

# Возрастные аспекты эпилепсии у взрослых

*И.Г. Рудакова, С.В. Котов, А.С. Котов*

Эпилепсия занимает третье место в структуре неврологической заболеваемости, составляя 19,9% [3]. Хотя бы один эпилептический приступ переносят в своей жизни от 7 до 11% людей, однако далеко не у всех из них формируется заболевание. Так, по данным О.Л. Бадаляна (2004) [1], только 20% лиц, имевших в своей жизни эпилептический приступ, заболевают эпилепсией. По-видимому, основная часть этих больных имеет единственный судорожный приступ, который спровоцирован той или иной ситуацией у предрасположенных лиц. В значительной степени это имеет отношение к пациентам старших возрастных групп, у которых наиболее часто по сравнению с остальной популяцией имеются органические поражения головного мозга, в том числе в рамках болезней, ассоциированных с возрастом, например таких, как хроническая ишемия головного мозга (ХИМ), болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера. Именно в этой возрастной группе наблюдается максимально высокая коморбидность различных заболеваний, которые могут стать причиной формирования симптоматической или предположительно симптоматической (криптогенной) фокальной эпилепсии (СФЭ) или в определенных условиях вызвать появление спровоцированного эпилептического приступа. Такие

заболевания не являются прерогативой только пожилых, однако с возрастом частота их возникновения существенно увеличивается. Речь идет прежде всего об ИБС, ХИМ, сахарном диабете II типа. Пожилые люди часто принимают большое количество лекарственных средств различных групп, которые, оказывая стимулирующее воздействие на нейрональную активность, могут стать причиной возникновения как единственного судорожного эпизода, так и декомпенсации эпилепсии. Такие препараты, как нейрометаболики и вазоактивные средства, нейролептики и антидепрессанты, могут иметь проэпилептогенную активность.

Таким образом, не случайно второй пик заболеваемости эпилепсией (после первого, который приходится на возраст до 16 лет) регистрируется в пожилом возрасте [6]. Заболеваемость и распространенность эпилепсии максимально высоки у детей и подростков, снижаются в популяции зрелого возраста и вновь увеличиваются у пожилых больных. При этом частота идиопатических генерализованных форм эпилепсии (ИГЭ), обладающих максимально благоприятным прогнозом, по мере взросления снижается и почти исчерпывается к концу второго десятилетия жизни [3]. В то же время встречаемость парциальных форм эпилепсии, имеющих наиболее высокие показатели резистентности к терапии [5], неуклонно возрастает по мере старения населения. Анализ результатов наблюдения 74 пациентов старше 60 лет, проведенный в МНИИКИ, показал, что за исключением двух больных, страдающих ИГЭ, все остальные пациенты имели СФЭ.

Круг проблем, связанных с возрастными аспектами эпилепсии у

взрослых, может быть очерчен следующим образом:

- особенности диагностики и дифференциальной диагностики в пожилом возрасте, связанные с высокой частотой коморбидности органической патологии мозга и соматических заболеваний;
- особенности медикаментозной терапии эпилепсии с учетом возрастных особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов (АЭП), сопутствующих заболеваний и их лечения.

Дифференциальная диагностика при подозрении на эпилепсию у взрослых пациентов требует особого внимания, и это не случайно. Ведь количество заболеваний и состояний, в том числе соматических, проявляющихся пароксизмальными расстройствами различного характера и тем самым напоминающих и маскирующих эпилепсию, возрастает пропорционально возрасту.

Широкая распространенность среди лиц старших возрастных групп заболеваний сосудов головного мозга и сердца определяет частоту возникновения пароксизмальных расстройств, связанных с этой патологией. Изучение структуры эпилепсии у больных, обратившихся к эпилептологу МНИИКИ, показало, что у лиц старше 60 лет наиболее частой причиной развития заболевания была цереброваскулярная патология (37,8%). У 27% отмечена связь с перенесенным инсультом, у остальных – с признаками ХИМ, проявлявшейся ликворными кистами на территории кровоснабжения средней мозговой артерии, гиподенситивными зонами и очагами лейкоареоза полушарной локализации. Только у 10,8% больных причиной заболевания была опухоль лобно-теменной или ви-

МНИИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва.

**Ирина Геннадьевна Рудакова** – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии ФУВ.

**Сергей Викторович Котов** – докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения и кафедры неврологии ФУВ.

**Алексей Сергеевич Котов** – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии ФУВ.

сочной локализации, у такого же числа – перенесенная черепно-мозговая травма. Алкогольная энцефалопатия, с которой было связано появление эпилепсии, отмечена у 8,1% больных.

**Гиподиагностика эпилепсии** у пожилых – частое явление. По нашим данным как минимум у каждого третьего пациента (27%) старше 60 лет, страдающего эпилепсией на протяжении 1–5 лет, диагноз не был установлен своевременно; соответственно, несмотря на повторяющиеся припадки, не была назначена антиэпилептическая терапия.

По нашему мнению, основным фактором, затрудняющим диагноз эпилепсии у пожилого контингента больных, является неправильная трактовка проявлений сложных парциальных приступов. Свойственные пожилым больным с эпилепсией и наблюдавшиеся у трети из них иктальные страх, тревога, депрессия обычно расценивались как сенильные психотические нарушения, несмотря на то, что терапия антипсихотическими средствами была неэффективной. Возникающие на фоне спутанного сознания амбулаторные автоматизмы и автоматизмы с продолжением действия, производящие впечатление целенаправленных поступков, воспринимались как эпизоды декомпенсации ХИМ или дементной спутанности. Иктальные речевые автоматизмы зачастую трактовались как эпизоды афазии. Большинству этих пациентов выставлялись диагнозы: “декомпенсация ХИМ”, “транзиторные ишемические атаки” (ТИА), “сосудистая деменция”. Лишь в нескольких случаях неправильной была оценка генерализованных приступов. Генерализованные судороги расценивались как кардинальные синкопе, ТИА, инсульт, а в случае обнаружения повреждения кожных покровов головы во время судорог – как черепно-мозговая травма. Повторные статусы абсансов у пациентки 68 лет расценивались как “декомпенсация хронической цереброваскулярной недостаточности”.

У пожилых высокая частота состояний, сопровождающихся изменением

уровня сознания, объясняет противоположную тенденцию к **гипердиагностике эпилепсии**. Если в общей группе больных, направленных в эпилептологический кабинет МОНИКИ, пациенты с неэпилептическими приступами составили 16,5%, то среди лиц пожилого и старческого возраста – 27,5%.

Наиболее часто за эпилептические приступы принимались **кардиогенные синкопе**, обусловленные нарушением сердечного ритма, – 7,8%. У всех этих пациентов имелся отягощенный кардиологический анамнез (перенесенный инфаркт миокарда, очаговый или диффузный кардиосклероз, сердечная недостаточность). После проведения суточного мониторирования ЭКГ были уточнены причины возникновения синкопальных состояний: у большинства больных такими причинами оказались эпизоды мерцательной аритмии или пароксизмальной тахикардии, нарастание выраженности атриовентрикулярной блокады или синдром слабости синусового узла с эпизодами асистолии до 10–20 с. Такие пациенты направлялись нами на установку кардиостимулятора, что приводило к полному прекращению “припадков”.

Для дифференциальной диагностики кардиогенных синкопе необходимо тщательно изучать анамнез, прибегать к консультации кардиолога, проводить исследования ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование.

**Синокаротидные синкопе** чаще наблюдаются у пожилых больных, имеющих атеросклеротические бляшки в районе каротидного синуса, что приводит к его гиперактивности. Приступы расстройства сознания у этих больных возникают при механическом воздействии на область каротидного синуса (массаж, тесный воротник, запрокидывание головы, опухоль мягких тканей шеи) вследствие активации парасимпатического тонуса.

**Ортостатические синкопе** у пожилых чаще всего носят ятрогенный характер, возникая на фоне приема различных лекарственных средств (клофелин,  $\alpha$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты и др.),

которые способны снижать сосудистый тонус; в результате усиливается имеющаяся неполноценность центральных и периферических симпатических механизмов, которые обеспечивают ортостаз. Чаще всего такая неполноценность обусловлена вегетативной нейропатией у больных сахарным диабетом II типа. Распространенность этого заболевания в популяции лиц старше 60 лет достигает 20% и увеличивается с возрастом. Кардинальный признак ортостатических синкопе – кратковременная потеря сознания, возникающая внезапно без симптомов липотимии исключительно в связи с переходом из горизонтального в вертикальное положение на фоне прогрессирующего снижения артериального давления. Ятрогенные ортостатические синкопе упорно сохраняются на фоне приема провоцирующих средств. Иногда пациенты не могут встать с постели месяцами. К тому же ортостатическая дисгемия мозга представляет собой реальный риск развития инсульта.

Вторую по частоте причину ошибочной диагностики эпилепсии у лиц пожилого возраста составляли кратковременные эпизоды декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии, которые существенно отличались по своим проявлениям от классических. У этих больных преходящие дисгемии головного мозга проявлялись временными нарушениями когнитивных функций в форме транзиторной амнезии, остановки экспрессивной или импрессивной речи, эпизодами апраксии или агнозии на фоне изменения уровня сознания, а также в форме сомноленции или психомоторного возбуждения.

**Кратковременная потеря сознания вследствие ТИА** не является редкостью у пожилых больных с патологией прецеребральных и церебральных артерий. Причиной ишемии могут быть стенозы или окклюзии сосудов, чаще всего атеросклеротической природы. Аналогичные расстройства могут вызываться экстравазальными компрессиями позвоночной артерии – остеофитами, смещением

позвонок (при спондилолистезе, аномалии развития краниовертебрального отдела позвоночника), спазмированными мышцами (синдром лестничной мышцы), объемными образованиями в области шеи (опухоль щитовидной железы, увеличенные лимфатические узлы). Причиной может быть рефлекторный спазм артерии при раздражении ее симпатического сплетения (синдром позвоночной артерии). Проявлением преходящей ишемии ствола мозга могут быть изолированные кратковременные расстройства сознания или внезапные падения без нарушения сознания вследствие потери постурального тонуса (синдром Унтерхарншейдта). Для дифференциальной диагностики следует учитывать симптомы, которые не характерны для эпилепсии: преходящая пирамидная гемисимптоматика или афатические расстройства, боли в шее и плечевом поясе, явления вестибулопатии (головокружение, неустойчивость, шум в ушах), не связанные с приступами. Гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперкоагуляция не отрицают диагноза эпилепсии, но в контексте клиники более соответствуют сосудистой природе эпизода. Наличие в анамнезе артериальной гипертензии, проявлений атеросклероза (ИБС, инфаркт миокарда, синдром Лериша) также свидетельствует в пользу цереброваскулярной природы потери сознания.

**Внезапное падение, обусловленное ТИА в бассейне передней мозговой артерии**, возникает вследствие острого развития монопареза ноги или гемипареза, преобладающего в мышцах нижней конечности при минимальной выраженности или отсутствии слабости мышц руки и лица. При этом наблюдается односторонняя гиперрефлексия и гипестезия преимущественно дистальных отделов ноги. Вследствие ишемии парацентральной дольки возможно периодическое недержание мочи. При этом возникает лобная гипокинезия или, наоборот, гиперактивности, нарушений в планировании и осуществлении сложных двигательных актов, свойст-

венных поражениям фронтальных отделов мозга, для ТИА не характерно.

**Дроп-атака, обусловленная ТИА в вертебрально-базиллярном бассейне**, считается патогномоничной для ишемии ствола головного мозга. Для этого состояния типично внезапное падение на колени или навзничь без потери сознания. Тут же больной может самостоятельно встать на ноги. Какого-либо провоцирующего фактора, будь то физическая или психоэмоциональная перегрузка, поворот головы или пребывание в вынужденном положении, при этом может не выявляться. При экстравазальной компрессии позвоночной артерии или раздражении симпатического сплетения позвоночной артерии остеофитами унковертебрального сочленения возможно внезапное падение при форсированном повороте головы или ее запрокидывании. Падение может сопровождаться нарушением сознания, чаще – симптомами липотимии (потемнением в глазах, шумом или заложенностью ушей, дурнотой, потливостью), которые быстро самостоятельно купируются. Иногда появляется транзиторная очаговая симптоматика.

**Синдром обкрадывания в вертебрально-базиллярном бассейне** возникает вследствие наличия атеросклеротической бляшки, стенозирующей устье одной из подключичных артерий. Как правило, провоцирующим фактором является физическая активность с нагрузкой на мышцы верхней конечности на стороне стеноза (работа на даче, запрокидывание руки за голову при расчесывании волос). При синдроме подключичного обкрадывания возможно развитие всего комплекса симптомов, характерных для ишемии ствола мозга: несистемное головокружение, мелкоразмашистый горизонтальный нистагм, мозжечковая атаксия, гемипарез, нарушение чувствительности, падение с кратковременной потерей сознания или без потери сознания.

Может приниматься за эпилепсию обусловленная облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей и брюшного отдела аорты пе-

**ремежающаяся спинальная хромота**, которая проявляется внезапной или быстро нарастающей слабостью в ногах, приводящей к падению. Во время такого ишемического эпизода редко, но возможно упускание мочи. Провоцирующим фактором является физическая нагрузка, обычно – ходьба. При осмотре иногда могут отмечаться двусторонняя пирамидная гиперрефлексия, стопные патологические знаки. Выявленные при сборе анамнеза жалобы на преходящую слабость и/или боли в ногах, усиливающиеся при ходьбе и проходящие после отдыха, ориентируют врача на поиск причин спинальной ТИА.

**Проявлением ТИА в каротидном бассейне** у пожилого пациента с кардиоваскулярным или цереброваскулярным анамнезом могут быть впервые возникшие простые парциальные припадки, имеющие рисунок моторного или сенсорного “джексоновского марша”. Редким проявлением ТИА при окклюзии контрлатеральной внутренней сонной артерии являются повторные приступы гемитремора конечностей, клинически имитирующие миоклонии.

Особую форму пароксизмальных расстройств сознания у пожилых представляет собой **синдром транзиторной глобальной амнезии**, характеризующийся внезапным нарушением кратковременной памяти при сохранности других когнитивных функций и протекающий в форме эпизода замешательства, когда больной не узнает окружающую обстановку, не ориентируется во времени суток. Длительность такого расстройства от нескольких часов до нескольких суток. В качестве причин его развития могут рассматриваться расстройство кровообращения в бассейне подкорковых ветвей передней мозговой артерии и статус комплексных парциальных приступов.

**Инсульт** – одна из главных причин развития эпилептических припадков у пожилых. По данным J.F. Tellez-Zenteno et al. (2005) [10], частота возникновения инсульта среди больных эпилепсией в 2,5–2,7 раза выше, чем в общей популяции Канады. По нашим данным

у больных взрослого возраста постинсультная эпилепсия составила 9,8% от общего числа СФЭ (по обращаемости). Различают ранние постинсультные припадки, возникающие в первые 7 сут, и поздние припадки, чаще возникающие в диапазоне от 1 мес до 1–1,5 лет после перенесенного инсульта. Первые расцениваются как приступы, спровоцированные острой ишемией головного мозга, последние знаменуют дебют собственно постинсультной эпилепсии и связаны с формированием эпилептогенного фокуса на месте имевшего место ишемического повреждения (функционально измененные нейроны в области постинсультной кисты, очага глиоза или атрофии мозгового вещества). Ранние эпилептические припадки отмечены нами у 20% пациентов, абсолютное большинство из них перенесли геморрагический инсульт. Постинсультная эпилепсия развилась в сроки от 1 мес до 1,5 лет после цереброваскулярной катастрофы. Наиболее частой формой приступов были вторично генерализованные тонико-клонические припадки, простые и комплексные парциальные приступы наблюдались лишь у четверти пациентов.

Однако далеко не всегда эпилептические приступы острого периода инсульта успешно диагностируются. Эпилептическая природа приступа в дебюте инсульта маскируется свойственными инсульту симптомами: переходящие потери сознания, длящиеся минуты или часы, состояния длительной спутанности сознания. ЭЭГ-исследование в такой ситуации, к сожалению, малоинформативно. В любом случае тактика терапии таких приступов предусматривает только купирование приступа короткодействующими АЭП и прием АЭП в остром периоде инсульта для профилактики возможных рецидивов приступов.

В некоторых случаях происходит ошибочная диагностика инсульта у пожилых больных, у которых после эпилептического приступа возникает паралич, обусловленный транзиторной метаболической дисфункцией в области нейронов эпилептического очага и

прилежащих областей мозга, – паралич Тодда. Это состояние в зависимости от локализации очага может имитировать глубокий гемипарез или гемиплегию, моторную афазию и у лиц преклонного возраста может сохраняться до нескольких суток.

### **Диагностика и дифференциальная диагностика эпилепсии и неэпилептических расстройств, связанных с цереброваскулярной патологией**

Внезапное развитие на фоне общего благополучия, преходящий и самокупирующийся характер иногда делает приступы, связанные с ТИА в различных сосудистых бассейнах, внешне неотличимыми от эпилептических. К тому же нередко на высоте транзиторной дисгемии мозга у больного возникают кратковременные судорожные феномены, обусловленные ишемией ствола мозга, которые проявляются непродолжительным тоническим напряжением мышц конечностей и туловища, тонической девиацией глазных яблок, храпящим дыханием и упущением мочи в конце пароксизма. Изменения, обнаруживаемые на межприступной рутинной ЭЭГ, как правило, не противоречат диагнозу эпилепсии: имеют место регионально появляющиеся высокоамплитудные острые волны  $\delta$ - и  $\theta$ -диапазонов, иногда в форме периодического ритмического или периодического продолженного замедления, что по сути является электрофизиологическим признаком очагового поражения структуры головного мозга любого генеза, в том числе ишемического. Внеприступная ЭЭГ, не содержащая патологических изменений, также не противоречит диагнозу эпилепсии. В этой связи необходима очень осторожная интерпретация ЭЭГ и сопоставление ее с данными клиники. Основным достоверно верифицирующим эпилепсию признаком остается иктальная ЭЭГ, записанная во время приступа в процессе ЭЭГ-видеомониторинга.

Основным методом верификации и дифференциальной диагностики

стенозирующих поражений артерий шеи и головы является ультразвуковая доплерография, в том числе дуплексное и триплексное сканирование сосудов мозга. Исследование состояния прецеребральных и церебральных артерий у пожилых больных с пароксизмальными расстройствами является такой же необходимой процедурой, как ЭЭГ и нейровизуализация.

Обнаруженные при исследовании факторы риска ТИА – атеросклеротический стеноз церебральных и прецеребральных артерий, дислипидемия, артериальная гипертензия, а также МРТ-признаки ангиоэнцефалопатии и перенесенных инсультов, помогают в диагностике неэпилептической природы приступов. Однако следует помнить о том, что острая и хроническая ишемия головного мозга сами по себе могут быть причиной формирования симптоматической эпилепсии на основе органического поражения головного мозга. Не случайно второй возрастной пик заболеваемости эпилепсией фиксируется в возрастной популяции старше 60 лет, и происходит это именно в связи с увеличением заболеваемости цереброваскулярной патологией.

В значительной части случаев пароксизмальных состояний у пожилых пациентов доминирующая роль может принадлежать болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и другим заболеваниям головного мозга. Например, дебют эпилепсии, обусловленной мезиальным височным склерозом, возможен в любом возрасте на протяжении всей жизни, то же можно сказать и о посттравматической эпилепсии. По-видимому, сосудистая недостаточность, свойственная пожилому возрасту, становится в подобных случаях дополнительным провоцирующим фактором, облегчающим появление эпилепсии.

Проводя дифференциальный диагноз эпилепсии у пожилых, следует помнить о том, что ТИА – суть преходящее расстройство кровообращения головного мозга, которое является предиктором ишемического инсульта. Трудно представить ТИА, которые, повторяясь часто и продолжительно, не привели

бы к развитию инсульта. В этой связи частотный и временной показатели приступов могут служить важным фактором диагностики эпилепсии. Существуют и другие особенности приступов эпилепсии у пожилых людей. Эпилептический статус, в том числе статус парциальных приступов, у лиц старше 60 лет возникает чаще, чем у лиц более молодого возраста, а единичные, в том числе комплексные, парциальные приступы, часто имеют клиническую картину, отличающуюся от аналогичных приступов в более молодом возрасте. В частности, постиктальное нарушение сознания может длиться до 1–2 нед, что, по-видимому, обусловлено более длительным процессом восстановления метаболизма нейронов и межнейронных взаимоотношений после физиологической дестабилизации, вызванной гиперсинхронным нейрональным разрядом во время приступа.

Панические атаки у пожилых наблюдаются значительно реже, чем у лиц молодого и среднего возраста. При появлении стереотипных приступов, проявляющихся страхом, тревогой и вегетативными симптомами, у пожилого человека в первую очередь следует исключать их эпилептическую природу. Также следует отметить значительно более редкое появление среди пожилых пациентов лиц с псевдоэпилептическими психогенными приступами (это, очевидно, является прерогативой более молодого возраста).

Особое внимание следует уделять престарелым пациентам, страдающим сахарным диабетом II типа. Возрастное снижение памяти и внимания, ухудшение зрения приводят к повторным приемам пероральных сахароснижающих препаратов или превышению дозы инсулина, что может привести к развитию гипогликемического состояния с потерей сознания и судорогами. Следует помнить, что вегетативная окраска гипогликемии у таких пациентов часто редуцирована; диффузный гипергидроз, ощущение жара, сердцебиение, “игра вазомоторов”, чувство голода, обычные проявления гипогликемии могут отсутствовать в связи с развитием при сахарном диабете

распространенной автономной нейропатии.

### Основные проблемы лечения эпилепсии у пожилых

Основополагающий принцип лечения эпилепсии регламентирует “максимум терапевтической эффективности при минимальных побочных эффектах”. Эффективный контроль эпилептических приступов у лиц пожилого возраста, помимо решения прочих проблем, значительно снижает риск развития тяжелых соматических осложнений, которые могут развиваться во время самого приступа, особенно генерализованного судорожного, в связи с дисгемическими и гипоксическими нарушениями, повышением АД, центральной дисрегуляцией витальных функций. В пожилом возрасте по вполне понятным причинам наиболее остро звучит вопрос о потенциально возможных побочных эффектах антиэпилептической терапии. Возникновение побочных эффектов ассоциируется с высоким риском витальных расстройств, обусловленных декомпенсацией имеющихся соматических заболеваний. Так, риск развития тяжелых расстройств сердечного ритма – мерцательной аритмии, атриовентрикулярной блокады – существенно повышается при применении карбамазепина (КБЗ) у больных с ИБС. С развитием АЭП-зависимого ожирения на фоне терапии вальпроатами (ВПА) и реже КБЗ ассоциируются прогрессирование дислипидемии и опосредованная активизация атеросклеротического процесса. Аналогичные изменения развиваются на фоне АЭП-индуцированного (при лечении КБЗ) гипотиреоза со снижением активности основного обмена и угнетением распада атерогенных липопротеидов. Риск декомпенсации артериальной гипертензии увеличивается при ожирении (ВПА, КБЗ), гипонатриемии и задержке жидкости (КБЗ, окскарбазепин (ОКЗ)). Риск развития сердечно-сосудистых расстройств у пожилых пациентов возрастает при возможном повышении уровня гомоцистеина и

снижении концентрации фолатов и витамина В<sub>6</sub> на фоне длительного приема ВПА, КБЗ, фенитоина (ФТН) (дифенин), ламотриджина (ЛТЖ) (ламиктал). Прием ВПА и ФТН может осложняться тромбоцитопенией, снижением агрегации тромбоцитов и уровня фибриногена, увеличением времени кровотечения. Геморрагический потенциал этих АЭП увеличивается при совместном применении антиагрегантов, в том числе аспирина, что чрезвычайно актуально для больных ИБС, ХИМ, пациентов после реконструктивных операций на сосудах сердца и мозга. Риск прогрессирования хронической печеночной недостаточности повышается у больных с заболеваниями печени и гепатобилиарной системы при применении гепатотоксичных АЭП, часто – при применении ФТН, реже – ВПА, КБЗ. Редко, но возможно обострение мочекаменной болезни на фоне угнетения топираматом (Топамакс, ТПМ) активности почечной карбоангидразы. В свою очередь, приступ почечной колики у пожилого пациента может спровоцировать развитие гипертонического криза, острого инфаркта миокарда, инсульта.

При назначении АЭП пожилому больному необходимо подвергать тщательному анализу анамнез сопутствующих заболеваний и соматический статус, что, несомненно, позволит выбрать оптимальный АЭП с минимальным потенциалом нежелательных побочных эффектов. Особое внимание следует уделить предварительному исследованию некоторых “параметров риска”, используя ЭКГ, развернутый клинический анализ крови, печеночные пробы.

Не вызывает сомнения, что приоритетом в лечении эпилепсии пожилых больных должны пользоваться АЭП с максимально широким спектром активности в отношении всех возможных типов приступов, высокой эффективностью при применении в режиме монотерапии и минимальным индивидуальным потенциалом побочных эффектов.

Учет **возрастных особенностей фармакокинетики** и соответствующая коррекция доз АЭП позволяют предупредить развитие дозозависимых

мых побочных реакций и токсических эффектов. В частности следует помнить о возрастзависимом снижении клиренса АЭП. После 60 лет в 1,5–2 раза снижается активность печеночных оксигеназ, метаболизирующих все АЭП за исключением некоторых АЭП нового поколения (ОКЗ, левитирацетам (ЛТЦ)). ТПМ только на 20% метаболизируется в печени. Аналогично снижается почечный клиренс АЭП, выделяющихся преимущественно через почки (ТПМ, ЛТЦ, ОКЗ).

**Влияние АЭП на активность совместно применяемых лекарственных средств** – одна из основных проблем, обсуждаемых в контексте возрастных аспектов терапии эпилепсии, связанных с высокой степенью коморбидности эпилепсии в пожилом возрасте. В этой связи особое внимание уделяется особенностям метаболизма АЭП и, в частности, их способности индуцировать активность оксигеназ цитохрома Р450. АЭП-индукторы (КБЗ, ФТН, фенobarбитал, этосуксимид, в меньшей степени ЛТЖ) опосредованно способствуют ускоренному метаболизму и снижению активности некоторых совместно применяемых лекарственных средств, наиболее значимо – глюкокортикостероидов (используются в лечении аутоиммунных заболеваний, бронхиальной астмы, эстрогенгестагенных дисфункций), варфарина (применяется для профилактики гиперкоагуляции при ИБС, ХИМ, операциях на сердце и сосудах), статинов (незаменимы для профилактики атерогенной дислипидемии). При применении этих групп препаратов совместно целесообразно использование АЭП, не обладающих ферментиндуцирующими свойствами. К таким АЭП относятся ВПА, ТПМ и ЛТЦ. ВПА могут быть выбраны при отсутствии соответствующих противопоказаний. Необходимо помнить о возможности увеличения геморрагического потенциала при совместном применении ВПА с варфарином. Топирамат может быть препаратом выбора при большинстве форм эпилепсии. Высокая противоприступная эффективность, широкий спектр действия и благоприятный профиль

безопасности и совместимости сделали его препаратом выбора при соматических и фармакологических проблемах, ограничивающих применение других АЭП. Левитирацетам (кепра) имеет благоприятный профиль совместимости и безопасности у пожилых, однако применение этого АЭП в нашей стране ограничено в связи с отсутствием регистрации для применения в монотерапии.

**Когнитивные и психоэмоциональные расстройства у больных СФЭ** – многогранная проблема, связанная, с одной стороны, с органическим дефектом головного мозга и персистирующим эпилептическим приступом, с другой – с эффективностью противоприступной терапии и ятрогенными факторами (негативными свойствами АЭП). Возрастные изменения когнитивных функций у пожилых пациентов приводят к гиперболизации каждой из этих составляющих. Наибольшей выраженности когнитивные расстройства достигают при СФЭ, особенно при наличии органических изменений мозга.

Обнаружена прямая взаимосвязь между степенью нарушения когнитивных функций и выраженностью атрофии головного мозга у больных с височной эпилепсией [9]. В исследованиях продемонстрировано, что преклонный возраст коррелирует с выраженностью деградации интеллекта, при этом наиболее сильным предиктором снижения интеллекта являются тонико-клонические приступы. С частотой комплексных парциальных припадков коррелируют также нарушения памяти и навыков [11]. Непосредственное влияние АЭП на когнитивные и психические процессы – предмет постоянных исследований и одна из важнейших характеристик препаратов для лечения эпилепсии. R. Hernandez et al. (2005) [7] продемонстрировали, что с когнитивным дефицитом коррелируют низкие уровни фолиевой кислоты в плазме крови, обусловленные приемом КБЗ и ФТН. C.W. Huang et al. (2005) [8] обнаружили нарушения когнитивной деятельности у 36% больных с криптогенными эпи-

лепсиями, показав, что низкий образовательный уровень предрасполагает к когнитивным расстройствам, а эффективная антиэпилептическая терапия способствует их регрессу. Воздействие различных АЭП на когнитивные функции может быть представлено следующим образом [5]:

- не оказывают влияния на когнитивные функции – ЛТЦ, ЛТЖ, прегабалин, габапентин;
- оказывают незначительное влияние – КБЗ, ВПА, этосуксимид, ФТН, ТПМ (это влияние уменьшается при медленном титровании);
- влияние сомнительно – ОКЗ;
- оказывают выраженное негативное влияние – клоназепам, фенobarбитал, гексамидин.

С учетом особенностей воздействия АЭП на когнитивную сферу у пожилых больных наиболее целесообразно использование вальпроатов, ламотриджина, топирамата, левитирацетамы. Использование фенobarбитала, бензодиазепинов и гексамидина, напротив, нежелательно, поскольку эти АЭП снижают внимание и замедляют мнестические процессы.

**Лечение эпилепсии у женщин менопаузального и постменопаузального периода** имеет некоторые особенности. В этот период в связи со снижением уровня эстрогенов женщина становится более уязвимой в отношении ожирения, атеросклеротического процесса и гипертонической болезни, следствием чего является манифестация или декомпенсация ИБС и ХИМ, дислипидемии и артериальной гипертензии. Снижение анаболического действия эстрогенов на костную ткань приводит к прогрессирующему снижению плотности костной ткани, значительно увеличивая риск развития остеопороза, который у больных эпилепсией выше, чем в общей популяции, более чем в 2 раза, при этом 35% травм происходят во время приступа.

Существенные гормональные изменения у стареющих женщин отражаются и на течении эпилепсии. По данным П.Н. Власова (2006) [2], в период менопаузы у 40% женщин часто припадков возрастает, у 27% – сни-

жается, в 33% случаев не изменяется. В перименопаузальном и постменопаузальном периодах рекомендуется использование АЭП, которые не индуцируют оксигеназы цитохрома P450 (ЛТЖ, ТПМ и ЛТЦ), не влияют на обменно-эндокринные функции, в том числе не изменяют минеральную плотность костной ткани. Многими авторами особо подчеркиваются преимущества ЛТЖ в периоды гормональных перестроек у женщин, связанные с минимальным влиянием препарата на гормональные функции, однако необходимо учитывать также и противопоприступный потенциал этого АЭП, который может оказаться недостаточным при применении в качестве монотерапии. Из современных АЭП наибольший риск развития остеопороза признается за карбамазепином, доказано отсутствие риска остеопороза при терапии ламотриджином, до настоящего времени не доказано влияние на костную ткань леветирацетам и топирамата. Наихудшие показатели отмечены при лечении фенитоином.

При наличии факторов риска развития остеопороза пожилым пациентам необходимо регулярно проводить измерение плотности костной ткани при помощи денситометрии, а при выявлении остеопении назначать профилактическую терапию, включающую обогащение диеты кальцием до 1 г в сутки и прием препаратов витамина D. Учитывая влияние многих АЭП на метаболизм печени, где происходит превращение витамина D в биологически активную форму 25-ОН-D<sub>3</sub>, целесообразно использовать препараты, содержащие 25-ОН-производные витамина D: альфа Д<sub>3</sub>-Тева, кальций-Д<sub>3</sub> Никомед и др. В случае выявления при динамических исследованиях прогрессивного снижения показателей минерализации костной ткани возникает необходимость лечения бифосфонатами (ксидифон, аредиа, бонефос), особенно при наличии признаков остеопении.

### Заключение

В медицинской среде утвердился взгляд на недостаточную эффективность терапии эпилепсии у лиц пре-

клонного возраста. Наши исследования показывают, что результат лечения не зависит от возраста, а обусловлен правильностью диагноза и выбора АЭП, адекватностью дозы и режима его приема. Длительная неадекватная терапия эпилепсии, ошибочный диагноз эпилепсии, безусловно, снижают потенциальную эффективность терапии, однако назначение рациональной терапии пожилому пациенту никогда не может быть изначально квалифицировано как бесперспективное.

Среди наблюдающихся нами пациентов с СФЭ более половины исходно получали АЭП старого поколения: фенобарбитал, бензонал, гексамидин, паглюферал. Эффективность терапии была низкой, в то время как побочные эффекты – частыми и клинически значимыми: вялость, сонливость, заторможенность, снижение памяти, головокружение. Перевод на монотерапию АЭП первой очереди выбора (карбамазепин, вальпроат натрия, топирамат) существенно повысил число ремиссий, улучшились переносимость терапии и качество жизни пожилых пациентов. Переносимость дюранных форм базовых АЭП (депакин хроно, конвулекс пролонгированного действия, тегретол-СR, финлепсин ретард) была заметно лучше. Мы всегда стремились к монотерапии, однако в ряде случаев назначалась дуотерапия с присоединением к традиционным АЭП (КБЗ и ВПА) топирамата в дозе не более 200 мг в сутки или леветирацетам в дозе 1000–2000 мг в сутки.

Назначая рациональную антиэпилептическую терапию пожилому больному, следует помнить, что, несмотря на низкую эффективность и высокую частоту побочных эффектов старых АЭП, особенно барбитуратов, произвести их полную отмену не всегда возможно. Ведь длительность приема этих препаратов у лиц преклонного возраста достигает в некоторых случаях 30–50 лет, что, несомненно, сопровождается формированием физической и психической зависимости и может привести к развитию синдрома отмены при их полном исключении. В таких случаях необходимо макси-

мально снизить дозировку этих препаратов медленным титрованием под контролем приступов, однако стремиться к их полной отмене любой ценой нецелесообразно.

Следует отметить, что число побочных эффектов при использовании современных АЭП существенно снизилось – до единичных жалоб на сонливость и заторможенность. Из группы новых АЭП лидером стал топирамат. В отношении этого препарата многими исследователями подчеркивается большее, чем у других новых АЭП, число побочных эффектов со стороны когнитивной сферы и поведения, что ограничивает его применение у больных с психопатологическими расстройствами. Однако несомненным достоинством топирамата является широкий спектр действия, высокая противопоприступная эффективность при большинстве форм эпилепсии, возможность эффективного применения в монотерапии, сочетаемость с препаратами различных фармакологических групп и низкий потенциал клинически значимых соматических побочных эффектов. Это чрезвычайно важно в условиях высокой степени коморбидности эпилепсии у пожилых и связанной с этим необходимостью приема большого количества сопутствующих препаратов различных групп.

### Список литературы

1. Бадалян О.Л. Возрастные особенности эпилепсии у детей и подростков: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
2. Власов П.Н. // Эффективная фармакотерапия в неврологии. 2006. № 1. С. 16.
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М., 2000.
4. Brodie M.J. // J. Neurol. 2005. V. 252. P. 125.
5. Brodie M.J. et al. Fast Facts: Epilepsy. Oxford, 2005.
6. Hauser W., Kurland L. // Epilepsia. 1975. V. 16. P. 1.
7. Hernandez R. et al. // Rev. Invest. Clin. 2005. V. 57. P. 522.
8. Huang C.W. et al. // Acta Neurol. Scand. 2005. V. 112. P. 228.
9. Oyegbile T.O. et al. // Epilepsia. 2006. V. 47. P. 143.
10. Tellez-Zenteno J.F. et al. // Epilepsia. 2005. V. 46. P. 1955.
11. Thompson P.J., Duncan J.S. // Epilepsia. 2005. V. 46. P. 1780. ●