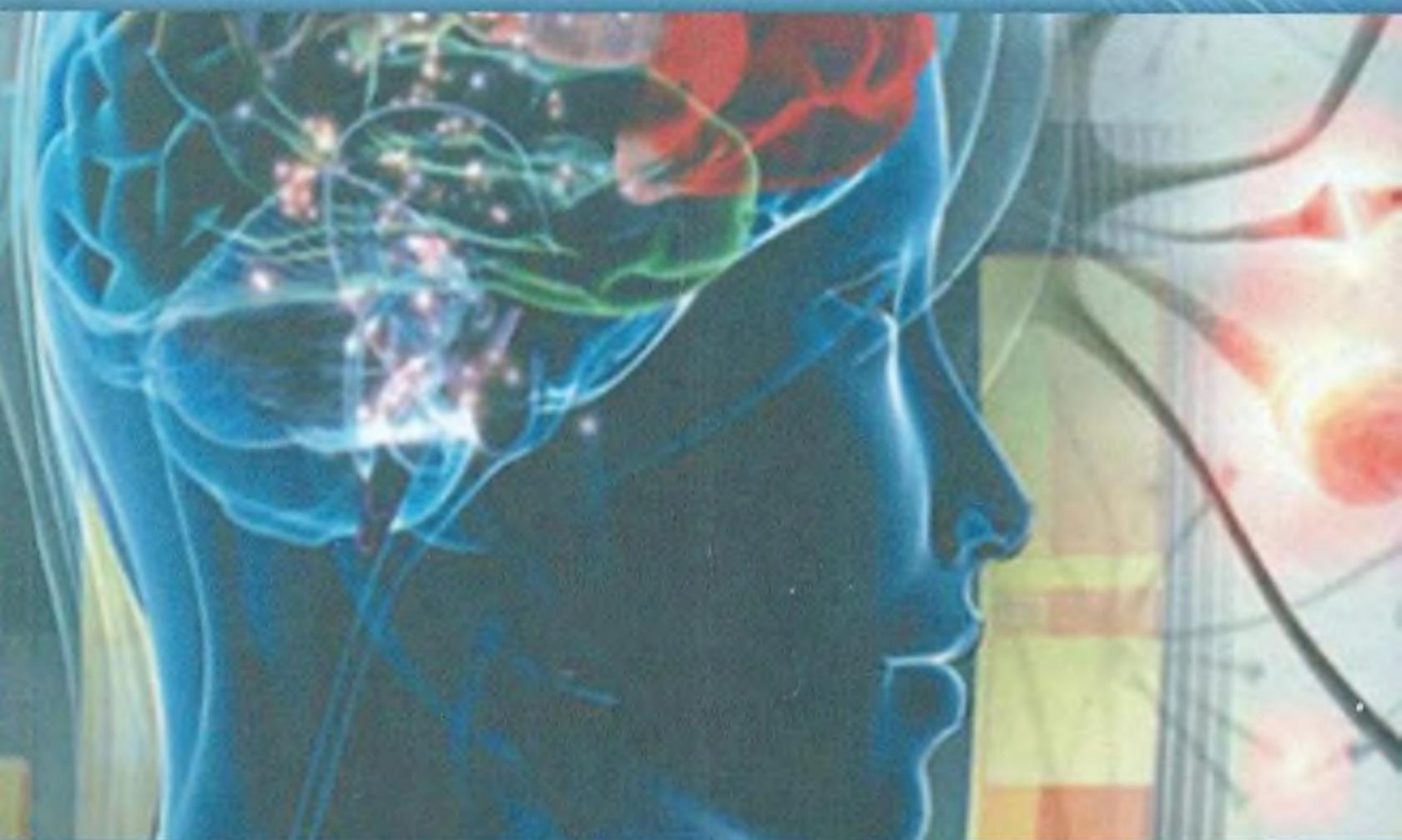


Н.Н. АБДУЛЛАЕВА

**ЭПИЛЕПСИЯ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ
ПАРОКСИЗМЫ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ**

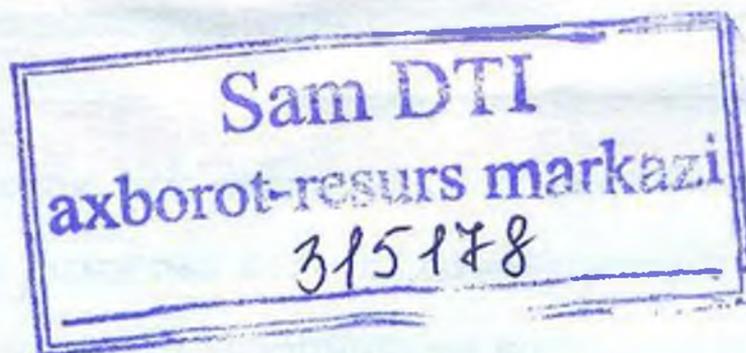


616.853
A 139

Н.Н. АБДУЛЛАЕВА

УДК: 616.853-08-053.9

**ЭПИЛЕПСИЯ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ
ПАРОКСИЗМЫ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ**



Ташкент - 2017

Абдуллаева Наргиза Нурмаатовна

Эпилепсия и эпилептические пароксизмы в гериатрической практике. Монография. Ташкент, 2017. - 148 с.

Рецензенты:

Н.А. Аликулова профессор кафедры неврологии им. академика А.Р. Рахимджанова ТашИУВ, д.м.н.

А.Ш. Шодиев доцент, кафедры неврологии и нейрохирургии СамМИ, д.м.н.

В монографии приводятся особенности мозговой гемодинамики у геронтологических больных эпилепсией. Дается характеристика эффективности комплексной противосудорожной терапии, с учетом патогенеза заболевания и особенности динамики плазменной концентрации противосудорожных средств (на примере вальпроевой кислоты).

Монография предназначена для врачей общей практики, врачей невропатологов, врачей смежных специальностей, магистров и студентов медицинских институтов.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭПИЛЕПСИИ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ	10
Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в популяции городского района	12
Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в популяции сельского района	19
Эпидемиология эпилепсии в городской и сельской популяциях	25
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ В ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	35
Клинические особенности локально обусловленной симптоматической височной эпилепсии у больных пожилого возраста	67
Особенности постинсультной эпилепсии	69
Степень тяжести течения эпилепсии у больных пожилого возраста ...	71
Основные особенности нейрофизиологических изменений у больных эпилепсией пожилого возраста по данным нейровизуализации и исследования церебральной гемодинамики	73
Основные особенности данных нейровизуализации у больных эпилеп- сией пожилого возраста в сравнении с группой молодых больных	80
Исследование церебральной гемодинамики у больных эпилепсией пожилого возраста	86
ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	95
Патогенетическая терапия симптоматической эпилепсии у пожилых ..	120
Использованная литература	135

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЭП	– антиэпилептические препараты
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГИ	– геморрагический инсульт
ИИ	– ишемический инсульт
КТ	– компьютерная томография
НМК	– нарушения мозгового кровообращения
НПНМК	– начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПНМК	– преходящее нарушение мозгового кровообращения
ПР	– побочным реакция
ПЭП	– Противозпилептическая терапия
ТИА	– Транзиторно-ишемические атаки
ЦАС	– церебральный атеросклероз
ЦВ	– церебральный васкулит
ЦВП	– цереброваскулярная патология
ЦВЗ	– цереброваскулярные заболевания
ЭЭГ	– электроэнцефалография
MADRS	– шкала депрессии Монтгомери-Асберга
USC*PASC	– программа усредненные ФК параметры
ТЛМ	– Терапевтический лекарственный мониторинг

Предисловие

Данная монография содержит современное представление об эпилепсии и эпилептических пароксизмах в пожилом и старческом возрасте, а также включает действие врача по диагностике, лечению и профилактике данной патологии.

Работая над данной монографией, мы стремились по возможности наиболее полно и систематично отразить всю современную информацию о этиопатогенетической структуре и вопросах лечения. Особое внимание было уделено подробному описанию клинического течения, биоэлектрической активности и морфологии головного мозга, эффективности и осложнениям противосудорожной терапии, эффективности лечения при сочетании патогенетической и противосудорожной терапии, правильная интерпретация которых является залогом не только успешной клинической диагностики, но и адекватного индивидуального подбора оптимальных методов лечения в гериатрической практике.

ВВЕДЕНИЕ

Проведенные за последние 15 лет во многих странах эпидемиологические исследования показали, что риск возникновения эпилепсии в период времени от рождения до 20 лет приблизительно -1%. С 20 по 55 лет риск опять снижается, но возрастает после 55 лет. В возрасте 75 лет 3% людей из всей популяции подвержены риску эпилепсии и у 10% имеется риск развития единичного приступа. В основном риск развития эпилепсии во всей популяции составляет 1%. В определенных группах этот показатель выше. Риск развития эпилепсии у детей с задержкой умственного развития и с детским церебральным параличом - 10%; у детей с сочетанной вышеописанной патологией -50%. «Заболеваемость эпилепсией значительно снижается у взрослых (приблизительно 25:100 000), но затем нарастает в зрелом возрасте; второй пик приходится на пожилой возраст». В мире в целях повышения эффективности лечения и диагностики эпилепсии в исследовательских работах, уделяют большое внимание проблемам терапии с учетом этиопатогенетической структуры эпилепсии и эпилептического пароксизма у лиц пожилого и старческого возраста.

В Узбекистане в годы независимости в результате проведенных мероприятий в разработке программного обеспечения по улучшению качества системы здравоохранения, достигли положительных результатов в диагностике и эффективности лечения страдающих эпилепсией взрослых и детей.

Научно-исследовательские вопросы по лечению с учетом этиопатогенетических структур эпилепсии и эпилептических пароксизмов в пожилом и старческом возрасте относятся к ряду важных задач глобального и регионального уровня. В составе этих задач в том числе с учетом региональных условий появляест-

ся необходимость определить хобенкост кровообращения в головном мозге у пожилых и старческих больных с эпилепсией, принимая во внимание факторы в патогенезе других каморбидных далее по вкладке повысить эффективность комплексной терапии у пациентов с эпилепсией с испоюзаванием препаратов вальпровой кислоты, карбамазепина и ламотриджина.

К проблеме эпилепсии сосудистого генеза в разные годы обращались многие авторы (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Гехт А.Б., 2005; Гусев Е.И., Brodie M.J., Kwan P., 2005; Бурд Г.С., Бадалян О.Л., Чуканова А.С., 2008; и др.)¹, подчеркивая тот факт, что эпилепсия сосудистого генеза включает в себя важнейшие проблемы нейрофизиологии, геронтологии и эпилептологии. Многие исследователи описывают парциальное (фокальное) начало приступов у больных пожилого возраста. Однако лишь немногие из них останавливаются на семиологических аспектах этих приступов, в основном, при постинсультной эпилепсии (Кураш О.Я., 2002; Crinberg L.T., Thal D.R., 2010)² и их возможных отличиях от парциальных приступов у молодых больных (Leppik I.E., Birnbaum A.K., 2010)³. Вопросы лечения эпилепсии у пациентов пожилого возраста остаются противоречивыми среди экспертов (Литовченко Т.А., 2005; Дубенко А.Е., 2005)⁴ и в обычной клинической практике (Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В., 2010)⁵. Имеется всего несколько работ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения антиконвуль-

¹ Brodie M.J., Kwan P. Epilepsy in elderly people // *BMJ*. - 2005, December. 3. - Vol. 331. - P. 1317-1322.

² Кураш О.Я. Проспективное исследование больных ишемическим инсультом: анализ эпилептических припадков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - 2002. - 24 с.

Crinberg L.T., Thal D.S. Vascular pathology in aged human brain // *Acta Neuropathol.* - 2010. - Vol. 119. - P. 277-290.

³ Leppik I.E., Birnbaum A.K. Epilepsy in the elderly // *Annals Of The New York Academy Of Sciences*. - 2010. - Vol. 1184, №1. - P. 208-224.

⁴ Литовченко Т.А. Лечение эпилепсии у пожилых больных с сопутствующей соматической патологией // *Практикующему неврологу*. - 2005. - № 4. - С. 4.

⁵ Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // *Фарматека*. - 2010. - №7. - С. 220-221.

сантов у пациентов пожилого возраста (Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. et al. 2005; Perucca E., Bercowitz D., Birnbaum A. et al. 2006)⁶. Одновременно с широким внедрением метода дозирования АЭП с применением усредненного терапевтического коридора концентраций, все чаще подвергается критике его догматическое использование. По мнению многих авторов, не существует терапевтических рамок, одинаковых для всех пациентов, с учетом индивидуальных реакций на прием АЭП (Desoky E.E. et al., 1999; Eadie M.J., 2001; Van Cott A.C., 2002)⁷.

Тем не менее, в литературе отсутствуют данные по индивидуальному дозированию и прогнозированию изменений концентрации АЭП у больных эпилепсией пожилого возраста с использованием методов популяционного математического моделирования. Несмотря на активное изучение эпилепсии позднего возраста, в настоящий момент нет единой концепции относительно возрастных аспектов течения заболевания, не разработаны четкие критерии фармакологического контроля антиэпилептической терапии, прогнозирования течения заболевания, особенностей развития тревожных и эмоционально-аффективных расстройств, изменений личности, стигматизации, нарушений социальной адаптации, которые в значительной степени снижают качество жизни пациентов пожилого возраста.

На основании вышеизложенного нами было предпринято проведение исследования, которое проводилось в 2009-2015 гг. на базе отделения неврологии клиники СамМИ, отделения неот-

⁶Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine // *Neurology*. - 2005. - Vol. 64, №11. - P. 1868-1873.
Perucca E. et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly // *Epilepsy Res.* - 2006. - Vol. 68 (suppl. 1) - P. 49-63.

⁷Desoky E.E. et al. Spotlight on the continual applicability of routine plasma monitoring antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy // *Pharmac. Res.* - 1999. - Vol. 39, №4. P. 269-274.
Eadie B.J. et al. Particle transport, nutrient cycling, and algal community structure associated with a major winter-spring sediment resuspension event in southern Lake Michigan // *J. Great Lakes Res.* - 2001. - Vol. 28, №3. - P. 324-337.

ложной неврологии Самаркандского филиала РНЦЭМП, отделений неврологии Самаркандских городского и областного медицинских объединений.

Обследовано 220 больных эпилепсией, которые были разделены на основную и контрольную группу. Основную группу составили 140 пожилых (62 мужчин и 78 женщин) больных эпилепсией (по классификации ВОЗ старше 60 лет). Пожилой возраст при обращении составили больные 60-75 лет, старческий возраст начала заболевания – 75-90 лет. Контрольную группу составили 80 (29 мужчин и 51 женщина) больных эпилепсией в молодом возрасте от 25 до 40 лет, средний возраст начала заболевания 44-60 лет. Всем пациентам проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования, включающие изучение неврологических и соматических статусов, глазного дна, клинического и биохимического анализов крови, мозговой динамики биоэлектрической активности головного мозга. Исследовалась также плазмоконцентрация вальпроевой кислоты у 60 больных (45 пожилых и 15 старческого возраста) в МДС центре г.Ташкент.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭПИЛЕПСИИ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ

Объектом настоящего исследования явилась репрезентативная популяция, проживающая на территории Самаркандской области.

Самаркандская область расположена в центре Узбекистана, в бассейне реки Зарафшан. Самаркандская область включает 14 районов и 4 города областного подчинения. Административный центр город Самарканд. Крупнейшие города Каттакурган, Ургут, Джума, Акташ. Население 3 млн 032 тыс. человек. Плотность населения 142 чел. на км². Национальный состав узбеки, таджики, русские. Площадь 16400 км².

В Узбекистане, как и в России, прекратился процесс урбанизации. Если в России соотношение городских и сельских жителей (73% и 27%) сохранилось на уровне переписи 1989 года, то в Республике Узбекистан это соотношение изменилось в сторону увеличения сельского населения с 38,3% до 40,4% в 2002 году. Это связано с административно-территориальными преобразованиями, а именно, с переводом за межпереписный период ряда городских поселений в сельские населённые пункты и сокращением численности населения в городских пунктах. Основная масса горожан проживает в городе Самарканде с населением 359,4 тыс. человек.

В ходе работы обследовано три региона Самаркандской области: административный центр город Самарканд; сельские регионы – Ургутский, Каттакурганский районы Самаркандской области.

Общая численность включённой в исследование репрезентативной выборки населения этих районов составила 93511 человек (43872 мужчины и 49639 женщин). Основным по объёму изученных популяций стал административный центр (табл. 1).

Статистические данные по годам

1991 - 2228,5	2000 - 2690,2
1992 - 2284,8	2001 - 2729,9
1993 - 2341,3	2002 - 2769,5
1994 - 2395,9	2003 - 2807,6
1995 - 2451,5	2004 - 2846,6
1996 - 2507,4	2005 - 2887,4
1997 - 2560,8	2006 - 2931,5
1998 - 2607,0	2007 - 2979,4
1999 - 2648,8	2008 - 3032,5

Использованы следующие методы.

Метод сплошного статистического наблюдения ("подворные обходы") с изучением всех единиц наблюдения объекта исследования на момент 01.01.2004 г. с целью выявления больных эпилепсией.

Метод репрезентативной выборки путём использования сведений медицинской документации с последующим распределением полученных результатов на всю совокупность. Сбор материала проводился в процессе консультативного приёма, изучения амбулаторных карт, историй болезни, данных профосмотров, годовых отчётов лечебно-профилактических учреждений, карт вызова городской станции скорой медицинской помощи и других форм документации.

Метод учёта случаев заболевания по обращаемости больных в территориальные лечебно-профилактические учреждения. Подобная методика использовалась во всех изученных популяциях, но больший удельный вес она имела при изучении населения районов ("популяция-2").

В ходе эпидемиологического обследования самой большой по численности была популяция города Самарканда (55232 человека), что составило "популяцию-1".

Общий массив выявленных и обследованных в ходе работы больных эпилепсией в популяциях составил 374 человек, из них 211 (56,4%) мужчин и 163 женщины (43,6%).

Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в популяции городского района

Объектом исследования была популяция взрослого населения (14 лет и старше), проживающего на территории Самарканда на 1 января 2008 года, общей численностью 55232 человека ("популяция-1"). Данная территория обслуживалась городской муниципальной поликлиникой №1 и её шестью филиалами, расположенными на территории округа. Численность мужчин составила 24720 человек, численность женщин - 30512. Общее число взрослого населения 18 лет и старше, проживающего в Самарканде на 1 января 2002 года, составило 359,4 тысячи человек. Популяция округа стала репрезентативной выборкой населения города Самарканд с расчётными показателями распространённости эпилепсии 4,5 на 1000 населения ($P < 0,01$), а заболеваемости - 30 на 100000 населения ($P < 0,001$).

Заболеваемость эпилепсией определялась как общее число вновь возникших за год случаев заболевания в исследуемой популяции с расчётом показателя на 100000 населения. Для увеличения статистической достоверности показателей вычислялась средняя заболеваемость за десять лет (2000-2010 г.г.) анамнестически. Была произведена стандартизация заболеваемости по полу за 10 лет с учётом половозрастной структуры популяции (табл. 2).

В результате анализа уровня заболеваемости эпилепсией в данной популяции за три года (2008-20010 г.г.) было показано,

что при популяционном методе наблюдения показатели заболеваемости выше, чем при анамнестическом анализе.

Вероятно, часть больных с годами "выпадает" из поля зрения врачей в силу миграции, летальности, благоприятных исходов некоторых форм эпилепсии, нежелания "легализовать" свою болезнь из-за боязни социальной стигматизации больных эпилепсией.

Таблица 2

Стандартизированная по полу заболеваемость эпилепсией в "популяции-1" за десять лет (2000-2010 г.г.)

Год	Стандартизированная по полу заболеваемость (на 100000 населения соответствующего пола в год)		
	Мужчины	Женщины	Оба пола
1994	24,27	3,28	12,67
1995	28,32	13,11	19,92
1996	24,27	9,83	16,29
1997	12,14	16,39	14,48
1998	28,32	6,55	16,29
1999	24,27	13,11	18,11
2000	28,32	13,11	19,92
2001	44,50	26,22	34,40
2002	56,63	29,50	41,64
2003	40,45	26,22	32,59
Средняя за 1994-2003 гг.	31,15±3,22	15,73±2,18***	22,63±6,40

Примечание: * - различия относительно данных группы мужчин значимы (***) - $P < 0,001$

Средний уровень общей заболеваемости за 10 лет (1994-2003 гг.) в "популяции - 1" составил $22,6 \pm 6,40$, причем у мужчин средний уровень заболеваемости ($31,15 \pm 3,22$ на 100000 населе-

ния) превысил такой показатель у женщин ($15,73 \pm 2,18$ на 100000 населения $P < 0,001$). Заболеваемость эпилепсией в обследуемой популяции была выше у мужчин, чем у женщин, что соответствует мировой статистике.

Характерно наличие двух пиков частоты начала эпилепсии, которые пришлись на второе и четвёртое десятилетия жизни ($32,3\%$ и $18,5\%$ табл. 3), что соответствует данным других авторов.

Таблица 3

Распределение (в %) выявленных в "популяции-1" больных эпилепсией по возрасту дебюта заболевания в зависимости от пола

Возраст дебюта эпилепсии (лет)	Мужчины (n=110)		Женщины (n=150)		P
	абс	%	абс	%	
0-4	8	7,3	8	5,3	$>0,05$
5-9	18	16,4	15	10,0	$>0,05$
10-19	44	40,0	40	26,7	$<0,05$
20-29	21	19,1	15	10,0	$<0,05$
30-39	33	30,0	15	10,0	$<0,001$
40-49	14	12,7	12	8,0	$>0,05$
50-59	7	6,4	2	1,3	$<0,05$
60-69	4	3,6	2	1,3	$>0,05$
70 и старше	1	0,9	1	0,7	$>0,05$

Второй пик дебюта эпилепсии пришёлся на четвёртое десятилетие жизни ($18,46 \pm 2,41$) с преобладанием показателя у мужчин ($P > 0,05$), что, вероятно, обусловлено воздействием таких этиологических факторов, как черепно-мозговая травма, цереброваскулярная патология и хронические интоксикации.

Средний возраст больных эпилепсией на момент обследования составил $38,38 \pm 3,02$ лет (табл. 4). Средний возраст дебюта заболевания составил $25,26 \pm 2,69$, но дебют заболевания у жен-

шин был чуть раньше. Соответственно средняя продолжительность заболевания у женщин была выше и составила $15,1 \pm 3,41$, (достоверных отличий не обнаружено). Характеризуют эпилепсию такие показатели, как болезнь молодого и трудоспособного возраста, а средняя длительность течения эпилепсии указывает на хроническое длительно текущее заболевание с возможным началом в любом возрасте.

Таблица 4

Средние показатели (в годах) возраста дебюта эпилепсии, возраста больных на момент обследования и длительности заболевания в "популяции-1" в зависимости от пола

Пол	Средний возраст дебюта заболевания	Средний возраст на момент обследования	Средняя длительность заболевания
Мужчины (n=150)	$26,5 \pm 1,33$	$38,1 \pm 1,27$	$11,6 \pm 0,94$
Женщины (n=110)	$23,6 \pm 1,50$	$38,7 \pm 1,48$	$15,1 \pm 1,41^*$
Оба пола (n=260)	$25,3 \pm 0,99$	$38,4 \pm 0,96$	$13,1 \pm 0,81$

Примечание: * - различия по отношению к данным группы мужчин значимы (* - $P < 0,05$)

При сплошном статистическом обследовании популяции численностью 55232 человека взрослого населения (14 лет и старше) города Самарканда (24720 мужчин и 30512 женщин) было выявлено 260 больных эпилепсией (150 мужчин и 110 женщин). Показатель распространённости заболевания эпилепсии без учёта пола составил $4,71 \pm 0,29$ на 1000 населения, что сопоставимо с результатами исследований в большинстве стран Европы и США.

При распределении распространённости эпилепсии по полу этот показатель среди мужчин составил $6,07 \pm 0,49$ на 1000 мужского населения, а среди женщин - $3,61 \pm 0,34$ на 1000 женского населения ($P < 0,001$), то есть заболеваемость эпилепсией в обследованной популяции была достоверно выше среди мужчин, чем среди женщин. Эти показатели согласуются с данными литературы.

Стандартизация общей распространённости эпилепсии в обследованной популяции в зависимости от возраста показала увеличение поражённости эпилепсией на четвёртом и шестом десятилетиях жизни и спадом в пожилом и старческом возрасте. Такие различия в динамике этого показателя в разных возрастных группах связаны с этиологической структурой заболевания - уменьшением количества идиопатических форм с возрастом и нарастанием удельного веса симптоматической эпилепсии, черепно-мозговой травмы и цереброваскулярной патологии. Низкий показатель распространённости в младших возрастных группах объяснить затруднительно, но, возможно, это связано со злокачественностью течения некоторых форм эпилепсии и, соответственно, высокими показателями летальности, с другой стороны, из-за доброкачественного течения других видов эпилепсии с развитием стойкой ремиссии.

Динамика распространённости эпилепсии в обследованной популяции в зависимости от возраста и пола характеризовалась преобладанием во всех возрастных группах мужчин (рис. 1).

Наибольшие показатели у мужчин были в средних возрастных группах с падением в возрасте старше 60 лет. У женщин структура распространённости характеризовалась наличием двух пиков на втором и шестом десятилетиях с умеренным спадом в средних возрастных группах и резким падением на седьмом десятилетии. Распространённость эпилепсии у мужчин в возрасте 30-

49 лет была почти в 2 раза выше таковой у женщин ($P < 0,05$), что следует связать с "вкладом" таких этиологических факторов, как черепно-мозговая травма и хронический алкоголизм. Преобладание мужчин, больных эпилепсией, в возрасте старше 60 лет над женщинами почти в два раза ($P > 0,05$) обусловлено, вероятно, несколько большей частотой у мужчин цереброваскулярной патологии.

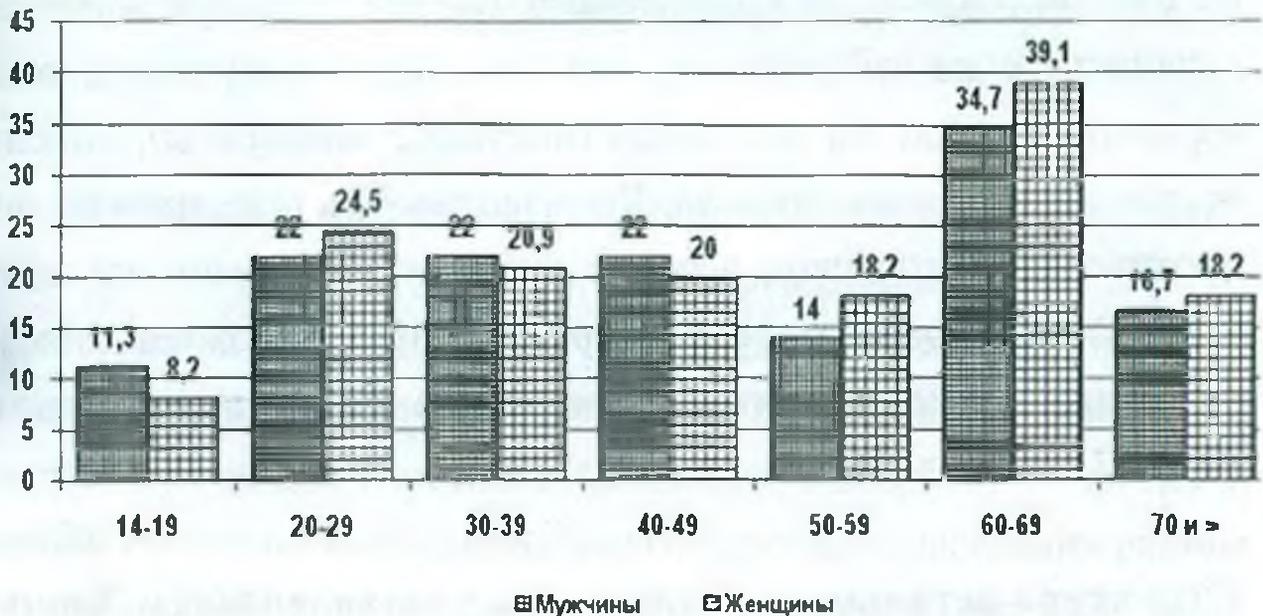


Рис. 1. Половозрастная структура распространённости эпилепсии в "популяции-1"

Сбор сведений осуществлялся путём повторных очных либо телефонных интервью. Поскольку большинство больных эпилепсией было зарегистрировано в 2009 году, катамнестический период составил примерно три года.

Повторную связь поддержали 220 больных эпилепсией или их близкие, что составило 84,6% от всех выявленных больных. За три прошедших года умерло 16 обследованных нами пациентов, летальность составила 7,3%.

Анализ структуры летальности (табл. 5) показал, что подавляющее большинство среди причин смерти составила острая сердечно-сосудистая патология - инфаркт миокарда, инсульт (8 че-

Sam DTI
axborot-resurs markazi
385978

ловек). По одному больному умерло от эпилептического статуса и суицида. Большинство умерших пациентов-лица трудоспособного возраста - 30-59 лет (10 человек, 62,5%).

Показатели летальности больных эпилепсией обследованной нами территории коррелируют с данными эпидемиологического исследования эпилепсии в Москве, Иркутской области. Они указывают на то, что летальность непосредственно от эпилепсии была низкой. Основными причинами смерти больных эпилепсией являлись те же заболевания, что и в общей популяции, то есть сердечно-сосудистая патология (инсульты, инфаркты), онкологические заболевания, травмы. Количество больных, принимавших противозэпилептическое лечение и доступных в момент повторного осмотра, уменьшилось до $69,09 \pm 3,12\%$, тогда как в момент первичного осмотра эти же пациенты принимали лечение в $71,54 \pm 2,8\%$ случаев.

Таблица 5

Структура летальности за три года у выявленных в "популяции-1" больных эпилепсией (в абсолютных числах)

Причины смерти	Возраст (лет)					Всего
	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и старше	
Травмы	0	1	1	0	0	2
Острая сердечно-сосудистая патология	0	2	2	3	1	8
Злокачественные новообразования	0	0	0	1	1	2
Эпилепсия (статус)	0	0	1	0	0	1
Острое отравление	0	1	1	0	0	2
Суицид	1	0	0	0	0	1
Всего	1	4	5	4	2	16

Возможно, это связано с малой эффективностью применяемого в нашем регионе лечения (несоблюдения режима приема АЭП). Антиконвульсанты продолжали приниматься больными в монотерапевтическом варианте с преобладанием барбитуратов, при этом удельный вес вальпроатов вырос до $5,77 \pm 1,45\%$ ($P > 0,05$), карбамазепина - до $15,38 \pm 2,24\%$ ($P > 0,05$). Терапевтическая резистентность уменьшилась до $9,09 \pm 1,94\%$. Эти показатели свидетельствуют о некотором улучшении качества проводимого лечения.

Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в популяции сельского района

Объектом исследования послужила территория четырех сельских районов Самаркандской области, где нами исследована сельская популяция взрослого населения в возрасте 14-ти лет и старше. Численность обследованного взрослого населения района на 1 января 2004 года составила 14065 человек, из них 6846 мужчин и 7219 женщин ("популяция-2"). Общая численность населения была 18783 человек. Обследованная выборка явилась репрезентативной при расчётных показателях распространённости эпилепсии 4,5 на 1000 населения ($P < 0,05$) и заболеваемости - 30 на 100000 населения ($P < 0,001$).

В данном регионе определялись основные эпидемиологические показатели эпилепсии: заболеваемость, распространённость. Для определения уровня заболеваемости эпилепсией в ходе обследования популяции в течение 2008-2010 годов активно выявлялись больные, впервые заболевшие эпилепсией. Для увеличения статистической достоверности показателей вычислялась средняя заболеваемость за десять лет (2000-2010 гг.), при этом с помощью тщательно собранного анамнеза больных с длительностью заболевания более одного года была ретроспективно опре-

делена ежегодная заболеваемость эпилепсией в период с 2000 по 2010 годы включительно. Была произведена стандартизация заболеваемости по полу за 10 лет с учётом половозрастной структуры популяции (табл. 6).

Анализ уровня заболеваемости эпилепсией в данной популяции за десять лет (2001-2010 гг.) показал, что ежегодный уровень общей заболеваемости, определённый активно за 2001-2003 годы, был выше показателей предыдущих лет, рассчитанных на основании анамнеза. Такое соотношение показателей с одной стороны связано с элиминацией больных в популяции с течением времени за счёт миграции, летальности и выздоровления части больных с некоторыми благоприятными формами эпилепсии.

Таблица 6

Стандартизированная по полу заболеваемость эпилепсией в "популяции-2" за десять лет (2001-2010 гг.)

Год	Стандартизированная по полу заболеваемость (на 100 000 населения соответствующего пола в год)		
	Мужчины	Женщины	Оба пола
2001	14,61	0,00	7,11
2002	29,21	13,85	21,33
2003	14,61	13,85	14,22
2004	14,61	0,00	7,11
2005	14,61	13,85	14,22
2006	14,61	27,70	21,33
2007	29,21	0,00	14,22
2008	58,43	13,85	42,66
2009	43,82	27,70	28,44
2010	43,82	13,85	35,55
Средняя за 2001-2010 гг.	27,75±20,13	13,85±13,85	20,62±12,11

Уровень средней заболеваемости эпилепсией за десять лет (2000-2010 гг.) в обследованной нами популяции составил $20,62 \pm 10,49$ случая на 100000 населения, что несколько ниже показателя в "популяции-1" ($P > 0,05$). Стандартизированный средний уровень заболеваемости эпилепсией у мужчин ($27,75 \pm 17,26/100000$) оказался выше ($P > 0,05$) в сравнении с таковым у женщин ($13,85 \pm 12,09/100000$).

Большая заболеваемость эпилепсией у мужчин, чем у женщин, выявленная нами в обследуемой популяции, согласуется как с данными литературы, так и с результатами популяции 1, и связана с этиологической структурой заболевания и социально-биологи-ческими различиями поведения полов.

Возрастной анализ появления первых припадков среди обследованных больных в "популяции-2" показал наибольший процент дебюта заболевания на втором и четвёртом десятилетиях жизни, при этом почти в половине случаев (46,58%) момент появления первых припадков пришёлся на первые двадцать лет жизни (табл. 7). Такие показатели коррелируют с данными мировых исследований и результатами работы в "популяции-1".

Таблица 7

Распределение выявленных в "популяции-2" больных эпилепсией по возрасту дебюта заболевания в зависимости от пола

Возраст дебюта (лет)	Мужчины (n=38)		Женщины (n=35)		P
	абс	%	абс	%	
0-4	3	7,9	1	2,9	>0,05
5-9	5	13,2	8	22,9	>0,05
10-19	8	21,1	9	25,7	>0,05
20-29	9	23,7	3	8,6	>0,05
30-39	8	21,1	7	20,0	>0,05
40-49	4	10,5	3	8,6	>0,05
50-59	1	2,6	4	11,4	>0,05

При распределении больных эпилепсией по возрасту дебюта эпилепсии в зависимости от пола достоверных различий не было выявлено. Почти одинаковое количество (около 25%) мужчин и женщин заболели в возрасте до десяти лет, вероятно за счет эпилепсии перинатального генеза и идиопатических форм болезни. Примерно в три раза больше мужчин ($P > 0,05$) в сравнении с женщинами заболели в возрасте 20-29 лет, что связано со структурой этиологических факторов эпилепсии в этом возрасте (большая подверженность мужчин травмам). В возрасте старше 50 лет количество женщин, вновь заболевших эпилепсией, доминирует над мужчинами ($P > 0,05$), что можно связать с влиянием цереброваскулярной патологии на развитие эпилепсии. В литературе отмечено, что мужчины чаще и раньше подвержены таким факторам риска, как атеросклероз, дислипидемия - и гиперлипидемия, курение. Поэтому преобладание женщин мы связываем с элиминацией мужчин старших возрастных групп за счёт высоких показателей летальности и снижения продолжительности жизни.

В "популяции-2" средний возраст дебюта эпилепсии был практически одинаков как у мужчин, так и у женщин. Средний возраст больных эпилепсией был чуть меньше у мужчин, чем у женщин. Средняя длительность заболевания у женщин была несколько выше, но значимых отличий по полу не обнаружено ($P > 0,05$). Такие различия были обнаружены в ряде исследований, что мы связываем с большей продолжительностью жизни женщин в сравнении с мужчинами. Средний возраст больных эпилепсией и средний возраст дебюта эпилепсии пришелся на наиболее трудоспособный возраст. Средняя продолжительность заболевания была достаточно большой, что позволяет характеризовать эпилепсию в "популяции-2" как хроническое заболевание трудоспособного возраста (табл. 8).

Поражённость эпилепсией в обследованной популяции была несколько выше среди мужчин ($5,55 \pm 0,9$ на 1000 мужского населения), чем среди женщин ($4,85 \pm 0,82$ на 1000 женского населения) ($P > 0,05$). Большую подверженность мужчин эпилепсии мы объясняем влиянием этиологических факторов, за счёт биосоциальных различий полов. Такие результаты согласуются с данными литературы.

Анализ распространённости эпилепсии в зависимости от возраста показал постепенное нарастание заблечения в средних возрастных группах с пиком в возрасте 44-60 лет и постепенным снижением с шестого десятилетия.

Таблица 8

Распределение больных эпилепсией "популяции-2" по длительности заблечения в зависимости от пола

Длительность заблечения (лет)	Мужчины (n=38)		Женщины (n=35)		P
	абс	%	абс	%	
5 и менее	13	34,2	7	20,0	>0,05
6-10	6	15,8	3	8,6	>0,05
11-15	8	21,1	10	28,6	>0,05
16-20	3	7,9	7	20,0	>0,05
21-25	2	5,3	2	5,7	>0,05
26-30	3	7,9	5	14,3	>0,05
Более 30	3	7,9	1	2,9	>0,05

Далее отмечается спад показателей почти в два раза на седьмом десятилетии, и уже с возраста старше 70 лет больных эпилепсией в сельской популяции не обнаружено. Такое соотношение, вероятно, обусловлено снижением продолжительности жизни в данном регионе и высокой смертностью от сердечно-сосудистых и онкологических заблечаний.

Увеличение распространённости эпилепсии в возрасте 30-59 лет указывает на высокую частоту встречаемости эпилепсии в

средних и старших возрастных группах, что сопоставимо с данными литературы.

По данным мировой статистики, это связано с «накоплением» эпилепсии в популяции с возрастом и низкой смертностью от эпилепсии.

Обращает на себя внимание (рис. 2) тот факт, что в возрастной группе 30-39 лет отмечается преобладание распространённости эпилепсии среди женщин в сравнении с мужчинами, что, вероятно, обусловлено миграцией мужчин трудоспособного возраста в город в поисках работы.

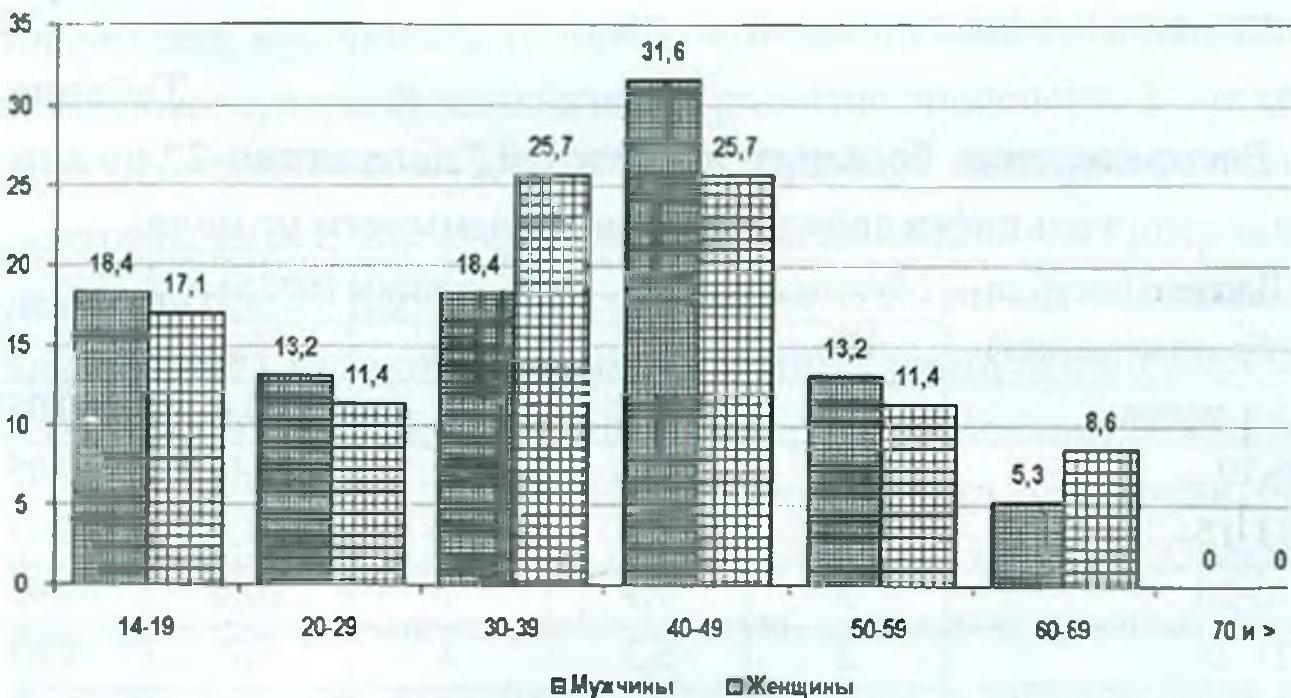


Рис. 2. Половозрастная структура распространённости эпилепсии в "популяции-2"

Незначительное преобладание поражённости эпилепсией женщин на седьмом десятилетии связано, на наш взгляд, с элиминацией мужчин, больных эпилепсией, из-за более высоких показателей летальности. Начиная с возраста старше 50 лет, численность мужчин в общей популяции начинает снижаться и в возрасте старше 70 лет их в два раза меньше, чем женщин.

При сборе катамнестических сведений о характере развития заболевания, динамике лечения и летальности у обследованного контингента в ходе исследования больных повторно с нами связались они все или их родственники. За три прошедших года умерло 3 человека, таким образом летальность составила 4,1%. Анализ структуры летальности показал, что от острой сердечно-сосудистой патологии (инфаркт миокарда, инсульт) умер - 1 человек. От отравления суррогатами алкоголя и злокачественных новообразований умерло по 1 человеку. Все умершие больные в данной популяции были лица трудоспособного возраста 30-59 лет.

Анализ лечения ПЭП выявил нарастание удельного веса вальпроатов с $1,37 \pm 1,36$ до $7,14 \pm 3,08\%$, карбамазепина с $9,59 \pm 3,45\%$ до $14,29 \pm 4,18$. Терапевтическая резистентность уменьшилась с $48,53 \pm 6,06\%$ до $31,82 \pm 5,73\%$ ($P < 0,05$). Такие показатели свидетельствуют о медленном улучшении характера течения заболевания.

Эпидемиология эпилепсии в городской и сельской популяциях

Сравнительный анализ клинико – эпидемиологических параметров эпилепсии, проведенный между городской ("популяция-1") и сельской ("популяция-2") популяциями, выявил целый ряд особенностей.

Оценка средней заболеваемости эпилепсией за десятилетний период (2000-2010 гг.) в "популяции-1" и "популяции-2" (табл. 9) выявила незначительное преобладание заболеваемости в городе в сравнении с селом ($P > 0,05$), что согласуется с данными литературы, которые объясняют такое соотношение воздействием техногенных факторов на этиологию эпилепсии. Однако литературный поиск показал, что заболеваемость может быть выше и в сельском поселении.

Обращает на себя внимание, что показатели заболеваемости у женщин в обеих популяциях практически находятся на одном уровне, а заболеваемость у мужчин в два раза больше в сравнении с женщинами. При этом достоверных отличий не обнаружено ($P > 0,05$). Причина подобных различий, по данным литературы, объясняется разным социальным поведением полов и его влиянием на этиологию эпилепсии (большая подверженность мужчин травмам и хроническим интоксикациям).

Таблица 9

Средняя заболеваемость (за 2000-2010 г.г.) в "популяции-1" и "популяции-2"

Пол	Средняя стандартизированная по полу заболеваемость (на 100 000 населения соответствующего пола)	
	"популяция-1"	"популяция-2"
Мужчины	31,15±11,22	27,75±17,26
Женщины	15,73±7,18	13,85±12,09
Оба пола	22,63±6,40	20,62±10,49

Анализ структуры выявленных в "популяции-1" и "популяции-2" больных эпилепсией по возрасту дебюта заболевания значимых отличий не обнаружил (табл. 10).

Возрастной анализ появления первых припадков среди обследованных больных показал наибольший процент заболевших на втором и четвёртом десятилетиях, при этом в обеих популяциях почти в половине случаев дебют заболевания пришёлся на первые двадцать лет жизни (51,21% в "популяции-1", 46,6% в "популяции-2"). Такие показатели коррелируют с данными мировых статистик. Более трети пациентов заболели в наиболее трудоспособном возрасте - от 20-ти до 49 лет (74,6 и 76,7% соответственно).

Таблица 10

**Структура выявленных в "популяции-1" и "популяции-2"
больных эпилепсией по возрасту дебюта заболевания**

Возраст дебюта эпилепсии (лет)	"популяция-1" (n=260)		"популяция-2" (n=73)	
	Абс	%	абс	%
0-4	16	6,2	4	5,5
5-9	3	1,2	13	17,8***
10-19	4	1,5	17	23,3***
20-29	36	13,8	12	16,4
30-39	48	18,5	15	20,5
40-49	26	10,0	7	9,6
50-59	9	3,5	5	6,8
60-69	6	2,3	0	0,0
70 и старше	2	0,8	0	0,0

Средние показатели возраста дебюта эпилепсии, возраста больных на момент исследования и средняя длительность заболевания (табл. 11) в обеих популяциях были практически одинаковыми и достоверных отличий не имели.

Таблица 11

Средние показатели (в годах) возраста дебюта эпилепсии, возраста больных на момент обследования и длительности заболевания в "популяции-1" и "популяции-2"

Показатель	"популяция-1"	"популяция-2"
Средний возраст дебюта заболевания	25,27±0,99	23,75±1,78
Ср. возраст на момент обследования	38,38±0,96	37,63±1,74
Средняя длительность заболевания	13,1±0,81	13,88±1,22

Таблица 12

Половозрастная структура распространённости эпилепсии в
"популяции-1" и "популяции-2"

Возрастная группа (лет)	Пол	Распространённость (на 1000 населения)	
		"популяция-1"	"популяция-2"
14-19	Мужчины	4,78±1,16	5,64±2,13
	Женщины	2,41±0,8	5,31±2,16
	Оба пола	3,57±0,7	5,48±1,52
20-29	Мужчины	6,49±1,13	3,64±1,63
	Женщины	4,48±0,86	3,15±1,57
	Оба пола	5,4±0,7	3,41±1,13
30-39	Мужчины	7,29±1,27	5,39±2,03
	Женщины	4,26±0,89	6,77±2,25
	Оба пола	5,64±0,75	6,09±1,52
40-49	Мужчины	6,74±1,17	8,42±2,42
	Женщины	3,37±0,79*	6,40±2,13
	Оба пола	5,09±0,69	7,41±1,61
50-59	Мужчины	6,12±1,33	7,32±3,26
	Женщины	4,95±1,1	5,70±2,84
	Оба пола	5,48±0,85	6,50±2,16
60-69	Мужчины	3,83±1,35	3,68±2,60
	Женщины	1,35±0,68	3,90±2,25
	Оба пола	2,38±0,69	3,81±1,7
70 и старше	Мужчины	4,36±1,95	0
	Женщины	2,04±0,91	0
	Оба пола	2,78±0,88	0
Все возраст- ные группы	Мужчины	6,07±0,49	5,55±0,9
	Женщины	3,61±0,34***	4,85±0,82
	Оба пола	4,71±0,29	5,19±0,61

Примечание:

* - различия относительно данных группы женщин значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

Половозрастная структура распространённости характеризовалась преобладанием мужчин над женщинами практически во всех возрастных группах, при этом достоверные отличия были обнаружены в городе ($P < 0,001$). Однако в сельской популяции в возрасте 30-39 лет и 60-69 лет преобладали женщины, что, скорее всего, обусловлено преобладанием женщин в данных возрастных группах. Это связано с влиянием этиологических факторов на возникновение заболевания, зависимых от возраста, то есть в средних возрастных группах влияет в большей степени травматизм и хроническая интоксикация, а в старших возрастных группах - цереброваскулярная патология.

Однако в сельской популяции такое резкое падение распространённости связано с более высокой степенью летальности и более низким уровнем квалифицированной медицинской помощи. При этом в младших возрастных группах ситуация неравнозначная.

Если в селе отмечен пик распространённости в возрасте 14-19 лет со спадом на третьем десятилетии, то в городе, наоборот, низкий, на втором десятилетии с подъёмом уровня распространённости на третьем десятилетии. Падение распространённости в возрасте 20-29 лет в селе связано с миграцией, так как часть больных эпилепсией уезжают в другие города на учёбу, работу после окончания школы. Низкий показатель распространённости в младших возрастных группах в городе объясняется, возможно, злокачественностью течения некоторых форм эпилепсии и соответственно высокими показателями летальности, а с другой стороны-из-за доброкачественного течения других видов эпилепсии и развившейся стойкой ремиссии обуславливает низкий уровень эпилепсии в этом возрасте (рис. 3).

Сравнительный анализ социальных характеристик обеих популяций характеризовался достоверным ($P < 0,01$) преобладани-

ем пенсионеров в сельской популяции, что, очевидно, связано с ненаправлением пенсионеров в сельской популяции на МСЭК в виду преклонного возраста. Тогда как в городе такой тенденции не наблюдается и даже, наоборот, пенсионеры стремятся получить группу инвалидности или повысить уже имеющуюся группу инвалидности с целью получить социальные льготы.

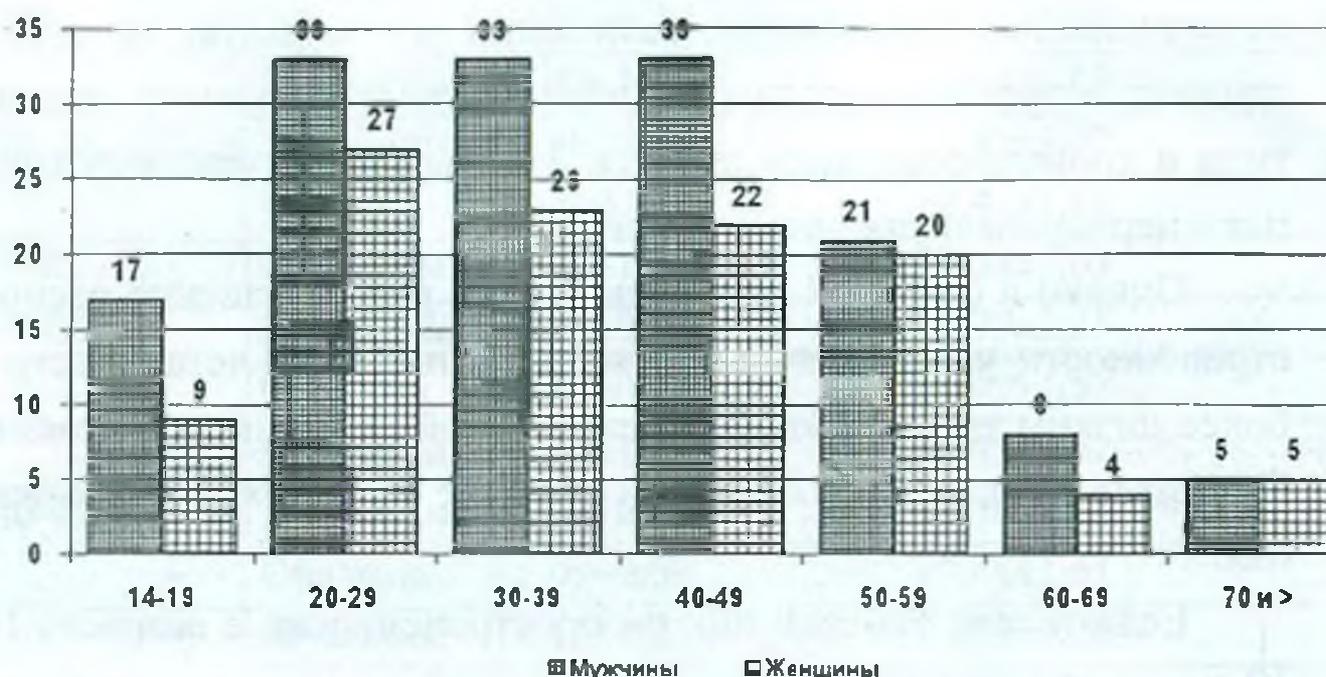


Рис. 3. Сравнительная возрастная динамика распространённости эпилепсии в "популяции-1" и в "популяции-2"

Работающих в городе было больше, чем в селе, так безработных было вдвое больше в селе в сравнении с городом. Это связано с высоким уровнем безработицы в сельской местности, хотя достоверных отличий не обнаружено ($P > 0,05$).

Уровень инвалидизации был ниже в "популяции-2", что обусловлено большей социальной «стигматизацией» больных эпилепсией в сельской местности ($P > 0,05$). Пациенты скрывают факт наличия болезни из-за боязни потерять работу.

Этиологический спектр в "популяции-1" и "популяции-2" характеризовался преобладанием больных эпилепсией с черепно-

мозговой травмой (около 20%), что согласуется с большинством данных отечественных авторов (табл. 13).

На втором месте по частоте в сельской популяции стала цереброваскулярная патология, что согласуется с мировой статистикой. На третьем месте в "популяции-2" - перинатальная патология и опухоли головного мозга. Тогда как в "популяции-1" эпилепсия цереброваскулярного генеза занимает третье место после эпилепсии, возникшей на фоне перинатальной патологии. В многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов также подчеркивается роль перинатальной патологии в возникновении эпилепсии [9, 53, 55, 56, 77, 78]. В "популяции-2" отмечено более чем в два раза преобладание больных эпилепсией, причиной которой стали опухоль головного мозга.

Таблица 13

Этиологическая структура эпилепсии в "популяции-1" и "популяции-2"

Этиология эпилепсии	"популяция-1" (n=260)		"популяция-2" (n=73)		P
	абс	%	абс	%	
Черепно-мозговая травма	56	21,5	14	19,2	>0,05
Цереброваскулярная патология	26	10,0	11	15,1	>0,05
Хронический алкоголизм	15	5,8	1	1,4	<0,05
Нейроинфекция	22	8,5	2	2,7	<0,05
Перинатальная патология	27	10,4	5	6,8	>0,05
Опухоль головного мозга	7	2,7	5	6,8	>0,05
Неизвестная этиология	107	41,2	35	47,9	>0,05

Генерализованная эпилепсия диагностирована у $21,54 \pm 2,55\%$ выявленных больных в городской популяции и у $19,18 \pm 4,61\%$ - в сельской, парциальная эпилепсия - соответственно $78,46 \pm 2,55\%$ и $80,82 \pm 4,61\%$. В "популяции-2" незначимо

($P > 0,05$) чаще встречались парциальные припадки с вторичной генерализацией (табл. 14).

Таблица 14

Распределение больных эпилепсией
по типам припадков в "популяции-1" и "популяции-2"

Тип припадка	"популяция-1" (n=260)		"популяция-2" (n=73)		P
	абс	%	абс	%	
Парциальные простые	11	4,2	1	1,4	$>0,05$
Парциальные сложные	12	4,6	1	1,4	$>0,05$
Парциальные (простые и сложные) с вторичной генерализацией	116	44,6	42	57,5	$>0,05$
Несколько типов парциальных припадков	50	19,2	13	17,8	$>0,05$
Первично-генерализованные	56	21,5	14	19,2	$>0,05$
Без припадков	15	5,8	2	2,7	$>0,05$

Это подтверждается при оценке эффективности противоэпилептического лечения больных эпилепсией в "популяции-1" и "популяции-2" (табл. 15). Достоверно ($P < 0,01$) почти в два раза чаще в городе отмечалось значительное урежение припадков (50% и более). И почти в полтора раза достоверно ($P < 0,05$) чаще в городской популяции было незначительное урежение припадков на фоне проводимого противоэпилептического лечения.

Спектр лечения больных эпилепсией в «популяции-1» и «популяции-2» отражен в табл. 16.

В "популяции-2" отмечен более низкий процент применения современных противоэпилептических средств (карбамазепин и вальпроаты) в сравнении с "популяцией-1", но достоверных отличий не обнаружено. Значимо чаще ($P < 0,01$) в сельской местности, чем в городе использовали барбитураты.

Таблица 15

Оценка эффективности лечения противосудорожными препаратами больных эпилепсией популяции-1" и "популяции-2"

Эффективность лечения ПЭП	"популяция-1" (n=220)		"популяция-2" (n=68)		P
	Абс	%	абс	%	
Прекращение припадков	15	6,8	2	2,9	>0,05
Значительное урежение припадков (50% и более)	82	37,3	13	19,1	<0,01
Незначительное урежение припадков (менее 50%)	95	43,2	20	29,4	<0,05
Без эффекта	28	12,7	33	48,5	<0,001

Таблица 16

Спектр лечения антиэпилептическими препаратами больных эпилепсией в "популяции-1" и "популяции-2"

Характер лечения	"популяция-1" (n=260)		"популяция-2" (n=73)		P
	абс	%	абс	%	
Барбитураты	118	45,4	46	63,0	<0,01
Карбамазепин	36	13,8	7	9,6	>0,05
Вальпроаты	11	4,2	1	1,4	>0,05
Другие препараты	5	1,9	0	0,0	<0,05
Всего	170	65,4	54	74,0	>0,05
Дифенин+барбитураты	5	1,9	1	1,4	>0,05
Вальпроаты+карбамазепин	4	1,5	3	4,1	>0,05
Барбитураты+карбамазепин	29	11,2	9	12,3	>0,05
Другие комбинации	12	4,6	1	1,4	>0,05
Всего	50	19,2	14	19,2	>0,05
Без лечения ПЭП	40	15,4	5	6,8	<0,05

Выводы по главе

Заболеваемость эпилепсией в городской и сельской популяциях у мужчин была выше, чем у женщин, составив соответственно 31,15 и 15,73 случаев на 100000 населения в год в городе и 27,75 и 13,85 случаев на 100000 населения в год в районах. Распространённость эпилепсии в популяции города составила 4,71 случаев на 1000 населения, в популяции районов - 5,19 случаев на 1000 населения, что приближается к её среднему уровню в мире. Распространённость эпилепсии в мужской популяции и города, и села была выше, чем в женской, составив соответственно 6,07 и 3,61 случаев на 1000 населения в городе и 5,55 и 4,85 случаев на 1000 населения в районах, но достоверные половые отличия выявлены только в городской популяции. Лечение эпилепсии в Самаркандской области отличается от международных стандартов низкой частотой применения современных противосудорожных препаратов выбора (менее 20%) и, соответственно, низкой эффективностью.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ В ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Современный период изучения эпилепсии характеризуется разработкой экспериментальных моделей, выяснением молекулярных основ и генетических факторов, диагностикой с помощью нейрофизиологических, лучевых и радиоактивных методов, активной фармакотерапией и развитием хирургических методов лечения заболевания.

Принципы постановки диагноза эпилепсии у лиц пожилого возраста существенно не отличаются от таковых у более молодых больных. Хотя следует отметить, что в структуре пароксизмальных состояний у пожилых пациентов эпилептические припадки имеют больший удельный вес, чем у молодых, и сопоставимы по частоте с таковыми у детей первых пяти лет жизни. Кроме того, необходимо учитывать, что у лиц старше 65 лет риск развития эпилепсии существенно возрастает пропорционально возрасту.

Показано, что примерно у половины пожилых больных эпилепсией заболевание начинается в раннем возрасте. Этиология эпилепсии в этой группе больных гетерогенна: генетические, идиопатические, симптоматические, связанные с перинатальной патологией, воспалительные, сосудистые заболевания и т.п. При начале эпилепсии в старшей возрастной группе этиология смещается в сторону другой патологии. Важно отметить, что если в большинстве экономически развитых странах основной причиной эпилепсии у лиц старших возрастных групп являются цереброваскулярные заболевания, опухоли головного мозга, дегенеративные заболевания и деменция (Roberts M.A. et al., 1982), то на первое место среди причин эпилепсии в развивающихся странах выступают различные инфекции и интоксикации ЦНС (Carpio A., Hauser W.A., 1993). Хотя некоторые авторы подчеркивают, что

значение опухолей у пожилых преувеличено, т.к. они чаще всего встречаются в возрасте 35-65 лет (Hauser W.A. et al., 1998). Так же остаются дискуссионными данные по эпилепсии при болезни Альцгеймера и других деменциях. По данным одних авторов, болезнь Альцгеймера является фактором риска развития эпилепсии, т.к. в далеко зашедшей стадии болезни Альцгеймера примерно 20% больных страдают эпилепсией (Crowley P.M.P., 1994; Romanelli M.F. et al, 1990). По данным других авторов, необходимо дальнейшее изучение этой проблемы (Hildick-Smith M., 1994; Tallis R., 1995).

Частота встречаемости эпилептических приступов при различных заболеваниях ЦНС по данным разных авторов и в разных странах неодинакова. Эпилепсия у пожилых пациентов наиболее часто связана с сосудистыми заболеваниями головного мозга (так называемая сосудистая эпилепсия). Однако необходимо подчеркнуть, что данные по встречаемости сосудистой эпилепсии сильно варьируют, составляя по разным авторам от 17% до 69%.

В России ежегодно происходит около 300 тысяч инсультов. При этом около 10% больных, переживших острую стадию заболевания, остаются тяжелейшими инвалидами, полностью лишенными возможности самообслуживания (Неретин В.Я., Котов С.В., 1997). Анализ литературных данных показал, что большинство отечественных работ посвящено различным аспектам эпилептических приступов в остром периоде нарушений мозгового кровообращения (Белюсова В.Н. и соавт., 1972; Догиш С., 1970; Прохорова Э.С., 1981, 1983 и др.) или в постинсультном периоде (Беляков В.В., 1999; Бурд Г.С., Гехт А.Б. и соавт., 1998; Добрынина Л.А. и соавт., 1997; Лебедева А.В., 1998; Кураш О.Я., 2002; Ястребцева И.П., 2000), имеются отдельные публикации по эпилептическим приступам на фоне атеросклероза и гипертонической болезни (Камянов ИМ, 1972; Морозова А.И., 1977; Яхин Ф.А.,

1997). В то же время, атеросклеротические поражения сосудов головного мозга широко распространены в популяции, и частота их обнаружения увеличивается с возрастом, причем у мужчин после 40-50 лет, у женщин - после 50-60 лет (Неретин В.Я., Котов СВ., 1997).

Анализ литературных данных показал, что показатели по постинсультной эпилепсии разноречивы. Частота развития эпилепсии у пожилых после инсульта составляет от 2,7% до 10,7% (Болдырев А.И., 1976; Габашвили В.М., Шакаришвили Р.Р., 1972; Бурд Г.С. и соавт., 1998; Гехт А.Б. и соавт., 1999; 2000; Добрынина Л.А. и соавт., 1997). При этом самая высокая цифра - 19% (цит. по Thomas R.J., 1997). В то же время ни одного случая развития постинсультной эпилепсии не было зарегистрировано в длительных динамических исследованиях (De Carolis et al., 1984; Faught E. et al., 1989).

Эпилепсией считается возникновение повторных, по крайней мере двух, неспровоцированных приступов. Тем не менее, как это ни удивительно, ряд авторов говорят об эпилепсии уже после одного приступа поздней эпилепсии (Annegers J.F. et al., 1980; Jallon P., Loiseau P., 1995; - цит. по Kramer G., 1999).

В 10-15% случаев эпилепсия у пожилых больных развивается на фоне системных и метаболических нарушений, ЧМТ, инфекций ЦНС. Часть случаев относится к идиопатической эпилепсии. Для объяснения этой «идиопатической» группы больных высказываются следующие гипотезы: 1) у большинства пациентов имеется недиагностированная сосудистая патология; 2) есть нечто в стареющем головном мозге, что предрасполагает к эпилепсии. У пациентов с предрасположенностью к приступам возможно появление их при наличии определенных факторов риска. Высказано мнение, что для проявления эпилепсии в позднем воз-

расте требуется большее накопление экзогенных вредностей, чем среди заболевших в молодые годы (Демиденко Т.Д., 1970).

Несмотря на общее признание важности возрастного фактора в развитии эпилепсии, постановка этого вопроса и его разработка осуществляются недостаточно. В частности, малоизвестно, каким образом возраст влияет на клинические проявления эпилепсии.

Как показал анализ литературы, эволюция эпилептических синдромов и их возрастная трансформация - это совершенно новая проблема в эпилептологии, затронутая лишь в последние годы, причем в основном в эпилептологии детского возраста. Вопрос об изменениях в клинических проявлениях эпилепсии, которые возникают в пожилом возрасте, стал освещаться в литературе в последние годы, но имеющиеся данные крайне разноречивы (Демиденко Т.Д., 1996; Abbasi F. et al., 1999; Hiyoshi T., Yagi K., 2000; Tinuper P. et al., 1996). Возможно, это связано с тем, что подавляющее число больных с эпилепсией ранее не доживало до пожилого возраста.

По другим данным, частые генерализованные тонико-клонические приступы имеют больший риск учащения в период менопаузы (Harden S.L. et al., 1999). Демиденко Т.Д. (1996) наблюдала трансформацию судорожных пароксизмов в бессудорожные, которые у пожилых больных становились более частыми. По ее данным, по мере старения больных эпилепсией иногда возникает тенденция к серийным припадкам, с последующим сумеречным состоянием. Однако, у большинства больных они становились abortивными.

Важно подчеркнуть, что учащение приступов в пожилом возрасте ранее связывали с развитием инсульта (Hauser W.A., 1997; Sander J.W.A.C. et al., 1990; Tallis R. et al., 1991). Однако, как было показано Hiyoshi T., Yagi K. (2000), ни в одном случае

учащения эпилептических приступов у больных с идиопатической генерализованной эпилепсией не было признаков цереброваскулярного заболевания. Ухудшение течения эпилепсии у 5 из 12 больных было связано с родами или наступлением менопаузы. Авторами делается вывод, что несмотря на общее мнение благоприятного течения эпилепсии у пожилых больных, в свете полученных данных важно иметь ввиду и не всегда хороший прогноз заболевания, особенно, в случае с идиопатической генерализованной эпилепсией. Ухудшение течения заболевания в пожилом возрасте было отмечено также Graf M. (2000) при первично-генерализованной эпилепсии, при этом подчеркивается необходимость мониторинга при «стареющей» эпилепсии.

Второй по частоте причиной эпилепсии многие авторы рассматривают опухоли головного мозга. При этом разброс цифр весьма велик - от 11 до 44%. Это может быть связано с включением в исследования пожилых больных различного возраста, т.к. у сравнительно более молодых заболеваемость опухолями выше (цит. по Reineman A., Stefan H., 1998).

При ЧМТ частота приступов наиболее высока в возрасте 15-24 лет, затем с возрастом она снижается и снова возрастает у пожилых, достигая в возрасте 80 лет почти уровня частоты приступов у подростков. Это связано с увеличением частоты падений (Kraus J.F., McArthur D.L., 1999). Показано, что ЧМТ является одним из факторов риска возникновения эпилепсии у пожилых или рецидива приступов (Беленькая Р.М., Черненко В.П., 1988). Тем не менее, данные по эпилепсии у пожилых вследствие ЧМТ весьма разнятся: от 2% (Hildick-Smith M., 1974) до 21% (Sung C.-Y. et al., 1990).

По данным многих авторов, у пожилых чаще отмечаются парциальные приступы с или без вторичной генерализации (Mouritzen Dam A.A. et al., 1985; и др.). По данным Hauser W.A.

(1992), чаще всего встречались сложно-парциальные (48%), реже (13%) простые парциальные моторные приступы. Генерализованные приступы у пожилых наблюдались реже (в 19%), чем у детей в возрасте до 15 лет (50%). Генерализованные тонико-клонические приступы могут возникать в любом возрасте, однако, по данным литературы, у пожилых они встречаются крайне редко, и большинство генерализованных приступов имеют парциальное начало - до 70% (Hildick-Sraith M., 1994). Частота первично-генерализованных приступов у пожилых остается неизвестной (Rowan A.J., Ramsay R.E., 1997; Faught E., 1999).

Проведенный анализ литературы показал, что многие исследователи описывают парциальное (фокальное) начало приступов у больных пожилого возраста, однако лишь немногие исследователи останавливаются на семиологических аспектах этих приступов, в основном, при постинсультной эпилепсии (Лебедева А.В., 1998; Кураш О.Я., 2002), и их возможных отличиях от парциальных приступов у молодых больных (De Toledo J.C., 1999).

В литературе подчеркивается, что диагностировать эпилепсию у пожилых больных может быть труднее, чем у пациентов сравнительно более молодого возраста, что связано с рядом причин (Tallis R. et al., 2002). Так, пожилые больные чаще имеют приступы, не замеченные окружающими, т.к. они чаще не работают и живут одни, менее социально активны. Недостаточно осознание проблемы и понимание симптомов со стороны пожилого пациента в связи с чем больной не может аккуратно и точно сообщить о них врачу. История болезни зачастую является неадекватной. Наличие фокальных неврологических изменений (вследствие, например, инсульта, дегенеративных заболеваний и мышечно-скелетных контрактур) и имеющиеся у пожилых пациентов сопутствующих заболеваний могут вызывать значительную вариабельность в клинических проявлениях приступов, которые

при отсутствии этих нарушений были бы типичными (Крамер С., 1999). Так, например, нередки случаи, когда при генерализованных тонико-клонических приступах возникает асимметричное вовлечение конечностей.

У пожилых данные по роли ЭЭГ в подтверждении диагноза эпилепсии на фоне возрастных изменений весьма разноречивы и остаются недостаточно изученными (Lancman M.E. et al., 1993, 1996; Thomas R., 1997). Как справедливо замечают Rowan A.J., Ramsay R.E. (1997), несмотря на пристальное внимание к изменениям на ЭЭГ при эпилепсии у пожилых пациентов, остаются невыясненными многие вопросы, как например, какова специфичность эпилептиформной активности при эпилепсии у пациентов пожилого возраста, могут ли изменения на ЭЭГ являться предикторами рецидива приступов у пожилых, как это имеет место у пациентов молодого возраста.

Есть сообщения, что данные ЭЭГ менее полезны в подтверждении диагноза у пожилых, чем у детей (Thomas R., 1997; Drugy L., Beydown A., 1998). Продолжаются дебаты, какую ЭЭГ следует считать нормальной у пациентов пожилого возраста (Lee K., Pedley T., 1997). У лиц старше 50 лет, в фоновой ЭЭГ возможно выявление, обычно слева, в височных областях ритма, сходного с затылочным α -ритмом, причем его амплитуда может превышать α -волны в затылочных отведениях (Lee K., Pedley T., 1997).

Генерализованное замедление волн и снижение амплитуды α -ритма до 1 Гц на 10 лет жизни в возрасте старше 50 или 60 лет (Holshneider D.P., Luchter A.F., 1998), хотя и не ниже 8 Гц в состоянии бодрствования, связанное с нормальными процессами старения, а также возрастание частоты появления фокальных изменений еще более усложняют интерпретацию данных ЭЭГ у пожилых. Так, например, медленная фокальная активность с наличием острых волн в височной области (особенно левой) или

(1992), чаще всего встречались сложно-парциальные (48%), реже (13%) простые парциальные моторные приступы. Генерализованные приступы у пожилых наблюдались реже (в 19%), чем у детей в возрасте до 15 лет (50%). Генерализованные тонико-клонические приступы могут возникать в любом возрасте, однако, по данным литературы, у пожилых они встречаются крайне редко, и большинство генерализованных приступов имеют парциальное начало - до 70% (Hildick-Sraith M., 1994). Частота первично-генерализованных приступов у пожилых остается неизвестной (Rowan A.J., Ramsay R.E., 1997; Faught E., 1999).

Проведенный анализ литературы показал, что многие исследователи описывают парциальное (фокальное) начало приступов у больных пожилого возраста, однако лишь немногие исследователи останавливаются на семиологических аспектах этих приступов, в основном, при постинсультной эпилепсии (Лебедева А.В., 1998; Кураш О.Я., 2002), и их возможных отличиях от парциальных приступов у молодых больных (De Toledo J.C., 1999).

В литературе подчеркивается, что диагностировать эпилепсию у пожилых больных может быть труднее, чем у пациентов сравнительно более молодого возраста, что связано с рядом причин (Tallis R. et al., 2002). Так, пожилые больные чаще имеют приступы, не замеченные окружающими, т.к. они чаще не работают и живут одни, менее социально активны. Недостаточно осознание проблемы и понимание симптомов со стороны пожилого пациента в связи с чем больной не может аккуратно и точно сообщить о них врачу. История болезни зачастую является неадекватной. Наличие фокальных неврологических изменений (вследствие, например, инсульта, дегенеративных заболеваний и мышечно-скелетных контрактур) и имеющиеся у пожилых пациентов сопутствующих заболеваний могут вызывать значительную вариабельность в клинических проявлениях приступов, которые

при отсутствии этих нарушений были бы типичными (Kraemer С., 1999). Так, например, нередки случаи, когда при генерализованных тонико-клонических приступах возникает асимметричное вовлечение конечностей.

У пожилых данные по роли ЭЭГ в подтверждении диагноза эпилепсии на фоне возрастных изменений весьма разноречивы и остаются недостаточно изученными (Lancman M.E. et al., 1993, 1996; Thomas R., 1997). Как справедливо замечают Rowan A.J., Ramsay R.E. (1997), несмотря на пристальное внимание к изменениям на ЭЭГ при эпилепсии у пожилых пациентов, остаются невыясненными многие вопросы, как например, какова специфичность эпилептиформной активности при эпилепсии у пациентов пожилого возраста, могут ли изменения на ЭЭГ являться предикторами рецидива приступов у пожилых, как это имеет место у пациентов молодого возраста.

Есть сообщения, что данные ЭЭГ менее полезны в подтверждении диагноза у пожилых, чем у детей (Thomas R., 1997; Drugy L., Beydown A., 1998). Продолжаются дебаты, какую ЭЭГ следует считать нормальной у пациентов пожилого возраста (Lee K., Pedley T., 1997). У лиц старше 50 лет, в фоновой ЭЭГ возможно выявление, обычно слева, в височных областях ритма, сходного с затылочным α -ритмом, причем его амплитуда может превышать α -волны в затылочных отведениях (Lee K., Pedley T., 1997).

Генерализованное замедление волн и снижение амплитуды α -ритма до 1 Гц на 10 лет жизни в возрасте старше 50 или 60 лет (Holshneider D.P., Leuchter A.F., 1998), хотя и не ниже 8 Гц в состоянии бодрствования, связанное с нормальными процессами старения, а также возрастание частоты появления фокальных изменений еще более усложняют интерпретацию данных ЭЭГ у пожилых. Так, например, медленная фокальная активность с наличием острых волн в височной области (особенно левой) или

без них, усиливающаяся при дремоте, была отмечена у 40% пациентов старше 60 лет (Drury I., Beydown A., 1993). Несмотря на то, что многие авторы считают, что непостоянное замедление является нормальным результатом старения головного мозга, другие исследователи не поддерживают эту точку зрения. Так, исследование, проведенное у здоровых пожилых, показало, что только у 1-2% наблюдалось фокальное замедление, причем это были чаще тета-, а не дельта-волны. Klass D.W., Brenner R.P. (1995) показали, что так называемые «доброкачественные временные дельта-волны пожилых» отмечаются только у небольшого числа пожилых (до 1%) и возникают спорадически в виде отдельных волн или парами. Есть данные, что пароксизмальная эпилептиформная активность у пожилых больных эпилепсией встречается реже, чем у молодых пациентов (Van Cott A.C., 2002). В исследовании Drury I., Beydown A. (1998) было отмечено значительное снижение случаев межприступной эпилептической активности у пациентов старше 60 лет в сравнении с более молодыми больными. Так, эпилептическая активность наблюдалась у 26% (из 70 пациентов) при начале эпилепсии после 60 лет, и у 35% пожилых больных эпилепсией, возникшей в более раннем возрасте. Причем пароксизмальные изменения в основном наблюдались у больных с приступами, с частотой, большей, чем 1 в месяц.

Сходные данные получены Ramsay R.E., Pryor F. (2000) у больных эпилепсией, впервые диагностированной после 60 лет: межприступная эпилептическая активность была отмечена только у 37% больных. Однако, из исследования были исключены больные с прогрессирующим неврологическим заболеванием (включая деменцию и первичные опухоли головного мозга).

Как подчеркивает Е.А.Жирмунская (1993, 1996), у больных с клинически выявленными эпилептическими приступами и от-

существованием эпилептических феноменов на ЭЭГ необходимо особое внимание уделять условно-эпилептиформным графоэлементам, к которым относятся: гиперсинхронный заостренный по форме альфа-ритм, гиперсинхронный бета-ритм амплитудой более 20 мкВ, вспышки высокоамплитудных альфа-, бета-, тета-, дельта- или полифазных волн с крутыми фронтами, возникающие билатерально-синхронно или локально на фоне относительно нормальной или дезорганизованной активности. Феномены этого типа отличаются от неэпилептической патологической активности внезапностью возникновения и исчезновения, явной активацией при гипервентиляции, резким превышением основного фона по амплитуде (Жирмунская Е.А., 1996; Зенков Л.Р. и соавт., 1996).

Особый интерес представляют наблюдения, что бета-активность низкой частоты и высокой амплитуды связана с эпилептизацией мозга (цит. по Лебедевой А.В., 1997) и что бета-1 ритм - это "эквивалент эпилептиформного разряда". В доступной литературе нами были обнаружены только три работы, в которых учитывались условно-эпилептиформные графоэлементы на ЭЭГ у больных эпилепсией, но сделано это было только при постинсультной эпилепсии (Лебедева А.В., 1997; Hornig C.R., 1990; Milandare L., 1992;),

Особенности фармакотерапии эпилепсии и фармакокинетики антиэпилептических препаратов (АЭП) у пациентов пожилого возраста

Анализ литературных данных показывает, что вопросы лечения эпилепсии у пациентов пожилого возраста остаются противоречивыми среди экспертов (Berg A.T., Chinnar S., 1991; Chadwick D., 1995; Reynolds E.H., 1995) и в обычной клинической практике (Stolarek I.H, et al., 1995). Несмотря на то, что многими авторами подчеркивается, что АЭП часто назначаются пожилым больным (Clويد J.C., 1994; Lackner T.E. et al., 1998), имеется всего

несколько работ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения антиконвульсантов у пациентов пожилого возраста (Cameron H., Macphree G.J.A., 1995; Craig I., Tallis R., 1994; Lackner T.E., 1998). В то же время пожилые пациенты с их возможным снижением интеллектуально-мнестической функции, сенсорными и двигательными нарушениями могут быть особенно чувствительны к дозозависимым побочным реакциям (ПР) от АЭП (Lackner T.E. et al., 1998).

С физиологической точки зрения старение характеризуется постоянно нарастающим ограничением способности каждой системы органов поддерживать гомеостаз в сложных условиях среды. Изменения фармакологической активности лекарственных веществ могут быть связаны не только с возрастными изменениями рецепторов (Swift C.G., 1990), но и с изменением фармакокинетических (ФК) параметров при старении организма (Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., 1998). Поэтому, как показывает анализ литературы, все авторы сходятся в том, что для обеспечения безопасности и эффективности лечения эпилепсии у пожилых больных необходимо понимание уникальных биохимических и фармакологических характеристик, особенностей фармакокинетики антиконвульсантов в геронтологической популяции (Koyama H. et al., 1999; Kraemer G., 1999; Schachter S.C. et al., 1998, 1999; Tallis R. et al., 2002; Willmore J.L., 1998). Однако, несмотря на этот общий консенсус клиническая фармакология АЭП у больных пожилого возраста изучена недостаточно (I. Vermus et al., 1997). Трудности фармакотерапии эпилепсии у пожилых связаны с заболеваниями, вызывающими ее, сопутствующей патологией (Kraemer G., 2003; Trinkka E., 2003; Poon C.Y., McAuley J.W., 2002), полипрагмазией с соответствующим взаимодействием препаратов, а также возрастными физиологическими изменениями фармакокинетики, необычной чувствительностью к АЭП, что сужает

терапевтический ряд назначаемых препаратов. Частыми проблемами у пожилых являются когнитивные нарушения, затруднение чтения и следования инструкциям, возможность сниженного питания в связи с уменьшением доходов. С последним обстоятельством связано также возможное самостоятельное уменьшение приема препаратов пожилыми больными.

АЭП при лечении эпилепсии у пожилых должен отвечать следующим требованиям (Steidele S. et al., 1997): действовать преимущественно на парциальную или вторично-генерализованную эпилепсию, по возможности не влиять на когнитивные функции, не оказывать негативного влияния на сопутствующие заболевания, часто встречающиеся у пожилых, назначаться один или два раза в день, чтобы свести к минимуму проблему нерегулярного приема препарата, не оказывать значительного влияния на другие лекарственные средства (памятуя о полипрагмазии у пожилых), а также связываться белками плазмы не более, чем на 70%.

Из всех АЭП больше всего соответствует вышеуказанным критериям вальпроевая кислота, особенно с учетом ее психотропного действия. В результате более чем 40-летнего применения вальпроевой кислоты накоплено много данных по её фармакологии, лекарственному взаимодействию и клиническому применению. Её преимуществом является линейная кинетика и отсутствие влияния на психомоторную активность в пожилом возрасте (Read C.L. et al., 1998).

Однако, несмотря на широкое применение вальпроевой кислоты у пожилых, в литературе практически отсутствуют исследования, по возрастным изменениям фармакокинетики вальпроевой кислоты у пожилых. Как справедливо отмечено Cameron H., Macphise G. (1995), результата лечения вальпроевой кислотой

у пожилых основываются на результатах ФК исследований, включавших относительно молодых пациентов

У пожилых было проведено только два вида ФК исследований:

1. Исследование Hockings N. et al. (1986) с определением выведения вальпроевой кислоты после однократной разовой дозы у 5 добровольцев пожилого возраста (66-74 лет) в сравнении с 6 молодыми (20-25 лет) добровольцами, не показало значительных различий. Однако вследствие аутоиндукции метаболизма фармакокинетика вальпроевой кислоты не может быть оценена только после одной разовой дозы (Bertilsson L., Tomson T., 1986).

2. Наблюдательные исследования с рутинным определением концентрации вальпроевой кислоты в крови (Cloid J.C. et al., 1994; Graves N.M. et al., 1998; Kudriakova T.B. et al., 1992; Scheuer M.L, McCullough K., 1995). Максимальное количество больных было в исследовании Graves N.M. et al. (1998), составив 14 больных. При исследовании фармакокинетики в стационарном состоянии (steady state) при длительном приеме вальпроевой кислоты было показано снижение на 40% рассчитанного клиренса (Cl/F) вальпроевая кислота у 7 пожилых в сравнении с 11 молодыми пациентами (Cloid J.C. et al., 1994) или снижение на 25-30% (Graves N.M. et al., 1998; Scheuer M.L, McCullough K., 1995). Повышение концентрации вальпроевой кислоты в плазме было показано Schmidt D. et al. (1984) и Troupin A.S., Johannesen S.I. (1990).

Кажущийся объем распределения у детей и подростков составляет от 0,8 до 2 л/кг (Cloid J.C. et al., 1997), однако у пожилых он не определялся (цит. по Faught E., 1999).

Учитывая, что хронологический возраст не всегда отражает биологическое состояние пациента, в каждом конкретном случае нельзя с точностью предсказать фармакокинетику. Здесь важен

хороший сбор анамнеза для выявления ПР и повторные измерения уровня АЭП в плазме. Показано, что положительный эффект у многих пациентов достигается и при меньшей концентрации в крови чем нижняя граница терапевтического коридора, и наоборот известны случаи когда для достижения положительного эффекта некоторым пациентам требовалась концентрация в крови значительно превышающая верхнюю границу терапевтического коридора.

Влияние АЭП определяется как его концентрацией в органе-мишени, так и количеством свободной субстанции, не связанной белками крови. Между тем, вальпроевая кислота в значительной степени связывается с белками. Исследования, проведенные у здоровых лиц пожилого возраста, показали, что у них снижается уровень альбумина в крови (Wallace S.M., Verbeeck R.K., 1987). Известно, что физиологическим явлением у пожилых является снижение синтеза и метаболизма эндогенных субстанций. Благодаря сниженному метаболизму альбумин остается относительно длительное время в плазме, подвергаясь более длительному воздействию глюкозы, результатом чего является возрастание гликированного альбумина и снижение уровня негликированного альбумина, который, предположительно является основным лигандом вальпроевой кислоты в плазме. Возможно, с этим связаны данные, полученные Wallace S.M. и Verbeeck R.K. (1987), показавших, что снижение уровня гликированного альбумина вызывает увеличение фракции свободной вальпроевой кислоты. В результате возникает дозозависимая токсичность вальпроевой кислоты, а вследствие возросшего поступления препарата в гепатоциты усиливается его метаболизм, что ведет к необходимости повышения пероральной дозы для достижения необходимого терапевтического уровня вальпроевой кислоты. Уровень альбуми-

нов снижается также при нарушении печеночного метаболизма, сопутствующих заболеваниях и недостаточном питании.

В то же время показано, что, влияние сниженного уровня альбуминов компенсируется увеличением содержания альфа-1-гликопротеина (Verbeeck R.K. et al., 1984), связывающего вальпроевую кислоту (Faught E., 1999).

Показано также, что физиологическим изменением у пожилых является снижение печеночного кровотока и уменьшение объема печени (Woodhouse K.W., Wynne H.A., 1988; Wynne H.A., 1989). В этой связи интересны данные, что у пожилых при уменьшении размеров печени на 24% клиренс антипирина снижался на 42% (Swift C.G. et al., 1978), а при уменьшении объема печени на 17% у пожилых клиренс свободного фенитоина снизился на 26% (Bach V. et al., 1981). На основе подобных данных было высказано предположение, что уменьшение размеров печени и печеночного кровотока является основным фактором, определяющим элиминацию препаратов. Поэтому снижение печеночной функции может теоретически повлиять на окислительный метаболизм вальпроевой кислоты и период её полувыведения.

Изучение элиминации галактозы, осуществляемой посредством фермента цитозоля галактокиназы, активность которой определяется объемом печени, показало снижение элиминации на 25% в возрасте от 20 до 80 лет (Schneegg M., Lauterburg V.H., 1986 - цит. по Woodhouse K.W., Wynne H.A., 1988). Изменения в активности ферментов, как например, снижение метаболизирующей способности цитохрома P450 с возрастом (Vestal R.E. et al., 1990), возможно, менее важны у здоровых, чем у ослабленных или госпитализированных больных пожилого возраста (Woodhouse K.W., Wynne H.A., 1988)

При старении снижается и почечная функция, связанная с потерей гломерул: после 40 лет гломерулярная фильтрация сни-

жастся в среднем на 1% в год (Castelden СМ. et al., 1977). Снижение почечной функции влияет на АЭП, которые выводятся почками, в частности, вигабатрин и габапентин. Влияние изменений со стороны ЖКТ (в виде атрофии слизистой и снижения кислотности желудка, уменьшения двигательной способности ЖКТ) на фармакокинетику АЭП у пожилых изучено мало (цит. по Hetzel W., 1997).

В изучении фармакокинетических (ФК) особенностей у больных пожилого возраста отчетливо высвечиваются две проблемы. С одной стороны, традиционно ФК параметры определяются при выполнении протоколов клинических исследований, которые обычно включают данные после однократного (реже многократного) приема АЭП. В дальнейшем полученные показатели становятся рекомендациями для пациентов различных популяций, даже если они не являются физиологически репрезентативными для всех пациентов. Причем, согласно критериям исключения, пожилые пациенты обычно исключаются из такого рода исследований. С другой стороны, если требуется получить ФК параметры у пожилых пациентов, необходимо проведение повторных анализов концентраций, что требует больших материальных затрат, и не всегда представляется возможным у пожилых больных, особенно в условиях амбулаторного обследования.

Jannuzzi G. (2000) выделяет три этапа в развитии ТЛМ:

Первый этап, начавшийся в 60-ые годы прошлого века с рождением этой новой дисциплины, охарактеризовался чрезмерным энтузиазмом и верой в пользу нового метода, без определения критериев, когда он действительно мог бы с пользой применяться.

Второй этап (70-80-ые годы XX века) ознаменовался определением этих критериев, однако, больше основанным на теоретических построениях.

3) Третий этап, начавшийся в 90-ые годы XX века и все еще находящийся в начале пути, заключается в практической верификации основных критериев для определения научных доказательств ТЛМ, особенно в специальных популяциях больных эпилепсией (дети, беременные, пожилые). Именно во время третьего этапа стали появляться различные методы оценки, начиная с традиционных, например, так называемого «наивного» сбора информации (naïve pooling) и стандартных методов, и кончая глобальными методами.

Анализ, литературы показал, что индивидуализация дозирования на основе мониторинга необходима в ситуациях, когда ФК параметры меняются при постоянном дозировании по сравнению с однократной дозой (как в случае с вальпроевой кислотой); выбор терапии осуществляется для лечения специальных групп пациентов (беременных, детей, пожилых и т.п.); у пациентов имеется сопутствующая соматическая патология (со стороны ЖКТ, печени, почек), влияющая на процессы абсорбции, метаболизма или экскреции; пациент получает политерапию, которая может вести к взаимовлиянию АЭП, выражающейся в изменении ФК параметров; а также, если существуют сомнения в регулярности приема АЭП пациентом. Наиболее часто применяемые так называемые "старые" АЭП (вальпроевая кислота, ВК, фенобарбитал, фенитоин) имеют довольно узкий терапевтический коридор, отличаются взаимодействием с другими АЭП при политерапии, причем для вальпроевой кислоты характерна аутоиндукция. Практически все эти положения, с учетом широкой межиндивидуальной вариабельности ФК параметров "старых" АЭП, отражают необходимость мониторинга концентрации вальпроевой кислоты у пожилых.

Тем не менее, в литературе отсутствуют данные по индивидуальному дозированию и прогнозированию изменений концен-

трации АЭП у больных эпилепсией пожилого возраста с использованием методов популяционного математического моделирования. Практически все работы по популяционному моделированию посвящены более молодому контингенту больных (Гусев Е.И. и соавт., 2000; Андреева О.В., 2001; Соколов А.В., 2002; Bondareva L.B., 2001; Li B.-M., 2002; Yukawa E., 1996; 1997; и другие).

Рост интереса к популяционным методам исследования в последние годы определяется тем, что эти методы позволяют определить вариабельность различных популяций с точки зрения четко отграниченных параметров, как, например, пол, возраст, состояние почечной функции и т.п. Полученная количественная информация может быть использована в качестве достоверных, а не эмпирических данных. Учитывая крайне редкие ФК данные у пациентов пожилого возраста, популяционные методы становятся особенно полезными для исследования именно в геронтологической популяции.

В литературе описаны различные методы популяционного моделирования и их модификаций, позволяющих рассчитать популяционные модели:

Традиционный метод, при использовании которого данные различных субъектов объединяются в один пул и рассматриваются как данные одного среднего субъекта. Недостатком метода является невозможность оценить межиндивидуальные различия.

Стандартный двухэтапный метод, при котором сначала оцениваются индивидуальные параметры каждого субъекта, затем средние и дисперсии идентификационных параметров для популяции. Метод имеет ограничения, связанные с определением достаточного количества измерений для получения оценки неизвестных параметров. Считается, что для решения подобной задачи число измерений концентрации АЭП должно быть не меньше

числа идентифицируемых параметров, а для повышения точности оценок даже больше. Получается, что такой подход неприменим, например, в случае ТЛМ, когда у больного не более 1-3 уровней концентрации АЭП в крови.

Глобальный двухэтапный параметрический метод с программным обеспечением NONMEM (Beal S.L., Sheiner L.B., 1992). Этот метод использует байесовский подход, учитывает корреляцию и ковариацию между параметрами и предполагая нормальное распределение ФК параметров в популяции, позволяет обрабатывать данные, содержащие даже одно измерение концентрации АЭП у пациента. Недостатком метода является то, что используемые линейные или линеаризованные нелинейные модели учитывают упрощенные соотношения между ФК параметрами, характерными только для стационарного состояния. Использование этого метода позволяет определять среднюю и дисперсию интересующих параметров модели, с дальнейшим описанием популяционной фармакокинетики АЭП с помощью этих средних значений. При этом, упрощенно говоря, фармакокинетика АЭП описывается с помощью одного «среднего» пациента. Такой подход при планировании терапии при отсутствии данных о поведении АЭП у конкретного пациента дает достаточно грубое приближение к реальности (несмотря на пересчет дозирования АЭП на вес, рост, возраст и клиренс креатинина данного больного).

Метод NPML (the nonparametric maximum likelihood method - непараметрический Метод максимальных вероятностей) свободен от предположений о нормальном распределении параметров. Позволяет строить дискретную совместную плотность распределения параметров, выделять подпопуляции, как например, отличающиеся быстрым и медленным метаболизмом АЭП (Mallet A., 1986 - цит. по Jelliffe R.W. et al, 1993).

Метод NPEM (the nonparametric expectation maximization algorithm - непараметрический метод максимизации вероятности) с программным обеспечением USC*PACK (Jelliffe R.W. et al., 1993, 1996, 2002) на основе байесовского подхода строит совместное распределение параметров ФК модели. Такой метод позволяет работать и в случае, когда у каждого пациента измерено только одно значение концентрации, хотя с ростом числа измерений возрастает точность получаемых оценок. На начальном этапе задается априорное (т.е. предполагаемое до эксперимента) распределение вероятностей параметров модели и, если нет никакой дополнительной информации, оно предполагается равномерным в области определения этих параметров. После получения результатов измерений уровней препарата в крови пациентов данной популяции, рассчитывается апостериорное (т.е. пересмотренное в результате эксперимента) распределение вероятностей. Преимуществом метода NPEM является то, что популяционная модель может быть рассчитана программой в условиях минимума информации, даже в случае только 2-3-х измерений уровня АЭП в крови в различные моменты времени. Байесовский подход, реализованный в программном обеспечении USC*PACK, не требует определения значений концентраций только после достижения стационарного состояния. Важно подчеркнуть, что различные наннограммы, графические и расчетные методы, используемые для упрощения расчетов при прогнозировании изменения концентраций в ответ на изменение дозировки, обычно требуют значений именно стационарных концентраций.

Анализ литературы показал, что при сравнении различных методов расчета оптимальной терапии или корректировки по результатам измерений уровня АЭП в крови (особенно при наличии минимального набора проб крови), все авторы (Gaulier J.M. et al., 1997; Graves N.M. et al., 1999; Jelliffe R.W. et al., 1993; Puentes E.

et al., 1999; Yukawa E., Aoyama T., 1996; и др.) отдают предпочтение индивидуализации терапии на основе байесовского подхода и популяционного моделирования с использованием различных компьютерных программ, по сравнению с номограммами и графическими методами. Пакеты прикладных программ NONMEM и USC*PACK наилучшим образом приспособлены для решения задач индивидуализации дозирования по данным ТЛМ, т.к. популяционные модели, построенные с помощью этих программ, обобщают опыт восприятия препарата отдельными индивидуумами и, на основе байесовского подхода, дают возможность прогнозировать эффект от применения данного препарата для лечения пациента, которого по совокупности признаков можно отнести к рассматриваемой популяции (Гусев Е.И. и соавт., 2000; Bondareva I. et al., 2001). При этом появляется возможность, зная только рост, вес, возраст, уровень креатинина в крови и, возможно, применявшуюся ранее терапию, выбрать оптимальную схему дозирования. Пользуясь результатами измерений концентрации АЭП в крови пациента в любой момент времени до наступления стационарного состояния, можно получить полную прогнозируемую ФК кривую при любом выбранном режиме дозирования.

Все вышеизложенное послужило основой для выбора нами программы USC*PACK для изучения особенностей фармакокинетики вальпроевой кислоты у больных пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами и проведения индивидуализации дозирования вальпроевой кислоты у пожилых на основе данных ТЛМ.

Дифференциальную диагностику эпилептических приступов у лиц пожилого возраста наиболее часто приходится проводить с синкопальными состояниями и транзиторными ишемическими атаками. В связи с этим у больных пожилого возраста с впервые возникшим приступом необходимо проведение следующих диа-

гностических тестов: электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электрокардиограммы (ЭКГ), сонографии и сканирования головного мозга (компьютерная и магнитнорезонансная томография), детального соматического обследования.

Диагностировать эпилепсию у пожилых больных может быть труднее, чем у пациентов более молодого возраста, что связано с рядом причин. Так, лица пожилого возраста чаще имеют приступы, не замеченные окружающими, поскольку они менее социально активны, чаще не работают и живут одни. Зачастую у пациентов пожилого возраста припадки наблюдаются в ночное время, чем можно объяснить более длительный период, когда больные находятся без диагностирования эпилепсии и лечения. Необходимо помнить, что осознание проблемы и понимание симптомов со стороны пожилого пациента может быть недостаточным, в связи с чем больной не может аккуратно и точно сообщить о симптомах врачу. К тому же такие малозаметные симптомы, как кратковременное отключение сознания в виде застывшего взгляда, остановка во время разговора, расцениваются окружающими больного людьми как обычные проявления старости.

Хотелось бы подчеркнуть сложности диагностики эпилепсии с поздним дебютом, поскольку в клинической картине преобладают фокальные компоненты (часто только в виде ауры), автоматизмы, атипичные абсансы и односторонние приступы с развитием послеприступного паралича Тодда. Это может быть расценено практическими врачами как наличие состояний неэпилептического генеза (например, психомоторное возбуждение или инфаркты мозга).

Особенностью эпилептических приступов у лиц старших возрастных групп является частая госпитализация с ошибочным диагнозом инсульта. Нередко эпилепсию у пациентов пожилого

возраста врачи принимают за неврологические нарушения, тремор или другие заболевания, например, сосудистую патологию, обмороки, транзиторные и ишемические атаки и т. д.

С другой стороны, необходимо помнить, что у лиц пожилого возраста нередко потери сознания неэпилептической этиологии, что затрудняет дифференциальную диагностику. Кардиоваскулярные события в виде вазовагальных обмороков, приступов брадикардии или психогенные приступы могут напоминать эпилептические припадки. При этом больным назначают противоэпилептические препараты (ПЭП), что при их неизбежной в этих случаях неэффективности приводит к ошибочному заключению о фармакорезистентности припадков на фоне противосудорожной терапии. ЭКГ и ЭЭГ-обследования с мониторингом артериального давления могут оказаться полезными в этих случаях для постановки правильного диагноза.

Среди больных пожилого возраста по сравнению с более молодыми отмечается значительно большее количество лиц с парциальными припадками (более 90%), которые часто вторично генерализуются. У пациентов с парциальными припадками часто наблюдается сочетание простых парциальных и комплексных парциальных, простых парциальных и вторично генерализованных, приступов а также комбинация всех видов парциальных припадков. Реже, чем у лиц молодого возраста, у пожилых больных наблюдаются первично генерализованные припадки, которые имеют тоникоклонический характер, в отдельных случаях – с преобладанием тонического или клонического компонента.

Если у пациентов молодого возраста эпилептические приступы имеют в основном негативные социальные последствия, то у больных старших возрастных групп эпилептический припадок может быть провокатором и причиной развития тех или иных соматических или неврологических расстройств. Послеприступный период у

пожилых пациентов может оказаться более длительным и выраженным, чем у молодых. Так, отмечается фокальный моторный дефицит (симптомы выпадения) в виде паралича Тодда (до нескольких суток), явления спутанности (от нескольких часов до 12 недель), состояния психомоторного возбуждения (требует консультации психиатра для исключения психиатрической патологии), транзиторный амнестический синдром в виде дезориентированности, ретро и антероградной амнезии. Это определяет тот факт, что одной из особенностей эпилептических приступов у лиц пожилого возраста является частая госпитализация с ошибочным диагнозом инсульта.

Тяжелый постиктальный период наблюдался у 85% больных пожилого и, приблизительно, у 15% – молодого возраста. Длительное продромальное предиктальное состояние, обычно ухудшающее состояние и самочувствие больных, которое дает возможность с высокой степенью вероятности предположить скорое развитие припадка, наблюдается у 25-30% лиц пожилого и, крайне редко, молодого возраста. Необходимо отметить, что наличие тяжелого постиктального периода и длительного продромального предиктального состояния практически у всех больных может быть расценено как показатель тяжелого клинического течения эпилепсии даже при редких припадках.

У больных пожилого возраста течение эпилепсии осложняется эпилептическим статусом в 3 раза чаще, чем у таковых молодого, и в 2 раза чаще, чем у детей. Это определяет необходимость назначения антиконвульсантов даже после единичных эпилептических приступов и в случаях наличия у пациентов редких простых парциальных приступов, что связано также с крайне высоким риском возникновения повторения припадков у этой категории больных.

Важным аргументом в пользу необходимости раннего лечения эпилепсии у лиц пожилого возраста является высокий процент переломов в результате припадков с особенно тяжелым исходом.

У больных эпилепсией пожилого возраста помимо эпилептических припадков часто отмечается наличие других симптомов поражения нервной системы. Наиболее часто у пациентов наблюдаются клинические признаки ликворной гипертензии, которые в большинстве случаев подтверждаются не только клинически, но и по данным КТ и ядерной МРТ головного мозга. Причем степень выраженности ликворной гипертензии была выше у лиц с декомпенсацией эпилепсии. Пирамидная симптоматика наблюдается более чем у половины пациентов. Кроме больных с инсультами и опухолями, такие симптомы наблюдаются и у других больных с эпилепсией. Чаще всего они сопровождаются центральными сенсорными нарушениями. При сочетании моторных пирамидных и сенсорных симптомов в неврологическом статусе у пациентов нередко преобладают комплексные парциальные припадки.

Нередко у больных наблюдаются клинические признаки везикулярной дисгемии, которые чаще встречаются у лиц с плохо контролируемой вторично генерализованными припадками. Нарушения статики и координации наблюдаются примерно у трети больных эпилепсией пожилого возраста. При этом каких либо взаимосвязей между наличием и степенью выраженности вестибулоатактического синдрома, нарушениями координации и клиническими особенностями эпилепсии обычно не выявляется.

Следует отметить, что далеко не всегда имеющуюся у больных неврологическую симптоматику можно объяснить только наличием того или иного неврологического заболевания, которое привело к развитию эпилепсии. Видимо, сама по себе длительно

текущая эпилепсия вызывает либо усиливает очаговую неврологическую симптоматику у пациентов пожилого возраста. В международной классификации болезней X пересмотра эпилепсия и пароксизмальные расстройства включены в класс VI «Болезни нервной системы». В действующей Международной классификации эпилептических припадков выделяются две основные их категории: парциальные и генерализованные. В 1989 г. Международная лига по борьбе с эпилепсией утвердила классификацию эпилепсий, эпилептических синдромов и заболеваний, связанных с ними. В этой классификации проблема эпилепсии представлена в аспектах анатомии, этиологии, изменений ЭЭГ, типов припадков, провоцирующих факторов. Описаны также специфические эпилептические синдромы. Как видно, возрастной аспект этой проблемы в классификации эпилепсии не представлен. В каждой из двух форм эпилептических припадков (парциальных и генерализованных) в зависимости от этиологии выделены три группы эпилепсии: идиопатическая, симптоматическая и криптогенная.

Внедрение современных нейровизуализационных методов диагностики способствовало изучению и пониманию базисных механизмов эпилепсии. Развитие магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга было наиболее важным для установления индивидуального морфологического диагноза, особенно у больных с парциальной эпилепсией.

С вопросами диагностики эпилепсии, в том числе в пожилом возрасте, связаны проблемы ее лечения. С клинических позиций наиболее важными в фармакокинетике противосудорожных препаратов (АЭП), изучающей при введении в организм изменение их концентрации и метаболизма, является достижение эффективной концентрации лекарства с большой разницей между терапевтической и токсической дозами. Но, как выявлено в ряде исследований, процессы фармакодинамики лекарств изменяются

с возрастом. В пожилом возрасте изменяются многие физиологические свойства различных органов и систем. Неравномерная абсорбция может приводить к флюктуациям АЭП в плазме крови и их токсическому эффекту.

В пожилом возрасте резко изменяются процессы биотрансформации. Вследствие этого степень связывания белками плазмы АЭП в молодом и пожилом возрасте может быть одинакова, но уменьшение метаболического клиренса и повышение концентрации в крови в пожилом возрасте приводит к увеличению фармакологической активности лекарства.

При лечении больных с эпилепсией в пожилом возрасте следует учитывать функцию почек. Клиренс креатинина прогрессивно убывает после 20-летнего возраста, уменьшаясь на 50% от исходного в возрасте старше 80 лет. С возрастом изменяются также функции печени, что в первую очередь связано с уменьшением почечного внутритканевого кровотока. В соответствии с этим изменяется оксидантный метаболизм.

Другие проблемы в пожилом возрасте связаны с изменением массы тела. Характерно уменьшение мышечной массы с одновременным процентным увеличением жировой ткани. Это может влиять на процессы распределения лекарств, особенно связанных с липофильными субстанциями.

Большинство работ по фармакотерапии эпилепсии посвящено ее лечению в детском или молодом возрасте. Вместе с тем, как было показано выше, большая распространенность эпилепсии; и особенности фармакодинамики в пожилом возрасте обосновывают актуальность изучения ее лечения в этом возрастном периоде. Работы по лечению эпилепсии в пожилом возрасте единичны и фрагментарны. Продолжение исследований по диагностике и лечению эпилепсии в сравнительном возрастном аспекте

является актуальным, что составило цель и задачи настоящего исследования.

Клинические проявления эпилептических приступов у пожилых пациентов имели ряд особенностей (табл. 17).

Таблица 17

Клинические проявления эпилепсии у пожилых больных и в группе сравнения (молодых пациентов)

Основные клинические проявления	Пожилые n=140		Молодые n=80		P
	n	%	n	%	
Сенсомоторные симптомы	56	40	20	25	>0,05
Автоматизм	24	17	35	43,8	<0,001
Психические симптомы	60	43	25	31,2	>0,05

Так, в группе пожилого возраста относительно чаще наблюдались психические симптомы (43%). В то время в группе молодых больных чаще наблюдались автоматизмы (43,8% в сравнении с 17% у пожилых), причем различие были статистически значимы $P < 0,001$.

Другой особенностью эпилептических приступов у пожилых людей явилось то, что в группе пожилых не было отмечено ни одного случая ауры в виде обонятельных галлюцинаций. В то же время у пожилых больных часто отмечались ауры, описываемые больными как головокружение, а сам эпилептический приступ описывался как период затормаживания мышления, обморочного состояния. У 2 больных наблюдался продромальный период различной длительности, в виде нарастания общемозговых симптомов, интенсивной головной боли и головокружения, спутанности сознания с пространственно-временной дезориентацией.

Длительность послеприступного периода у пациентов пожилого возраста было несколько больше, чем в группе молодых пациентов. Так, фокальный моторный дефицит (симптомы выпадения) в виде паралича. Наблюдался у 8 больных пожилого возраста и продолжался до нескольких дней. В группе молодых пациентов симптомы впадения наблюдались в 2-х случаях, и проходили в течение нескольких минут.

Важно отметить, что послеприступные симптомы выпадения у больных без предшествующей очаговой симптоматики позволяли идентифицировать фокус эпилептической активности во всех случаях. В то же время при наличии остаточных симптомов инсульта генерализованные приступы вели к усилению имеющегося дефицита или появлению новых симптомов выпадения. Длительное сохранение симптомов выпадения вызывало необходимость дифференциального диагноза с инсультом у 5 больных. Такое возникновение симптомов выпадения можно объяснить сниженными возможностями пораженных предшествующими инсультами участков головного мозга к восстановлению. Другой причиной может быть сохранение эпилептических разрядов на расстоянии от первоначального очага с длительным восстановлением в новом очаге на отдалении от основного. Поэтому длительный послеприступный моторный дефицит следует рассматривать как возможное продолжение субклинических парциальных приступов или как возникновение нового структурного повреждения головного мозга. Явления спутанности отмечались у 10 пожилых больных, причем у 4 пациентов эти явления продолжались от нескольких часов до суток. В ряде случаев (у 3 больных) состояние психомоторного возбуждения потребовало консультацию психиатра для исключения психиатрической патологии.

У 5 больных имел место транзиторный амнестический синдром в виде дезориентированности. Эти явления возникали после эпилептического приступа или серии приступов. В первые дни больные были вялы, медлительны, с трудом осмысливали окружающее. У 2 больных отмечалось не связанное с приступом стойкое постепенное ослабление памяти, как на ближайшие, так и на прошлые события.

Эпилептические приступы возникали только во время бодрствования у 75,7% пожилых и у 81,3% молодых больных, только во время сна у 15% и 10,0% соответственно пожилых и молодых пациентов (табл. 18). Таким образом, у большего числа пациентов пожилого возраста, чем в группе сравнения приступы были ночными, чем и можно объяснить более длительный период, когда больные находились без диагностирования эпилепсии и лечения.

Таблица 18

Распределение больных в цикле сон-бодрствование

Время появления эпилептических приступов в течение суток	Пожилые, n=140		Молодые, n=80		P
	n	%	n	%	
Во время бодрствования	106	75,7	65	81,3	>0,05
Во время сна	11	7,9	3	3,7	>0,05
Во время сна и бодрствования	21	15,0	8	10,0	>0,05
Неизвестно	2	1,4	4	5,0	>0,05
Итого	140	100,0	80	100,0	

У 7 пожилых пациентов эпилепсия с генерализованными судорожными приступами проявлялась тонико-клоническими приступами в течение двух часов после пробуждения, что соответствовало диагнозу эпилепсии пробуждения по критериям ILAE (1989).

Давая общую характеристику симптоматической лобной эпилепсии у пациентов пожилого возраста, нами были выделены наиболее характерные черты.

Лобная эпилепсия проявлялась ПП, СЛП, ВГСП приступами или их комбинациями. СЛП приступы, как правило, были непродолжительны по времени и не превышали 1 мин. Их особенностью была очень быстрая вторичная генерализация, причем относительно часто наблюдались серии эпилептических приступов или эпилептический статус (у 7 больных).

Эпилептические приступы характеризовались высокой частотой и нередко имели ночной характер. Большой удельный вес психомоторных приступов приводил зачастую к сложностям в диагностике в связи с ошибочным принятием их за психотические состояния в связи с чем проводилась консультация психиатра. Важно отметить, что манифестация приступов у 4 больных отмечалась без предшествующей ауры. В то же время явления постприступной спуганности были минимальными. Была отмечена также большая часть автоматизмов в начальной фазе эпилептических приступов. Ниже приведены основные проявления лобной эпилепсии у пациентов пожилого возраста.

Моторные параксизмы. ПП приступы были выявлены у 15 больных: простые моторные приступы у 12 пациентов, простые сенсорные приступы у 3 пациентов. У 4 больных наблюдались типичные джексоновские приступы, развивающиеся контрлатерально очагу. У 2 больных приступ начинался с судорог в контрлатеральной ноге, преимущественно тонического характера, затем присоединялись судороги в руке, приступы были стереотипными, длились от 1 до 10 мин., сознание при этом не нарушалось. У 2 пациентов судороги имели преимущественно клонический характер и распространялись у 1 больного по типу восходя-

шего (нога-рука-лицо) и у 1 больного по нисходящему типу (лицо-рука-нога), в обоих случаях с ВГСП.

Послеприступная слабость в конечностях отмечалась у 12 больных. За тонические приступы в верхних конечностях, а также тонические повороты головы и глаз ответственна премоторная зона. Согласно литературным данным, эти приступы возникают при раздражении передней центральной извилины.

Фронтальнополярные приступы наблюдались у 8 больных. Приступы были ПП с нарушением психических функций у 3 больных приступы проявлялись ощущением внезапного «провала мыслей», пустоты в голове, потерянности. У 2 больных наблюдалось тягостное ощущение необходимости что-то вспомнить или насильственный наплыв мыслей, от которого больной не мог избавиться. Согласно литературным данным, такие приступы возникают при раздражении полюса лобных долей.

Оперкулярные приступы отмечались у 2 больных, проявляясь параксизмами жевательных движений и причмокиваниями. У 1 больного отмечались инпсилатеральное подергивание мышц лица и нарушение речи. Этот вид приступов возникает при раздражении нижней лобной извилины на стыке с височной долей.

Дорсолатеральные приступы наблюдались у 3 больных и проявлялись адверсивными приступами с насильственным поворотом головы и глаз, контралатеральную очагу поражения. У 2 больных отмечались пароксизмы моторной афазии, вызвавшей необходимость дифференциального диагноза с повторным инсультом. Согласно литературным данным, развитие таких приступов может быть связано с распространением эпилептических разрядов на задние отделы нижней лобной извилины (центр Брока).

У 1 больного приступы, исходящие из дополнительной моторной зоны носили тонический характер.

Судорог, возникали то с одной, то с другой стороны, затем распространялись на обе стороны. При наблюдении таких приступов, если не учитывать их начало их можно было бы расценить как генерализованные.

Орбитофронтальные приступы возникли у 5 больных и характеризовались у 2 больных эпигастральными приступами, у 2 больных кардиоваскулярными приступами в виде боли, чувства жжения в области сердца, изменения сердечного ритма и артериального давления и у 1 больной респираторными приступами, в виде чувства сжатия в области шеи.

У 3 больных отмечались СЛП с автоматизмами жестов. При этом обращало на себя внимание обилие вегетативных феноменов в виде гипергидроза, побледнения кожных покровов, нередко гиперемии лица, сильной потливости. У 1 больного такая выраженность вегетативных феноменов в сочетании с чувством страха потребовало дифференциального диагноза с феохромоцитомой. Согласно литературным данным, указанные вегето-висцеральные приступы возникают при поражении орбитальной коры нижней лобной извилины.

Срединные (медиальные) приступы наблюдались у 3 больных. Характеризовались нарушением сознания, внезапным прерыванием речи, автоматизмами жестов, тоническим напряжением в руках. В литературе их описывают как лобные абсансы. В отличие от обычных абсансов длились 10-20 сек.

Важно отметить, что при исследовании экстракраниальных сосудов был выявлен стеноз левой ВСА и снижение кровотока в ПА. Недостаточность кровообращения в вертебробазилярной системе может привести к гипоксии срединно-стволовых структур мозга, участвующих в механизмах синхронизации и облегчающих процесс генерализации эпилептических разрядов. Углубление очаговой неврологической симптоматики, склонность к се-

рийности приступов являются характерной особенностью лобно-долевой эпилепсии с раздражением моторной коры. Развитие эпилептического статуса, скорее всего, было связано с отменой фенобарбитала. Назначение вальпроевой кислоты позволило снизить частоту и тяжесть эпилептических приступов. Корректирование дозы на основе данных ТЛМ позволило подобрать индивидуальную дозу вальпроевой кислоты, результатом чего явилось снижение, а затем и полное исчезновение приступов. Причем положительная клиническая динамика коррелировала с данными повторной ЭЭГ, на которой отсутствовал грубый фокус медленно-волновой активности в правых отведениях.

Клинические особенности локально обусловленной симптоматической височной эпилепсии у больных пожилого возраста

Парциальные приступы проявлялись фокальными тоническими судорогами, в основном в кисти на контралатеральной очагу стороне. У 11 больных отмечалось выключение сознания и внезапное прерывание двигательной и психической активности. Наиболее часто наблюдаемые автоматизмы жестов проявлялись быстрыми стереотипными одно- или двусторонними движениями, в частности, поглаживанием, похлопыванием своего тела, перебиранием одежды или постельного белья, стряхиванием, перекалывания предметов. Автоматизмы в руке возникали на стороне очага.

У 1 больной отмечались ПП сенсорные приступы в виде зрительных галлюцинаций. У 3 больных были вербальные автоматизмы в виде появления приступной речи (повторение одних и тех же фраз, застревание на одном слого), что могло быть связано с поражением субдоминантной сферы.

У 14 больных отмечались своеобразные приступы, которые в англоязычной литературе называются «височные синкопы», а в отечественной литературе, как «обморокоподобные формы эпилепсии» (по Ерохиной Л.Г., 1987). Приступы начинались с ауры в виде головокружения (у 5 больных) или без ауры (у 9 больных). Затем развивалось выключение сознания с последующим «обмяканием» и падением больного. Важно отметить, что падение не было резким у 11 больных, однако у трех больных оно привело к различного рода травмам.

По мнению ряда авторов, «височные синкопы» свидетельствуют о распространении эпилептического разряда на ретикулярную формацию ствола головного мозга. В отличие от обычных синкопов, провоцирующие факторы (длительное неподвижное вертикальное положение, духота и т.п.), а также предшествующее чувство «дурноты», при височных синкопах не возникали.

У 2 больных наблюдались кардиальные приступы, проявлявшиеся внезапными неприятными ощущениями в области сердца в виде сжатия, с нарушением сердечного ритма, подъемом артериального давления и вегетативными расстройствами, в частности, гипергидрозом, бледностью кожи, ознобopodobным гиперкинезом и выраженным чувством страха. В одном случае это потребовало исключения кардиальной патологии, у другого больного - исключения феохромоцитомы. Особенностью было то, что эти приступы длительное время наблюдались изолированно, и только с присоединением типичных СЛП и ВГСП больные поступили в неврологическое отделение с подозрением на эпилепсию. При детальном обследовании в отделении диагноз эпилепсии был подтвержден и на фоне приема вальпроевой кислоты приступов в течение года не отмечалось.

Особенности постинсультной эпилепсии

При анализе времени развития эпилептических приступов по отношению к инсульту была использована классификация Barolin W. (1962). Данные по срокам развития первых приступов по отношению к инсульту представлены в таблице 19.

Как видно из таблицы у 10 (17,2%) больных пожилого возраста с постинсультной эпилепсией эпилептические приступы начались до развития инсульта и имели парциальный характер моторных или сенсорных пароксизмов. При этом ПП приступы наблюдались у 2 больных, СЛП - у 3 ПП с ВГСП - у 2 первично-генерализованные тонико-клонические - у 2 СЛП с ВГСП - у 1 больного.

У 7 (12,1%) больных пожилого возраста эпилептические приступы явились одним из первых проявлений ишемического инсульта или развились в первые семь суток после развития мозговой катастрофы, что позволило отнести их к ранним приступам.

Таблица 19

Сроки возникновения эпилептических приступов у пожилых больных по отношению к инсульту

Сроки развития эпилептических приступов	Всего больных (n=58)	%
До инсульта	10	17,2
Во время инсульта	1	1,7
После инсульта < 1 недели	6	10,3
Спустя 1-4 недели	9	15,5
Спустя 1-3 месяца	11	19,0
Спустя 3-6 месяцев	4	6,9
Спустя 6-12 месяцев	8	13,8
Спустя >1 год	9	15,5

При клиническом анализе ранних эпилептических приступов у 4 (6,9%) больных были выявлены ПП приступы с ВГСП, у 2 (3,4%) больных - СЛП без генерализации и у 1 (1,7%) больного - СЛП с ВГСП. ПП моторные и сенсорные приступы ни у одного больного не наблюдались. Ранние эпилептические приступы в большинстве случаев являлись ВГСП (табл. 20).

Таблица 20

Клинический тип ранних и поздних эпилептических приступов

Типы преобладающих приступов	До инсульта		Ранние		Поздние	
	n=10	%	n=7	%	n=41	%
ПП	2	20,0	0	0,0	8	19,5
ПП с ВГСП	2	20,0	4	57,1	16	39,0
СЛП	3	30,0	2	28,6	7	17,1
СЛП с ВГСП	1	10,0	1	14,3	7	17,1
ПГ тонико-клонические	2	20,0	0	0,0	3	7,3

У 41 (70,7%) больного эпилептические приступы впервые возникли в различные сроки в восстановительном периоде ишемического инсульта, т.е. через 7 суток после развития инсульта (поздние приступы). При этом ПП имели место у 8 больных, СЛП - у 7 больных, ПП с ВГСП - у 16 больных, и СЛП с ВГСП - у 7 больных. Первично-генерализованные тонико-клонические приступы наблюдались у 3 больных.

Таким образом, при анализе сроков возникновения эпилептических приступов по отношению к инсульту нами выявлено, что большинство (70,7%) случаев постинсультной эпилепсии развивались в различные сроки восстановительного, периода инсульта.

Степень тяжести течения эпилепсии у больных пожилого возраста

При оценке степени тяжести течения эпилепсии нами была использована классификация, предложенная Luhdorf К. (1986). Результаты анализа представлены в таблице 21.

Таблица 21

Сравнение степени тяжести течения эпилепсии у пациентов пожилого и молодого возраста

Степень тяжести течения эпилепсии	Пожилые		Молодые		P
	n	%	N	%	
Легкая	30	21,4	8	10,0	<0,05
Средней тяжести	58	41,4	26	32,5	>0,05
Тяжелая	52	37,1	46	57,5	<0,01
ВСЕГО	140	100,0	80	100,0	

По данным анамнеза легкая степень тяжести течения эпилепсии (при 3-х и менее эпилептических приступах в год) была отмечена у 30 (21,4%) больных пожилого возраста, в сравнении с 8 (10%) ($P < 0,05$) пациентов молодого возраста, средняя степень тяжести течения эпилепсии (при 12 и менее приступов в год) - у 58 (41,4%) и 26 (32,5%) больных пожилого и молодого возраста соответственно, тяжелое течение эпилепсии (13 и более приступов в год и/или при наличии в анамнезе серии эпилептических приступов или эпилептического статуса) - у 52 (37,1%) и 46 (57,5%) ($P < 0,01$) пациентов пожилого и молодого возраста соответственно.

Таким образом, легкая и средняя степень течения эпилепсии наблюдалась у пожилых пациентов чаще, чем у молодых, а тяжелая степень течения в группе пожилых наблюдалась реже, чем у больных в группе сравнения. В то же время, необходимо

учитывать, что у 14 (9,4%) пациентов пожилого возраста до обращения к нам отмечалась серия приступов или эпилептический статус, в то время, как ни у одного пациента из группы сравнения серий приступов или статуса не было. У 3 (2,0%) пожилых больных это была серия парциальных приступов, у 6 (4,0%) больных - генерализованных, у 5 (3,4%) как парциальных, так и генерализованных приступов.

Нами был проведен детальный анализ связи типов эпилептических приступов у больных пожилого возраста и степени тяжести течения эпилепсии. Результаты анализа представлены в таблице 22.

Таблица 22

Степень тяжести течения эпилепсии и типы эпилептических приступов у больных пожилого возраста

Тип приступа	Легкое течение (n=39)		Средней тяжести (n=58)		Тяжелое течение (n=52)	
	абс	%	абс	%	абс	%
ПП	1	2,6	9	15,5*	5	9,6
СЛП	8	20,5	29	50,0**	16	30,8
ПП с ВГСП	16	41,0	7	12,1**	13	25,0
СЛП с ВГСП	9	23,1	5	8,6	8	15,4
ПГ абсансы	0	0,0	2	3,4	1	1,9
ПГ тонико-клонические	5	12,8	5	8,6	8	15,4
ПГ тонико-клонические	0	0,0	1	1,7	1	1,9

Примечание: * - различия относительно данных группы легкое течение: не значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$)

В группе больных с ПП приступами у 5 (9,6%) пациентов отмечалось тяжелое течение эпилепсии, у 9 (15,5%) случаях - средняя степень тяжести, в 1 (2,6%) случае - легкое течение.

Среди больных со СЛП у 8 (20,5%) обследованных отмечалось легкое течение эпилепсии, у 29 (50,0%) больных - средняя степень и у 16 (30,8%) тяжелое течение. Среди пожилых больных с ПП с ВГСП у 16 (41,0%) человек отмечалось легкое течение, у 7 (12,15%) среднее и у 13 (25,0%) больных - тяжелое течение эпилепсии.

Таким образом, у больных пожилого возраста чаще всего легкое течение эпилепсии наблюдалось при ПП приступам, а течение средней тяжести - при СЛП.

Основные особенности нейрофизиологических изменений у больных эпилепсией пожилого возраста по данным нейровизуализации и исследования церебральной гемодинамики

В процессе анализа ЭЭГ показатели биоэлектрической активности (БЭА) мозга у больных эпилепсией пожилого возраста сопоставлялись с результатами ЭЭГ обследования больных в группе сравнения.

Полученные результаты показали, что у всех обследованных имели место нарушения БЭА головного мозга, однако степень и характер нарушений определялись как тяжестью неврологических нарушений и локализацией очага, так и степенью тяжести течения эпилепсии и типом эпилептического приступа (наличием или отсутствием вторичной генерализации).

Так, при исследовании выраженности диффузных изменений БЭА головного мозга нами были выявлены изменения в виде легкой дезорганизации альфа-ритма по частоте, недостаточной модуляции или отсутствии модуляции альфа-ритма у 9 (7,4%) больных пожилого возраста, выраженные изменения БЭА - у установились 76 (62,3%) больных, грубые изменения - у 37 (30,3%) пожилых больных. В группе сравнения, легкие изменения БЭА были отмечены у 20 (29%) больных молодого возраста,

умеренные - у 38 (55,1%) и выраженные изменения БЭА - у 4 (5,8%) больных. Таким образом, грубые изменения БЭА в группе пожилых были отмечены чаще, чем в группе сравнения.

Важно отметить, что в результате проведенного противоэпилептического лечения, легкие изменения БЭА отмечались только у 31 (25,4%) больного эпилепсией пожилого возраста, умеренные - у 75 (61,4%) больных, грубые изменения БЭА - у 16 (13,1%) больных.

Медленно-волновая активность (МВА) выявлялась у 114 (93,4%) больных пожилого возраста и у 49 (71,0%) больных в группе сравнения. Для более детального анализа степени выраженности МВА у пациентов пожилого и молодого возраста (группа сравнения) нами была использована классификация, предложенная J.R.Hughes, M.L.Zialcita в 1999 г. Результаты анализа представлены в таблице 23.

Таблица 23

Степень выраженности медленно-волновой активности (МВА) у пациентов пожилого возраста и в группе сравнения пациентов молодого возраста

Степень выраженности МВА (по классификации Hughes J.R., Zialcita M. L.)	Пожи- лые (n=114)		Молодые (n=49)		P
	Число	Процент	Число	Процент	
Легкая (редкие тета-волны)	19	16,7	7	14,3	>0,05
Легкая-умеренно-выраженная (25-50% тета-волны)	39	34,2	20	40,8	>0,05
Умеренно-выраженная (<20% дельта-волны)	25	21,9	19	38,8	<0,05
Значительно-выраженная (<50% дельта)	18	15,8	3	6,1	<0,05
Грубая (>50% дельта)	13	11,4	0	0,0	<0,001

Как видно из таблицы 23 в группе больных эпилепсией пожилого возраста легкая степень выраженности МВА в виде редких тета-волн была выявлена у 19 (16,7%) пациентов, легкая степень выраженности с переходом в умеренную (25-50% тета-волн) - у 39 (34,2%) пациентов, умеренная степень выраженности МВА (<20% дельта-волн) - у 26 (21,9%) пациентов значительно-выраженная МВА (20-50% дельта-волн) - у 18 (15,8%) больных, грубые изменения МВА (>50% дельта-волн) - у 13 (11,4%) больных. Таким образом, легкая и значительно выраженная степени выраженности МВА у пациентов пожилого возраста встречались чаще, чем в группе сравнения. Следует отметить, что ни в одном случае в группе сравнения не было грубых изменений МВА. Нами были также детально изучены особенности фокальных изменений БЭА у больных эпилепсией пожилого возраста и в группе сравнения.

К фокальным изменениям БЭА относятся фокальная медленно-волновая активность и фокальная пароксизмальная активность. В таблице 24 представлена обобщенная характеристика фокальных изменений, выявленных на ЭЭГ у пациентов пожилого возраста и в группе сравнения.

Таблица 24

Характеристика фокальных изменений на ЭЭГ у пациентов пожилого возраста и у сравнительно молодых пациентов

Фокальные изменения на ЭЭГ	Пожилые		Молодые		P
	абс	%	Абс	%	
Фокальная медленно-волновая активность (МВА)	44	45,4	16	26,7	<0,05
Фокальная пароксизмальная активность (ФПА)	24	24,7	25	41,7	<0,05
Фокальная МВА + ФПА	29	29,9	19	31,7	>0,05
Всего	97	100	60	100	

Как видно из таблицы 24, фокальные изменения БЭА были выявлены у 97 (79,5%) из 122 пожилых больных и у 60 (86,9%) больных группы сравнения (пациентов молодого возраста). Таким образом, фокальные изменения отсутствовали у 25 (20,5%) пожилых и 9 (13,1%) молодых больных.

У 44 (45,4%) больных эпилепсией пожилого возраста отмечался фокус МВА в виде локального замедления доминирующего ритма и появления медленной активности тета- и дельта-диапазона. В группе сравнения (пациентов молодого возраста) такого рода фокальная МВА наблюдалась только у 16 (26,7%) больных. Важно отметить, что в отличие от фокальной МВА, фокальная пароксизмальная активность (ФПА) наблюдалась в группе пожилых реже - у 24 (24,7%) больных, чем в группе молодых - у 25 (41,7%) больных, равно как и сочетание фокальной МВА и ФПА (у 29,9% в сравнении с 31,7% у молодых).

Нами была детально проанализирована локализация МВА у больных эпилепсией пожилого возраста и в группе сравнения. Результаты анализа представлены в таблице 25. Как показал анализ полученных данных, фокальная МВА в сочетании с пароксизмальной эпилептической активностью или без нее обнаруживалась на ЭЭГ у 73 (59,8%) больных пожилого возраста. Важно отметить, что в группе пожилых больных было выявлено преобладание МВА в левом полушарии (54,8% пациентов), а в группе молодых - в правом (80,0%).

Обращает на себя внимание, что фокус МВА чаще всего выявлялся у пожилых больных с охватом нескольких долей (у 61 больного): например, лобно-височной - у 14 больных, что составило 19,2% всех больных с фокальной МВА, лобно-теменно-височной - у 13 (17,8%) больных, височно-теменной локализации - у 13 (17,8%) больных.

У 16 (13,1%) больных пожилого возраста были выявлены генерализованные билатерально синхронные медленно-волновые разряды тета- и дельта-диапазона. У молодых больных генерализованная МВА отмечалась только у 6 (8,7%) больных.

Таблица 25

Локализация медленно-волновой активности (МВА) у пожилых больных в сравнении с группой молодых пациентов

Локализация МВА	Пожилые (n=73)				Молодые (n=35)			
	Правое полушарие		Левое полушарие		Правое полушарие		Левое полушарие	
Лобная	2	6,1	0	0	2	7,1	0	0
Височная	6	18,2	4	10,0	3	10,7	2	28,6
Лобно-височная	3	9,1	11	27,5*	7	25,0	2	28,6
Височно-теменная	5	15,2	8	20,0	9	32,1	3	42,9
Теменно-затылочная	5	15,2	3	7,5	7	25,0	0	0
Лобно-теменная	7	21,2	1	2,5*	0	0	0	0
Лобно-теменно-височная	4	12,1	9	22,5	0	0	0	0
Височно-затылочная	1	3,0	2	5,0	0	0	0	0
Лобно-височно-затылочная	0	0	2	5,0	0	0	0	0
Всего:	33	45,2	40	54,8	28	80,0	7	20,0

Примечание: * - различия относительно данных группы «левое полушарие» значимы (* - $P < 0,05$)

При исследовании ЭЭГ в межприступном периоде пароксизмальная и условно-пароксизмальная активность была выявлена у 85 (60,7%) больных пожилого возраста и у 59 (73,8%) пациентов в группе сравнения.

У пожилых больных были выявлены следующие пароксизмальные изменения: острые альфа-волны у 32 больных, спайки у 2 больных, спайки-острые волны у 7 пациентов, комплексы острая-медленная волна у 19 больных. В группе сравнения у 11 больных имелись эпилептические феномены в виде острых волн, у 30 больных - комплексы спайк-острая волна, у 3 больных - спайки, у 15 больных - вспышки комплексов острая-медленная волна.

У 25 больных пожилого возраста была выявлена условно-пароксизмальная активность в виде гиперсинхронных вспышек бета-волн – у 2 больных, тета-волн у 21 больного и дельта-волн - у 2 больных. В то же время только у 2 больных в группе сравнения имела место условно-пароксизмальная активность в виде вспышек заостренных тета-волн (1 больной) или дельта-волн (1 больной).

Для анализа степени выраженности эпилептической активности в группе пожилых пациентов и группе сравнения нами была использована классификация, предложенная J.R.Hughes, M.L.Zialcita (1999). Эпилептическая активность подразделялась на: 1) редкую (<4 пароксизмов в течение 20-минутной записи); 2) единичную (4-6 в течение записи); 3) стандартную (7-12 в течение записи); 4) частую (>12 в течение 20-минутной записи, но <1 в течение 10 сек); 5) очень частую (>1 в 10 сек). Результаты анализа представлены в табл. 26.

Как видно из таблицы, у больных эпилепсией пожилого возраста в 2 раза чаще встречались случаи единичной эпилептической активности (т.е. пароксизмальной и условно-пароксизмальной активности, отмечавшейся от 4 до 6 раз во время 20-минутной записи), а в группе больных эпилепсией молодого возраста чаще наблюдалась частая эпилептическая активность (т.е. >12 в течение 20-минутной записи).

Таблица 26

Сравнение выраженности эпилептической активности в фоновой ЗЭГ в группе пожилых пациентов и в группе сравнения (по классификации Hughes J.R. и Zialcita M. L., 1999)

Эпилептическая активность в течение 20-минутной записи	Пожилые		Молодые		P
	n=85	%	n=59	%	
Редкая	1	1,2	1	1,7	>0,05
Единичная	16	10,7	5	6,8	>0,05
Стандартная	43	50,6	18	32,2	<0,05
Частая	24	28,2	34	55,9	<0,001
Очень частая	1	1,2	2	3,4	>0,05
Всего	85	100,0	59	100,0	

Нами был проведен также анализ локализации эпилептической активности у пациентов разных возрастных групп. Результаты приведены в табл. 27.

Таблица 27

Локализация пароксизмальной и условно-пароксизмальной активности у пожилых больных и в группе сравнения.

Локализация	Пожилые (n=85)			Молодые (n=59)		
	Справа	Слева	Оба полушария	Справа	Слева	Оба полушария
Лобная	13	14	8	6	3	0
Височная	5	8	6	15	16	1
Центральная	1	3	4	0	0	0
Теменная	1	3	1	5	2	0
Затылочная	0	2	2	2	1	0
Всего	20	29	22	28	22	1
Билатерально-синхронная активность - 14 больных			Билатерально-синхронная - 8 больных			

Как видно из таблицы 27 в группе больных эпилепсией пожилого возраста пароксизмальная и условно-пароксизмальная активность наиболее часто имела лобную локализацию - у 35 (41,2%) больных, реже височную - у 19 (22,4%) больных. В то же время в группе сравнения такого рода активность чаще всего наблюдалась в височных отделах - у 32 (54,2%) больных, и достоверно реже в лобных отделах - у 9 (15,3%) больных.

У 14 пожилых пациентов в фоновой ЭЭГ были зарегистрированы различные по длительности (от 0,5 до 12 сек) билатерально-синхронные вспышки альфа, тета- и дельта-колебаний (амплитудой не более 110 мкВ), которые регистрировались преимущественно в лобных, височных и центральных отведениях. У 6 пациентов наблюдалась битемпоральная эпилептическая активность (появление «зеркальных» очагов).

Бета-активность во всех случаях была выражена в достаточной степени, в ряде случаев локально усилена в виде гиперсинхронных высокоамплитудных бета-колебаний, этот феномен отмечался в большинстве случаев у больных с эпилепсией височной доли, и вспышки гиперсинхронных бета-колебаний локализовались в лобно-височной области.

Основные особенности данных нейровизуализации у больных эпилепсией пожилого возраста в сравнении с группой молодых больных

Сопоставление данных нейровизуализации у больных эпилепсией пожилого и молодого возраста производилось по следующим типам патологических изменений:

- патологические изменения в веществе головного мозга (только очаговые изменения, только диффузные изменения, сочетание очаговых и диффузных изменений);

- выраженность очаговых изменений (согласно классификации SoE.L. et al., 1996): лакунарные очаги (менее 10 мм), очаги средних размеров (от 10 до 30 мм) и обширные очаги (более 30 мм);

- количественная оценка очаговых изменений в веществе головного мозга: один очаг, два очага и множественные очаги (более двух очагов);

- расположение очага по отношению к корковым и подкорковым структурами и долям головного мозга;

- патологические изменения в ликворопроводящем пространстве: внутренняя, наружная, тотальная гидроцефалия; расширение ликворопроводящих пространств с преимущественным вовлечением отдельных долей головного мозга; сочетанные изменения в веществе головного мозга и в ликворопроводящем пространстве (табл. 28).

Необходимо отметить, что отсутствие патологических (диффузных и очаговых) изменений имело место у 12 (13,0%) из 92 пожилых больных эпилепсией и у 25 (48,1%) из 52 больных группы сравнения. Сочетание очагового и диффузного поражения головного мозга чаще встречалось в группе пожилых больных (в 57,5% случаев по сравнению с 14,8% в группе сравнения), а изолированное очаговое поражение значительно чаще в группе молодых пациентов (у 59,3% обследованных больных в группе сравнения и только у 8,7% пожилых больных). У больных эпилепсией пожилого возраста изменения по данным МРТ в основном характеризовались церебральной атрофией с асимметричным расширением субарахноидальных щелей и смешанной гидроцефалией.

При исследовании состояния ликворопроводящих путей были получены следующие данные: внутренняя гидроцефалия выявлялась чаще в группе пожилых пациентов, чем в группе

сравнения (54,8% и 30,7% соответственно), в то же время тотальная гидроцефалия наиболее часто встречалась в группе сравнения (11,0% в группе пожилых и 23,1% в группе молодых). Интересно отметить, что в группе сравнения так же достоверно чаще встречалась локальная атрофия коры полушарий.

Таблица 28

Патологические изменения в веществе головного мозга и ликворопроводящих путях у пациентов пожилого возраста и группе сравнения (по данным МРТ).

	Пожилые		Молодые	
	абс.	%	абс.	%
1. Характер патологических изменений в веществе мозга				
Изолированные очаговые изменения	7	8,8***	16	59,3
Диффузные изменения	27	10,7	7	25,9
Очаговые и диффузные изменения	46	57,5***	4	14,8
Всего	80	100,0	27	100,0
2. Характер патологических изменений ликворопроводящих пространств				
Внутренняя гидроцефалия	40	54,8	4	30,8
Наружная гидроцефалия	0	0	0	0
Тотальная гидроцефалия	8	11,0	3	23,1
Локальная атрофия коры полушарий	7	9,6	2	15,4
Локальная атрофия + внутренняя гидроцефалия	6	8,2	2	15,4
Диффузная атрофия + внутренняя гидроцефалия	12	16,4	2	15,4
Всего	73	100,0	13	100,0

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (***) - $P < 0,001$)

Нами также были детально изучены очаговые изменения в веществе головного мозга. Результаты анализа представлены в таб. 29 (% подсчитан по отношению к общему количеству больных каждой группы).

Таблица 29

Характеристика очаговых изменений в веществе головного мозга по данным МРТ)

	Пожилые, n=53		Молодые, n=20	
	абс.	%	абс.	%
А. Выраженность очаговых изменений				
Единичный корковый очаг до 10 мм	5	9,4	5	25,0
Единичный корковый очаг размером 10-30 мм	10	18,9	4	20,0
Единичный корковый очаг более 30 мм	14	26,4	2	10,0
Два очага	4	7,5*	0	0
Множественные очаги	17	32,1**	1	5,0
Единичный очаг без вовлечения коры	3	5,7**	8	40,0
Б. Локализация очагов в веществе мозга				
Корковая	36	67,9	9	45,0
Подкорковая	11	20,8	9	45,0
Корково-подкорковая	6	11,3	2	10,0
В. Локализация очагов по долям мозга				
Лобная доля	7	13,2	2	10,0
Височная доля	9	17,0*	9	45,0
Теменная доля	1	1,9	2	10,0
Затылочная доля	4	7,5	2	10,0
Несколько долей	32	60,4**	5	25,0

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$)

По данным нейровизуализации очаги корковой локализации были выявлены у 36 (67,9%) пожилых больных и 9 (45,0%)

больных в группе сравнения, подкорковой локализации - у 11 (20,8%) и 9 (45%) больных, корково-подкорковой локализации - в 6 (11,3%) и 2 (10,0%) случаях соответственно.

Достоверные различия между группами определялись по множественности очагов. Так, в группе пожилых пациентов множественные очаги встречались у 17 (32,1%) больных, в группе сравнения - только у 1 (5%) больного ($p < 0,05$). Единичный очаг без вовлечения коры чаще выявлялся у больных группы сравнения.

Таким образом, характеризуя данные методов нейровизуализации в целом у больных эпилепсией пожилого возраста, можно говорить о преобладании диффузных изменений, гидроцефалии и очаговых поражений с вовлечением нескольких долей в группе пожилых больных эпилепсией по сравнению с группой молодых пациентов.

Обращали на себя внимание большая частота множественных церебральных очагов в группе пожилых - у 17 (32,1%) больных в сравнении с 1 (5,0%) больным эпилепсией молодого возраста и очаговые поражения в височной доле, преобладающие в группе сравнения (17,0% и 45,0% пожилых и молодых больных соответственно).

Сторона преимущественного поражения мозга определялась на основе неврологической симптоматики в меж- и послеприступный период, структуры эпилептических приступов и данных ЭЭГ. Эпилептогенный очаг определялся в правом полушарии у 11 (20,8%) пожилых и у 6 (30,0%) молодых больных и в левом полушарии - у 24 (45,3%) и 11 (50,0%) больных соответственно (табл. 30). По данным МРТ, у пожилых больных более чем в два раза чаще обнаруживались два и более очагов в левом и правом полушарии, чем в группе сравнения (таб.30).

Таблица 30.

Локализация очага по данным нейровизуализации по полушариям в группе пожилых пациентов в сравнении с группой молодых больных

Локализации очага	Пожилые, n=53		Молодые, n=20		P
	абс.	%	абс.	%	
Правое полушарие	11	20,8	6	30,0	>0,05
Левое полушарие	24	45,3	11	50,0	>0,05
Левое+правое полушарие	18	33,9	3	15,0	>0,05
Всего	53	100,0	20	100,0	

Нами были сопоставлены данные ЭЭГ и нейровизуализации. Результаты анализа представлены в таблице 31.

Таблица 31

Сопоставление локализации очаговых изменений по данным ЭЭГ и МРТ.

Соотношение данных ЭЭГ и нейровизуализации	Пожилые		Молодые	
	n=61	%	n=24	%
Полное совпадение по локализации очагов	18	29,5	5	20,8
Неполное совпадение по локализации очагов на МРТ и ЭЭГ	21	34,4	4	16,7
При МРТ есть, на ЭЭГ нет (очаговые изменения)	2	3,3	3	12,5
На ЭЭГ есть, на МРТ нет	20	32,8	12	50

Как видно из таблицы, полное совпадение фокальных изменений ЭЭГ с очаговыми на МРТ имело место у 29,5% пожилых больных и в 20,8% больных в группе сравнения. У остальных больных отмечалось расхождение этих данных. Так, например, у 32,8% больных пожилого возраста и 50% больных в группе срав-

нения имелись фокальные изменения на ЭЭГ, не подтвержденные очагом соответствующей локализации по данным нейровизуализации.

В то же время, методами нейровизуализации определялись очаговые изменения у 3,3% пожилых больных и у 12,5% больных в группе сравнения, которые не проявлялись фокальными изменениями на ЭЭГ, что можно объяснить преимущественным поражением подкорковых структур головного мозга у больных в группе сравнения.

Исследование церебральной гемодинамики у больных эпилепсией пожилого возраста

Обследовано 89 больных основной группы и 52 больных контрольной группы. У 58 (65,2%) пожилых больных эпилепсией определялся гемодинамически значимый стеноз церебральных артерий, который у 17 (19,1%) больных был единичным и у 41 (46,1%) - множественным. Единичные стенозирующие изменения церебральных артерий определялись у 9 (75%) больных со II стадией ХИМ, у 4 (44,4%) больных с черепно-мозговой травмой, у 2 (50%) больных с нейроинфекцией и у 2 (40%) больных с хронической алкогольной интоксикацией, явившейся этиологическим фактором развития эпилепсии. Множественный стеноз церебральных артерий был диагностирован у 36 (87,8%) больных с III стадией ХИМ, у 2 (22,2%) больных с черепно-мозговой травмой, у 1 (25%) больного с нейроинфекцией, явившейся этиологическим фактором развития эпилепсии и у 2 (40%) больных с хронической алкогольной интоксикацией, явившейся этиологическим фактором эпилепсии. У 13 (14,6%) пожилых больных определялась окклюзия церебральных артерий, которая у 4 (4,5%) пациентов была единичной и у 9 (10,1%) больных - множественной. Единичная окклюзия церебральных артерий определялась у 4

(30,7%) больных с перенесенным мозговым инсультом. Множественная окклюзия церебральных артерий определялась у 9 (69,2%) больных с перенесенными повторными мозговыми инсультами.

У 3 (5,8%) молодых больных симптоматической эпилепсией, развившейся в результате черепно-мозговой травмы определялся стеноз церебральных артерий. У 2 (3,8%) молодых больных с симптоматической эпилепсией, развившейся после мозгового инсульта, определялась единичная окклюзия церебральных артерий. Анализ структурных изменений МАГ показал, что для больных эпилепсией пожилого возраста в сравнении с молодыми больными была характерна большая частота структурных изменений МАГ, представленная преимущественно множественным стенозом церебральных артерий. При обследовании СЛСК в магистральных церебральных артериях у больных основной и контрольной групп были получены данные, приведенные в таблице 32.

Таблица 32

Средняя линейная скорость кровотока у больных эпилепсией в основной и контрольной группа (см/с)

Артерия	Основная группа			Контроль-ная
	Частота приступов			
	Редкая	Умеренная	Частая	
Общая сонная	34,6±3,3*	31,4±2,5**	27,2±2,8***	43,3±2,7
Внутренняя сонная	30,3±2,4**	27,1±2,2***	24,8±2,6***	42,3±2,8
Передняя мозговая	30,4±2,8	26,9±2,4*	23,8±2,7**	36,4±3,4
Средняя мозговая	27,8±2,5	25,4±3,2	23,6±2,2*	33,2±3,7
Задняя мозговая	30,1±2,4	28,3±2,3*	23,4±2,3***	35,6±2,4
Позвоночная	27,1±3,2	24,7±3,3*	22,3±2,6**	34,7±3,7

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

СЛСК в общей сонной артерии у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составляла 34,6 см/с, с умеренной частотой приступов - 31,4 см/с и при часто развивающихся приступах - 27,2 см/с. СЛСК во внутренней сонной артерии у молодых больных эпилепсией составляла 42,3 см/с. СЛСК во внутренней сонной артерии у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составляла 30,3 см/с, с умеренной частотой приступов - 27,1 см/с и при часто развивающихся приступах - 24,8 см/с.

СЛСК в передней мозговой артерии у молодых больных эпилепсией составляла 36,4 см/с. СЛСК в передней мозговой артерии у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составляла 30,4 см/с, с умеренной частотой приступов - 26,9 см/с и при часто развивающихся приступах - 23,8 см/с.

СЛСК в средней мозговой артерии у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составляла 27,8 см/с, с умеренной частотой приступов - см/с и при часто развивающихся приступах - 23,6 см/с.

СЛСК в задней мозговой артерии у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составляла 30,1 см/с, с умеренной частотой приступов - 28,3 см/с и при часто развивающихся приступах - 23,4 см/с.

СЛСК в позвоночной артерии у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составляла 27,1 см/с, с умеренной частотой приступов - 24,7 см/с и при часто развивающихся приступах - 22,3 см/с.

Сравнительный анализ СЛСК у пожилых больных эпилепсией в церебральных артериях правого и левого полушарий головного мозга показал, что асимметрия СЛСК встречалась редко и наблюдалась преимущественно у больных с перенесенным мозговым инсультом.

Сравнительный анализ значений средней линейной скорости кровотока в церебральных артериях у больных эпилепсией пожилого возраста в сравнении с молодыми больными показал, что у пожилых больных они были достоверно ниже ($p > 0,05$), чем у больных контрольной группы.

Таким образом, исследование показателей СЛСК, являющихся одними из основных, характеризующих мозговой кровоток, показывает существенное его снижение у больных пожилого возраста по сравнению с молодыми больными эпилепсией. Значения СЛСК, находящиеся в тесной взаимосвязи с насосной функцией сердца, эластичностью сосудистой стенки и реологическими свойствами крови, у больных эпилепсией пожилого возраста были ниже допустимых пределов нормальных значений для данной возрастной группы, что по всей вероятности, связано с влиянием эпилептического процесса у пожилых больных на процессы функционирования организма.

У больных эпилепсией пожилого возраста отмечается зависимость СЛСК в церебральных артериях от частоты эпилептических приступов: чем выше частота развития эпилептических приступов, тем более низкий уровень кровотока в церебральных артериях. Возможно, это связано с тем, что частые эпилептические приступы отмечаются в более поздних стадиях цереброваскулярной патологии, сопровождающейся выраженными структурными изменениями магистральных артерий головы, среди которых преобладают множественные стенозирующие поражения церебральных артерий. Учитывая, что каждый эпилептический приступ сопровождается развитием спастической реакции сосудистой стенки в результате пато-химических механизмов судорожных разрядов, можно предположить, что выявленные характерные для пожилых больных эпилепсией особенности артериальной церебральной гемодинамики могут быть обусловлены разви-

тием при часто повторяющихся эпилептических приступах более стойкого артериального ангиоспазма.

Индекс пульсации, представляющий отношение разницы максимальных систолических и диастолических скоростей к средней скорости кровотока, является наиболее характерным отображением упруго-эластичных свойств артерий, а также косвенно указывает на состояние внутричерепного давления, показывая, таким образом, взаимосвязь мозгового кровотока с интракраниальным давлением.

Таблица 33

Показатели индексов пульсации у больных эпилепсией основной и контрольной групп

Артерия	Основная группа			Контроль-ная
	Частота приступов			
	Редкая	Умеренная	Частая	
ОСА	1,12±0,021**	1,21±0,021***	1,37±0,017***	1,04±0,018
ВСА	1,09±0,019	1,27±0,018***	1,36±0,014***	1,05±0,020
ПМА	1,13±0,019***	1,32±0,016***	1,43±0,013***	1,03±0,021
СМА	1,03±0,021	1,25±0,017***	1,38±0,019***	0,99±0,022
ЗМА	1,09±0,024	1,17±0,019***	1,28±0,032***	1,03±0,023
ПА	1,08±0,021	1,26±0,022***	1,38±0,021***	1,03±0,021

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - P<0,01, *** - P<0,001)

Показатели пульсационного индекса у больных эпилепсией основной и контрольной групп представлены в таблице 33. Индекс пульсации в общей сонной артерии у молодых больных эпилепсией составлял 1,04. А у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составлял 1,12, с умеренной частотой приступов - 1,21 и при часто развивающихся приступах - 1,37.

Индекс пульсации во внутренней сонной артерии у молодых больных эпилепсией составлял 1,05. А у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составлял 1,09, с уме-

ренной частотой приступов - 1,27 и при часто развивающихся приступах - 1,36.

Индекс пульсации в передней мозговой артерии у молодых больных эпилепсией составлял 1,03. Тогда как у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составлял 1,13, с умеренной частотой приступов - 1,32 и при часто развивающихся приступах - 1,43.

Индекс пульсации в средней мозговой артерии у молодых больных эпилепсией составлял 0,99. Это указанный показатель у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составлял 1,03, с умеренной частотой приступов - 1,25 и при часто развивающихся приступах - 1,38.

Индекс пульсации в задней мозговой артерии у молодых больных эпилепсией составлял 1,03. А у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составлял 1,09, с умеренной частотой приступов - 1,17 и при часто развивающихся приступах - 1,28.

Индекс пульсации в позвоночной артерии у молодых больных эпилепсией составлял 1,03. Индекс пульсации в позвоночной артерии у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составлял 1,08, с умеренной частотой приступов - 1,26 и при часто развивающихся приступах - 1,38.

Результаты проведенного исследования показали, что у пожилых больных эпилепсией в отличие от больных эпилепсией молодого возраста показатели пульсационного индекса были выше. Наибольшее повышение индекса пульсации у пожилых больных эпилепсией отмечалось в передней, средней, позвоночной и общей мозговых артериях. В меньшей степени повышение индекса пульсации у пожилых больных эпилепсией отмечалось в задней и внутренней сонной мозговых артериях.

Изменение показателей пульсационного индекса у пожилых больных находилось во взаимосвязи с частотой развития эпилептических приступов: более высокие показатели индекса пульсации наблюдались у пожилых больных с частыми эпилептическими приступами.

Таким образом, выявленные характерные для пожилых больных эпилепсией особенности изменения пульсационного индекса свидетельствуют о снижении упруго-эластических свойств сосудистой системы у больных с частыми эпилептическими приступами, отмечающиеся преимущественно в поздних стадиях цереброваскулярной патологии.

Данные линейной систолической скорости венозного кровотока (ЛССВК) представлены в таблице 34.

Таблица 34

Линейная систолическая скорость венозного кровотока у больных эпилепсией основной и контрольной групп (см/с)

Вены	Основная группа			КГ
	Частота приступов			
	Редкая	Умеренная	Частая	
Базальная вена Розенталя	20,1±1,3	22,4±2,1	25,4±1,8*^	18,4±2,3
Прямой синус	23,2±1,7***	25,8±2,3^^^	28,2±2,1***^^ ^	20,1±1,9

Примечание: * - различия по отношению данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы «редкая частота» значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,001)

ЛССВК в базальной вене Розенталя у молодых больных эпилепсией составляла 18,4 см/с. А у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составляла 20,1 см/с, с умеренной частотой приступов - 22,4 см/с и при часто развивающихся

ся приступах - 25,4 см/с. ЛССВК в прямом синусе у молодых больных эпилепсией составляла 20,1 см/с. Тогда как у больных эпилепсией пожилого возраста с редкими приступами составляла 23,2 см/с, с умеренной частотой приступов - 25,8 см/с и при часто развивающихся приступах - 28,2 см/с.

Сравнительный анализ значений линейной систолической скорости венозного кровотока у больных эпилепсией пожилого возраста в сравнении с молодыми больными показал, что у пожилых больных они были достоверно выше ($P < 0,01$), чем у больных контрольной группы. Таким образом, у пожилых больных эпилепсией в сравнении с молодыми больными отмечается повышение скорости мозгового кровотока в исследуемых венах.

Как видно из таблицы 30, показатели линейной систолической скорости венозного кровотока у пожилых больных зависели от частоты развития эпилептических приступов.

У пожилых больных с частыми эпилептическими приступами в сравнении с пожилыми больными с редкими эпилептическими приступами отмечается увеличение показателей линейной систолической скорости кровотока в исследуемых церебральных венах и развитие компенсаторных механизмов венозного оттока, свидетельствующих о наличии венозной дисциркуляции, проявляющейся нарушением венозного оттока из полости черепа.

Частые эпилептические приступы отмечаются преимущественно у пожилых больных с поздними стадиями цереброваскулярной патологии с множественными органическими изменениями вещества головного мозга.

Выводы по главе

Установление первичного патогенетического механизма развития нарушений венозного и артериального церебрального кровотока у пожилых больных эпилепсией представляет достаточно сложную проблему.

По данным ЭЭГ и нейровизуализации у исследованных в группе больных пожилого возраста, более чем в два раза чаще выявлялась двухсторонняя заинтересованность в генезе заболевания, так как у больных молодого и среднего возраста преобладали латерализованные формы эпилептического процесса. В случае генерализованных судорожных пароксизмов, постприступная симптоматика (сопор, спутанность, сонливость) достоверно превалирует в группе пожилых, редко в группе молодого и среднего возраста.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии более выраженных изменений церебральной гемодинамики у пожилых больных с частыми эпилептическими приступами, отмечающимися преимущественно в поздних стадиях цереброваскулярной патологии.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Постарение населения является одной из наиболее актуальных медико-демографических проблем на рубеже тысячелетий. Согласно определению ВОЗ, пожилой возраст условно трактуется как возраст 65 лет и старше, в целом относясь к периоду пребывания на пенсии и возможности получения социальных льгот в большинстве развитых стран мира. По данным ВОЗ, доля лиц старше 65 лет в Европе увеличилась с 8,7% в 1950 г. до 13,3% – в 1990 г. Следствием этого служит, с одной стороны, значительный рост заболеваемости в популяции, с другой – возникновение целого комплекса специфических проблем, связанных с особенностями патогенеза, клиники и лечения различных заболеваний в данной возрастной группе, что делает актуальным изучение особенностей течения и терапии различной патологии у людей пожилого возраста. У таких лиц имеется целый ряд физиологических особенностей, которые существенно меняют патоморфоз любого заболевания и методы его лечения. Особенно это относится к заболеваниям ЦНС, поскольку она наиболее подвержена процессам старения в силу регенеративных особенностей нервных клеток. Имеются существенные клинико-неврологические особенности моторики, координации, чувствительности, высших психических функций, а также электрогенеза головного мозга. Изменения высшей нервной деятельности в виде ослабления тормозного и возбуждательного процессов, нарушение их уравновешенности, ослабление коркового тонуса, изменений в эмоциональной сфере приводят к нарушению памяти и возникновению или усилению неадекватных речевых и поведенческих реакций, изменениям в локомоторной сфере.

Вышеописанные особенности определяют иное течение эпилептического процесса у лиц пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами, поскольку эпилептизация мозга тесно связана с процессами саморегуляции ЦНС. Следует отметить, что особенности физиологии функционирования организма в пожилом возрасте определяют не только патоморфоз заболевания, но и качественно иное действие на организм лекарственных средств.

Множественная патология на фоне выраженных возрастных изменений обменных процессов и функций организма существенно изменяет фармакокинетику и фармакодинамику препаратов – всасывание, распределение, биотрансформацию, выведение, а также их терапевтическую активность, и усиливает проявление отрицательных побочных действий – аллергии и лекарственной болезни.



Рис. 4. Лечение в анамнезе

Как показал анализ результатов лечения 140 больных эпилепсией пожилого возраста, 55 (39,3%) пациентов ранее не получали противосудорожную терапию. Из 94 пожилых больных, получавших ранее лечение 50 (53,2%) получали монотерапию и 44 (46,8%) больных - политерапию, 26 (59%) пациентов принимали

два ПЭП, 13 (29,6%) пациентов - три, 4 (9,1%) больных четыре и 1 (2,3%) больных - пять ПЭП рис. 4

В группе сравнения не получали противозепилептическое лечение 26 (32,5%) больных, на монотерапии находились 14 (7,5%) больных и на политерапии 40 (50,0%) пациентов, из них 19 (23,75%) больных принимали 2 антиконвульсанта, 11 (13,73%) - 3 АЭП, 6 (7,5%) - 4 АЭП и 4 (5%) пациента - 5 АЭП.

Продолжительность приема антиэпилептической терапии у пациентов пожилого возраста в анамнезе колебалась от полугода до 65 лет. Важно отметить, что средняя продолжительность терапии составило лет, при том, что средняя длительность эпилепсии была 10,97 лет у 24 (25,5%) пожилых больных продолжительность последней противосудорожной терапии составила от полугода до 20 лет, у 21 (22,3%) больного от 2-х до 5-ти лет включительно, у 17 (18,1%) больных от 5 до 10 лет включительно, 32 (34,04%) больных получали лечение более 10 лет. При этом 12 (37,54) больных продолжали принимать клинически неэффективную терапию в течении 10 и более лет.

Как показал анализ анамнестических данных, наиболее часто больным пожилого возраста назначался карбамазепин (финлепсин, тегретол, карбамазепин - АКРИ): 82 больных (87,2% получавших лечение больных) принимали в виде моно или комбинированной терапии. Фенобарбитал в виде моно или политерапии получали 55 (58,5%). В составе политерапии получали карбамазепин - 16 (12,47%) больных, вальпроаты - 6 (6,38%) больных+, клоназепам - 2 (2,12%) больных, и только - 1 (1,05%) получал один из новых АЭП (ламотриджин), причем в составе политерапии.

При анализе политерапии в анамнезе у 44 пациентов пожилого возраста было выявлено, что больные получали следующие комбинации 2-х АЭП: вальпросвая кислота + фенобарбитал (17

больных), вальпроевая кислота + карбамазепин (3 больных), вальпроевая кислота + бензонал (2 больных), фенобарбитал + клоназепам (1 больной), фенобарбитал + карбамазепин (1 больной), карбамазепин + ламотриджин (1 больной). Остальные принимали сочетания трех и более АЭП. Средние дозы вышеперечисленных препаратов, применявшихся у пациентов пожилого возраста и в группе сравнения, указаны в таблице 35.

При анализе качества противосудорожной терапии у пожилых пациентов было установлено, что из 50 пациентов пожилого возраста лишь 23 (46%) больных находились на монотерапии препаратом первой очереди выбора (вальпроевая кислота), причем в адекватной дозе и при оптимальной схеме дозирования.

Таблица 35

Применение АЭП (по данным анамнеза)

АЭП	Пожилые (n=94)		Молодые (n=54)	
	Ср.сут, доза (мг)	Наиболее назначаемая сут.доза (мг)	Ср.сут, доза (мг)	Наиболее назначаемая сут.доза (мг)
Вальпроевая кислота	600	400	512	600
Карбамазепин	600	400	351	351
Ламотриджин	150	100	200	150
Клоназепам	2	2	3,3	2

У 3 пациентов в качестве стартовой противосудорожной терапии применялись препараты второй и третьей очереди выбора (карбамазепин, клоназепам и т.д.). 10 больных в качестве монотерапии принимали барбитураты (фенобарбитал или бензонал). У пациентов пожилого возраста ни в одном случае не была назначена вальпроевая кислота в качестве монотерапии, не при-

менялись формы контролируемого высвобождения препаратов (вальпроевая кислота, бензонал) и не проводилось фармакологическое исследование.

У 17 пожилых больных суточная доза вальпроевой кислоты (препарата с коротким периодом полувыведения) распределялась на 1-2 приема, причем 4 больных принимали вальпроевую кислоту в недостаточных суточных дозах - 150 или 300 мг в сутки 1 раз. Необоснованна стартовая терапия без учета фармакокинетических взаимодействий АЭП с использованием двух и более препаратов (до 3) применялось у 10 пациентов пожилого возраста. При этом применялась при АЭП у 3 пациентов. В большинстве случаев (68,0%) использовалась комбинация фенобарбитала с другими препаратами было оправдано назначение двух и более АЭП в связи с истинной фармакорезистентностью. При анализе результатов лечения было выявлено, что при политерапии ремиссии не было достигнуто ни в одном случае, уменьшение частоты приступов более, чем на 50% было отмечено только у 4 больных, снижение частоты приступов мене <50% - у 6 больных, учащение приступов - у 1 больного.

Из 55 больных пожилого возраста, которые пришли к нам без лечения, У 27 из больных диагноз эпилепсии был впервые установлен нами.

Таким образом, 28 (20%) всех пожилых больных с установленным ранее диагнозом противозепилептической терапии не получали.

При первом визите к нам принимали антиконвульсанты только чуть более половины больных пожилого возраста - 81 (56,4%) больных. Из них большинство - 55 (65,5%) больных принимали 1 АЭП, 25 (29,8%) больных - 2 АЭП и 4 (4,87%) больных - 3 АЭП.

Количество больных, принимавших различные АЭП, а также средние дозы антиконвульсантов при первом осмотре представлены в таблице 36.

Таблица 36

Средние суточные дозы АЭП на момент первого визита

АЭП n - количество больных	Средняя суточная доза АЭП (мг)	Как болсе часто назначаемая суточная доза АЭП (мг)
КБ 3 (n=67)	350	400
Фенобарбитал (n=36)	111	100
ВК (n=4)	638	600
Клоназепам (n=3)	2	2

Из 82 больных, получавших поддерживающую терапию антиконвульсантом при первом визите большинство - 67 (81,4%), принимали карбомазепины, при этом наиболее часто назначенная доза препарата составляла 400 мг в сутки. Барбитураты получали 36 (43,96%) больных, чаще всего по 100 мг в сутки. Вальпроаты в виде монотерапии получал только 1 больной пожилого возраста (в дозе 600 мг/сут). Длительность последней терапии, на которой больные пришли к нам, составила в среднем 4,56 лет.

Таким образом, если в прошлом по данным анамнеза, 94 больных получали АЭП, то при осмотре при первом визите АЭП получали уже только 82 пациента, т.к. 12 больных лечение прервали по различным причинам.

Важно отметить, что самостоятельно прервали лечение 7 пациентов, в том числе 1 пациентка из-за побочных явлений от АЭП, 1 больная из-за редкости приступов и 1 пациентка из-за болезни прослыть «припадочной». Остальные пациенты принимали АЭП нерегулярно и в конце концов лечение отменили сами.

Недостаточная приверженность терапии больных пожилого возраста давно описана в литературе, однако, среди приведенных наблюдений интересным является тот факт, что у 5 больных отмена АЭП была произведена врачом, причем, у 3 пациентов терапевтом (в одном случае из-за побочных реакций), у 1 пациента - кардиологом, рсценившим приступы как кардиогенные, а не эпилептические, а у 1 пациента психиатром. Анализ данных в группе сравнения показал, что отмены АЭП не было ни со стороны больного, ни со стороны врача.

Коррекция противозепилептической терапии у больных эпилепсией и ее результаты. Анализ результатов вышеуказанной противозепилептической терапии у больных пожилого возраста показал, что при первом осмотре приступов не было в течении года только у 2-х больных. Ни у одного больного в группе сравнения ремиссии не было.

Нами была проведена коррекция терапии, как в группе пациентов пожилого возраста, так и в группе сравнения.

Терапия больных эпилепсией основной и контрольной групп осуществлялась в соответствии с современными стандартами, разработанными Международной Противозепилептической Лигой: 1) начало лечения с монотерапии; 2) анализ побочных явлений; 3) исследование концентрации препарата в плазме крови; 3) при неэффективности проводимой терапии и/или развитии побочных реакций с учетом концентрации препарата в плазме крови проводилась коррекция дозы препарата либо его замена [93].

В таблице 37 даны сведения о применявшихся исследуемых АЭП в двух группах больных. Откуда видно что распределение исследуемых АЭП как внутри каждой группы, так и в сравнении между двумя группами, существенно не различалось ($P > 0,05$). Без эффекта проводимая противосудорожная терапия

была у всех молодых больных, принимавших ламотриджин: у 2 (4,9%) больных с генерализованными приступами; у 2 (4,9%) больных с комплексными парциальными приступами и у 2 (4,9%) больных с полиморфными парциальными приступами.

Таблица 37

Применение АЭП в исследованных группах больных

Антиэпилептические препараты	Основная группа (n=140)		Контрольная группа (n=80)		P
	Число	Процент	Число	Процент	
Вальпроевая кислота	65	46,4	28	35,0	>0,05
Карбамазепин	46	32,9	26	32,5	>0,05
Ламотриджин	29	20,7	26	32,5	>0,05

При анализе результатов эффективности противосудорожной монотерапии в зависимости от принимаемого АЭП без учета типа припадков таб.38 выявлено, что у пожилых больных при приеме вальпроатов отмечалось: прекращение припадков у 7 (30,4%) больных, уменьшение количества приступов на 75% - у 8 (34,8%) пациентов, уменьшение частоты приступов на 50% - у 8 (34,8%) больных. При приеме карбамазепина у пожилых больных эпилепсией отмечалось: прекращение приступов у 4 (18,2%) больных; уменьшение количества приступов на 75% - у 8 (36,3%), уменьшение частоты приступов на 50% - у 10 (45,5%) больных.

При приеме ламотриджина у пожилых больных эпилепсией отмечалось: прекращение приступов у 1 (5,5%) больного; уменьшение количества приступов на 75% - у 5 (28,8%) больных; уменьшение частоты приступов на 50% - у 9 (50%) пациентов.

Таблица 38

Эффективность противосудорожной монотерапии исследуемыми АЭП первой линии выбора у больных контрольной группы

Простые парциальные приступы							
Препараты	Эффективность						Всего принимали
	100%		75%		50%		
Вальпроат	1	12,5	5	62,5	2	25,0	8
Карбамазепин	1	14,3	3	42,9	3	42,9	7
Ламотриджин	0	0	1	14,3	6	85,7	7
Итого:	2	9,1	9	40,9	11	50,0	22
Комплексные парциальные приступы							
Препараты	Эффективность						Всего принимали
	100 %		75%		50%		
Вальпроат	1	50,0	0	0	1	50,0	2
Карбамазепин	1	33,3	0	0	2	66,7	3
Ламотриджин	0	0,0	0	0	1	100,0	1
Итого:	2	33,3	0	0	4	66,7	6
Полиморфные приступы							
Препараты	Эффективность						Всего принимали
	100%		75%		50%		
Вальпроат	0	0	1	50,0	1	50,0	2
Карбамазепин	0	0	1	100,0	0	0	1
Ламотриджи	0	0	0	0	0	0	0
Итого:	0	0	2	66,7	1	33,3	3
Генерализованные приступы							
Препараты	Эффективность						Всего принимали
	100%		75%		50%		
Вальпроат	0	0	1	33,3	2	66,7	3
Карбамазепин	0	0	0	0,0	2	100,0	2
Ламотриджин	0	0	0	0	0	0	0
Итого:	0	0	1	20,0	4	80,0	5
По всем типам приступов							
Препараты	Эффективность						Всего принимали
	100%		75%		50%		
Вальпроат	2	14,3	7	50,0	5	35,7	14
Карбамазепин	1	7,7	4	30,8	8	61,5	13
Ламотриджин	3	27,3	1	9,1	7	63,6	11
Итого:	6	15,8	12	31,6	20	52,6	38

Результаты эффективности противосудорожной монотерапии в зависимости от принимаемого АЭП без учета типа припадков у молодых больных эпилепсией показали, что при приеме вальпроатов прекращение приступов отмечалось у 2 (14,3%) больных; уменьшение количества приступов на 75% - у 7 (50%) больных; уменьшению частоты приступов на 50% у 5 (35,7%) пациентов. При приеме карбамазепина у больных эпилепсией молодого возраста прекращение приступов отмечалось у 1 (7,7%) уменьшение частоты приступов на 75% у 4 (30,8%) и уменьшение частоты приступов на 50% у 8 (61,5,7%) больных. У молодых больных эпилепсией при приеме ламотриджина прекращение приступов не отмечалось ни у одного больного уменьшение частоты приступов на 75% отмечалось у 1 (7,1%) уменьшение частоты приступов на 50% - у 7 (50%) больных.

Анализ эффективности проводимой противосудорожной монотерапии в зависимости от типа приступов таб.390 показал, что у всех больных основной и контрольной групп с простыми парциальными припадками проведенная противосудорожная монотерапии была эффективна. При применении исследуемых АЭП у пожилых больных с простыми парциальными припадками прекращение приступов отмечалось у 2 (18,2%) больных; уменьшение количества приступов на 75% - у 3 (27,3%) и уменьшение количества приступов на 50% - у 6 (54,5 %) больных.

Эффективность противосудорожной терапии в зависимости от принимаемого АЭП у больных с простыми парциальными приступами в основной и контрольной группах была различной.

Так, у больных основной группы с простыми парциальными припадками при лечении вальпроатами наиболее часто отмечалось уменьшение частоты приступов на 50% (2 больных); в одинаковом проценте случаев отмечалось как прекращение приступов так и уменьшение их количества на 75%.

Таблица 39

Эффективность противосудорожной монотерапии исследуемыми АЭП первой линии выбора у больных основной группы

Простые парциальные приступы							
Препараты	Эффективность						Всего принявших
	100%		75%		50%		
Вальпроаты	1	25,0	1	25,0	2	50,0	4
Карбамазепин	1	20,0	2	40,0	2	40,0	5
Ламотриджин	2	28,6	3	42,9	2	28,6	7
Итого:	4	25,0	6	37,5	6	37,5	16
Комплексные парциальные приступы							
Препараты	Эффективность						Всего принявших
	100 %		75%		50%		
Вальпроат	4	25,0	7	43,8	5	31,3	16
Карбамазепин	3	18,8	7	43,8	6	37,5	16
Ламотриджин	1	10,0	3	30,0	6	60,0	10
Итого:	8	19,0	17	40,5	17	40,5	42
Полиморфные приступы							
Препараты	Эффективность						Всего принявших
	100 %		75%		50%		
Вальпроат	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3
Карбамазепин	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3
Ламотриджин	0	0	0	0	1	100,0	1
Итого:	2	28,6	2	28,6	3	42,9	7
Генерализованные приступы							
Препараты	Эффективность						Всего принявших
	100%		75%		50%		
Вальпроат	1	50,0	0	0	1	50,0	2
Карбамазепин	1	50,0	0	0	1	50,0	2
Ламотриджин	0	0	0	0	0	0	0
Итого:	2	50,0	0	0	2	50,0	4
По всем типам приступов							
Препараты	Эффективность						Всего принявших
	100%		75%		50%		
Вальпроат	7	30,4	8	34,8	8	34,8	23
Карбамазепин	4	18,2	8	36,4	10	45,5	22
Ламотриджин	1	6,7	5	33,3	9	60,0	15
Итого:	12	20,0	21	35,0	27	45,0	60

При лечении вальпроатами у больных молодого возраста с простыми парциальными припадками наиболее часто отмечалось уменьшение количества приступов на 75% (у 5 больных - 62,5%), прекращение приступов - у 1 (12,5%) больного, уменьшение частоты приступов на 50% - у 2 (25%) больных.

При приеме карбамазепина у пожилых больных с простыми парциальными приступами за период наблюдения прекращение приступов отмечалось у 1 (33,3%) больного; уменьшение частоты приступов на 75% не отмечалось; уменьшение частоты приступов на 50% - у 2 (66,7%) больных. В контрольной группе у больных с простыми парциальными приступами при назначении карбамазепина прекращение приступов отмечалось у 1 (14,2%) больного; уменьшение количества приступов на 75% и 50% наблюдалось в одинаковом проценте случаев и было у 3 (42,9%) больных соответственно.

За период наблюдения у пожилых больных с простыми парциальными приступами при применении ламотриджина прекращение приступов не отмечалось ни у одного больного; уменьшение количества приступов на 75% было у 2 (50%) больных; уменьшение количества приступов на 50% - у 2 (50%) больных. В контрольной группе у пациентов с простыми парциальными приступами за период наблюдения при назначении ламотриджина прекращение приступов не отмечалось ни у одного больного; уменьшение частоты приступов на 75% отмечалось у 1 (14,2%) больного; уменьшение количества приступов на 50% - у 6 (85,7%) больных.

Таким образом, у пожилых больных с простыми парциальными припадками эффективность противосудорожной монотерапии была выше в сравнении с молодыми больными. В большем проценте случаев у пожилых больных с простыми парциальными припадками в сравнении с молодыми больными при лечении ба-

зисными АЭП отмечалось полное прекращение приступов. В преимущественном большинстве у больных пожилого возраста с простыми парциальными припадками терапия базисными АЭП уменьшала частоту приступов на 50%. Эффективность исследуемых антиэпилептических препаратов у пожилых с простыми парциальными припадками была наибольшей при применении карбамазепина и в одинаковом проценте при применении вальпроата и ламотриджина.

При лечении вальпроатами пожилых больных с комплексными парциальными припадками отмечалось: исчезновение припадков у 4 больных (52,4%); уменьшение количества приступов на 75 % у 7 (43,8%) больных; уменьшение частоты приступов на 50 % у 5 (30,8%) пациентов. У молодых больных с комплексными парциальными припадками при лечении вальпроатами за период наблюдения отмечалось: прекращение приступов у 1 (50%) больного; уменьшение количества приступов на 75% не отмечалось ни у одного пациента; уменьшение частоты приступов на 50% у 1 (50%) больного.

У пожилых больных с комплексными парциальными приступами при лечении карбамазепином за период наблюдения отмечалось: прекращение припадков у 3 (18,7%) больных; уменьшение количества приступов на 75 % у 7 (43,8%) больных; уменьшение частоты приступов на 50% у 6 (37,5%) пациентов. У молодых больных с комплексными парциальными приступами при лечении карбамазепином за период наблюдения прекращение и уменьшение количества приступов на 75% не отмечалось ни у одного больного; уменьшение частоты приступов на 50% отмечалось у 2 (100%) больных.

У пожилых больных с комплексными парциальными приступами при назначении ламотриджина за период наблюдения отмечалось: прекращение приступов у 1 (8,3%) больного; уменьшение количества приступов на 75% у 3 (19,7%) пациентов; уменьше-

ние частоты приступов на 50% у 6 (47,2%) обследованных больных. У молодых больных с комплексными парциальными приступами при лечении ламотриджином за период наблюдения прекращения приступов и уменьшения количества приступов на 75% не отмечалось. У одного больного; отмечалось уменьшение частоты приступов на 50%.

У больных контрольной группы с полиморфными припадками при лечении карбамазепином за период наблюдения прекращение приступов не отмечалось уменьшение количества приступов на 75% были у 1 (50%) больного; уменьшение частоты приступов на 50% у 1 (50%) больного.

Оценка эффективности противосудорожной терапии у больных с полиморфными припадками при назначении исследуемых АЭП показала большую результативность у пожилых больных, у которых значительно чаще в сравнении с молодыми пациентами отмечалась 100% эффективность терапии с полным прекращением приступов, отмечающаяся преимущественно при назначении вальпроатов. Уменьшение частоты приступов на 50% при назначении исследуемых АЭП отмечалось у пожилых с полиморфными припадками чаще в сравнении с молодыми больными. Наибольшая эффективность противосудорожной терапии у пожилых больных с полиморфными припадками констатирована при применении вальпроатов и карбамазепина (в одинаковом проценте случаев). Наименьшая эффективность противосудорожной терапии у пожилых больных с полиморфными припадками отмечалась при применении ламотриджина, однако эффективность применения ламотриджина у пожилых выше в сравнении с молодыми больными.

У пожилых больных с генерализованными припадками при назначении вальпроатов за период наблюдения отмечалось: прекращение приступов у всех больных. У больных контрольной группы с генерализованными припадками при назначении вальпроатов за период наблюдения прекращение приступов не отмеча-

лось; уменьшение количества приступов на 75% установлено у 1 (33,3%) больного; уменьшение количества приступов на 50% у 2 (66,4%) больных.

У пациентов пожилого возраста с генерализованными припадками при назначении карбамазепина за период наблюдения прекращение приступов и уменьшение частоты возникновения приступов на 50% не отмечалось; уменьшение количества приступов на 50% было у всех больных. У молодых больных с генерализованными припадками при применении карбамазепина за период наблюдения прекращение приступов и уменьшение частоты их возникновения на 75% не отмечалось; уменьшение количества приступов на 50% было у всех больных.

У пожилых и молодых больных с генерализованными приступами при применении ламотриджина за период наблюдения не было выявлено какой либо положительной динамики и частота приступов была без изменений.

Анализ эффективности противосудорожной монотерапии исследуемыми АЭП при генерализованных приступах показал, что у пожилых больных эффективность противосудорожной терапии выше в сравнении с молодыми больными. Значительно чаще у пожилых больных с генерализованными приступами в сравнении с молодыми больными наблюдается прекращение приступов и уменьшение их частоты на 50%. Наиболее эффективным препаратом при генерализованных приступах у пожилых больных являлся вальпроат. При генерализованных приступах наименьшая эффективность противосудорожной терапии у пожилых больных отмечалась при применении ламотриджина.

Таким образом, общая оценка эффективности противосудорожной терапии исследуемыми АЭП первой линии выбора у пожилых больных показывает более высокие результаты в сравнении с молодыми больными. У больных эпилепсией пожилого возраста в значительно большем проценте случаев в сравнении с молодыми

больными при проведении базисной противосудорожной терапии наблюдается полное прекращение приступов, уменьшение количества приступов на 75% и снижение частоты приступов на 50%. Учитывая, что у пожилых больных в преимущественном большинстве отмечается умеренная частота развития эпилептических приступов эффективность противосудорожной терапии исследуемыми АЭП является достаточно успешной.

Как показало исследование сравнительной эффективности исследуемых антиэпилептических препаратов первой линии выбора, у пожилых больных преимущественная эффективность терапии отмечалась при применении вальпроатов и карбамазепина.

В зависимости от типов приступов наибольшая эффективность терапии у пожилых больных с простыми парциальными приступами отмечалась при применении карбамазепина. У пожилых больных эпилепсией с комплексными парциальными приступами наибольшая эффективность противосудорожной терапии отмечалась при применении вальпроатов. У пожилых больных эпилепсией с полиморфными приступами эффективность противосудорожной терапии была одинакова при применении как вальпроатов так и карбамазепина. У пожилых больных эпилепсией с генерализованными приступами противосудорожная терапия была более эффективна при применении вальпроатов.

Применение ламотриджина показало более высокие результаты эффективности терапии у пожилых больных эпилепсией в сравнении с молодыми больными. Наибольшая эффективность наблюдалась при применении ламотриджина у пожилых больных с простыми и комплексными парциальными припадками. Менее эффективной была противосудорожная терапия при применении ламотриджина у пожилых больных с полиморфными приступами. У пожилых больных с генерализованными припадками терапия ламотриджином являлась неэффективной.

Графически эффективность противосудорожной терапии и исследуемых антиэпилептических препаратов первой линии выбора у больных основной и контрольной групп представлены на рисунке 5 и 6.

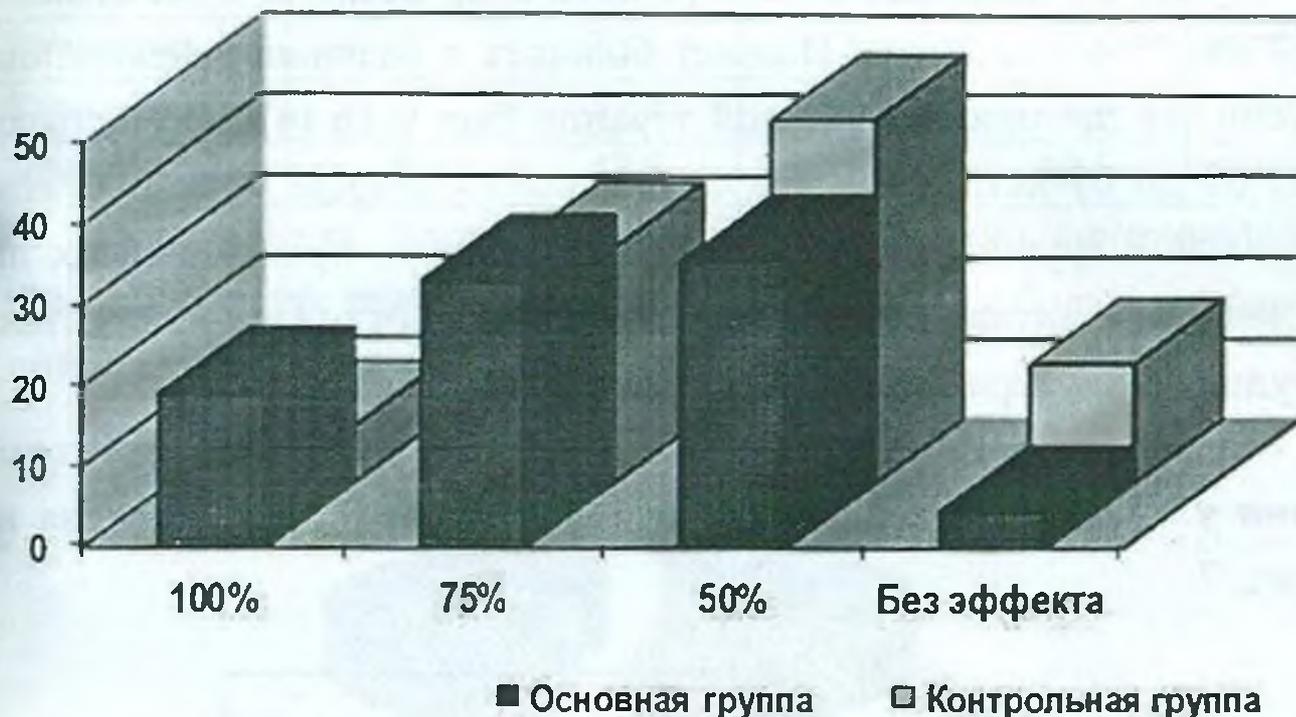


Рис. 5. Эффективность противосудорожной монотерапии исследуемыми АЭП у больных эпилепсией основной и контрольной групп

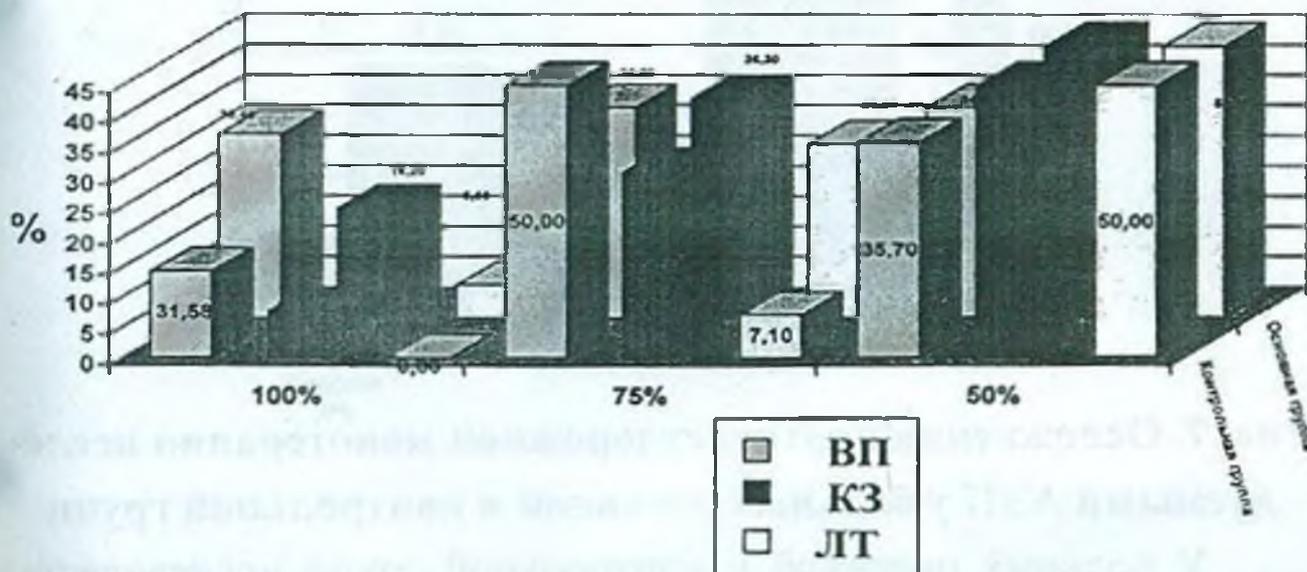


Рис. 6. Эффективность исследуемых АЭП у больных эпилепсией основной и контрольной групп

Через 6 месяцев у больных основной и контрольной групп был проведен анализ осложнений противосудорожной монотерапии, включающий частоту развития побочных реакций исследуемых АЭП.

Из 63 пожилых больных, побочные реакции отмечались у 37 (58,7%) пациентов. Возраст больных с развившимися осложнениями противосудорожной терапии был у 16 (43,2%) больных от 60 до 69 лет, у 21 (56,8%) больного - старше 70 лет. В контрольной группе состоящей из 41 больного, принимавших исследуемые антиэпилептические препараты, осложнения противосудорожной терапии отмечались у 8 (19,5%) пациентов.

Графически частота осложнений противосудорожной терапии у больных основной и контрольной групп представлена на рис. 7.



Рис. 7. Осложнения противосудорожной монотерапии исследуемыми АЭП у больных основной и контрольной групп

У больных основной и контрольной групп исследовались осложнения противосудорожной монотерапии в зависимости от принимаемого АЭП (табл. 40).

Таблица 40

Осложнения противосудорожной монотерапии в зависимости от принимаемого АЭП в двух группах больных

Препарат	Основная группа (n=37)		Контрольная группа (n=8)		P
	Число	Процент	Число	Процент	
Вальпроат	13	35,1	3	37,5	>0,05
Карбамазепин	19	51,4	4	50,0	>0,05
Ламотриджин	5	13,5	1	12,5	>0,05

Графически частота развития осложнений противосудорожной терапии при приеме исследуемых АЭП у больных основной и контрольной групп представлена на рис. 8.

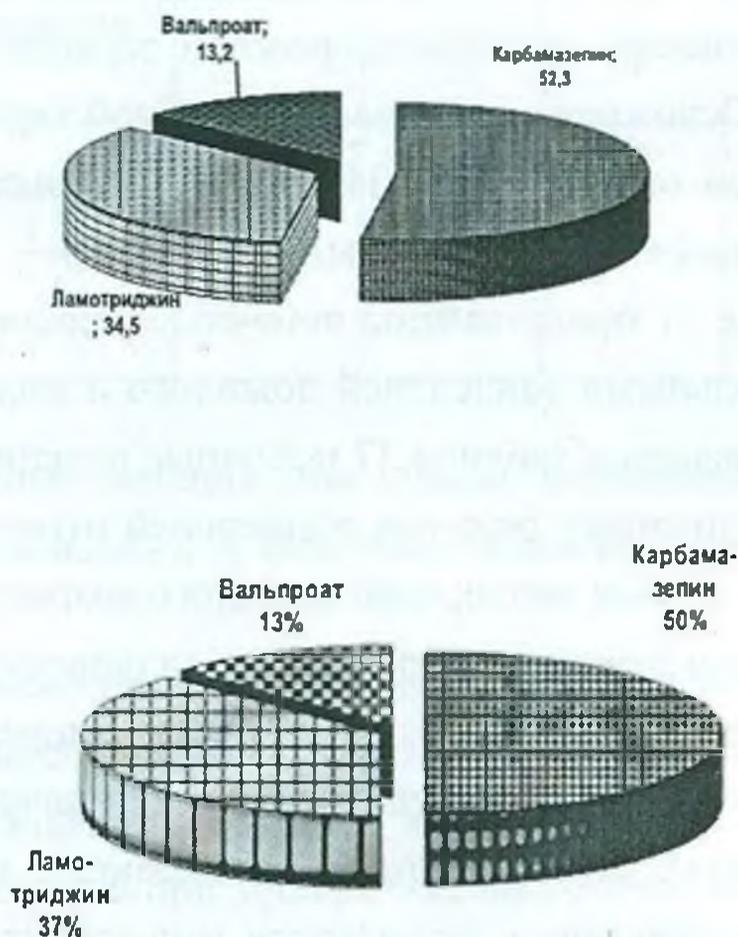


Рис. 8. Осложнения противосудорожной монотерапии в зависимости от принимаемого АЭП в двух группах больных

Значительно чаще в сравнении с другими АЭП осложнения противосудорожной терапии развивались при применении карбамазепина. Осложнения противосудорожной терапии при приеме карбамазепина отмечались почти с одинаковой частотой в двух группах больных и составили 52,5% у пожилых и 50% (4 больных) у молодых больных эпилепсией.

Наименьшая частота осложнений противосудорожной терапии в обеих исследованных группах отмечалась при приеме ламотриджина: у 13,2% (5 больных) пожилых и у 12,5% (1 больного) молодых.

Вальпроаты занимали промежуточное место по частоте развития осложнений противосудорожной терапии среди исследуемых АЭП. Осложнения противосудорожной терапии при приеме вальпроатов отмечались у 34,5% (13 больных) пожилых и 37,5% (3 больных) молодых больных эпилепсией.

В таблице 41 представлены побочные реакции при приеме вальпроатов больными эпилепсией пожилого и молодого возраста. Как представлено в таблице 37 побочные реакции при приеме вальпроатов у пожилых больных эпилепсией отмечались чаще в сравнении с больными эпилепсией молодого возраста.

Побочными реакциями при приеме вальпроатов у пожилых больных эпилепсией были тошнота, рвота, анорексия, головокружение, головная боль, нарушение функции печени, повышенная утомляемость, тремор, депрессия. Наиболее неблагоприятным побочным действием вальпроатов у пожилых (1 больной - 7,8%) являлось нарушение функции печени, подтвержденное лабораторным исследованием (повышение уровня печеночных проб). Из всех побочных действий вальпроатов наиболее частыми у пожилых были повышенная утомляемость (26,2%), тошнота

и рвота (17,4%), головная боль (13%), головокружение (13%), тремор (13%).

Таблица 41

**Побочные реакции вальпроатов у больных
исследованных групп**

Побочные реакции	Основная группа		Контрольная		P
	абс.	%	абс.	%	
Тошнота, рвота	4	17,4	2	14,3	>0,05
Анорексия	1	4,3	0	0,0	>0,05
Головокружение	3	13,0	0	0,0	>0,05
Головная боль	3	13,0	1	7,1	>0,05
Нарушение функции печени	1	4,3	0	0,0	>0,05
Тремор	3	13,0	0	0,0	>0,05
Депрессия	1	4,3	0	0,0	>0,05
Повышенная утомляемость.	6	26,1	0	0,0	<0,01

Побочные реакции при приеме карбамазепина у больных эпилепсией пожилого и молодого возраста представлены в таблице 42.

Побочные реакции при приеме карбамазепина у пожилых больных эпилепсией отмечались чаще в сравнении с больными эпилепсией молодого возраста. Как у пожилых больных, так и у молодых больных при приеме карбамазепина отмечались одновременно разные побочные реакции. Побочными реакциями при приеме карбамазепина у пожилых больных являлись тошнота (36,3%), головная боль (40,9%), головокружение (31,8%), повышенная утомляемость (18,2%), боль в эпигастрии (22,7%).

Наиболее неблагоприятными и достаточно часто встречающимися у пожилых больных (27,2%) были кардиальные изме-

нения, такие как брадикардия, синусовые аритмии, пароксизмальная тахикардия, регистрируемые при электрокардиографическом обследовании.

Таблица 42

Побочные реакции карбамазепина у больных исследованных групп

Побочные реакции	Основная группа n=		Контрольная группа n=		P
	абс	%	абс	%	
Головная боль	9	40,9	1	7,7	<0,05
Тошнота	8	36,4	2	15,4	>0,05
Головокружение	7	31,8	0	0,0	<0,01
Брадикардия, аритмии	6	27,3	0	0,0	<0,01
Боль в эпигастрии	5	22,7	1	7,7	>0,05
Повышенная утомляемость	4	18,2	0	0,0	<0,05

В таблице 43 представлены побочные реакции у больных пожилого и молодого возраста при приеме ламотриджина. Откуда видно что побочные реакции при приеме ламотриджина у пожилых больных эпилепсией отмечались чаще в сравнении с больными эпилепсией молодого возраста. Побочными реакциями ламотриджина у пожилых больных эпилепсией являлись тошнота, повышенная утомляемость, кожная сыпь, головокружение, головная боль, анорексия, диплопия. Наиболее часто при приеме ламотриджина у пожилых больных отмечались головокружение (16,7%), тошнота (16,7%), повышенная утомляемость (11,1%) и головная боль (11,1%).

**Побочные реакции ламотриджина у больных
исследованных групп**

Побочные реакции	Основная группа n=		Контрольная группа n=		P
	абс.	%	абс.	%	
Тошнота	3	16,7	0	0	>0,05
Повышенная утомляемость	2	11,1	0	0	>0,05
Кожная сыпь	1	5,6	0	0	>0,05
Головокружение	3	16,7	0	0	>0,05
Головная боль	2	11,1	0	0	>0,05
Анорексия	1	5,6	1	7,1	>0,05
Диплопия	1	5,6	0	0	>0,05

У 37 пожилых больных с развившимися побочными реакциями при применении исследуемых АЭП первой линии выбора, из которых вальпроаты принимали 13 (35,1%) больных, карбамазепин - 19 (51,4%) больных и ламотриджин - 5 (13,5%) больных, была определена концентрация принимаемых АЭП в плазме крови (табл. 44).

Таблица 44

**Эффективная плазмоконтрация у больных получавших
вальпроевую кислоту при длительном лечении
(более 3 месяцев)**

Возраст (лет)	Кол-во больных	Средняя плазмоконтрация АЭП (мг/л)	
		Вальпроевая кислота	
		Плазмоконтрация у больных до лечения (с приувелечением дозирования)	Плазмоконтрация после лечения (с пра- вильной схемой)
60-75	45	144,6	108,4
75 и более	15	160,8	116,7

У пожилых больных средние показатели плазмоконтратации применявшихся АЭП превышали их максимально допустимые показатели плазмоконтратации. С возрастом отмечалась тенденция увеличения концентрации препарата в плазме крови. Возможно, этим объясняется большая частота побочных реакций исследуемых АЭП у пожилых больных и увеличение с возрастом частоты развития побочных реакций. После коррекции суточной дозы исследуемых АЭП их плазмоконтратация находилась в диапазоне оптимальной терапевтической плазмоконтратации в соответствии с данными литературы.

Плазмоконтратация вальпроата в возрастной группе (по литературным данным) 60-75 лет превышала допустимую в среднем на 23%, что составляло в среднем на 24,6 мг/л больше допустимой плазмоконтратации. В возрастной группе старше 75 лет средняя плазмоконтратация вальпроата была выше предельно допустимой в среднем на 34%, что больше на 40,8 мг/л.

Плазмоконтратация карбамазепина в возрастной группе 60-75 лет превышала допустимую в среднем на 21%, что составляло в среднем на 2,52 мг/л больше максимальной плазмоконтратации. В возрастной группе старше 75 лет средняя плазмоконтратация карбамазепина была выше предельно допустимой в среднем на 36%, что было больше допустимой плазмоконтратации на 3,24 мг/л.

Плазмоконтратация ламотриджина в возрастной группе 60-75 лет превышала максимально допустимую в среднем на 18% и была выше на 0,56 ммоль/л. В возрастной группе старше 75 лет средняя плазмоконтратация ламотриджина была выше предельно допустимой в среднем на 35% и превышала показатели предельно допустимой плазмоконтратации на 1,05 мг/л.

Анализ плазмоконтратации исследуемых АЭП показал, что у пожилых больных показатели плазмоконтратации исследу-

емых АЭП превышают их допустимые значения в среднем на 21,6% в возрастной группе 60-75 лет и на 34,8% в возрастной группе старше 75 лет.

На основании полученных результатов суточные дозы исследуемых АЭП были уменьшены у больных в возрасте 60-75 лет в среднем на 20% и у больных старше 75 лет - на 35%.

Вальпроевая кислота была назначена в дозе 12 мг/кг/сут в возрастной группе от 60 до 75 лет и в дозе 9,75 мг/кг/сут. у больных старше 75 лет. Доза карбамазепина составила 8 мг/кг/сут. у больных в возрасте от 60 до 75 лет и 6,25 мг/кг/сут. у больных старше 75 лет. Доза ламотриджина составила 4 мг/кг/сут. у больных в возрасте от 60 до 75 лет и 3,25 мг/кг/сут. у больных старше 75 лет.

У 8 пожилых больных эпилепсией с развитием неблагоприятных побочных реакций при применении исследуемых базисных АЭП они были заменены: у 1 больного с развившимся в результате приема вальпроата нарушением функции печени; у 6 больных с кардиальными побочными действиями в результате приема карбамазепина; у 1 больного с развившейся при приеме ламотриджина диплопией. Возраст всех больных с развившимися неблагоприятными побочными реакциями был старше 75 лет.

После коррекции суточной дозы лечение исследуемыми АЭП продолжалось у 29 пожилых больных эпилепсией. Через 2 месяца у больных эпилепсией пожилого возраста, принимающих исследуемые АЭП в коррегированных дозах, проводилось повторное определение плазмоконтентрации принимаемых АЭП.

Плазмоконтентрация карбамазепина после коррекции суточной дозы у пожилых больных в возрасте 60-75 лет равнялась 10,2 мг/л и в возрасте старше 75 лет - 11,5 мг/л. Плазмоконтентрация вальпроатов у пожилых больных в возрасте 60-75 лет составляла 108,3 мг/л и в возрасте старше 75 лет - 116,7 мг/л. Плаз-

моконцентрация ламотриджина у пожилых больных в возрасте 60-75 лет составляла 2,1 мг/л и в возрасте старше 75 лет - 2,7 мг/л.

После коррекции суточной дозы исследуемых АЭП побочные реакции регрессировали у всех больных. По-видимому, это было связано с оптимальной концентрацией исследуемых АЭП в плазме крови. Коррекция суточной дозы АЭП у пожилых больных не повлияла на эффективность противосудорожной терапии.

Таким образом, адекватное уменьшение дозы АЭП у пожилых больных эпилепсией снизило частоту осложнений противосудорожной терапии и не повлияло на ее эффективность.

Патогенетическая терапия симптоматической эпилепсии у пожилых

Основной принцип лечения эпилепсии — длительный регулярный прием противосудорожных препаратов (ПЭП) с целью уменьшения частоты приступов или их полной редукции при отсутствии клинически значимых побочных эффектов. Важное значение уделяется вопросам переносимости противосудорожной терапии и проблеме комплаентности — желанию пациента правильно выполнять рекомендации врачей, наличию взаимопонимания врача и пациента, а также его родственников и близких. Своевременное выявление и коррекция побочных реакций — неотъемлемая часть лечения эпилепсии. В настоящее время особое внимание уделяют также вопросам качества жизни больных с эпилепсией; которое включают различные сферы жизни больного: физическое и психическое здоровье, образование, социальное и психологическое функционирование. В отдельных случаях сохранение редких приступов с минимальными клиническими проявлениями и даже более частых приступов, не представляющих опасности для больного, может быть более целесообразно, чем увеличение количества или дозы ПЭП, приводящее

к снижению качества жизни пациента. Баланс между терапевтическими и токсическими эффектами ПЭП — главный вопрос в лечении эпилепсии. Медикаментозное лечение эпилепсии требует глубоких знаний ПЭП: спектра терапевтической эффективности и силы их действия; безопасности, переносимости, а также их побочных реакций (в частности, тяжелых и угрожающих жизни побочные реакции); особенностей фармакокинетики, фармакодинамики, лекарственных взаимодействий и механизмов действия; скорости титрования, необходимости в проведении лабораторных исследований на фоне лечения, специфике применения фармакоэкономики.

Знание побочных реакций противэпилептической терапии, их своевременное выявление и коррекция — неотъемлемый компонент лечения эпилепсии. Побочные реакции ПЭП в некоторых случаях могут снижать качество жизни в большей степени, чем само заболевание (эпилептические приступы). Баланс между терапевтическим действием и побочными эффектами ПЭП — основная проблема в лечении эпилепсии. Главная цель лечения не может быть достигнута без подробной оценки частоты и характера эпилептических приступов, анамнеза заболевания, сопутствующей терапии других заболеваний и индивидуальных особенностей в каждом клиническом случае. Пациенты, родственники или опекуны больных должны получить подробную информацию о целях медикаментозного лечения эпилепсии, его эффективности, побочных эффектах и продолжительности терапии. В противном случае неизбежна низкая комплаентность (невыполнение врачебных назначений), иллюзорные представления больных об ожидаемых эффектах лечения и отсутствие доверия между врачом и пациентом.

Как уже говорилось, лечение эпилепсии следует начинать с монотерапии ПЭП первого выбора: эти препараты обычно наибо-

Все эффективны, и вероятность появления побочных эффектов при их применении менее высока. Определение препарата первого выбора зависит от множества факторов и их значение существенно различается при применении препарата в монотерапии или в политерапии. Основные характеристики ПЭП, влияющие на выбор препарата, включают: эффективность при определенных типах приступов (специфичность терапевтического действия), спектр терапевтической эффективности и сила терапевтического действия; безопасность, переносимость и спектр побочных реакций (иногда тяжелых и угрожающих жизни); особенности фармакокинетики, фармакодинамики, лекарственные взаимодействия и механизм действия; скорость титрования (время, необходимое для достижения терапевтически эффективной дозы), необходимость в проведении лабораторных исследований на фоне лечения, частота введения и простота применения, стоимость лечения.

Так как лечение эпилепсии предполагает длительный (в течение многих лет, а иногда и всей жизни) прием ПЭП, назначение противэпилептической терапии должно быть основано на четких критериях диагностики. Назначение противэпилептической терапии строго показано пациентам с высокой частотой эпилептических приступов и высоким риском повреждения в результате эпилептического приступа. Некоторые пациенты не нуждаются в назначении регулярной противэпилептической терапии, например, при фебрильных судорогах и доброкачественных фокальных эпилепсиях детского возраста.

С целью изучения у пожилых больных эффективности комплексной терапии симптоматической эпилепсии была проведено обследование 55 пожилых больных симптоматической эпилепсией, продолжающих противосудорожную монотерапию исследуемыми АЭП, одновременно проводилась патогенетическая

терапия, основанная на применении препаратов с учетом основных звеньев патогенеза заболеваний, являющихся факторами развития эпилепсии.

В патогенезе цереброваскулярных заболеваний немаловажное значение имеют изменения физико-химических свойств форменных элементов крови, приводящие к замедлению кровотока, расстройству микроциркуляции и, как следствие, изменению метаболизма головного мозга и развитию органических изменений вещества головного мозга.

Активация патохимических процессов в результате развития оксидантного стресса приводит к изменению мембранного потенциала клеток и, как следствие, нарушению функционирования структур ионного транспорта, прежде всего, потенциал-зависимых Na^{+} - и Ca^{++} - каналов клеточных мембран. Данные изменения лежат в основе развития нарушений, возникающих вследствие черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, хронической алкогольной интоксикации и цереброваскулярных заболеваний.

Одними из основных звеньев патогенеза патологических изменений, развивающихся вследствие хронической алкогольной интоксикации является нарушение функционирования гепато-биллиарной и ферментативной систем, приводящие к дефициту витаминов группы В, прежде всего, тиамин, изменениям электролитного баланса, проявляющиеся чаще гипомagneмией и гипокалиемией.

Препаратами патогенетической терапии симптоматической эпилепсии, фактором развития которой была хроническая алкогольная интоксикация, являлись гепа-топротекторы, тиамин, а также препараты магния и калия.

В качестве гепа-топротектора назначался парентерально эссенциале в виде внутривенных инъекций в дозе 20 мл/сут. в течение

ние 2 недель. После парентерального введения препарат назначался перорально в дозе 300 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель. Перерыв между курсами лечения составлял 8 недель. Тиамин назначался во внутримышечных инъекциях в дозе 0,05 г 1 раз в сутки в течение 2 недель. Перерыв между курсами лечения составлял 8 недель.

Анализ результатов лечения показал, что из 43 больных с продолжающимися эпилептическими приступами после проведения противосудорожной терапии при осуществлении комплексной терапии отмечалось: у 19 (44,3%) больных - прекращение приступов; у 20 (46,5%) больных - частота приступов снизилась вдвое; у 2 (4,6%) больных - частота приступов уменьшилась на 75% и у 2 (4,6%) больных проведенная терапия была без эффекта. Не эффективной комплексная терапия была у 2 пожилых больных с цереброваскулярной этиологией эпилепсии (при приеме ламотриджина у 1 больного с генерализованными приступами и у 1 больного с парциальными комплексными приступами). Частота приступов у этих больных была умеренной.

Из 43 пожилых больных у 16 (38,2%) отмечалось улучшение течения постприступного периода, которое выражалось в уменьшении времени восстановления сознания.

Развития побочных реакций у пожилых больных при проведении комплексной терапии не отмечалось.

Анализ результатов проведенной противосудорожной и патогенетической терапии симптоматической эпилепсии у пожилых больных представлен в таблице 45.

Результаты проведенного сравнительного анализа противосудорожной и комплексной терапии у пожилых больных показали, что при назначении одновременно с противосудорожной также патогенетической терапии при симптоматической эпилепсии приводит к повышению эффективности лечения в среднем на 25%,

которое проявляется в увеличении количества больных с прекращением развития эпилептических приступов и на 38,2% улучшается течение постприступного периода с уменьшением времени восстановления сознания.

Таблица 45

Сравнительная эффективность противосудорожной и комплексной терапии у больных пожилого возраста

Проводимая терапия	Эффективность терапии			Осложненный постприступный период
	100%	75%	50%	
Противосудорожная монотерапия	19,3%	33,3%	42,6%	84,3%
Противосудорожная + патогенетическая терапия	44,3%	4,6%	46,5%	46,1%

Анализ полученных данных показал, что у больных пожилого возраста наиболее частыми этиологическими факторами эпилепсии являлись сосудистые заболевания головного мозга (48,3% больных), ЧМТ (12,1%), оперированные опухоли головного мозга (4,7%) и в то время как у молодых больных наиболее часто наблюдались идиопатические или криптогенные - эпилепсии, перинатальные ишемически-гипоксические поражения мозга. Причина эпилепсии не была выявлена у 34 (22,5%) пожилых больных и у 39 (48,8%) больных в группе сравнения.

Наиболее частой причиной сосудистой эпилепсии у больных пожилого возраста являлся инсульт - у 58 (38,8%) больных. Наши показатели по сосудистой эпилепсии несколько больше таковых, полученных в исследовании Hauser W.A (1992), в котором сосудистая эпилепсия также являясь наиболее частой причиной эпилепсии у пожилых составила 32,4%, и данным и Гехт А.Б., с соавт. (1999), показавшими, что сосудистые заболевания являются

причиной эпилепсии у 32,1% больных. В тоже время полученные нами данные ближе к результатам, описанным в обзоре Holt-Seit L.A. et. al. (1999), согласно которым постинсультная эпилепсия была отмечена в 22-39%, криптогенная - в 11-50% и эпилепсия на фоне опухолей в 2-22% случаев.

При анализе сроков возникновения эпилептических приступов по отношению к инсульту нами выявлено, что большинство (70 - 79,6%) случаев постинсультной эпилепсии развивались в различные сроки восстановительного периода инсульта, что согласуется с данными других авторов (Беляков В.В., 1999, Кураш О.Я., 2002), однако необходимо отметить, что по нашим данным, эпилепсия чаще развивалась в первые 1-3 мес. после инсульта против данных Fucuzi M.M. (1997) и Leek S. (1997), показавших, что приступы появляются в первые 12мес.- 2 г. после инсульта. ЧМТ являлась причиной эпилепсии у 12,1% больных пожилого возраста, что несколько больше, результатов A. Holt-Seitz et. al. (1999). Не исключено, что сосудистые проявления и ЧМТ могут вызывать развитие гипоксии головного мозга, способствующей выявлению «старых» скрытых эпилептических очагов, играющих в этих условиях роль пускового механизма - «пейсмеккера» эпилептического приступа.

В результате комплексного обследования 140 пациентов пожилого возраста, установлено, что наиболее часто у них наблюдалась парциальная симптоматическая локально-обусловленная эпилепсия (в 89,3%). В группе сравнения парциальная эпилепсия была диагностирована у 52 (65%) больных.

Генерализованная эпилепсия имела место у 4 (2,1%) пожилых пациентов и у 10 (12,5%) молодых, криптогенная - у 12 (8,1%) пожилых больных и у 11 (13,6%) молодых пациентов. Ни в одном случае у пожилых больных не было случаев идиопатической парциальной или симптоматической генерализованной эпи-

лепсии. Результаты по криптогенной эпилепсии у пожилых соответствуют данным А. Holt-Seitz et al. (1999), составившей 11-50%, и в то же время ниже числа случаев генерализованной эпилепсии (17,4%) представленных в исследовании Т. Htyoshi, К. Yagi (2000)

Таким образом, нами получены дополнительные данные о встречаемости эпилептических нарушений у пожилых больных. Выявлены возрастные особенности развития эпилепсии у пожилых пациентов. Так, на возрастной интервал от 50 до 69 лет приходилось более половины (60,4%) всех случаев развития эпилептических приступов у пожилых больных.

Основным клиническим проявлением симптоматической парциальной эпилепсии у пациентов пожилого возраста являлись ГЩ (20,1%) и СЛП приступы без вторичной генерализации (55%). ВГСП наблюдались у 52,3% пожилых больных. Таким образом, наиболее часто у пациентов пожилого возраста наблюдались СЛП приступы без вторичной генерализации

По нашим данным, при дебюте эпилепсии после 55 лет в 15,9% наблюдались ПП приступы без генерализации и в 23,5% - с вторичной генерализацией. При начале заболевания до 40 лет чаще всего наблюдались СЛП приступы с и без вторичной генерализации. При дебюте эпилепсии после 55 лет не было ни одного случая абсансов и миоклонических приступов.

Тяжесть течения заболевания и тип течения в известной мере определяются возрастными особенностями организма и связанной с ними реактивностью. В связи с этим мы задались целью сопоставить клинические особенности и тяжесть течения эпилепсии у больных пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами.

Одной из особенностей клинической картины обследованных больных эпилепсией пожилого возраста являлась более вы-

сокая частота полиморфных приступов у пожилых, сочетающих в себе различные пароксизмальные состояния, в то время как у молодых пациентов приступы чаще были однотипными.

Сравнительный анализ клинического материала позволил сделать также вывод, что послеприступный период у пожилых пациентов был более длительным и выраженным, чем в группе сравнения.

В группе молодых пациентов симптомы выпадения наблюдались в 2 случаях и проходили в течение нескольких минут. Явления спутанности отмечались у 10 пациентов пожилого возраста, причем у 4 больных эти явления продолжались от нескольких часов до суток.

Эпилептические приступы возникали только во время бодрствования у 77,2% пожилых больных и у 81,3% молодых больных, только во время сна - у 7,4% и 3,7%, соответственно как во время бодрствования, так и во время сна - у 14,1 и 10,0% пожилых и молодых пациентов соответственно. Таким образом, у большего числа пациентов пожилого возраста, чем в группе сравнения приступы были ночными, чем можно объяснить более длительный период, когда больные находились без диагностирования эпилепсии и лечения.

Урежение эпилептических приступов в пожилом и старческом возрасте имело место у 10 (34,5%) больных, учащение - у 8 (27,6%) больных, отсутствие изменений в частоте у 11 (37,9%) пациентов. По данным Graf M. (2000), у 25% пожилых больных при первично-генерализованной эпилепсии наблюдалось урежение приступов, у 13,1% - учащение, у 61,9% не было изменений в частоте приступов.

У 3 больных наблюдалось исчезновение ауры, которую ранее они ощущали. Такая потеря ауры с возрастом свидетельствовала не об улучшении течения, а, наоборот, о прогрессивном те-

чении эпилепсии, и являлась важным клиническим проявлением формирования битемпорального поражения. Появление таких нарушений можно объяснить формированием «зеркального очага» в соседнем гиппокампе вследствие постоянной «бомбардировки» через комиссуральные волокна (Сараджишвили П.М., Геладзе Т.Ш., 1994).

Оценивая тип течения заболевания у обследованных пожилых больных, можно отметить, что по данным анамнеза, легкая и средняя степень течения эпилепсии наблюдалась у пожилых пациентов чаще, чем у молодых, а тяжелая степень течения в группе пожилых наблюдалась реже, чем у молодых (легкая степень тяжести течения эпилепсии имела место у 20,1% пожилых и у 10% молодых больных, средняя степень - у 21,5% и 32,5%, соответственно тяжелое течение эпилепсии - у 58,4% и 57,5% пациентов пожилого и молодого возраста соответственно). Однако, необходимо учитывать, что у 14 (9,4%) пациентов пожилого возраста до обращения к нам отмечались серия приступов или эписетус, в то время, как ни у одного больного из группы сравнения серий приступов или статуса не было. У 3 (2,01%) пожилых больных это была серия парциальных приступов, у 6 (4,02%) больных - генерализованных, у 5 (3,4%) как парциальных, так и генерализованных приступов.

Результаты анализа ЭЭГ показали, что грубые изменения БЭА в группе пожилых были отмечены чаще, чем в группе сравнения. Важно отметить, что в результате проведенного антиэпилептического лечения, легкие изменения БЭА отмечались только у 31 (25,4%) больного эпилепсией пожилого возраста, умеренные - у 75 (61,4%) больных, грубые изменения БЭА - у 16 (13,1%) больных.

МВА выявлялась у 114 (93,4%) больных пожилого возраста и у 49 (71,0%) больных в группе сравнения. Ряд авторов, уделяя

особое внимание представленности в фоновой ЭЭГ медленной активности, особенно тета-диапазона, полагают, что избыточная представленность МВА, в том числе и в виде вспышек медленных волн, коррелирует с эпилептиформной активностью (Зенков Л. Р. и соавт., 1995; Hughes J. R., Wang C. C., 2002). Конечно, необходимо учитывать физиологические изменения, возникающие у больных старших возрастных групп, в виде уменьшения представленности в фоновой ЭЭГ относительного количества (индекса) альфа-ритма и нарастания количества бета-ритма и тета-волн, что связано с дисциркуляторными факторами (Гальперина Е. Э., 1996; Holschneider D. P., Leuchter A. F., 1999).

У 44 (45,4%) больных эпилепсией пожилого возраста отмечался фокус МВА в виде локального замедления доминирующего ритма и появления медленной активности тета- и дельта-диапазона. В группе сравнения (пациенты молодого возраста) такого рода фокальная МВА наблюдалась только у 16 (26,7%) больных. У 16 (13,1%) больных пожилого возраста были выявлены генерализованные билатерально синхронные медленно-волновые разряды тета- и дельта-диапазона. У молодых больных генерализованная МВА отмечалась только у 6 (8,7%) пациентов.

Для более детального анализа степени выраженности эпилептической активности у пациентов пожилого возраста и в группе сравнения нами была использована классификация, предложенная J. R. Hughes, M. L. Zialcita в 1999 г. У больных эпилепсией пожилого возраста в 2 раза чаще встречались случаи единичной эпилептической активности (т.е. пароксизмальной и условно-пароксизмальной активности, отмечавшейся от 4 до 6 раз во время 20-минутной записи), а в группе больных эпилепсией молодого возраста чаще наблюдалась частая эпилептическая активность (>12 в течение 20-минутной записи). Причем в группе больных эпилепсией пожилого возраста пароксизмальная и

условно-пароксизмальная активность наиболее часто имела лобную локализацию - у 35 (41,2%) больных, реже височную - у 19 (22,4%) больных. В то же время в группе сравнения такого рода активность чаще всего наблюдалась в височных отделах - у 32 (54,2%) больных, и достоверно реже в лобных отделах - у 9 (15,3%) пациентов.

Отсутствие патологических (диффузных и очаговых) изменений имело место у 12 (13%) пожилых больных эпилепсией и у 23 (46,9%) больных группы сравнения. По данным литературы, значительный процент больных эпилепсией, возникшей в позднем возрасте, имеют нормальную ЭЭГ (в зависимости от этиологических причин и времени регистрации ЭЭГ, от 10 до 47%) (De Silva et al., 1992; Holschneider D. P., Leuchter A. F., 1999).

Нами было проведено сопоставление данных нейровизуализации (КТ и МРТ) у больных эпилепсией пожилого и молодого возраста.

При исследовании состояния ликворопроводящих путей было выявлено, что внутренняя гидроцефалия выявлялась чаще в группе пожилых пациентов, чем в группе сравнения (54,8% и 30,7% соответственно), в то же время тотальная гидроцефалия наиболее часто встречалась в группе сравнения (11% в группе пожилых и 23% в группе сравнения).

Достоверные различия между группами определялись по множественности очагов. Так, в группе пожилых пациентов множественные очаги встречались у 17 (32,1%) больных, в группе сравнения - только у 1 (5%) больного ($p < 0,05$). Единичный очаг без вовлечения коры чаще выявлялся у больных в группе сравнения

Таким образом, характеризуя данные КТ и МРТ в целом у больных эпилепсией пожилого возраста, можно говорить о преобладании диффузных изменений, гидроцефалии и очаговых по-

ражений с вовлечением нескольких долей в группе пожилых больных эпилепсией по сравнению с группой молодых пациентов. Обращает на себя внимание большая частота множественных церебральных очагов в группе пожилых - у 32 (60,4%) больных в сравнении с 5 (25,0%) пациентами в группе больных эпилепсией молодого возраста и очаговые поражения в височной доле, преобладающие в группе сравнения (17,0% и 45,0% соответственно).

Как показал анализ лечения в анамнезе, из 140 больных эпилепсией пожилого возраста 40 (36,9%) пациентов ранее не получали противозепилептическую терапию. Из 70 больных, получавших ранее лечение, 40 (33,6%) получали монотерапию и 40 (29,5%) - политерапию, при этом 20 (19,5%) больных принимали два АЭП, 20 (6,7%) пациентов - три, 4 (2,7%) больных - четыре, и 1 (0,7%) больной - даже 5 АЭП.

Продолжительность приема противозепилептической терапии у пациентов пожилого возраста в анамнезе колебалась от полугода до 65 лет. Средняя продолжительность терапии составила 5,92 лет, при том, что средняя длительность эпилепсии была 10,97 лет. Интересно отметить, что полное прекращение приступов имело место у 32,4% пожилых больных, принимавших АЭП, и у 30% больных пожилого возраста, не принимавших АЭП. Это может согласовываться с предположением Eadie M.J.(2000), что в целом никогда не лечившиеся больные эпилепсией имеют легкую форму заболевания, и соответственно могут иметь больший шанс достижения спонтанной ремиссии. В то же время, у 40% пожилых, не принимавших антиконвульсанты, сохранялись приступы, в сравнении с 2,2%, принимавших АЭП.

Несмотря на общепринятое мнение о благоприятном исходе терапии эпилепсии у пожилых больных, показано, что в зависимости от наблюдаемого контингента больных, число пациентов без приступов составляло от 45% (Scheuer M.L., 1993) до 62%

(Luhdorf K. et al., 1986). В ретроспективном исследовании Hiyoshi T. et al. (2000) 145 больных в возрасте старше 60 лет с диагнозом симптоматической парциальной эпилепсии число больных без приступов в течение 1 года составило 54% в группе пациентов с ранним началом эпилепсии (в возрасте 0-19 лет), 59% при начале в возрасте 20-49 лет и 48% при позднем начале заболевания (старше 50 лет).

Выводы по главе

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что более выраженные изменения мозговой гемодинамики наблюдаются у пожилых больных эпилепсией с частыми приступами, которые отмечаются в поздних стадиях ЦВЗ. Выявленные изменения являются сочетанием атеросклеротического процесса со спазмом сосудов при приступах.

Средние показатели плазмоконтентации применявшихся вальпроатов превышали их максимально допустимые показатели. Отмечалась тенденция увеличения с возрастом концентрации препарата в плазме крови. Возможно, этим объясняется большая частота побочных реакций исследуемых АЭП у пожилых больных и увеличение с возрастом частоты развития побочных реакций. После коррекции суточной дозы исследуемых АЭП их плазмоконтентация находилась в диапазоне оптимальной терапевтической плазмоконтентации в соответствии с данными литературы, а адекватное уменьшение дозы АЭП у пожилых больных эпилепсией снизило частоту осложнений противосудорожной терапии и не повлияло на ее эффективность.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Абаимов Д.А., Сариев А.К., Носкова Т.Ю., Шведков В.В., Ширяева М.В., Стырова Е.Ю., Прохоров Д.И., Сейфулла Р.Д. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге // Эпилепсия. – 2013. - №2. – С. 31-41
2. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Крикова Е.В., Чуканова А.С., Бурд С.Г. Репродуктивные нарушения у мужчин с эпилепсией // Эпилепсия. – 2010. - №1. – С. 30-36
3. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Авакян Г.Г. Новые возможности лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых – депакин хроносфера (опыт применения в России) // Эпилепсия. – 2013. - №3. – С. 41-48.
4. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Мигрень и эпилепсия // Эпилепсия. – 2009. -№1. – С. 21-25.
5. Айвазян С.О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей // Эпилепсия. – 2010. - №3. – С. 28-33.
6. Акименко М.А., Логинова М.П. Динамика ЭЭГ - показателей у больных эпилепсией в процессе восстановительной терапии // Реабилитация больных эпилепсией: Труды НИИ им. В.М.Бехтерева. Л., 1984. - Том 94.
7. Антонюк М.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению эпилепсии у женщин в климактерии: Автореф. ... канд. мед.наук. - М., 2009. - С. 24.
8. Ахмеров Н.У. К механизмам эпилепсии в клинике и эксперименте (Обзор) // Ж. невропатол. и психиатр, им. С.С.Корсакова. – 1982. - №6. – С. 106-118.
9. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Юцкова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии // Эпилепсия. – 2013. - №2. – С. 24-30.

10. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Таишева К.Х., Тертышник О.Ю. Применение препарата Топирамат в комплексной терапии эпилепсии // Эпилепсия. – 2010. - №1. – С. 25-29
11. Базилевич С.Н. Результаты структурной и функциональной нейровизуализации у пациентов с эпилептическими приступами при цереб-роваскулярных заболеваниях / С.Н.Базилевич, М.М.Одинак, Д.Е.Дыскин и др. // Журнал неврологии и психиатрии. - 2008. - № 2. - С. 33-39, 16-19.
12. Бейн Б.Н. Эпилепсия: вегетативно-сосудистые и микроциркуляторные расстройства. - Киров, 1997.
13. Беленичев И.Ф. Отчет о НИР «Исследование безвредности и специфического действия таблеток «Тиоцетам» с измененным составом оболочки». - Запорожье, 2004. - 21 с.
14. Белкин А.А. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии / А.А.Белкин, А.М.Алашеев, С.Н.Инюшкин. - Петрозаводск: Изд-во Интел Тек, 2006. - 103 с.
15. Белоусова Е.Д. Лечение эпилепсии у детей: специальные лекарственные формы // Эпилепсия. – 2009. - №1. – С. 26-30.
16. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. - Л.: Медицина, 1988. - 262 с.
17. Биниурашвили Р.Г., Вейн А.М., Рахимджанов А.Р., Гафуров Б.Г. Эпилепсия и функциональные состояния мозга. - Ташкент: Медицина, 1986. 239 с.
18. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 1: строение и формирование гематоэнцефалического барьера // Эпилепсия. – 2013. - №3. – С. 65-75.
19. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых. - М.: Медицина, 1976. - 264 с.
20. Боровкова Т.А. Сравнительная оценка эффективности полипрогмазии и монотерапии в лечении больных пожилого и старче-

ского возраста // Пожилой больной. Качество жизни: тез. докл. V Междунар. науч.-практ. конф. Клиническая геронтология. - М., 2000. - Том 6, № 7-8. - С. 48.

21. Брикман Л.М. О новой группировке эпилептических симптомов // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1997. - №7. - С. 69-71.

22. Броун Т. Эпилепсия: клиническое руководство: пер. с англ./ Т. Броун, Г.Холмс. - М.: Бином, 2006. - 288 с.

23. Бурд С.Г. Научный обзор. Топирамат в терапии эпилепсии // Эпилепсия. - 2011. - №1. - С. 6-9.

24. Бурд С.Г. Роль топирамата в лечении эпилепсии // Эпилепсия. - 2012. - №1. - С. 34-39.

25. Вайнтруб М.В. Эпилепсия как хронические дизритмии головного мозга. - М., 2000. - 200 с.

26. Вейн А.М., Биниурашвили Р.Г., Яхно Н.Н. Клинико-электро-энцефалографический анализ эпилепсии // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1979. - №6. - С. 690-698.

27. Власов П.Н. Алгоритмы диагностики и терапии эпилепсии у взрослых в поликлинических условиях // Фарматека. - 2006. - №7. - С. 96-104.

28. Власов П.Н. Дифференциальная диагностика основных пароксизмальных состояний в практике невролога и терапевта // Фарматека. - 2008. - № 5. - С. 91-94.

29. Власов П.Н. Некоторые практические аспекты терапии эпилепсии у взрослых // Consilium Medicum. - 2004. - Том 6, № 2. - С. 116-124.

30. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: Дисс. ... д-ра мед.наук. - М., 2000.

31. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В. Побочные эффекты вальпроатов // Клиническая эпилептология. - 2009. - № 1. - С. 3-7.

32. Власов П. Н. Беременность при эпилепсии // Эпилепсия. – 2009. - №1. – С. 8-13.
33. Воробьева О.В. Общие церебральные механизмы развития пароксизмальных эпилептических и неэпилептических расстройств: Дис. ... д-ра мед.наук. - М., 2001.
34. Воронина Т.А. Фармакология современных противосудорожных средств // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб, 1994. - 336 с.
35. Воронкова К.В. Рациональная антиэпилептическая фармако-терапия / К.В.Воронкова, А.С.Петрухин, О.А.Пылаева, А.А.Холин. М.: БИНОМ, 2008. - 192 с.
36. Вшенский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. - СПб: ФОЛИАНТ, 2005. - 283 с.
37. Габашвили В.М., Прохорова Э.С., Шаракшвили Р.Р. Эпилептические припадки при сосудистых заболеваниях головного мозга. - Тбилиси: Мецниереба, 1986. - 337 с.
38. Геладзе Т.Ш. Принцип монотерапии при эпилепсии // Сб. научных трудов. – Тбилиси, 1986.
39. Гехт А.Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии Электронный ресурс // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, изд. Медиа Сфера - 2005. Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/>
40. Гехт А.Б. Новости медицины: Сложная ситуация с эпилепсией в России требует срочного решения Электронный ресурс Электрон, дан. Б.м.: б. и., 2010. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru>. Загл. с экрана.
41. Гехт А.Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии Электронный ресурс // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, изд. Медиа Сфера - 2005. Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/>

42. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых больных и особенности ее лечения / А.Б.Гехт, Е.И.Гусев // Фарматека. - 2001. - № 1. - С. 65-70.
43. Гехт А.Б., Авакян Т.Н., Гусев Е.И. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1999. - №10. - С. 51-54.
44. Гехт А.Б., Меликян Э.Г., Дзугаева Ф.К. Фармакотерапия эпилепсии у больных пожилого возраста // Журнал неврологии и психиатр. - 2001. - № 6. - С. 45-53.
45. Гехт А.Б., Меликян Э.Г., Лебедева А.В. Эпилепсия у больных пожилого возраста: этиология, диагностика, лечение, качество жизни // Эпилепсия. - СПб., 2010. - С. 452-62.
46. Гехт А.Б., Шпрах В.В., Кабаков Р.А., Голованова И.В. Эпилепсия в Восточной Сибири // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. - 2004. Том 104, №6. - С. 23-27.
47. Годлевский Л.С. Функциональные механизмы антиэпилептической системы: Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. - М., 1997. - 38 с.
48. Громов С.А. Реабилитация больных эпилепсией. - Л. Медицина, 1987. - 175 с.
49. Громов С.А., Лобзин В.С. Лечение и реабилитация больных эпилепсией. - СПб.: Образование, 1993. - 236 с.
50. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. - Санкт-Петербург, 2000. - 201 с.
51. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия. М., 1994.
52. Гусель В.А. Функция холинэргических систем и эпилепсия. // Ж. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1976. - №4. - С. 426-440.
53. Гусель В.А., Герасимюк Д.Л. Клинико-фармакологическое обоснование индивидуализации фармакотерапии эпилепсии //

Индивидуализация и оценка эффективности психофармакотерапии. - Л., 1987.

54. Дамбинова С.А. Рецепторы глутамата - Л.: Наука, 1989. - 145 с.

55. Диагностика и лечение эпилепсии у детей: Руководство под редакцией П.А.Темина, М.Ю.Никаноровой. - М.: Можайск-Терра, 1997. - 656 с.

56. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Тератогенез противоэпилептических препаратов: обзор литературы и собственные наблюдения // Эпилепсия. – 2014. - №2. – С. 61-70

57. Долина С.А. К физиологическому анализу состояния судорожной готовности: Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. - М., 1963.

58. Жирмунская Е.А. Электрическая «судорожная» активность мозга // Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1997. - №7. – С. 4-7.

59. Зенков Л.Р. Вальпроевая кислота в ретро- и перспективе // Неврологический журнал. - 2005. – Том 10, №6. - С. 37-42.

60. Зенков Л.Р. Как улучшить лечение эпилепсии в России // РМЖ. - 2003. - № 1. - С. 1-8.

61. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. 2-е изд., испр. и доп. - М.: Медицинское информационное агентство, 2010. - С 123-129.

62. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. - Москва: МИА, 2002. - 415 с.

63. Зенков Л.Р. Клиническое значение изменений электроэнцефалограммы при лечении эпилепсии вальпроатом (Депакин хроно) // Ж. невропатологии и психиатрии. - 2002. – Том 102. - С. 20-26.

64. Зенков Л.Р. Лечение эпилепсии. - М. - 2001. - 232 с.

65. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства (руководство для врачей). - М.: Медпресс-информ, 2007. - 278 с.
66. Зенков Л.Р. Применение депакина хроно при фокальной эпилепсии // Неврологический журнал. - 2002. - Том 7, №6. - С. 40-45.
67. Зенков Л.Р. Противосудорожная терапия может утяжелять течение эпилепсии // Неврологический журнал. - 2007. - Том 12. - №3. - С. 8-13.
68. Зенков Л.Р. Фармакорезистентные эпилепсии / Л.Р.Зенков, А.Г. Притыко. - М.: Медпресс-информ, 2003. - 207 с.
69. Зенков Л.Р. Место вальпроатов в современном лечении эпилепсии // Неврологический журнал. - 2002. - Том 7. - С. 31-33.
70. Зенков Л.Р., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Экспертный консенсус по сравнительной оценке противозэпилептических препаратов, применяемых в России // Медицинская газета. - 2005. - №66. - С. 12.
71. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1982. - 432 с.
72. Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам // Неврологический журнал. - 1999. - Т.4. - №5. - С. 23-27.
73. Исмагшов М.Ф. Современные возможности диагностики факторов риска развития эпилепсии у взрослых / М.Ф.Исмагилов, Т.В.Данилова // Журн. неврологии и психиатрии. - 2005. - № 7. - С. 52-53.
74. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. - М., 1999.
75. Карлов В.А. Основные принципы терапии эпилептических припадков // Неврологический журнал. - 1997. - №5. - С. 4-9.

76. Карлов В.А. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия // Журнал невропатол. и психиатр. - 2009. - № 3. - С. 4-7.
77. Карлов В.А. Современная концепция лечения эпилепсии // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1999. - №5. - С. 4-7.
78. Карлов В.А. Судорожный и бессудорожный эпилептический статус. - М., 2007. - С. 81.
79. Карлов В.А. Терапия нервных болезней. - М., 1996. - 653 с.
80. Карлов В.А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема. // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2000. - №9. - С. 7-15.
81. Карлов В.А. Эпилепсия. - М. Медицина, 1990. - 336 с.
82. Карлов В.А. Эффективность кеппры в составе комплексной терапии при фармакорезистентной эпилепсии у взрослых / В.А.Карлов, П.Н.Власов // Журнал невропатологии и психиатрии. - 2005. - № 7. - С. 38-44.
83. Карлов В.А., Калашников И.Д., Шмырев В.И. Диагностика припадков ишемической природы в поликлинической практике // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1977. - №9. - С. 1288-1292.
84. Кирилловских О.Н. Актуальные вопросы фармакотерапии эпилептических синдромов у пациентов пожилого и старческого возраста / О.Н.Кирилловских, А.С.Шершевер // VIII Поленовские чтения. Тезисы науч.-практ. конф. - 2009. - С. 369
85. Кирилловских О.Н. Комплексный подход к лечению эпилепсии у пациентов пожилого и старческого возраста с учетом этиологии, патогенеза и особенностей клинической картины / О.Н.Кирилловских, А.С.Шершевер // Уральский медицинский журнал. - 2010. - Том 68, №3. - С. 136-440.

86. Кирилловских О.Н. Особенности патогенеза, клинической картины и новые подходы к лечению симптоматической эпилепсии в пожилом и старческом возрасте / О.Н.Кирилловских, А.С.Шершевер, А.О.Дубских // Журнал успехи геронтологии. – 2010. - Том 23. - С. 41-148.

87. Кирилловских О.Н. Особенности этиологии, клинического течения и фармакотерапии у лиц пожилого возраста / О.Н.Кирилловских, А.С. Шершевер, Е.В.Сорокова // VII Поленовские Чтения: тез. науч.-практ. конф. - СПб., 2008, апрель. - С. 371-372.

88. Кирилловских О.Н. Парциальная эпилепсия у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности этиологии, дифференциальной диагностики, клинической картины и современные подходы к лечению / О.Н.Кирилловских, А.С.Шершевер // Парциальные эпилепсии: клиника, диагностика, терапия: мат. рег. конф. специалистов по эпилептологии. Екатеринбург, 2010, 12-13 марта.

89. Кирилловских О.Н. Роль острой и хронической церебральной сосудистой недостаточности в патогенезе эпилепсии у лиц пожилого возраста / О.Н.Кирилловских, А.С. Шершевер // Современные вопросы нейрохирургии: мат. юбил. науч.-практ. конф. - Саратов: СГМУ, 2008. - С. 156-160.

90. Кирилловских О.Н., Шершевер А.С. Роль ЭЭГ в мониторинге подбора противосудорожных препаратов пожилого и старческого возраста // 1 Научно-практическая конференция «Современные технологии функциональной диагностики» Уральского регионального отделения Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики. - Екатеринбург, декабрь 2009 года

91. Кирилловских О.Н., Шершевер А.С., Дубских А.О. и др. Предварительные результаты хирургической коррекции церебральной гемодинамики в комплексном лечении эпилептических

синдромов у лиц пожилого и старческого возраста / О.Н.Кирилловских, А.С.Шершевер, А.О.Дубских // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. - 2009. - Том I, №2. - С. 51-67.

92. Кирилловских О.Н., Шершевер А.С., Дубских А.О., Страхов А. А., Осинцева Е.В., Сорокова Е.В. Эпилепсия у пожилых: вопросы этиологии, патогенеза, прогноза и новые подходы к лечению // VIII Поленовские чтения. Тезисы научно-практической конференции; 22-24 апреля. – 2009. - С. 369-370

93. Кирилловских О.Н. Клинико-патогенетические особенности течения эпилепсии у лиц пожилого возраста. Совершенствование помощи больным эпилепсией / О.Н.Кирилловских, А.С.Шершевер // Регион, совет, спец. по эпилептологии Сверял., Челяб., Перм., Тюмен. обл., мат. совещ. - Екатеринбург, 2008. - С. 13.

94. Кисин М.Я. Клиническая эпилептология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

95. Кораиди Л.С. Дифференциальная диагностика первично- генерализованной и парциальной эпилепсии. – Братск, 1992.

96. Кременчугская М.Р., Глоба О.В., Кузенкова Л.М. Применение топирамата в лечении эпилепсии у детей // Эпилепсия. –2014. -№2. –С. 52-60.

97. Крыжановский Г.Н., Никушкин Е.В., Шандра А.А. Анти-эпилептические эффекты комплексной терапии витаминными и противосудорожными препаратами // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1982. - №6. – С. 884-891.

98. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский Л.С., Мазарати А.М. Антиэпилептическая система // Успехи физиолог, наук. – 1992. - Том 23, №3. – С. 53-77.

99. Купраш Л.П. Особливости фармакодинамики і фармакокинетики лшв у похилому і старечому виц // Журнал прак. лпсаря. - 2003. - Том 103, №8. – С. 29-34.
100. Лаврецкая Э.Ф., Якубовский А.К., Балабан П.М. О механизмах действия противоспилептических средств // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1981. - №6. – С. 815-821.
101. Левин Я. И. Парасомнии - современное состояние проблемы // Эпилепсия. – 2010. - №2. – С. 10-16
102. Лелюк В.Г. Методические аспекты ультразвуковых ангиологических исследований: методическое пособие / В.Г. Лелюк, С.Э.Лелюк. - М., 2002. - С. 11-29.
103. Литовченко Т.А. Лечение эпилепсии у пожилых больных с сопутствующей соматической патологией // Практикующему неврологу. – 2005. Hiyoshi T. Epilepsy in the Elderly / T. Hiyoshi, K. Yagi // Epilepsia. - 2000. - Vol. 41, suppl. 9. - P.31-35.
104. Holmes G.L. The electroencephalogram as a predictor of seizures following cerebral infarction // Clin Electroencephalogr. – 1980. – Vol. 11. –P. 83-86.
105. Holmes L.B., Baldwin E.J., Smith C.R., Habecker E. et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy // Neurology. - 2008. – Vol. 70. - P. 2152-2158.
106. Holms G., M.D. The complex phenomenon of Epilepsy // Epilepsia. – 2005. Dec. - Vol. 41, №12. – P.
107. Hornig C.R., Buttner T., Hufnagel A., Schroder-Rosenstock K., Dorndorf W. Epileptic seizures following ischemic cerebral infarction: clinical picture, CT findings and prognosis // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 1990. – Vol. 239. – P. 379-383.
108. Horsky V. Brain surgery // Br Med J. – 2002. – P. 630-675
109. Hussein Z., Posner J. Population pharmacokinetics of lamotrigine mono-therapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of

- routine monitoring data // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 1997. – Vol. 43. – P. 457-465.
110. Jack C.R. Jr, Sharbrough F.W., Twomey C.K. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of hippocampal formation // *Radiology.* – 1990. – Vol. 176. – P. 205-209.
111. Jack C.R., Sharbrough F.W., Cascino G.D., et al. Magnetic resonance imaging-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy // *Ann Neurol.* – 1992. – Vol. 31. – P. 138-146.
112. Jackson G.D., Berkovic S.F., Tress B.M., et al. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging // *Neurology.* – 1990. – Vol. 40. – P. 1869-1875.
113. Jackson G.D., Kuzniecky R., Cascino G.D. Hippocampal sclerosis without detectable hippocampal atrophy // *Neurology.* – 1994. – Vol. 44.–P. 42-46.
114. Jedrzejczak J., Kuncikova M., Magureanu S., and VIPE Study Group An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy // *Eur J Neurol.* - 2008. – Vol. 15. - P. 66-72.
115. Joensen P. Prevalence, incidence and classification of epilepsy in the Faroes // *Acta Neurol Scand.* – 1986. – Vol. 74. – P. 150-155.
116. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion // *Epilepsy Behavior.* – 2005. – P. 1-64.
117. Karlovassitou-Koniari A., Alexiou D., Angelopoulos P. et al. Low dose sodium valproate in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy // *J Neurol.* – 2002. – Vol. 249. - P. 396-399.
118. Kellinghaus C. et al. Seizure semiologi in the elderly: a video analysis // *Epilepsia.* - 2004. - Vol. 45. - P. 263-267.
119. Keranen T., Riekkinen P.J. Remission of seizures in untreated epilepsy // *BMJ.* - 1993. – Vol. 307. - P. 483.

120. Keranen T., Reikkinen P., Sillanpaa M. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in Eastern Finland // *Epilepsia*. – 1989. – P. 413-421.
121. Kijsanayotin P. et al. Phenytoin doses and CYP 2C9 and 2C19 mutations. Platform presentation AAN // *Neurology*. – 2007.–Vol. 68, suppl. 1. –P. 212.
122. Kinnier Wilson J.V.: In: Brothwell D., Sandison A. T., eds: *Diseases of Antiquity*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1967. – P. 191-208
123. Kotila M., Waltimo O. Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 1992; 33: p. 495- hydroxylation as a cause of diphenylhydantoin toxicity // *Neurology*. – 1964. – Vol. 14. – P. 542-548.
124. Kotila M., Waltimo O. Epilepsy after stroke // *Epilepsia*. – 1992. – Vol. 33. – P. 495-498.
125. Kraemer G. Broadening the perspective: Treating the whole patient // *Epilepsia*. - 2003. - Vol. 44, suppl. 5. - P. 16-22.
126. Kraemer G. Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects // *Epilepsia*. - 2001. - Vol. 42, suppl 3. - P. 55-59.