Эпилепсия у пожилых

Д.м.н. А.С. КОТОВ, И.Г. РУДАКОВА

Epilepsy in elderly

A.S. KOTOV, I.G. RUDAKOVA

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Обследованы 72 пожилых пациента с предполагаемым диагнозом эпилепсии. Обследование включало изучение анамнеза, клинический и неврологический осмотр, электроэнцефалографию и/или ЭЭГ-видеомониторинг, магнитно-резонансную томографию головного мозга. Длительность катамнеза составила от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года). Диагноз эпилепсии был подтвержден в 58 случаях. Симптоматическая парциальная эпилепсия была диагностирована в 43,1% случаев, криптогенная — в 55,2%. Наиболее частой причиной развития симптоматической эпилепсии были цереброваскулярные заболевания. Отличительной чертой обследованной когорты была некомплаентность, которая отмечена у половины пациентов. На момент окончания исследования карбамазепин получали 46,6% больных, вальпроаты — 34,5%, фенобарбитал — 24,1%, топирамат — 13,8%, фенитоин — 3,4%, ламотриджин — 1,7%, не получали никаких противоэпилептических препаратов — 12,1%. Описаны и проанализированы клинические особенности, эффективность диагностики и лечения эпилепсии у пожилых больных, а также причины некомплаентности.

Ключевые слова: *эпилепсия, пожилые больные, комплаентность.*

Seventy-two elderly patients with a possible diagnosis of epilepsy were studied. A study included the evaluation of anamnesis, clinical and neurological examination, EEG and/or video-EEG-monitoring, MRI of the brain. The follow-up period was 1—5 years (on average 3 years). Epilepsy was confirmed in 58 cases. Symptomatic partial epilepsy was diagnosed in 43,1% patients, cryptogenic — in 55,2%. Cerebrovascular accidents were the most frequent cause of symptomatic epilepsy. The distinct feature of the cohort studied was the non-compliance recorded in a half of all patients. In the end of the study, 46,6% patients received carbamazepine, 34,5% — valproate, 24,1% — phenobarbital, 13,8% — topiramate, 3,4% — phenytoin, 1,7% — lamotrigine and 12,1% of patients did not use antiepileptic drugs. Clinical features, efficacy of diagnosis and treatment as well as reasons of non-compliance in elderly epileptic patients were described and analyzed.

Key words: *epilepsy, elderly, compliance.*

Известно, что доля лиц пожилого возраста в популяции растет высокими темпами. Например, в США их число, согласно предварительным оценкам, увеличится с 40 млн человек в 2010 г. до 71,5 млн в 2030 г. [1]. Для пожилых характерна самая высокая заболеваемость эпилепсией среди всех возрастных групп [7, 8]. Вследствие быстрого роста численности и более высокого риска развития эпилепсии пожилые представляют собой большую когорту больных, нуждающихся в специализированной помощи. Стоящие перед больными преклонного возраста проблемы отличны от тех, с которыми сталкиваются более молодые пациенты, как в медицинском (правильный диагноз, оптимальный подбор терапии), так и в социальном, и в экономическом аспектах.

Часто вызывает сложности сама диагностика эпилепсии у пожилых. По данным американской Администрации Ветеранов, у значительного числа престарелых больных с эпилепсией первоначально был установлен ошибочный диагноз [14]. Прежде чем констатировать наличие у пожилых пациентов эпилептических приступов, необходимо исключить другие пароксизмальные состояния, такие как кардиогенные, никтурические и кашлевые синкопы, метаболические расстройства. Наиболее частой причиной симптоматической эпилепсии у престарелых является инсульт, составляя 30—40% всех случаев. Другими распространенными этиологическими факторами в данной популяции являются опухоли и травмы головного мозга, а также болезнь Альцгеймера. Нередко причина развития эпилепсии остается неизвестной, и у пациентов диагностируется криптогенная эпилепсия. В связи с тем что причиной эпилепсии у пожилых обычно является локальное структурное поражение мозга, в клинической картине преобладают парциальные приступы с или без вторичной генерализации. Так, по данным W. Hauser и D. Hesdorffer [6], комплексные парциальные припадки у пожилых составляют около 40%, являясь самым частым видом приступов.

Одной из основных проблем при лечении больных эпилепсией, а лиц преклонного возраста в особенности, является правильное назначение противоэпилептических препаратов (ПЭП). При этом необходимо учитывать изменения функциональной активности внутренних органов, повышенную восприимчивость к побочным эффектам, использование других групп препаратов (нередко

© А.С. Котов, И.Г. Рудакова, 2011

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:4

e-mail: alex-013@yandex.ru

взаимодействующих с ПЭП), а также материальные трудности. Исследования, посвященные лечению эпилепсии у пожилых, крайне малочисленны, и на основании их результатов можно дать лишь самые общие рекомендации.

Цель настоящего исследования — изучение структуры, клинических особенностей и эффективности лечения эпилепсии у пациентов пожилого возраста.

Материал и методы

Обследованы 72 пациента, 37 мужчин и 35 женщин в возрасте от 60 до 84 лет, обратившихся за специализированной помощью с предварительным диагнозом «эпилепсия». Из них в возрасте 60—69 лет было 59 (81,9%) человек, 70—79 лет — 10 (13%) и старше 80 лет — 3 (4,2%), т.е. подавляющее большинство обследованных составили «молодые старики» (в возрасте 60—69 лет), что является традиционным результатом для всех исследований эпилепсии у пожилых с участием амбулаторных больных. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями составили 52,9% обследованных, 47,1% больных были отнесены к когорте «здоровых стариков».

Возраст больных к периоду дебюта заболевания варьировал от 6 до 74 лет, длительность эпилепсии — от 2 до 59 лет.

Обследование включало клинический и неврологический осмотр, электроэнцефалографию, ЭЭГ-видеомониторинг, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, лабораторные анализы.

Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия ПЭП. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 34 больных.

Эффективность лечения оценивалась на основании заполняемых больными дневников приступов. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение — при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты и обсуждение

У обследованных пациентов преобладали симптоматические и криптогенные формы парциальной эпилепсии, проявляющиеся парциальными и/или вторично генерализованными припадками.

Нормальная ЭЭГ констатировалась у 46,2% больных, неэпилептиформные нарушения выявлялись у 23,2%, региональная эпилептиформная активность — у 25%, нелатерализованная — у 5,6%. После проведения МРТ отсутствие структурных изменений регистрировалось у 23,5% пациентов, неэпилептогенные структурные дефекты (ретроцеребеллярные кисты, атрофия, гидроцефалия) — у 27,5%, умеренно эпилептогенные (рубцы, постинсультные кисты и т.д.) — у 47,1%, высокоэпилептогенные (опухоль мозга) — у 1,9%.

После завершения обследования диагноз эпилепсии был подтвержден у 58 пациентов из 72 (80,6%). В остальных случаях причиной пароксизмальных расстройств служили кардиологические заболевания — у 5 больных, цереброваскулярные — у 4, психические — у 4 и экстрапирамидные расстройства — у 1. Среди пациентов с подтвержденной эпилепсией у 55,2% была диагностирована криптогенная, у 43,1% — симптоматическая парциальная эпилепсия. Ювенильная миоклоническая эпилепсия, дебютировавшая в 20-летнем возрасте, была выявлена у 1 пациента 68 лет.

Основными причинами симптоматической эпилепсии у обследованных пациентов были цереброваскулярные заболевания — у 58,3%, посттравматическая эпилепсия диагностировалась у 12,5%, в остальных случаях развитие заболевания было связано с последствиями нейроинфекций, наследственными дегенеративными заболеваниями и опухолями мозга, а также с алкогольной энцефалопатией.

У пациентов с симптоматической и криптогенной парциальной эпилепсией изолированные вторично-генерализованные приступы наблюдались в 40,4% случаев, сочетание парциальных и вторично-генерализованных — в 42,1%, изолированные парциальные приступы — в 17,5%. Височная локализация эпилептического очага была констатирована у 26,3%, лобная — у 10,5%; в остальных случаях локализация очага не была установлена, что объясняется трудностями сбора анамнеза у пациентов и их родственников, а также неинформативностью или противоречивостью данных инструментального исследования.

После завершения диагностических процедур всем больным была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия ПЭП. Среди пациентов с отслеженным катамнезом ремиссия была достигнута у 35,3% больных, улучшение — у 47,1%, в 17,6% случаев наблюдалось отсутствие терапевтического эффекта.

Серьезные побочные эффекты ПЭП выявлены у 7 пациентов (при применении карбамазепина — у 3, вальпроатов — у 2, леветирацетама — у 1, топирамата — у 1) и в 4 случаях потребовали отмены препарата.

Основной проблемой, затрудняющей ведение данного контингента пациентов, была некомплаентность. Так, на повторную консультацию для оценки эффективности и коррекции терапии явились 58,6% пациентов, а полностью выполняли врачебные рекомендации лишь 50% больных. Причины некомплаентности у пожилых пациентов можно разделить на медицинские (неприемлемые побочные эффекты препаратов, наличие соматических заболеваний, при которых противопоказан прием ПЭП и т.д.), психологические (сенильная депрессия, фатализм, отсутствие желания лечиться, «смирение» с болезнью) и социальные (отсутствие бесплатных препаратов в аптеках и материальной возможности покупать их). У ряда больных наблюдалось сочетание нескольких вышеуказанных факторов.

Согласно данным телефонного опроса, проведенного в момент завершения исследования, среди всех пациентов (как комплаентных, так и некомплаентных) карбамазепин получали 46,6% больных, вальпроаты — 34,5%, фенобарбитал — 24,1%, топирамат — 13,8%, фенитоин — 3,4%, ламотриджин — 1,7%, не получали никаких ПЭП — 12,1%. В режиме монотерапии лечились 58,6% пациентов, политерапия использовалась у 29,3% обследованных.

Самое крупное исследование, посвященное лечению эпилепсии у пожилых, было инициировано Администрацией Ветеранов (США) и выполнено в 1997—1999 гг. на материале 1 130 155 пациентов старше 65 лет [12,13]. Согласно полученным данным, эпилепсия была диагностирована у 20 558 (1,8%) из числа включенных в исследова-

ние пожилых людей. Около 80% больных эпилепсией получали монотерапию, в остальных случаях применялись 2 и более ПЭП. Наиболее популярным препаратом был фенитоин (почти 70%), фенобарбитал получали около 10%, карбамазепин — также 10%, комбинацию фенитоина с фенобарбиталом — около 5%, «новые» ПЭП (ламотриджин и габапентин) — менее 10% [12, 13].

Данные о клиническом применении различных ПЭП у пожилых крайне ограничены. В связи с этим сложно рекомендовать какой-либо конкретный препарат с полной уверенностью. Кроме того, нельзя исключить существенных различий в эффективности и переносимости ПЭП у престарелых пациентов разных групп. Как следует из приведенных выше данных, наиболее широко используемым в гериатрической эпилептологии ПЭП в США остается фенитоин, несмотря на то что многие эксперты считают это ошибочным [13]. Результаты нашего исследования отражают традиционную для России практику применения карбамазепина и вальпроатов как препаратов первой очереди выбора. Широкую распространенность фенобарбитала можно объяснить длительным сроком лечения эпилепсии у ряда больных, а также формированием психической и физической зависимости от данного препарата, не позволяющей отказаться от него даже при отсутствии клинического эффекта.

Топирамат является представителем ПЭП нового поколения, разработанных для лечения парциальных и вторично-генерализованных приступов, что делает обоснованным его применение у пациентов преклонного возраста. Метаболизм топирамата у пожилых изучен недостаточно, существуют данные, что его выведение может замедляться с возрастом, что обусловливает более высокий, по сравнению с молодыми, уровень препарата в плазме. Другие ПЭП, такие как карбамазепин и фенитоин, напротив, могут ускорять метаболизм топирамата [16]. По некоторым данным, топирамат способен ингибировать фермент CYP2C19, что может повлечь за собой увеличение плазменной концентрации препарата выше ожидаемого уровня [11]. Следует помнить о том, что негативное влияние топирамата на когнитивные функции может быть особенно нежелательным у пожилых пациентов. Тем не менее в ряде случаев назначение топирамата у престарелых больных представляется вполне оправданным в связи с его высокой эффективностью, большим опытом применения в российских условиях и активностью в отношении коморбидных эпилепсии расстройств. В нашем исследовании негативные побочные эффекты топирамата послужили причиной его отмены лишь у 1 пациентки 65 лет с преморбидными когнитивными расстройствами.

Ламотриджин метаболизируется в печени при помощи глюкуронизации и не влияет на систему цитохрома P450. Исследования препарата, включавшие пожилых пациентов, не выявили влияния возраста на клиренс ламотриджина [9]. Сравнительное исследование ламотриджина и карбамазепина у пожилых пациентов продемонстрировало достоверно меньший (18% против 42% в группе карбамазепина) выход из исследования пациентов, получавших ламотриджин, по причине развития побочных эффектов. Больные, получавшие ламотриджин, достоверно реже предъявляли жалобы на сыпь (3% против 19%) и сонливость (12% по сравнению с 29% в группе карбамазепина) [2]. Назначение карбамазепина или фенитоина в 2—3 раза ускоряет метаболизм ламотриджина, а вальпроатов ведет к 2-кратному его замедлению, что может быть чревато развитием серьезных побочных эффектов [21]. Межлекарственные взаимодействия ламотриджина с препаратами других групп остаются недостаточно изученными.

Для адекватного подбора ПЭП престарелым пациентам следует учитывать особенности метаболизма препаратов в данной когорте больных. Самыми значимыми из возрастзависимых изменений метаболизма, оказывающих влияние на фармакокинетику ПЭП, являются изменение степени связывания препарата с белками крови, а также уменьшение объема печени и редукция печеночного кровотока [5, 15, 18, 20]. Снижение уровня сывороточного альбумина и повышение α1-кислого гликопротеина (белка острой фазы — AAG) у пожилых обусловливает изменения связывания с белками крови целого ряда препаратов [5, 18, 19]. После 65 лет гипоальбуминемия встречается достаточно часто, усугублять ее могут недоедание, почечная недостаточность или ревматоидный артрит. Напротив, концентрация AAG повышается с возрастом, дополнительно повышать его уровень могут различные патологические состояния: инсульт, сердечная недостаточность, травмы, инфекции, инфаркт миокарда, хирургические вмешательства и хронические заболевания легких [18]. Назначение фермент-индуцирующих ПЭП также ведет к повышению концентрации AAG [17]. При повышении уровня AAG растет связывание с белками плазмы слабощелочных и нейтральных препаратов (например, карбамазепина), что в свою очередь ведет к повышению общей и снижению свободной концентрации препарата в крови.

В связи с наличием огромного количества различных переменных и отсутствием прямой зависимости между функциональной активностью печени и метаболизмом лекарств, влияние возраста пациента на печеночный метаболизм препарата обычно остается непредсказуемым [3, 4]. Очевидно, что генетически детерминированные особенности ферментов печени влияют на обмен препарата в гораздо большей степени, чем возраст пациента [10].

Почечная экскреция — основной путь элиминации для большинства ПЭП «нового поколения». Известно, что у пожилых функция почек снижается примерно на 10% за десятилетие (впрочем, этот показатель сильно зависит от общего состояния здоровья). Таким образом, у престарелых больных целесообразно назначение более низких, по сравнению с молодыми, доз ПЭП. Предпочтение, очевидно, должно отдаваться препаратам, обладающим низким потенциалом межлекарственного взаимодействия, не влияющим на печеночный метаболизм и имеющим низкий процент связывания с белками крови. Кроме того, «идеальный» ПЭП для гериатрической практики не должен вызывать сонливости и негативно влиять на когнитивные функции.

Теоретически среди ПЭП «нового поколения» данным требованиям в наибольшей степени соответствуют габапентин, ламотриджин и леветирацетам. Кроме того, габапентин эффективен в лечении нейропатической боли, а ламотриджин используется в терапии биполярных расстройств и депрессии, что в ряде случаев позволяет избежать полипрагмазии, особенно нежелательной у пожилых больных. Топирамат в свою очередь применяется для профилактики приступов мигрени. Ключевым критерием

выбора ПЭП у всех групп пациентов является соотношение эффективности и переносимости. Очевидно, что по мере снижения стоимости ПЭП «нового поколения» они начнут более активно использоваться в лечении эпилепсии у пожилых, а дальнейшие исследования, проведенные в данной когорте пациентов, позволят более четко сформулировать алгоритмы назначения противоэпилептической терапии больным преклонного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Administration on Aging, U.S. Department of Health and Human Services. A Profile of Older Americans. Washington, DC 2005.
2. *Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi L.* Multicentre, double-blind randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Epilepsy Res 1999; 37: 1: 81—87.
3. *Cusack B.J.* Drug metabolism in the elderly. J Clin Pharmacol 1988; 28: 571—576.
4. *Daywling S., Crome P.* Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: an update. Clin Pharmacokinet 1989; 17: 236—263.
5. *Greenblatt D.J.* Reduced serum albumin concentrations in the elderly: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. J Am Geriat Soc 1979; 27: 20—22.
6. *Hauser W.A., Hesdorffer D.C.* Eds. Epilepsy, Frequency, Causes and Consequences. New York: Demos 1990; 1—51.
7. *Hauser W.A.* Seizure disorders: the changes with age. Epilepsia 1992; 33: Suppl 4: 6—14.
8. *Hauser W.A., Annegers J.F., Rocca W.A.* Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996; 71: 576—586.
9. *Hussein Z., Posner J.* Population pharmacokinetics of lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of routine monitoring data. Br J Clin Pharmacol 1997; 43: 457—465.
10. *Kijsanayotin P. et al.* Phenytoin doses and CYP 2C9 and 2C19 mutations. Platform presentation AAN. Neurology 2007; 68: Suppl 1: 212.
11. *Levy R.H., Bishop F., Streeter A.J. et al.* Explanation and prediction of drug interactions with topiramate using a CYP450 inhibition spectrum. In: Cereghino J. ed. Annual Meeting of the American Epilepsy Society. Baltimore: Lippincott-Raven 1995; 47.
12. *Perucca E., Berlowitz D., Birnbaum A. et al.* Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. Epilepsy Res 2006; 68: Suppl 1: 49—63.
13. *Pugh M.J.V., Cramer J., Knoefel J. et al.* Potentially inappropriate antiepileptic drugs for elderly patients with epilepsy. J Am Geriat Soc 2003; 52: 417—422.
14. *Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. et al.* New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology 2005; 64: 11: 1868—1873.
15. *Rowe J.W., Andres R., Tobin J.D. et al.* The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. J Gerontol 1976; 31: 155—163.
16. *Sachdeo R.C., Sachdeo S.K., Walker S.A. et al.* Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. Epilepsia 1996; 37: 774—780.
17. *Tiula E., Neuvonen P.J.* Antiepileptic drugs and alpha-1 acid glycoprotein. N Engl J Med 1982; 307: 1148.
18. *Verbeeck R.K., Cardinal J.A., Wallace S.M.* Effect of age and sex on the plasma binding of acidic and basic drugs. Eur J Clin Pharmacol 1984; 27: 91—97.
19. *Wallace S.M., Verbeeck R.K.* Plasma protein binding of drugs in the elderly. Clin Pharmacokinet 1987; 12: 41—72.
20. *Wynne H.A., Cope L.H., Mutch E. et al.* The effect of age on liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. Hepatology 1989; 9: 297—301.
21. *Yuen A.W., Land G., Weatherley B.C. et al.* Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. Br J Clin Pharmacol 1992; 33: 511—513.