

ЭПИЛЕПСИЯ, ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШАЯ У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА: ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ

П.Н. Власов, Э.С. Шахабасова, Н.В. Филатова
Кафедра нервных болезней МГМСУ, Москва

Особенностями эпилепсии у пациентов пожилого возраста являются преобладание фокальных симптоматических и криптогенных приступов, частое сочетание с сопутствующей психической и соматической патологией, относительная эффективность невысоких суточных доз антиэпилептических препаратов (АЭП). Выбор терапии зависит от формы эпилепсии/типа эпилептических припадков, сопутствующей патологии и применяемых по этому поводу лекарственных средств. Приводятся данные о перспективности применения у пациентов среднего и пожилого возраста «нemetабализирующихся» АЭП, таких как габапентин, леветирацетам и прегабалин, и препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества.

Ключевые слова: эпилепсия у пожилых, дифференциальная диагностика, антидиабетические препараты, габапентин, леветирацетам, прегабалин, Депакин Хроносфера

The features of epilepsy in elderly patients are prevalence of focal symptomatic and cryptogenic seizures, frequent combination with concomitant mental and somatic pathology, and relative efficiency of low-dose antiepileptic drugs (AED). Therapeutic decision depends on the form of epilepsy/type of seizures, concomitant disease and applied medicines in this connection. We presents the data for the promising application of «nonmetabolizing» AED, such as gabapentin, levetiracetam and pregabalin, and drugs with controlled release of active substance in middle age and elderly patients.

Key words: epilepsy in the elderly, differential diagnosis, antidiabetic drugs, gabapentin, Levetiracetam, pregabalin, Depakine Chronosphere

Актуальность проблемы

В проведенных за последние 20 лет эпидемиологических исследованиях установлено трех-четырёхкратное повышение уровня заболеваемости эпилепсией у лиц старше 60 лет по сравнению со зрелым возрастом [1], что с учетом тенденции к постарению населения увеличивает значимость проблемы диагностики, дифференциальной диагностики и терапии эпилепсии в данной возрастной группе [2]. Визуально кривая заболеваемости в зависимости от возраста имеет форму параболы и отражает высокие показатели в раннем детстве и после 60 лет [1]. Рост заболеваемости эпилепсией в позднем возрасте не зависит от половой принадлежности пациентов, что было показано в исследовании, проведенном на нашей кафедре [3].

Хронологически к «пожилому возрасту» относятся пациенты с 55–60 до 75 лет. В этом возрасте наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы. Для старческого возраста (старше 75 лет) характерны общая инволюция организма и снижение уровня адаптации. Долгожителями считаются люди в возрасте старше 90 лет. Однако в практической работе

постоянно приходится сталкиваться с несоответствием хронологического и биологического возрастов в ту или иную сторону.

Эпилепсия, впервые возникшая в пожилом возрасте, как правило, является симптоматической. К ее причинам (по частоте убывания) относятся: сосудистая патология головного мозга, деменция, опухоли, черепно-мозговая травма, инфекции и интоксикации. При инсульте как причине эпилепсии большое значение имеет его характер (в порядке убывания): геморрагический, тромбоэмболический (часто имеет корковую локализацию и сопровождается геморрагией) и ишемический. В развивающихся странах на первое место выходят инфекции [4]. Необходимо также помнить, что провоцирующими причинами припадка (даже при наличии потенциально эпилептогенного поражения) могут быть токсико-метаболические и некоторые другие факторы: гипо/гипергликемия, лекарственное воздействие/зависимость, алкогольные эксцессы. При абсолютном преобладании симптоматических и криптогенных форм эпилептологу следует помнить об идиопатических эпилепсиях, встречающихся значи-

тельно реже в данном возрасте. Однако миоклоническая эпилепсия может дебютировать и в позднем возрасте, а отсутствие настороженности у врача может привести к ошибочному диагнозу и ятрогенным терапевтическим последствиям с возможным обострением заболевания и развитием фармакорезистентности. Отличительной особенностью идиопатической эпилепсии у пожилых является высокая частота фармакорезистентности [5] в отличие от симптоматической сосудистой эпилепсии, при которой в подавляющем большинстве случаев терапия эффективна при применении средних и низких дозировок антиэпилептических препаратов (АЭП).

В патогенезе эпилепсии у пожилых основную роль играет кумуляция нейрональных повреждений. Микроструктурные альтерации нейронов коры головного мозга, особенно повторные и многократные (например, повторные гипертонические кризы), приводят к тому, что их структурное и функциональное восстановление часто бывает неполным, с изменениями возбудимости и синхронизации нейронов. В результате нестабильности мембранных комплексов формиру-

ются патологические свойства нейронов — невозможность удержания разности потенциалов, т. е. нейрон постоянно генерирует импульсы, формируется эпилептический очаг и развивается эпилепсия.

В пожилом возрасте эпилепсия может быть косвенным маркером адекватности оказания медицинской помощи. По данным Appengers J.F. и соавт. (1995), снижение объема цереброваскулярной патологии за 50-летний период (1935–1984) коррелировало с падением частоты эпилептических (“идиопатических”, по терминологии авторов) припадков у пожилых [6]. В качестве патогенетического фактора эпилепсии у пожилых существенное значение придается атрофии коры филогенетически более молодых отделов больших полушарий с высокой плотностью нейронов (префронтальная кора, гиппокамп, поясная и парагиппокампальная извилина), что приводит к структурно-функциональной дефицитности ингибиторных систем префронтальной коры, играющих значительную роль в антиэпилептической защите [7].

Таким образом, эпилепсия у пожилых чаще всего имеет симптоматический характер (последствие инсульта, опухоли, травмы и т. д.) и практически всегда сопровождается сопутствующей соматической и психической патологией. Многообразие пароксизмальных состояний у пожилых делает актуальной дифференциальную диагностику, а при выборе терапии следует учитывать целый ряд факторов. В настоящей статье основное внимание сконцентрировано на особенностях дифференциальной диагностики и терапии эпилепсии, возникшей впервые (*de novo*) у пожилых пациентов.

Дифференциальная диагностика

Эпилептические припадки имеют весьма характерную клиническую картину, и для постановки предварительного диагноза нередко хватает анамнеза и видеозаписи припадка на домашнюю видеокамеру. Подтверждающими диагноз методами являются рутинное электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование с функциональными

пробами, видео-ЭЭГ и амбулаторный ЭЭГ-мониторинг. Мощный провоцирующий фактор эпилепсии — суточная депривация сна. При проведении нейровизуализационных исследований предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии. Следует еще раз подчеркнуть, что при постановке диагноза эпилепсии приоритетной является клиника заболевания. При парциальном характере приступов пациент помнит характерное начало припадка, топически соответствующее зоне раздражения коры головного мозга: т. н. ауру; при первично генерализованных припадках воспоминание о приступе отсутствует.

Дифференциацию пароксизмальных двигательных, чувствительных и других расстройств необходимо проводить в соответствии с исходными ведущими пароксизмальными феноменами. Приведенное разделение достаточно условно, т. к. в клинике обычно наблюдается сочетание нескольких феноменов [8]. Ниже представлены перечни указанных феноменов.

Пароксизмальные двигательные феномены (по NICE 2004, с изменениями):

- Генерализованные судорожные (синкопы с вторичными судорогами; первичные кардиальные или респираторные расстройства, реализующиеся в аноксические припадки; непроизвольные двигательные расстройства; гиперэксплексия; неэпилептические атаки).
- Дроп-атаки (кардиоваскулярные расстройства; двигательные расстройства; катаплексия; метаболические расстройства; идиопатические дроп-атаки; дисциркуляция в вертебрально-базилярном бассейне).
- Преходящие фокальные моторные атаки (тики; преходящее нарушение мозгового кровообращения — ПНМК; пароксизмальные двигательные расстройства, тонические спазмы при рассеянном склерозе).
- Двигательные феномены в мышцах лица (тики; лицевой гемиспазм; лицевой параспазм).
- Эпизодические проявления во сне (физиологические движения; пато-

логический фрагментарный миоклонус; синдром беспокойных ног; REM/non REM-парасомнии; сонные апноэ; другие движения во сне).

Пароксизмальные расстройства сознания, мышления и чувствительности (по NICE, 2004 с изменениями):

- Снижение уровня сознания (синкопа; расстройства сердечной деятельности; панические атаки; гипогликемия; другие неврологические нарушения).
- Преходящие сенсорные расстройства (соматосенсорные атаки): ПНМК, гипервентиляция. Преходящие вестибулярные нарушения: периферический вестибулярный синдром, ПНМК. Зрительные симптомы: мигрень, ПНМК. Гиперэксплексия.
- Психические проявления (мигрень; панические атаки; лекарственно-индуцированные, психотические галлюцинации).
- Агрессия либо вскрики (связанные с трудностями обучения; волевые).
- Длительные с измененным уровнем сознания (острые энцефалопатии; периодический психоз; транзиторная глобальная амнезия; конверсионная [истерическая] fuga).

Очень часто больные и их родственники в качестве основного проявления пароксизмального состояния отмечают внезапное падение; соответственно, за основу построения диагностического алгоритма берется пароксизм падения. Ниже перечислены основные состояния, сопровождающиеся внезапным падением, сознание при этом может быть сохраненным или утраченным: эпилептический припадок, нейрогенный (вазовагальный) обморок, кашлевой обморок, обморок при глотании, никтурический обморок, синдром гиперчувствительности каротидного синуса, нарушения ритма сердца (сопровождается снижением сердечного выброса), ПНМК, дроп-атака, психогенный припадок (псевдообморок), катаплексия и др.

Приступы падения могут наблюдаться также при периферической нейропатии, паркинсонизме, базилярной мигрени, вестибулярных расстройствах и др., однако данные состояния обыч-

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки нейрогенных обмороков и эпилептических припадков

Признак	Обморок	Эпилептический припадок
Патогенез	Эпизодическое нарушение метаболизма головного мозга (обычно – гипоксия, реже – гипогликемия)	Гиперсинхронный разряд нейронов коры головного мозга
Положение тела, провоцирующее припадок	Вертикальное	Любое
Связь с временем суток	Дневное	День/ночь
Кожные покровы	Бледные, покрыты потом	Цианоз/покраснение
Аура	Липотимическое состояние с (часто) различной последовательностью симптомов	Стереотипность
Начало	Постепенное (вазодепрессорные влияния), редко – внезапное	Внезапное либо короткая аура
Длительность	Короткая	Короткая/продолженная
Повреждения	Редки	Возможны, особенно при генерализованных судорожных припадках
Непроизвольное мочеиспускание	Редко	Более частое
Пульс	Слабого наполнения, часто нитевидный, может быть брадикардия	Обычно учащен
Артериальное давление	Обычно снижается	Обычно нормальное или повышенное
Постприступная дезориентация	Редко, бывает астения	Может наблюдаться при тонико-клонических и сложных парциальных припадках, сонливость
Двигательная активность в припадке	Единичные короткие тонические или клонические вздрагивания	Разнообразные, стереотипные
Автоматизмы	Нет	Могут наблюдаться при абсансах и сложных парциальных приступах
Неврологический статус	Вегетативная дистония	Обычно сочетание симптомов вегетативной дистонии с микроочаговым поражением ЦНС
ЭЭГ	Без патологии	Часты эпилептиформные приступные и межприступные проявления
Предупреждение приступа	Горизонтальное положение тела обычно предотвращает припадок	Обычно невозможно. При парциальных припадках иногда удается путем проведения интенсивных действий (например, потирание руки и др.)
Восстановление сознания	Самостоятельно по окончании приступа либо при вдыхании паров аммиака, сбрызгивании лица водой	Самостоятельно по окончании приступа

но не вызывают существенных затруднений при постановке диагноза.

Вазовагальный обморок обычно впервые возникает в подростковом возрасте на фоне вегетативной дистонии пубертатного периода. Причиной являются недостаток симпатических влияний и преобладание парасимпатической иннервации сердечно-сосудистой системы. На начальном этапе обморок развивается в ортостатическом положении при длительном вынужденном неподвижном стоянии на одном месте (ортостатический обморок). Механизм обморока: депонирование крови в венах брюшной полости и ног → артериальная гипотония → усиление сокращения желудочков → возбуждение механорецепторов желудочков → рефлекторное повышение парасимпатического тонуса → брадикардия и артериальная гипотония → обморок. Усугубляющим фактором является эмоциональное напряжение. В даль-

нейшем для провокации синкопального состояния хватает даже минимального стресса; соответственно, на первый план выходят психологические факторы. При тяжелых синкопах падение может происходить внезапно, без явлений липотимии и сопровождаться кратковременными тоническими и единичными клоническими вздрагиваниями конечностей, прикусом языка и травмами, что клинически соответствует эпилептическому припадку. Основные отличия обмороков от эпилептических припадков достаточно хорошо известны (табл. 1).

Кроме того, помогают диагностике видеорегистрация приступа и проведение ЭЭГ-исследования с функциональными пробами. Важным методом подтверждения диагноза является позиционная проба. При проведении пробы больного укладывают на специальный стол головой вверх под углом 60–80° на 15–60 минут – т. н. тилт-тест.

Депонирование крови в венах нижней части туловища и ног запускает механизм обморока. Соматогенные обмороки развиваются в результате анемии, при болезнях сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем. Следует также помнить о медикаментозном обмороке, развивающемся ятрогенно в результате побочных эффектов лекарств. Данное состояние следует всегда принимать во внимание на фоне приема нейролептиков, ганглиоблокаторов, антигипертензивных препаратов, нитратов и ряда других средств. Соответственно, полифакторные обмороки обусловлены сочетанием нескольких факторов.

Кашель, глотание и ночное мочеиспускание – состояния, при которых преобладает тонус парасимпатической нервной системы и которые по основному патогенетическому механизму напоминают вазовагальный обморок. Важно, что у конкретно-

го больного синкопы развиваются только при определенных характерных ситуациях именно для этого пациента и практически никогда не выявляются психогенные факторы провокации.

Синдром гиперчувствительности каротидного синуса по своему патогенезу аналогичен обмороку с недостаточностью симпатических влияний на сердце и сосуды. Приступы провоцируются тугим воротничком, запрокидыванием головы назад или ее поворотами в стороны. В таких ситуациях на каротидный синус оказывается механическое воздействие, что при повышенной чувствительности рецепторов приводит к падению артериального давления и обмороку. Приступы регистрируются преимущественно у лиц пожилого возраста с признаками атеросклероза. Диагноз подтверждается при надавливании на каротидный синус при параллельной регистрации ЭКГ и ЭЭГ. Проба проводится крайне осторожно, с предварительным ультразвуковым исследованием проходимости сонной артерии.

Нарушения ритма сердца, сопровождающиеся снижением сердечного выброса. Обычно причиной обморока при синдроме Морганьи—Эдемса—Стокса является асистолия длительностью более 10 секунд в результате неполной поперечной атриовентрикулярной блокады; существенно реже причиной синдрома является пароксизмальная тахикардия. В постановке диагноза решающую роль играет холтеровское ЭКГ-мониторирование.

Преходящее нарушение мозгового кровообращения. Дифференциальный диагноз с данным состоянием обычно не вызывает трудностей: такие пациенты наблюдаются по поводу артериальной гипертензии, атеросклероза сосудов головного мозга, сахарного диабета. При неврологическом осмотре выявляется сочетание общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, полностью регрессирующей на протяжении суток. Однако следует помнить, что при симптоматическом характере эпилептических припадков может наблюдаться парез Годда, что требует проведения нейровизуализа-

ционного обследования.

Дроп-атака. Единого взгляда на патогенез данного состояния до настоящего времени не выработано. Рабочая гипотеза рассматривает дроп-атаку как вариант транзиторных ишемических атак в вертебрально-базиллярном бассейне. Атаки наблюдаются преимущественно у женщин среднего возраста и отражают острую недостаточность постуральной регуляции мышечного тонуса на уровне ствола головного мозга. Приступ характеризуется внезапным падением на колени без потери сознания с последующим быстрым подъемом на ноги. При этом пациенты не испытывают предобморочного состояния или нарушения сердечбиения.

Синдром подключичного обкрадывания. Развивается на фоне стенозирующего процесса в начальном отрезке подключичной артерии до отхождения позвоночной артерии. Соответственно, кровотоки в верхней конечности осуществляется по общей сонной артерии → внутренней сонной артерии → артериальному кругу основания головно-

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

ЖУРНАЛ "ФАРМАТЕКА" ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВЕДУЩИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ И ИЗДАНИЙ, В КОТОРЫХ ПУБЛИКУЮТСЯ (НА БЕСПЛАТНОЙ ОСНОВЕ) ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

В журнале "Фарматека" публикуются обзорные статьи и клинические рекомендации по актуальным проблемам фармакотерапии, информация о новых лекарственных средствах (ЛС) и технологиях, оригинальные исследования, посвященные клиническому применению ЛС.

Статьи и другие материалы должны предаваться в редакцию в виде рукописи (2 экз.) и на дисках, а также по электронной почте (pharmateca@bionika.ru, pharmateca@yandex.ru).

Оформление рукописи: название статьи, авторы, резюме и ключевые слова на русском и английском языках, текст, список литературы, таблицы, подписи к рисункам (рисунки на отдельных листах или отдельными файлами).

Также предоставляется информация обо всех авторах статьи – полные ФИО, название учреждения, должности, контактные телефоны и e-mail.

Объем статей не должен превышать 3/4 авторского листа (30 тыс. знаков), количество рисунков – не более 5.

Фотографии таблиц не принимаются. Таблицы нумеруют последовательно. Каждая таблица должна иметь краткий заголовок, пояснения даются в сносках.

Рисунки должны быть выполнены профессионально или представлены в виде четких фотографий. В них должны быть объяснены все символы, используемые для обозначения отдельных частей рисунка.

Ссылки на литературные источники в тексте, таблицах и подписях к рисункам нумеруются в порядке упоминания арабскими цифрами в квадратных скобках, ссылки должны быть полными.

Сокращения названий журналов должны соответствовать принятым в Index Medicus.

Все сокращения (за исключением единиц измерения) используются только после упоминания полного термина.

- Решения о публикации, направленных в журнал материалов, принимает редакционный совет "Фарматеки".

- Полученные рукописи редакция не возвращает.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

WWW.PHARMATECA.RU

Таблица 2. Содержание в сыворотке крови различных АЭП при их комбинации с карбамазепином

Повышено	Понижено	Вариательно	Не изменено
Фенобарбитал (как производное гексамидина)	Клоназепам Этосуксимид Тиагабин Топирамат Вальпроат Зонисамид	Фенитоин Фенобарбитал Гексамидин	Габапентин Ламотриджин Леветирацетам Пирацетам

Таблица 3. Содержание в сыворотке крови карбамазепина при его комбинации с различными АЭП

Повышено	Понижено	Вариательно	Не изменено
Ацетазоламид	Ламотриджин Фенитоин Фенобарбитал Гексамидин	Клоназепам Этосуксимид Вальпроат	Габапентин Леветирацетам Пирацетам Окскарбазепин Зонисамид

го мозга (виллизиев круг) → основной артерии (ретроградно) → позвоночной артерии (ретроградно) → подключичной артерии. Клиника характеризуется признаками недостаточности кровообращения в руке с парестезиями, снижением температуры в конечности, болевым синдромом различной выраженности. При выполнении работы рукой возможно появление признаков недостаточности кровообращения в стволе головного мозга с липотимическими проявлениями, развитием обморока вплоть до регистрации очаговой неврологической симптоматики.

Гипогликемия. В качестве дифференциально-диагностической задачи при пароксизмальных состояниях гипогликемия занимает отдельное место, т. к. часто вызывает трудности при постановке диагноза. Проблема гипогликемии при сахарном диабете достаточно хорошо разработана. Поэтому остановимся на спонтанной гипогликемии, представленной гипогликемией голодания и реактивной гипогликемией, которая развивается у больных, не получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты. Гипогликемия голодания возникает в ситуации, когда выработка глюкозы печенью не соответствует ее утилизации клетками. У здоровых людей уровень глюкозы крови остается нормальным в течение 72 часов голодания. Гипогликемия голодания бывает при инсулиноме, тяжелом поражении печени, почечной недостаточности, алкогольной интоксикации, надпочечниковой недостаточности, гипотиреозе. Клинические проявления характеризуются снижением умственных способ-

ностей, неадекватностью поведения, судорожными припадками (явления энцефалопатии). Реактивная гипогликемия возникает после приема пищи под действием инсулина, секретируемого в ответ на поступление пищи. По своим клиническим проявлениям реактивная гипогликемия полностью соответствует легкой гипогликемии, вызванной передозировкой инсулина. После резекции желудка реактивная гипогликемия наблюдается часто — через 1–2 часа после еды. Симптомы физиологической гипогликемии возникают позже — через 3–5 часов после еды. В качестве мер профилактики рекомендуются частое дробное питание, а также диета, применяемая при сахарном диабете.

Терапия эпилепсии у пожилых

Общепринятые принципы терапии эпилепсии (приоритет клиники, выбор адекватного АЭП, индивидуальная эффективная доза, регулярность приема, длительность и непрерывность проведения терапии, преемственность, комплаентность, гендерные аспекты, возрастные особенности и учет сопутствующих заболеваний) применимы и к пожилым, однако в данной возрастной группе особенно важны фармакокинетические особенности лекарств и учет сопутствующей соматической патологии.

В качестве препаратов выбора для лечения парциальной эпилепсии у пожилых пациентов рекомендуются габапентин и ламотриджин (уровень рекомендаций А; Glauser, 2006). Выбор габапентина и ламотриджина у пожилых пациентов обусловлен достаточно

благоприятным течением заболевания с быстрым достижением медикаментозной ремиссии, а также отсутствием влияния этих АЭП на систему цитохрома P450, при этом габапентин относится к “неметаболизирующимся” АЭП. В данную подгруппу не вошли еще два неметаболизирующихся препарата: леветирацетам (Кеппра) и прегабалин (Лирика), что связано с непродолжительностью их применения в клинической практике — менее 10 лет. Однако с учетом одного из важнейших фармакокинетических свойств этих АЭП — “неметаболизируемости” в паренхиматозных органах, применение их у пожилых пациентов, по нашему мнению, является чрезвычайно перспективным.

Пациенты, длительно страдающие парциальной эпилепсией, могут исходно находиться на терапии карбамазепином (уровень рекомендаций А) и вальпроовой кислотой (уровень рекомендаций В; Glauser, 2006).

Соответственно, более полно разберем т. н. базисные АЭП — вальпроаты и карбамазепин. Применение других АЭП детально изложено в статьях эпилептологов — экспертов США (Karsecki, 2005) и Великобритании (NICE, 2004).

Карбамазепин является препаратом первого выбора при парциальных и изолированных генерализованных судорожных припадках как при моно-, так и при комбинированной терапии несколькими лекарственными средствами.

Противопоказаниями к его применению являются: атриовентрикулярная блокада; наличие в анамнезе эпизодов подавления костномозгового

кровотворения или сведений об острой перемежающейся порфирии; прием ингибиторов MAO; прием препаратов лития; повышенная чувствительность к карбамазепину или трициклическим антидепрессантам, а также к компонентам препарата. Карбамазепин противопоказан при абсансах.

Основные побочные явления при применении карбамазепина достаточно хорошо известны.

Легкие и умеренные дисфункции печени не влияют на метаболизм карбамазепина, однако они могут снизить связывающую способность белков крови. Тяжелые заболевания печени могут вызывать интоксикацию препаратом. Взаимодействие карбамазепина и других АЭП представлено в табл. 2 и 3 (по Sillanpaa M., 2004) [12].

Карбамазепин повышает содержание в сыворотке крови препаратов лития, фуросемида, изониазида и ингибиторов MAO, он понижает содержание алпразолама, антипирина, кортикостероидов, циклоспоринов, галоперидола, интраконазола, мидазолама, нитроглицерина, нифедипина, гормональных контрацептивов, пропранолола, теofilлина, варфарина. Эффект неоднозначен при сочетании карбамазепина с гликозидами дигиталиса.

При применении карбамазепина у пожилых пациентов следует учитывать возможную задержку жидкости в связи с гипонатриемией и снижением осмолярности крови, особенно при наличии у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний.

Вальпроевая кислота является препаратом первого выбора в качестве моно- либо комбинированной терапии. Вальпроаты обладают широким спектром противоэпилептической активности: эффективны в отношении различных видов как генерализованных, так и парциальных припадков и имеют минимальный по сравнению с другими АЭП показатель парадоксальной аггравации припадков. Наши данные подтверждают мнение Зенкова Л.Р. (2003) [13] о прямой зависимости суммарной эффективности противоэпилептической терапии по мере возрастания доли применения вальпроатов (Орехова Н.В., 2009).

Противопоказаниями к применению вальпроатов являются острый и хронический гепатит, случаи семейного гепатита (особенно лекарственного генеза), печеночная порфирия, патология поджелудочной железы и свертываемости крови, повышенная чувствительность к препарату.

Основные побочные явления при применении вальпроатов подробно изложены ранее (Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., 2009).

Являясь фермент-ингибирующим средством, вальпроат изменяет метаболизм барбитуратов, фенитоина и карбамазепина, влияя на изофермент 2C9 цитохрома P450 и тем самым повышая концентрацию последних. Вальпроат также повышает концентрацию ламотриджина и лоразепама в сыворотке крови, подавляя глюкуронилтрансферазу. Поэтому совместное назначение вальпроата и ламотриджи-

на требует снижения стартовой суточной дозировки последнего в два раза, его замедленной титрации и обычно меньшей суточной дозы. Все фермент-индуцирующие АЭП понижают концентрацию вальпроатов в среднем на 30–40 %.

Совместное применение вальпроатов с изониазидом повышает его концентрацию по механизму снижения метаболизма вальпроевой кислоты. Рифампицин, напротив, уменьшает концентрацию вальпроатов, стимулируя метаболизм. Аспирин и napроксен вытесняют вальпроаты из связи с белками плазмы, повышая свободную фракцию с возможным появлением признаков передозировки. Описано повышение концентрации вальпроевой кислоты при совместном применении с флуоксетином. Фермент-ингибирующие свойства вальпроатов приводят к повышению в сыворотке крови концентраций антидепрессантов, нейрорептиков, бензодиазепинов и антагонистов кальциевых каналов. Совместное применение вальпроата с фермент-индуцирующими АЭП может потребовать применения более высоких доз.

У пожилых пациентов часто бывает достаточным применение вальпроата в дозе 500 мг в сутки однократно или 1000 мг в сутки при двукратном приеме. Появление в клинической практике препарата Депакин Хроносфера (гранулы с контролируемым высвобождением активного вещества) позволяет использовать вальпроат однократно в сутки. Преимуществом данного препа-

Таблица 4. Группы фармакокинетического взаимодействия АЭП

Группа	АЭП	Индуктирует АЭП	Ингибирует АЭП	Индуктируется АЭП	Ингибируется АЭП
1	Карбамазепин (КМЗ)	Да	Слабо	Да	Да
	Фенобарбитал (ФБ)	Да	ФТ (обычно слабо)	Да	Да
	Фенитоин (ФТ)	Да	ФБ, ВК (обычно слабо)	Да	Да
2	Оксакарбамазепин (ОКБЗ)	Слабо	Слабо	Да	Нет
	Топирамат (ТПМ)	Слабо	ФТ (слабо)	Да	Нет
	Ламотриджин (ЛТД)	ВК (слабо)	ЗНС (слабо)	Да	ВК (очень сильно)
	Зонисамид (ЗНС)	Нет	Нет	Да	ЛТД (слабо)
	Тиагабин (ТГБ)	Нет	Нет	Да	ВК (слабо)
3	Вальпроевая кислота (ВК)	Нет	Да	Да	Да
	Фелбамат (ФБМ)	КБЗ, но ингибирует КБЗ-эпоксид	Да	Да	ВК (слабо)
4	Габалентин (ГБП)	Нет	Нет	Нет	Нет
	Леветирацетам (ЛТЦ)	Нет	Нет	Нет	Нет

Примечание. Группы АЭП: 1 – больше индукторы и индуцируемые; 2 – индуцируемые, обычно не индукторы; 3 – больше ингибиторы; 4 – не взаимодействуют.

рата является возможность его назначения сразу с эффективной дозы, т. к. он обычно не требует титрования. Пациент не испытывает затруднений при его приеме (можно растворить в воде, соке или йогурте), что существенно повышает комплаентность и общую эффективность терапии.

Основные проблемы терапии эпилепсии в пожилом возрасте обусловлены сопутствующей (часто множественной) соматической патологией, которая может существенно повлиять на течение эпилепсии и фармакокинетику АЭП; фармакокинетическим взаимодействием АЭП и других лекарственных средств, назначенных по поводу сопутствующих заболеваний. Наличие у многих пациентов пожилого возраста когнитивных расстройств снижает комплаентность при лечении АЭП, при этом АЭП с седативными свойствами могут усилить степень когнитивных нарушений.

При проведении терапии эпилепсии в пожилом возрасте следует руководствоваться следующими положениями:

- Эффективность лечения — достаточно высокая, ремиссия обычно достигается при применении средних даже низких терапевтических дозировок одного АЭП.
- Суточная доза АЭП снижается на четверть-треть в связи с понижением скорости метаболизма и экскреции.
- Исключаются АЭП-“индукторы”, используются по возможности препараты других групп: вальпроаты, ламотриджин, леветирацетам, прегабалин, габапентин (более точная классификация АЭП по группам фармакокинетического взаимодействия отражена в табл. 4), т. к. большинство фермент-индуцирующих АЭП понижают эффективность других препаратов (антибиотиков, блокаторов кальциевых каналов, витамина D, салуретиков, сердечных гликозидов, варфарина, эуфиллина, нейролептиков, трициклических антидепрессантов и др.).

Отдельно следует остановиться на бензодиазепинах, т. к. широкое их применение в лечебной практике само по себе может спровоцировать развитие бессудорожного эпилептического статуса (Карлов В.А., 2007).

Исходная полипрагмазия часто затрудняет прогнозирование суммарного эффекта, поэтому актуальным является исследование концентрации АЭП в крови.

Карбамазепин и окскарбазепин могут вызывать гипонатриемию, поэтому следует назначать их с осторожностью, особенно при сочетании с салуретиками. Из-за выраженных седативных свойств барбитураты могут не только нарушать комплаентность, но и дезадаптировать пациента даже в условиях квартиры (сонливость и заторможенность вплоть до невозможности выполнения простейших действий);

Бессудорожный эпилептический статус может быть спровоцированным применением диазепам, карбамазепина, фенитоина и тиагабина.

При терапии эпилепсии у пациентов с сопутствующей соматической патологией следует учитывать фармакокинетические факторы: абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию.

Считается, что абсорбция оказывает минимальное влияние на фармакокинетику АЭП. Лишь тяжелые и длительно протекающие случаи гастроэнтеритов могут снизить абсорбцию АЭП и, соответственно, понизить их концентрацию в сыворотке крови.

У пациентов с ожирением снижается содержание АЭП в расчете на килограмм массы тела, что необходимо учитывать при подборе дозы лекарственного средства. Понижение буферной емкости плазмы при диспротеинемии способствует повышению концентрации препаратов, обладающих высоким сродством к транспортным протеинам (вальпроаты, фенитоин, карбамазепин), что может привести к передозировке и симптомам интоксикации.

Нарушение метаболизма оказывает наибольшее влияние на фармакокинетические показатели АЭП: снижение функции печени приводит к возрастанию концентрации практически всех АЭП, за исключением габапентина, леветирацетама и прегабалина.

Снижение функции почек способствует понижению экскреции и, соответственно, повышению концентрации большинства АЭП, за исключением

“нemetабoлизирyющихcя” АЭП (габапентин, леветирацетам, прегабалин).

При назначении АЭП больным с сопутствующей соматической патологией следует руководствоваться рядом следующих положений:

- Легкая и умеренная дисфункция печени и почек обычно не требует изменения дозы АЭП.
- Показан регулярный контроль биохимических и клинических анализов крови, отражающих функцию паренхиматозных органов, что позволяет выявлять развитие недостаточности (декомпенсации) на ранней стадии.
- Необходим более тщательный учет противопоказаний к назначению АЭП.
- Врач должен знать спектр побочных явлений АЭП, чтобы они не суммировались и не усугубляли сопутствующую патологию.
- В сложных ситуациях, когда пациент получает сразу несколько АЭП, часто возникают трудности с прогнозированием суммарного эффекта, поэтому следует определять их концентрации в сыворотке крови.

Терапевтическая тактика при сопутствующей соматической патологии в виде тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта основывается на замене перорального применения АЭП внутривенным (на российском рынке имеется Конвулекс — вальпроевая кислота для внутривенного введения) или введением в клизму/микрoклизме (сиропы, растворы). При заболеваниях печени на стадиях суб- и декомпенсации следует назначать нemetабoлизирyющиеcя АЭП (леветирацетам, габапентин, прегабалин). Заболевания почек с нарушением функции выделения требуют уменьшения доз АЭП, а при применении гемодиализа показаны препараты с высокой связывающей способностью в отношении транспортных белков — вальпроаты. Гипертермическая реакция в соответствии с возрастанием скорости метаболизма требует повышения среднесуточных доз АЭП.

Таким образом, у пациентов среднего и пожилого возраста, имеющих сопутствующую соматическую патологию, достаточно эффективно использование среднетерапевтических и даже

низких доз одного АЭП (монотерапия). Врач должен учитывать сопутствующую патологию, ее влияние на течение эпилепсии, проводимую противозепептическую терапию, а также взаимодействие АЭП между собой и с другими лекарственными средствами. В связи с этим у пациентов данной группы осо-

бенно перспективно применение неметаболизующихся препаратов: габапентина, леветирацетама, прегабалина. Вальпроаты относятся к “ферментингибирующим” препаратам широкого спектра действия, а наличие форм с контролируемым высвобождением активного вещества (Депакин Хроно-

Депакин Хроносфера) позволяет изменять препарат однократно в сутки. Применение у пожилых пациентов неметаболизующихся АЭП и препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества мы считаем принципиальным и чрезвычайно перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34:453-68.
2. Гехт А.Б., Меликян Э.Г., Лебедева А.В. Эпилепсия у больных пожилого возраста: этиология, диагностика, лечение, качество жизни. Эпилепсия / Под общей редакцией Незнанова Н.Г. СПб., 2010. С. 452-62.
3. Антонюк М.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению эпилепсии у женщин в климактерии. Автореф. к.м.н. М., 2009. С. 24.
4. Caprio A, Hauser WA. Epilepsy in the developing world. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(4):319-26.
5. Andermann F, Bercovic SF. Idiopathic generalized epilepsy with generalized and Other Seizures in Adolescence. *Epilepsia* 2001;42:317-31.
6. Annegers JF, Hauser WA, Lee SR, et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995;36:327-33.
7. Карлов В.А. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия // Журнал невропатол. и психиатр. 2009. № 3. С. 4-7.
8. Власов П.Н. Дифференциальная диагностика основных пароксизмальных состояний в практике невролога и терапевта // Фарматека 2008. № 5. С. 91-94.
9. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120.
10. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy Behavior* 2005;1-64.
11. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *Clinical guideline* 20. NICE 2004;73.
12. Sillanpaa M, Shorvon S, Perucca E, et al. Carbamazepine. *The treatment of epilepsy*. 2004;345-57.
13. Зенков Л.Р. Как улучшить лечение эпилепсии в России. РМЖ. 2003. № 1. С. 1-8.
14. Орехова Н.В. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология эпилепсии в оценке эффективности лечения у взрослых на амбулаторном этапе. Автореф. канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
15. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В. Побочные эффекты вальпроатов // Клиническая эпилептология. 2009 № 1. С. 3-7.
16. Карлов В.А. Судорожный и бессудорожный эпилептический статус. М., 2007. С. 81.

Информация об авторах:

Власов Павел Николаевич — профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ.

E-mail: vpr_neuro@mail.ru;

Шахабасова Загидат Салиховна — аспирант кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ;

Филатова Наталья Викторовна — врач-невролог-эпилептолог УЗ ЮАО, ГП № 26