

П.Н. Власов, О.В. Андреева
МГМСУ

Особенности терапии эпилепсии у пациентов среднего и пожилого возраста

THERAPY FOR EPILEPSY IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS

P.N. Vlasov, O.V. Andreyeva

Moscow State Medical University of Dentistry

The authors consider the specific features of epilepsy in middle-aged and elderly patients: a preponderance of focal symptomatic and cryptogenic epilepsies, a frequent combination with concomitant mental and somatic diseases, and a relative efficacy of small-dose antiepileptic drugs (AED). Choice of therapy is noted to depend on the form of epilepsy/type of seizures, comorbidity and used medicines. A major focus is on the use of basic AEDs P carbamazepine and valproates. Data on the promise for using depakine chronosphere in middle-aged and elderly patients are given.

Key words: *epilepsy, antiepileptic drugs, carbamazepine, valproates*

Pavel Nikolayevich Vlasov: vpn_neuro@mail.ru

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости эпилепсией у лиц старше 60 лет и особенно старше 70 лет [1], что с учетом тенденции к постарению населения увеличивает значение диагностики и терапии этого заболевания в пожилом возрасте. При обследовании пожилых людей следует прежде всего исключить симптоматический характер эпилепсии (опухоль, инсульт, травма, инфекционные и воспалительные заболевания головного мозга), а также выявить сопутствующую соматическую и психическую патологию, существенно затрудняющую, а порой и маскирующую проявления болезни. Проблема дифференциальной диагностики эпилепсии чрезвычайно обширна и требует специального обсуждения [2]. В данной статье основное внимание сконцентрировано на особенностях терапии эпилепсии у пожилых пациентов.

Принципы терапии эпилепсии [3, 4–6]:

- *выбор адекватного антиэпилептического препарата (АЭП) в соответствии с типом припадка, формой эпилепсии, синдромом.* Следует выделять препараты первой линии, препараты второй линии и, что особенно важно, препараты, которые не следует назначать [8];
- *приоритет клинической картины* — лечение основывается на характерных клинических проявлениях заболевания, в определенном проценте случаев даже повторные электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и видео-ЭЭГ-мониторинг не выявляют ЭЭГ-критериев эпилепсии;
- *подбор индивидуальной эффективной дозы* — дозы, позволяющей добиться максимального эффекта от применения препарата без (или с минимумом) признаков непереносимости. При этом в каждом конкретном случае суточная доза может быть как минимальной (существенно ниже средней терапевтической), так и субтоксической. На практике данный принцип реализуется через соотношение эффективности/переносимость;
- *регулярность приема* — подразумевает учет фармакокинетических показателей применяемой лекарственной формы и в меньшей степени особенностей метабо-

лизма у конкретного пациента. Практика показывает, что применение форм препарата с контролируемым высвобождением активного вещества существенно улучшает соблюдение лекарственного режима;

- *длительность и непрерывность терапии* — наиболее широко трактуемый принцип. Рекомендуется не менее 2–5 лет непрерывной терапии. При быстром достижении ремиссии на фоне приема минимальных доз АЭП, отсутствии грубых структурных поражений головного мозга и точно установленном доброкачественном синдроме длительность применения АЭП может быть минимальной. И наоборот, при грубых структурных повреждениях головного мозга, длительном периоде подбора АЭП, необходимости использования высоких доз или комбинации нескольких АЭП может потребоваться очень длительная терапия. Отмена АЭП обсуждается в случае прекращения эпилептических припадков и исчезновения эпилептической активности на ЭЭГ;

- *преemptивность* — актуальность данного принципа возрастает в связи с расширением спектра применяемых АЭП. На практике после достижения клинической ремиссии и при отсутствии признаков непереносимости АЭП совершенно недопустима замена применяемого лекарственного средства как на препарат из этой же группы (генерик), так и на АЭП другой группы. Любая замена может нарушить ремиссию со всеми вытекающими последствиями, вплоть до развития эпилепсии, резистентной ко всем известным АЭП;

- *гендерные аспекты* — особенно важны они у женщин в плане эффективности терапии, женского здоровья, беременности, родов, вскармливания и др. [3];

- *возрастные особенности* — обусловлены главным образом различной фармакокинетикой АЭП у детей, людей молодого, среднего и пожилого возраста [5, 6]. Немаловажными также являются вопросы приверженности терапии у пациентов разных возрастных групп;

- *учет сопутствующих заболеваний* — подразумевает применение АЭП, которые не усугубляют соматическую

Таблица 1. Содержание в сыворотке крови различных АЭП при их комбинации с карбамазепином

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

Таблица 2. Содержание в сыворотке крови карбамазепина при его комбинации с различными АЭП

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

патологию и не оказывают негативного влияния на действие других лекарственных средств, применяемых для лечения соматической патологии.

Остановимся более подробно на последних двух принципах. В молодом и зрелом возрасте у больных эпилепсией в качестве сопутствующих преобладают острые состояния и обострения хронических заболеваний (травмы, инфекционные заболевания, патология желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и др.). В пожилом возрасте (60–75 лет) чаще встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, которые в старческом возрасте (после 75 лет) часто сочетаются с дегенеративными поражениями головного мозга и других органов и систем.

Препаратами выбора для лечения парциальной эпилепсии у пациентов молодого и зрелого возраста являются [9]:

- карбамазепин, фенитоин – уровень доказательности А;

- вальпроаты – уровень доказательности В.

В качестве препарата выбора для лечения парциальной эпилепсии у пожилых пациентов рекомендуются [9]:

- габапентин и ламотриджин – уровень доказательности А.

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 Р450, при этом габапентин относится к «неметаболизирующимся» АЭП. Фенитоин в России является препаратом второй линии.

Рассмотрим подробнее так называемые базисные АЭП – вальпроаты и карбамазепин. Применение других АЭП детально изложено в статьях эпилептологов-экспертов США [10] и Великобритании [9].

Карбамазепин – препарат первой линии 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 эпизо-

дов подавления костномозгового кроветворения или сведений об острой перемежающейся порфирии; прием ингибиторов МАО; препаратов лития; повышенная чувствительность к карбамазепину или трициклическим антидепрессантам, а также к компонентам препарата. Карбамазепин противопоказан при абсансах.

Основные побочные проявления при применении карбамазепина подробно изложены [2].

Взаимодействия. Легкие и умеренные дисфункции печени не влияют на метаболизм карбамазепина, однако они могут снизить связывающую способность белков крови. При тяжелых заболеваниях печени может возникнуть интоксикация препаратом. Взаимовлияние карбамазепина и других АЭП представлено в табл. 1 и 2 (по [11]).

Карбамазепин повышает содержание в сыворотке крови препаратов лития, фуросемида, изониазида и ингибиторов МАО и снижает уровень алпрозолама, антипирин, глюкокортикоидов, циклоспоринов, галоперидола, интраконазола, мидазолама, никардипина, нифедипина, гормональных контрацептивов, пропранолола, теофиллина, варфарина. Неоднозначный эффект наблюдается 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 сердечно-сосудистых заболеваний.

Вальпроевая кислота является препаратом первого ряда для 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. Мы согласны с мнением Л.Р. Зенкова [4] о прямой зависимости суммарной эффективности терапии эпилепсии по мере возрастания доли применения вальпроатов.

Противопоказаниями к применению вальпроатов являются острый и хронический гепатит, случаи семейного гепатита (особенно лекарственного генеза), печеночная

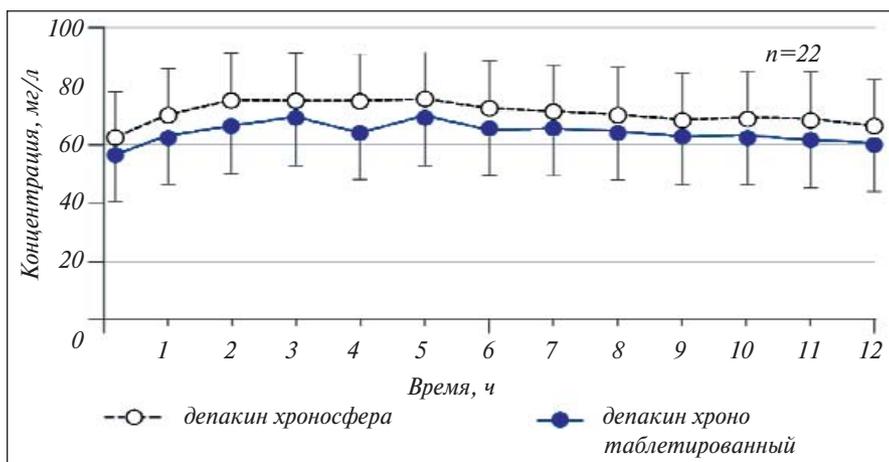
порфирия, патология поджелудочной железы и свертываемости крови, повышенная чувствительность к препарату. Основные побочные явления при применении вальпроатов подробно изложены [2].

Взаимодействия. Являясь ферментингибирующим средством, вальпроат изменяет метаболизм барбитуратов, фенитоина и карбамазепина, влияя на изофермент 2С9 цитохрома Р450 и тем самым повышая концентрацию последних. Вальпроат также увеличивает концентрацию в сыворотке крови ламотридина и лоразепама, подавляя активность глюкуронилтрансферазы. Поэтому совместное назначение вальпроата и ламотридина требует снижения стартовой суточной дозы последнего в 2 раза, ее медленного титрования и, как правило, меньшей суточной дозы. Все ферментиндуцирующие АЭП снижают 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 напроксен вытесняют вальпроаты из связи с белками плазмы, повышая уровень свободной фракции с возможным появлением признаков передозировки. Описано повышение концентрации вальпроевой кислоты при совместном применении с флуоксетином. Ферментингибирующие свойства вальпроатов приводят к повышению концентрации в сыворотке крови антидепрессантов, нейролептиков, бензодиазепинов и антагонистов кальциевых каналов. Совместное применение вальпроата с ферментиндуцирующими АЭП может потребовать назначения более высоких доз.

У пожилых пациентов часто бывает достаточным применение вальпроата в дозе 500 мг/сут однократно или 1000 мг/сут при 2-кратном приеме. Появление в клинической практике препарата депакин хроносфера (гранулы с контролируемым высвобождением активного вещества) позволяет использовать его 1 раз в сутки (см. рисунок) [12]. Преимуществом препарата является возможность начала лечения сразу с эффективной дозы, так как обычно депакин хроносфера не требует титрования. Пациент не испытывает затруднений при приеме препарата (его можно смешать с нетвердой пищей комнатной температуры, например с йогуртом), что существенно повышает приверженность терапии и ее общую эффективность.

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



Изменение средней концентрации вальпроевой кислоты в плазме после приема последней дозы вальпроата натрия (таблетки депакин хроно 500 мг и депакин хроносфера 500 мг 2 раза в день — по 500 мг утром и вечером в течение 7 дней; [7])

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

- эффективность лечения — достаточно высокая, ремиссия обычно достигается при использовании средних и даже низких терапевтических доз одного АЭП;
- суточная доза АЭП снижается на 1/4–1/3 в связи с уменьшением скорости метаболизма и экскреции;
- исключаются АЭП-«индукторы», используются по возможности препараты других групп: вальпроаты, ламотридин, леветирацетам, топирамат (до 200 мг/сут), бензодиазепины, зонисамид, прегабалин, габапентин (классификация АЭП по группам фармакокинетического взаимодействия представлена в табл. 3), так как большинство ферментиндуцирующих АЭП снижают эффективность других препаратов (антибиотиков, блокаторов кальциевых каналов, витамина D, салуретиков, сердечных гликозидов, варфарина, эуфиллина, нейролептиков, трициклических антидепрессантов и др.);
- исходная полипрагмазия часто затрудняет прогнозирование суммарного эффекта, поэтому актуальным является исследование концентрации АЭП в крови;
- карбамазепин и окскарбазепин могут вызвать гипонатриемию, поэтому следует назначать их с осторожностью, особенно при сочетании с салуретиками. Из-за выраженных седативных свойств барбитураты могут ухудшать не только приверженность терапии, но и адаптировать пациента (сонливость и заторможенность, вплоть до невозможности выполнения простейших действий) даже дома;
- бессудорожный эпилептический статус может быть спровоцирован 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 их концентрацию в сыворотке крови.

Таблица 3. Группы фармакокинетического взаимодействия АЭП

Группа	АЭП	Индукцирует АЭП	Ингибирует АЭП	Индукцируется АЭП	Ингибируется АЭП
1	КМЗ ФБ ФТ	Да Да Да	Слабо ФТ (обычно слабо) ФБ, ВК (обычно слабо)	Да Да Да	Да Да Да
2	ОКБЗ ТПМ ЛТД ЗНС ТГБ	Слабо Слабо ВК (слабо) Нет Нет	Слабо ФТ (слабо) ЗНС (слабо) Нет Нет	Да Да Да Да Да	Нет Нет ВК (очень сильно) ЛТД (слабо) ВК (слабо)
3	ВК ФБМ	Нет КБЗ, но ингибирует КБЗ-эпоксид	Да Да	Да Да	Да ВК (слабо)
4	ГБП ЛТЦ	Нет Нет	Нет Нет	Нет Нет	Нет Нет

Примечание. Группы АЭП: 1 — больше индукторы и индуцируемые; 2 — индуцируемые, обычно не индукторы; 3 — больше ингибиторы; 4 — не взаимодействуют. КМЗ — карбамазепин; ФБ — фенобарбитал; ФТ — фенитоин; ОКБЗ — окскарбазепин; ТПМ — топирамат; ЛТД — ламотридин; ЗНС — зонисамид; ТГБ — тиагабин; ВК — вальпроевая кислота; ФБМ — фелбамат; ГБП — габапентин; ЛТЦ — левитирацетам.

У пациентов с ожирением снижается содержание АЭП в расчете на 1 кг массы тела, что необходимо учитывать при подборе дозы препарата. Снижение 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 от приема АЭП.

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

Снижение функции почек способствует снижению экскреции и соответственно повышению концентрации большинства АЭП, за исключением габапентина и левитирацетама.

При назначении АЭП больным с **сопутствующей соматической патологией** следует руководствоваться следующими принципами:

- 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 выявить 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 концентрацию препаратов в сыворотке крови.

Терапевтическая тактика при сопутствующих тяжелых заболеваниях желудочно-кишечного тракта основывается на замене перорального применения АЭП внутривенным или введением в клизму/микрочлизму (сиропы, растворы). При заболеваниях печени на стадии субкомпенсации и декомпенсации следует назначать неметаболизирующиеся АЭП (левитирацетам, габапентин). Заболевания почек с нарушением функции выделения требуют уменьшения доз АЭП, а при применении гемодиализа соответственно показаны препараты с высокой связывающей способностью к транспортным протеинам — вальпроаты. Гипертермическая реакция вследствие возрастания 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, на проводимую противоэпилептическую терапию, а также взаимодействие АЭП между собой и с другими лекарственными средствами. В связи с этим у пациентов данной группы особенно перспективно применение препарата депакин хроносфера.

RU.VPA.09.05.14

ЛИТЕРАТУРА

1. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935—1984. *Epilepsia* 1993;34:453—68.
2. Власов П.Н. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при судорожном синдроме. В кн: Клиническая фармакология. Национальное руководство. Национальный проект «Здоровье». М.: Геотар-Медиа, 2008;882.
3. Власов П.Н. Алгоритмы диагностики и терапии эпилепсии у взрослых в поликлинических условиях. *Фарматека* 2006;7:96—104.
4. Зенков Л.Р. Как улучшить лечение эпилепсии в России. *РМЖ* 2003;1:8.
5. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня. *Невропатол и психиатр* 2004;8:28—34.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии (справочное руководство). М., 2005;143 с.
7. Dulac O. and Alvarez J.-Claude.

Bioequivalence of a new sustained-release formulation of sodium valproate, valproate modified-release granules, compared with existing sustained-release formulations after once-, or twice-daily administration. *Pharmacotherapy* 2005;25(1):35–42.

8. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *Clinical guideline* 20.

NICE. London, 2004;73 p.

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. Sillanpaa M. Carbamazepine. The treatment of epilepsy. Second edition. 2004. Shorvon S., Perucca E., Fish D. et al. Blackwell science 345–57.

12. Власов П.Н. Дифференциальная диагностика основных пароксизмальных состояний в практике невролога и терапевта. *Фарматека* 2008;5:91–4.

О.Е. Зиновьева

ММА им. И.М. Сеченова

Препараты α-липоевой кислоты в лечении диабетической невропатии

P-LIPOIC ACID PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY

O.E. Zinovyeva

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The pathogenesis, diagnosis, and clinical signs of somatic and autonomic diabetic neuropathy (DN) are discussed. Based on the present views of the pathogenetic mechanisms of peripheral DN, the author provides evidence for the expedient use of p-lipoic acid preparations (Espa-lipon) in the therapy of this complication of diabetes mellitus. Treatment regimens are given depending on the stage of DN.

Key words: *peripheral diabetic neuropathy, diagnosis, pathogenesis, clinical manifestations, p-lipoic acid.*

Olga Evgenyevna Zinovyeva: zinovyevalga@yandex.ru

Сахарный диабет (СД) — самое распространенное эндокринное заболевание. Количество больных СД неуклонно увеличивается во всех странах и, по данным ВОЗ, уже превышает 150 млн человек, а по прогнозам Международного института сахарного диабета, к 2010 г. достигнет 218,3 млн человек [1]. Ежегодно число больных СД увеличивается на 3%. В России за последние 15 лет оно возросло более чем в 2 раза, в отдельных регионах СД страдает 2–4% населения [2, 3]. Успехи в лечении СД типа 1 и 2 привели к значительному увеличению продолжительности жизни больных, которая сегодня составляет около 65 лет и лишь на 5–7 лет уступает средней продолжительности жизни в популяции в целом [3, 4]. В связи с этим все большее значение приобретают вопросы профилактики и лечения поздних осложнений СД, таких как диабетическая микро- и макроангиопатия, периферическая соматическая и автономная невропатия, которые могут приводить к инвалидизации и даже смерти больных.

Частота поражения периферической нервной системы при СД, по данным разных авторов, колеблется от 12 до 95% [1, 5]. Такой большой разброс показателей обусловлен особенностями обследованного контингента, критериями и методами диагностики. Наибольшая частота диабетической невропатии (ДН) отмечается в тех исследованиях, в которых в качестве стандарта диагностики используются электромиография (ЭМГ) и биотензиометрия (определение порога вибрационной чувствительности) [3, 5]. Разработана единая программа ЭМГ-обследования больных СД, включающая исследование скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам нервов

конечностей, определение амплитуды моторных и сенсорных ответов мышц кистей и стоп [6].

Цель ЭМГ — объективизация поражения различных структур периферического нейромоторного аппарата, определение ведущего патогенетического механизма и тяжести поражения, а также оценка эффективности терапии [3, 7, 8].

Использование современных нейрофизиологических методов исследования позволяет выявлять субклиническую (асимптомную) стадию поражения периферических нервов. В настоящее время выделяют следующие стадии полиневропатии [4]: 0 — полиневропатия отсутствует; 1 — асимптомная полиневропатия; 2 — клинически проявляющаяся полиневропатия; 3 — полиневропатия с выраженным функциональным дефектом.

Именно на субклинической стадии, когда повреждение периферических нервов носит обратимый характер, терапевтические мероприятия наиболее эффективны.

Широко используется в клинической практике классификация ДН, предложенная Р.Д. Дуск и соавт., согласно которой выделяют [9]:

1. симметричную дистальную полиневропатию с сенсорными, вегетативными и двигательными нарушениями;
2. симметричную проксимальную моторную невропатию;
3. асимметричную невропатию: краниальную, туннельную, множественную мононевропатию, туловищную радикулопатию и плексопатию;
4. смешанные формы.