеваемости смещается в сторону симптоматических форм. Эта трансформация связана с тем, что к 20 годам часть идиопатических форм эпилепсии, имеющих доброкачественное течение, переходит в стадию клинической ремиссии, уступая первенство синдромальным (симптоматическим) формам — последствия травм, опухолей, внутричерепных сосудистых поражений, интоксикаций и проч., которые в отличие от идиопатических форм чаще имеют прогрессивное течение. Все это приводит к так называемому накоплению патологии, и в пожилом возрасте в подавляющем большинстве случаев эпилепсия представлена симптоматическими фокальными формами. По данным литературы [6], случаи симптоматической эпилепсии у пациентов старше 60 лет составляют около 2/3 всех регистрируемых случаев данного заболевания. При этом в отличие от детей и молодых взрослых частота первично- и вторично-генерализованных приступов сравнительно невелика, что приводит к определенным трудностям диагностики, поскольку простые фокальные приступы часто интерпретируются как психические, интеллектуально-мнестические, когнитивные расстройства, головокружение и проч., но не как эпилептические приступы [5, 10, 14]. В свою очередь, ошибочная диагностика приводит к неадекватному, а порой и принципиально неверному лечению, а в результате к еще большему ухудшению состояния пациента, так как повторяющиеся эпилептические приступы имеют не только клинические, но и психосоциальные, а также экономические последствия. Они часто приводят к инвалидизации и социальной дезадаптации больных, вызывая различные финансовые трудности, поскольку данная группа пациентов имеет меньшие социальные возможности в сравнении с молодыми [2, 4, 12].

Фармакологическая терапия у пациентов пожилого возраста должна не только уменьшать риск развития нарушения мозговой гемодинамики и улучшать обменные процессы мозговой ткани, но также и предотвращать развитие эпилепсии. Таким пациентам, особенно в случае долгого и неэффективного лечения, необходимо пересмотреть назначаемую специалистами терапию в плане включения в схему медикаментозного лечения препаратов антиконвульсантного действия и ограничения (а в некоторых случаях исключения из схемы лечения) препаратов, обладающих специфиче-

ческой нейрометаболической и ноотропной активностью [5, 8].

Некоторые АЭП имеют характерные побочные эффекты у пациентов пожилого возраста, в связи с чем их прием у таких больных часто затруднен. Например, применение барбитуратов — фенобарбитала и примидона (гексамидина) — у пожилых пациентов ограничено в связи с выраженным седативным эффектом и возможным отрицательным действием на когнитивные функции. У пациентов пожилого возраста отмечается повышенная чувствительность к препаратам, которые могут вызывать седативный эффект (вялость, сонливость), поэтому такие препараты (например, барбитураты) должны назначаться с осторожностью. С другой стороны, некоторые авторы считают возможным и целесообразным применение барбитуратов у пожилых, поскольку данные препараты обладают рядом преимуществ в этой возрастной группе: низкая стоимость, максимально выраженный эффект в отношении генерализованных приступов, отсутствие аллергических реакций, увеличение устойчивости нервной ткани к гипоксии. В некоторых ситуациях, нередко встречающихся в пожилом возрасте (ажитация, бессонница), умеренно выраженный седативный эффект может иметь положительное значение [21].

Фенитоин метаболизируется в печени, индуцирует ферменты печени и отличается нелинейной фармакокинетикой (т. е. концентрация этого препарата в крови не имеет прямой зависимости от его дозы). Карбамазепин активирует ферменты печени и вступает в многочисленные лекарственные взаимодействия с другими АЭП. Также карбамазепин и новый АЭП — лакосамид — могут нарушать сердечную проводимость у пациентов со склонностью к нарушению ритма. В пожилом возрасте препараты этих групп следует назначать с осторожностью.

#### Основные причины развития эпилепсии у пациентов пожилого возраста

Среди причин эпилепсии у пожилых пациентов преобладают острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и хронические нарушения мозгового кровообращения. Последствия нейродегенеративных процессов, опухолей и проч. как причины эпилепсии у пожилых относительно редки. Основная причина эпилепсии у данной категории пациентов — цереброваскулярная патология, составляющая 50 % всех случаев [5–7]. На развитие постинсультной эпилепсии оказывают влияние тип инсульта (ишемический или геморрагический), локализация зоны поражения (корковая или подкорковая) и тяжесть инсульта. В сравнении с общей популяцией, частота развития эпилепсии после инсульта в 2 раза выше, чем у представителей той же возрастной группы,

не перенесших инсульт [18]. В одном из исследований [24] было показано, что при развитии мозгового ишемического инсульта риск возникновения единичного эпилептического приступа увеличивается на 23 %, а риск дебюта эпилепсии на первом году после инсульта — на 17 %. Такое различие в приведенных коэффициентах обусловлено тем, что не все судорожные состояния, наблюдаемые в остром периоде мозгового инсульта, в дальнейшем переходят в эпилепсию. Так, например, ранние судороги, возникающие у 2–8 % пациентов, обычно в период от 24 до 48 ч после развития инсульта, как правило, обусловлены острой биохимической дисфункцией в зоне поражения, в частности повышенной концентрацией биологически активных веществ и особенно нейромедиатора глутамата. Поздние судороги, возникающие через 2 и более недели после развития инсульта, регистрируются у 3–9 % пациентов и обусловлены изменением нейропластических процессов формирования новых связей между головным мозгом и зоной поражения [25]. И только в половине случаев у этих пациентов в последующие 3 года возникают повторные приступы, которые можно квалифицировать как эпилепсию [10]. Помимо ОНМК причиной развития эпилепсий у пожилых могут быть хронические цереброваскулярные заболевания или нейродегенеративные процессы. В этом случае эпилептические приступы могут быть первыми и основными признаками поражения головного мозга. Например, в ряде работ указывается на ранние клинические связи между цереброваскулярными заболеваниями и эпилептическими приступами [2, 20]. В данных исследованиях участвовали пациенты старше 60 лет с эпилептическими приступами, но без предшествующих цереброваскулярной патологии, травм, деменции или алкоголизма. В группе обследованных отмечалось почти 3-кратное увеличение риска развития инсульта в течение последующих 5 лет в сравнении с данными, полученными в общей популяции. Кроме того, эпилепсия может быть первым признаком основной сосудистой патологии, которая еще не выявлена на момент развития судорог. Риск развития эпилепсии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в 5 раз выше, чем у тех, кто имеет нормальные показатели артериального давления. Вероятно, это обусловлено развитием у больных АГ патологии малых кровеносных сосудов, формирующих локальные очаги поражения центральной нервной системы [19].

Однако истинной картины заболеваемости эпилепсией у пожилых фактически нет, поскольку многообразие клинических проявлений эпилепсии чрезвычайно затрудняет диагностику в данной популяции пациентов. Отсутствие генерализованных тонико-клонических приступов и классической ауры у пожилых

пациентов часто не соответствует общему представлению об эпилепсии у врача, особенно если оно сформировано на наблюдениях клинической картины эпилепсии у пациентов детского и молодого возраста. Этому немало способствует трудность описания своего состояния пациентом, поскольку часть приступов может быть амнезирована, а приступы, протекающие без утраты сознания, особенно связанные с развитием преходящих нарушений мышечного тонуса и вегетативных дисфункций, расцениваются как доброкачественное головокружение, вегетативные или психические расстройства.

### Материалы и методы

В исследование были включены пациенты старше 60 лет, длительно наблюдающиеся и получающие лечение по поводу цереброваскулярных заболеваний, для выявления частоты встречаемости пароксизмальных состояний эпилептической природы.

В клиническую группу был включен 101 пациент в возрасте старше 60 лет, проходивший нейрофизиологическое обследование и лечение в условиях многопрофильной неврологической клиники в период с 2010 по 2011 г. Критериями исключения являлись: длительное применение психотропных фармакологически активных веществ, наличие декомпенсированных сердечно-сосудистых заболеваний с нарушением сердечного выброса, а также тяжелых эндокринологических и психических заболеваний.

Распределение пациентов по возрастным категориям (с интервалами в 5 лет) показано на рис. 1.

Ведущим клиническим диагнозом у обследованного контингента больных являлась дисциркуляторная энцефалопатия. У 47 пациентов не удалось выявить ведущего клинического синдрома (рис. 2). Пациенты предъявляли полиморфные жалобы на ухудшение общего состояния, снижение работоспособности, периодически возникающие нелокализованные головные боли и проч., указывающие на развитие общемозговой симптоматики. У остальных пациентов наиболее часто определялись такие пароксизмальные состояния,

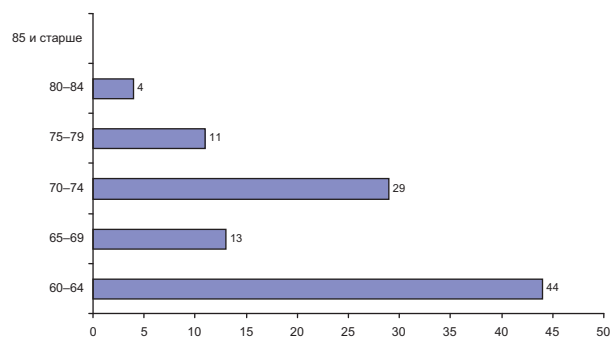


Рис. 1. Распределение обследованных пациентов по возрастным группам

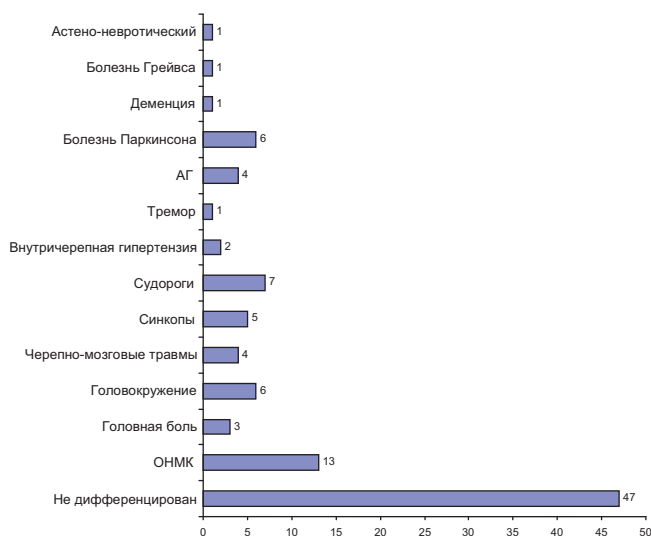


Рис. 2. Распределение ведущих клинических синдромов у обследованных пациентов

как судороги (без потери сознания), головокружение и различные синкопальные состояния, характеризующиеся неполной утратой сознания, потемнением в глазах, потерей ориентации и проч. У 13 % пациентов внезапное ухудшение состояния было интерпретировано как развитие ОНМК в вертебробазилярной системе, поскольку при нейровизуализации локальная зона инфаркта не выявлялась.

Всем пациентам было проведено электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование биоэлектрической активности (б.э.а.) головного мозга в состоянии спокойного расслабленного бодрствования по стандартной схеме расположения электродов «10–20» с использованием моно- и биполярных коммутационных монтажей. В ходе исследования оценивали фоновое состояние б.э.а. головного мозга в покое, а также изменения показателей в ответ на стандартные функциональные нагрузочные пробы с открыванием и закрыванием глаз, на ритмическую фотостимуляцию частотой 6–24 Гц и на гипервентиляционную нагрузку длительностью 3 мин с последующей записью ЭЭГ после прекращения пробы (на протяжении не менее 1 мин).

### Результаты исследования

Нормальные значения ЭЭГ, соответствующие возрастным характеристикам, в группе обследованных пациентов были выявлены в 30,7 % всех случаев (рис. 3).

В 22,8 % случаев были выявлены диффузные изменения б.э.а. неэпилептиформного характера (диффузное замедление основного ритма). В остальных случаях на ЭЭГ выявляли различные эпилептиформные феномены, которые в подавляющем большинстве (36,6 %) случаев носили фокальный характер (рис. 4).

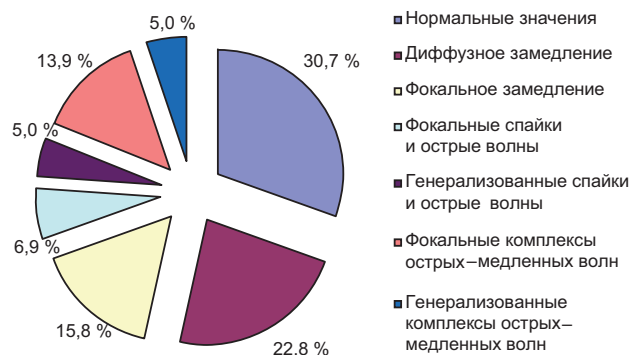


Рис. 3. Выявление специфических ЭЭГ-феноменов в группе обследованных больных

Анализ ЭЭГ в различных возрастных группах выявил, что удельный вес фокальных эпилептиформных ЭЭГ-феноменов увеличивался с возрастом, в то время как удельный вес генерализованных нарушений постепенно уменьшался. В группе пациентов старше 80 лет фокальные изменения б.э.а. головного мозга выявлялись в подавляющем большинстве случаев. В то же время повышение удельного веса ЭЭГ-феномена – диффузного замедления б.э.а. головного мозга – являлось следствием общих изменений, связанных с процессами общего снижения функциональной активности нервной ткани.

### Применение функциональных нагрузочных проб

Для провокации и более точного выявления изменений б.э.а. головного мозга проводили стандартные функциональные нагрузочные пробы, применяемые в общей практике ЭЭГ.

Исследование показало низкую диагностическую значимость пробы с ритмической фотостимуляцией.

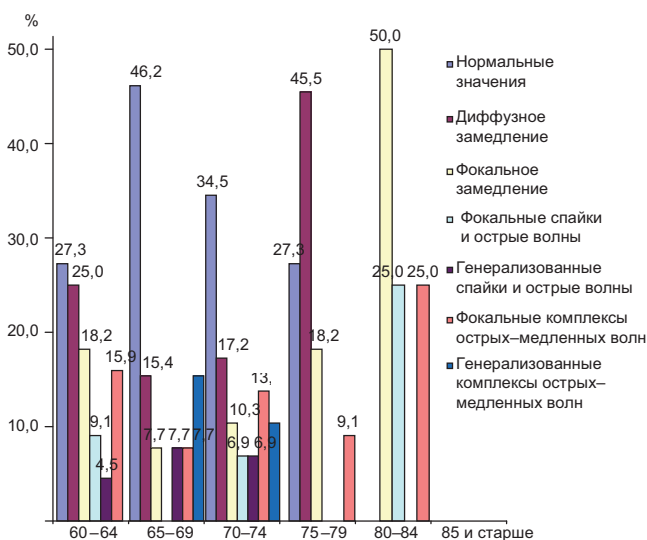


Рис. 4. Распределение различных ЭЭГ-феноменов по возрастным группам

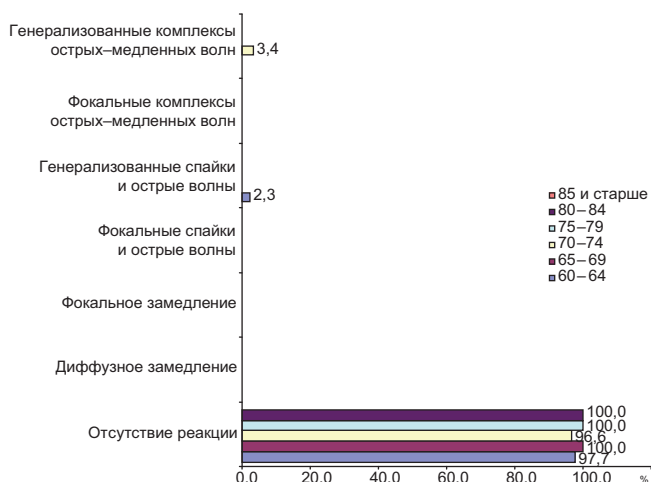


Рис. 5. Изменение б.э.а. головного мозга при ритмической фотостимуляции

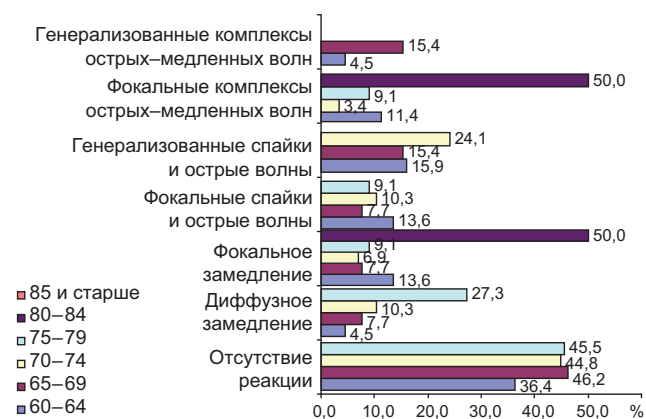


Рис. 6. Изменение б.э.а. головного мозга при гипервентиляции

При проведении пробы провокация условно-эпилептиформных феноменов была выявлена только в 5,7 % случаев (рис. 5).

Это характеризовало низкую чувствительность данной нагрузочной пробы у пациентов старше 70 лет. Однако функциональная проба с гипервентиляцией усиливала патологическую активность не менее чем в половине случаев (рис. 6).

### Обсуждение

На основании вышеизложенного в случаях пароксизмальных нарушений с дебютом у пожилых необходимо предполагать эпилепсию, особенно если пациент не может четко сформулировать причину появления данных состояний [11]. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах мира, подтверждают увеличение распространенности эпилепсии с возрастом (особенно после 60 лет). Это происходит, с одной стороны, из-за того, что в популяции накапливаются случаи эпилепсии с дебютом до 60 лет. С другой стороны, после 60 лет повышен риск цереброваскулярных заболеваний в обеих ген-

дерных группах, что также приводит к увеличению заболеваемости эпилепсией. В результате, по данным некоторых авторов [23], заболеваемость эпилепсией после 60 лет возрастает практически вдвое в сравнении с более ранним возрастом, а после 80 лет увеличивается практически втрое [13, 17, 26]. Эти данные свидетельствуют о том, что пациент старше 60 лет должен быть отнесен в группу риска по развитию эпилептических приступов [9, 22].

При выборе схемы лечения у пожилых пациентов целесообразно учитывать тот факт, что социальные функции данной категории пациентов ниже, чем у молодых взрослых, что позволяет им более строго соблюдать режим дня и уделять больше времени отдыху. Также для таких пациентов менее важна ментальная активность, что позволяет использовать препараты, обладающие седативным эффектом. В то же время у пожилых пациентов финансовое положение может быть существенно хуже по сравнению с пациентами зрелого возраста, что заставляет производить поиск основного препарата среди так называемых средств бюджетного класса [24].

Особенностью пожилого возраста служит нередкое сочетание с эпилепсией соматических заболеваний, в том числе болезней сердца, почек, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Это приводит к применению препаратов разных групп, нередко вступающих во взаимодействие с антиэпилептическими препаратами (АЭП).

Кроме того, у многих пациентов в пожилом возрасте имеются заболевания печени и почек, что приводит к нарушению метаболизма и выведения из организма АЭП. Поэтому у таких пациентов часто возникает необходимость в снижении дозы АЭП (по сравнению с дозировками, применяемыми у взрослых пациентов молодого возраста). В этой связи некоторые авторы высказывают опасения при назначении препаратов, метаболизирующихся в печени, пожилым пациентам из-за возможных побочных эффектов. На рис. 7 представлены результаты клинических наблюдений врачей за эффективностью АЭП у взрослых пациентов. Из представленных данных видно, что, несмотря на выраженную клиническую эффективность современных лекарственных средств и определенные критерии достижения клинической ремиссии заболевания, 17 % врачей отмечают достижение клинической ремиссии даже в том случае, если количество приступов уменьшилось более чем на 75 % от исходного уровня. Тем не менее, даже такое снижение частоты приступов все же не является полной клинической ремиссией, поскольку риск развития приступа все равно сохраняется, что может ограничивать повседневную деятельность пациента, снижая качество его жизни [22, 25]. Однако значительный прогресс в этом отношении был достигнут при введении в практику

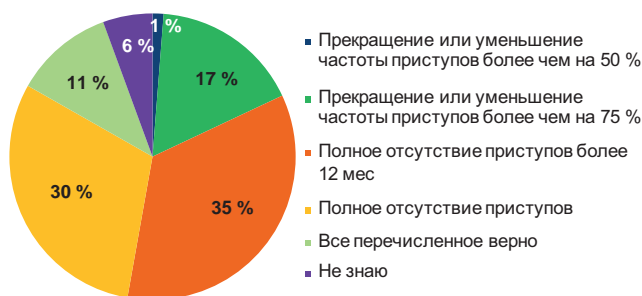


Рис. 7. Определение ремиссии по результатам опроса неврологов, n = 161

новой формы вальпроатов — депакин хроносфера. Данная форма выпуска позволяет уменьшить количество побочных эффектов, вызываемых пиком высвобождения дозы (препарат возможно принимать даже однократно в сутки, что очень удобно для пожилых пациентов и лиц, ухаживающих за ними), хорошо переносится пациентами, и, что особенно важно, этот препарат можно эффективно использовать у пациентов с нарушением акта глотания (что нередко встречается в пожилом возрасте).

## Заключение

Проведенное исследование показало, что развитие эпилепсии и эпилептических приступов у пожилых пациентов, имеющих в своей основе цереброваскулярную и нейродегенеративную патологию, представляет собой одну из общих и относительно частых неврологических патологий. Учитывая тенденцию к старению населения в экономически развитых странах, увеличение числа больных эпилепсией в пожилом возрасте составляет важную медицинскую и экономическую проблему, нуждающуюся в углубленном исследовании, своевременной диагностике и лечении, поэтому в целях улучшения диагностики и раннего выявления подобных состояний в клинике нервных болезней необходимо включить в стандарт неврологического обследования пациентов старше 60 лет метод рутинной ЭЭГ и проводить это исследование не реже 1 раза в год.

Современное лечение пациентов данной категории должно проводиться не только с учетом общих изменений, характерных для пожилого возраста, но и с учетом индивидуальных особенностей клинико-ЭЭГ-характеристик в каждом конкретном случае.

## ЛИТЕРАТУРА

- Архипенко И.В., Гуляев С.А., Могиляницкая И.К. Эпидемиология эпилепсии. Тихоокеанский мед журн 2005;1:94–6.
- Котов С.В., Рудакова И.Г., Котов А.С. Эпилепсия у взрослых. М.: Пульс, 2008. 331 с.
- Лебедева А.В., Гехт А.Б., Талапшкова Л.Б. Постинсультная эпилепсия. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2000;9:67–70.
- Незнован Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А. Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб.: Изд-во ВМА, 2005. С. 294.
- Рудакова И.Г., Котов А.С. Опыт лечения парциальных эпилепсий у взрослых. Альманах клин мед 2006;13:42–3.
- Asconape J.J., Penry J.K. Poststroke seizures in the elderly. Clin Geriatr Med 1991;7(3):483–92.
- Baran M., Stecker M.M. Epilepsy in a rural elderly population. Epileptic Disord 2007;9(3):256–70.
- Battino D., Croci D., Rossini A. et al. Serum carbamazepine concentrations in elderly patients: a case-matched pharmacokinetic evaluation based on therapeutic drug monitoring data. Epilepsia 2003;44(7):923–9.
- Bernis I., Dickinson R.G., Hooper W.D., Eadie M.J. Anticonvulsant therapy in aged patients. Clinical pharmacokinetic considerations. Drugs Aging 1997;10(4):278–89.
- Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A. et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Arch Neurol 2000;57(11):1617–22.
- Bottaro F.J., Martinez O.A., Pardo M.M. et al. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case-control study. Epilepsia 2007;48(5):966–72.
- Devinsky O. Quality of life with epilepsy. In: Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Elanerie Wyllie, 1996.
- Hauser W.A. Seizure disorders: the changes with age. Epilepsia 1992;33 Suppl 4:S6–14.
- Haut S.R., Katz M., Masur J., Lipton R.B. Seizures in the elderly: impact on mental status, mood and sleep. Epilepsy Behav 2009;14(3):540–4.
- Kotov A.S., Rudakova I.G., Belova Yu.A., Kotov S.V. Treatment efficacy in patients with post-stroke epilepsy Int J Stroke 2008; 3 Suppl 1:163.
- Leppik I.E. Epilepsy in the elderly. Epilepsia 2006;47 Suppl 1:65–70.
- Loiseau J., Loiseau P., Duche B. et al. A survey of epileptic disorders in elderly patients. Ann Neurol 1990;27(3):232–7.
- Lossius M.I., Rønning O.M., Slapo G.D. et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors — a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). Epilepsia 2005;46(8):1246–51.
- Ng S.K., Hauser W.A., Brust J.C., Susser M. Hypertension and risk of new-onset unprovoked seizures. Neurology 1993;43(2):425–8.
- Olafsson E., Ludvigsson P., Gudmundsson G. et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. Lancet Neurol 2005;4(10):627–34.
- Pryor F.M., Ramsay R.E., Rowan A.J. Epilepsy in older adults: update from VA Cooperative Study #428. Epilepsia 2002; 43 Suppl 7:165–6.
- Ramsay R.E., Rowan A.J., Pryor F.M. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. Neurology 2004; 62(5 Suppl 2):S24–9.
- Sander J.W., Shovelon S.D. Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61(5):433–43.
- So E.L., Annegers J.F., Hauser W.A. et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. Neurology 1996;46(2):350–5.
- Stroemer R.P., Kent T.A., Hulsebosch C.E. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. Stroke 1995;26(11):2135–44.
- Tallis R., Hall G., Craig I., Dean A. How common are epileptic disorders in old age? Age Ageing 1991;20(6): 442–8.

## К проблеме аггравации эпилептических приступов на фоне терапии антиэпилептическими препаратами

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

В статье представлен краткий обзор литературы, привлекающий внимание практических врачей к проблеме аггравации при эпилепсии. Несмотря на то, что цель применения антиэпилептических препаратов — прекращение приступов и подавление эпилептической активности на электроэнцефалограмме, в некоторых случаях их применение может вызывать ухудшение течения эпилепсии — учащение и утяжеление приступов (аггравация). Эпилептический статус — наиболее тяжелое проявление аггравации. Препараты отличаются по риску аггравации, который также зависит от типа приступов и возраста пациента.

**Ключевые слова:** эпилепсия, антиэпилептические препараты, аггравация

### THE PROBLEM OF AGGRAVATION OF EPILEPTIC SEIZURES DURING THERAPY WITH ANTI-EPILEPTIC DRUGS

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Saint Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

The paper gives a brief literature review coming to the attention of practitioners to the problem of aggravation in epilepsy. Despite the fact that the purpose of use of antiepileptic drugs is to stop seizures and to suppress epileptic activity on electroencephalogram; in some cases their administration may worsen epilepsy, namely may make seizures more frequent and severer (may cause aggravation). Status epilepticus is the severest manifestation of aggravation. The drugs differ in the risk of aggravation, which also depends on the type of seizures and patient age.

**Key words:** epilepsy, antiepileptic drugs, aggravation

Несмотря на то что основной целью применения антиэпилептических препаратов (АЭП) служит подавление эпилептической активности мозга и стабилизация мембран нейронов, в некоторых случаях они могут вызывать учащение и утяжеление приступов, а также появление новых видов приступов вплоть до развития эпилептического статуса (судорожного, бессудорожного, электрического эпи-

лептического статуса сна) [1, 2, 6, 8]. Такое явление называют аггравацией. Аггравация на фоне приема АЭП — одна из важных причин, препятствующих достижению контроля над приступами, и наиболее тяжелое ее проявление — развитие эпилептического статуса (таблица).

Аггравация встречается при различных формах эпилепсии во всех возрастных группах, однако чаще

Риск аггравации на фоне применения АЭП

Типы приступов и синдромы	Карбамазепин/окскарбазепин	Фенитоин	Ламотриджин	Бензодиазепины	Леветирацетам	Вальпроат
Абсансы	+++	++	*	*	+	*
Миоклонус	+++	++	++	*	*	*
Юношеская миоклоническая эпилепсия	++	+	++	*	*	*
Синдром Леннокса—Гасто	++	+	+	++	*	*
Синдром Ландау—Клеффнера/электрический эпилептический статус в фазе медленного сна	+++	+	*	*	+	*

**Примечание.** +++ — высокий риск аггравации, ++ — умеренный риск аггравации, + — есть риск аггравации приступов, \* — аггравация не зарегистрирована.

при идиопатических генерализованных эпилепсиях (ИГЭ), у пациентов детского возраста, а также при сочетании приступов нескольких типов [9].

Подтверждением аггравации эпилептических приступов под влиянием АЭП служат учащение (от незначительного превышения исходной частоты приступов до развития эпилептического статуса) или видоизменение и появление новых типов приступов после введения или повышения суточной дозы АЭП. Характерно, что эти явления носят обратимый характер при отмене или снижении суточной дозы данного АЭП [9].

Отдельные АЭП отличаются по риску аггравации. Некоторые из них могут вызывать только определенный вид аггравации или аггравацию определенных типов приступов, для других АЭП она практически не характерна (например, вальпроаты). В целом АЭП, у которых преобладает один из двух механизмов действия (препараты, действующие через ГАМКергические механизмы или вызывающие блокаду натриевых каналов), могут наиболее часто приводить к учащению приступов.

Риск аггравации для АЭП, применявшихся в течение многих лет, к настоящему времени хорошо изучен. Карбамазепин относят к препаратам с наиболее высоким риском аггравации (особенно при ИГЭ). При применении фенитоина также характерен достаточно высокий риск аггравации, а для вальпроатов — низкий [1, 2, 6, 8, 9]. Карбамазепин может вызвать учащение или появление абсансов, миоклонических (в том числе негативного миоклонуса) и фокальных (моторных) приступов при лобной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (особенно при расположении очага на медиальной поверхности лобной доли). При приеме фенитоина возможно учащение или появление абсансов и миоклонических приступов.

Применение фенобарбитала способствовало учащению абсансов. Ламотриджин может вызвать учащение миоклонических приступов при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества и некоторых других формах миоклонических эпилепсий. Клоназепам в редких случаях аггравировал тонические приступы до развития статуса тонических приступов (особенно при синдроме Леннокса—Гасто) [6, 8, 9].

В отношении новых АЭП, которые стали применяться относительно недавно, информация об аггравации постоянно обновляется и дополняется. В частности, к настоящему времени получен целый ряд сообщений о возможности аггравации при приеме леветирацетама [3, 5, 7].

В недавно опубликованном исследовании A. Bertsche et al. (2014) представлены данные по эффективности инициальной монотерапии у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 5 месяцев до 16,9 года) [4]. Цель данного 5-летнего ретроспективного исследования заключалась в анализе причин неудач монотерапии. В целом неудача лечения была отмечена у 29/61 (48 %) пациентов, получавших леветирацетам, и у 18/49 (37 %) больных, принимавших вальпроат (для лечения фокальных или генерализованных эпилепсий). Проанализировав результаты этих терапевтических неудач, авторы пришли к выводу о том, что начальная монотерапия леветирацетамом не удавалась по причине недостаточной эффективности чаще, чем стартовая монотерапия вальпроатом: у 25 (41 %) пациентов, получавших леветирацетам, и только у 11 (22 %) больных, принимавших вальпроат ( $p \leq 0,05$ ). Кроме того, было обнаружено, что вальпроат и окскарбазепин отменялись по причине нежелательных лекарственных реакций не чаще, чем леветирацетам.

В завершение краткого анализа зарубежного опыта применения леветирацетама у детей и подростков необходимо особо подчеркнуть, что на территории нашей страны данный препарат зарегистрирован для применения в монотерапии у пациентов только с 16 лет. Данное ограничение по возрасту имеет определенные клинические обоснования. В частности, представленный анализ аггравации, чаще встречающейся у детей, указывает на то, что к данному возрастному ограничению следует относиться с должным вниманием.

Таким образом, практическим врачам необходимо иметь в виду возможность аггравации эпилептических приступов разных типов (вплоть до развития эпилептического статуса) на фоне терапии различными АЭП. При некоторых эпилептических синдромах следует исключить необоснованное назначение ряда АЭП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 717 с.
2. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 1987;87(6):805–12.
3. Холин А.А., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М. и др. Проблема аггравации эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика. Рус журн дет неврол 2014;8–9(1–4):5–22.
4. Bertsche A., Neiningner M.P., Dahse A.J. et al. Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. Eur J Pediatr 2014;173(1):87–92.
5. Gayatri N.A., Livingston J.H. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. Dev Med Child Neurol 2006;48(5):394–8.
6. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev 2000;22(2):75–80.
7. Giroux P.C., Salas-Prato M., Théorêt Y., Camant L. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy. Seizure 2009;18(8):559–63.
8. Hirsch E., Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? CNS Drugs 2003;17(9):633–40.
9. Perucca E., Gram L., Avanzini G., Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia 1998;39(1):5–17.