

ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНА ТЕРАПІЯ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

*М.М. Орос, В.І. Смоланка,
Ужгородський національний університет, м. Ужгород,
Н.В. Софілканич, В.В. Луц,
Мукачівська центральна районна лікарня, м. Мукачево*

Епілепсія – одне з найбільш поширених захворювань нервової системи. Вважається, що нині вона є третьою за частотою після деменції та інсультів неврологічною проблемою в осіб старшого віку [1, 2].

Вперше виявлена епілепсія у дорослих часто є симптоматичною, що вимагає уточнення факторів ризику її розвитку [3-5]. Результати досліджень останніх років показали, що одним із основних факторів ризику розвитку епілепсії у пацієнтів старшої вікової групи є порушення мозкового кровообігу [1; 6-8]. Вважається, що близько 30% вперше діагностованих епілептичних нападів у пацієнтів старше 60 років виникають внаслідок перенесеного інсульту [9, 10]. Частота розвитку епілептичних нападів у хворих, що перенесли інсульт, за даними різних авторів, коливається від 3% до понад 60% [8; 11-15]. Таку достатньо значну різницю показників можна пояснити різним дизайном проведених досліджень, відсутністю чітких критеріїв, неоднорідністю досліджуваних груп пацієнтів, а також різною тривалістю спостереження за хворими після інсульту.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених проблемам епілепсії судинного генезу (насамперед постінсультної епілепсії), багато аспектів цієї проблеми залишаються до кінця не вивченими. Слід зазначити, що епілептичні напади на фоні гострих порушень мозкового кровообігу часто ігноруються і не беруться до уваги під час лікування. Сучасні інструментальні методи діагностики створили основу для отримання точної інформації про структурні зміни центральної нервової системи, функціональний стан головного мозку, гемодинаміку головного мозку у хворих з епілептичними нападами.

Важливим аспектом є особливості лікування епілепсії, що розвинулася на фоні ішемії головного мозку. Протиепілептичну терапію слід призначати не тільки з урахуванням форми епілепсії, типу нападів, але й зважаючи на можливу взаємодію ліків, оскільки пацієнти з ішемією головного мозку, здебільшого, є представниками старших вікових груп, що приймають кілька медикаментів з приводу різних захворювань. Цікаво, що результати останнього багаточентрового дослідження SANAD, під час якого була проведена оцінка препаратів, що застосовуються в лікуванні вперше виявленої епілепсії, дають підставу

вважати, що ламотриджин є не гіршим за ефективністю і краще переноситься, ніж карбамазепін, у монотерапії фокальної епілепсії, тому його можна вважати кращим вибором. При генералізованій епілепсії рекомендованими препаратами залишаються вальпроати, зважаючи на їх ефективність та переносимість.

Враховуючи схожість патогенетичних механізмів розвитку ішемії та епілепсії, перевагу при виборі антиконвульсантів для лікування епілепсії, що розвинулася на фоні ішемічного ураження головного мозку, надають протиепілептичним препаратам (АЕП), які мають нейропротекторні властивості (ламотриджин, топірамаат, леветирацетам). При цьому багато дослідників відзначають позитивну дію леветирацетаму на когнітивні функції [30-35]. Так, у випробуваннях Neuwirth et al. (2006) леветирацетам позитивно впливав на вищі психічні функції у 30% пацієнтів.

У багатьох пацієнтів досить часто постає необхідність у використанні комбінації препаратів. Ефективність комбінованої терапії оптимально оцінювати за рівнем контролю над судомою, який є інтегративним показником, що відображає як ефективність АЕП, так і їх переносимість. Відповідно до даних Белоусова та співавторів (2013), рівень дотримання схем лікування протягом 12 місяців дослідження склав 50,6% у першій групі (вальпроат і леветирацетам), 39% – у другій групі (вальпроат і топірамаат). Отже, рівень дотримання схем лікування більшою мірою демонструє переносимість АЕП, ніж їх ефективність.

Попри неоднозначні результати досліджень, на сьогодні переважає думка, що напади, які вперше виникли після значної судинної події, не вимагають негайного призначення протиепілептичної терапії [15, 25]. Потрібне динамічне спостереження за пацієнтом. Призначення антиконвульсантів слід починати тільки тоді, коли у хворого розвиваються повторні неспровоковані напади. Дискутабельним залишається питання про профілактичне призначення АЕП пацієнтам, що перенесли інсульт. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації інсульту (ASA), їх профілактичне призначення показано в гострий період пацієнтам із лобарним і субарахноїдальним крововиливами [26, 27]. Водночас не рекомендовано профілактичне призначення АЕП пацієнтам, що перенесли ішемічний інсульт, крім особливих випадків [28, 29].

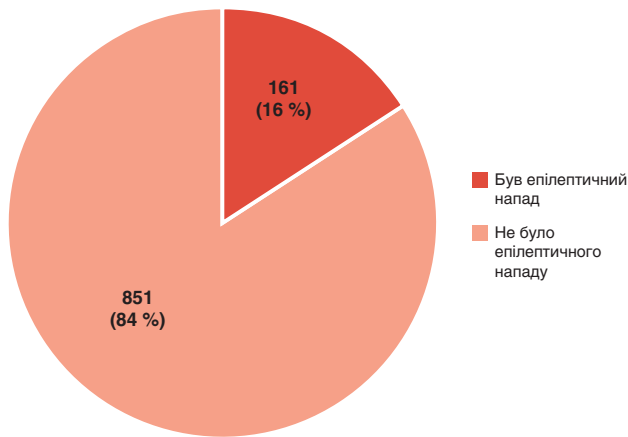


Рис. 1. Кількість пацієнтів, що мали епілептичний напад протягом 6 місяців після перенесеного інсульту

Матеріали та методи дослідження

Метою дослідження було встановити прогноз розвитку симптоматичної епілепсії після інсульту залежно від прийому антиконвульсантів пацієнтами після першого епілептичного нападу. Було проведено комплексне обстеження 1012 пацієнтів (562 чоловіки та 450 жінок) у віці від 49 до 90 років, які перенесли ішемічний інсульт протягом 2011-2014 рр.

Обстеження відбувалося в умовах стаціонару Мукачівської центральної районної лікарні. Інструментальні дослідження були виконані в період між нападами. Неврологічний огляд проводився за загальноприйнятною методикою з оцінкою за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS). Візуалізація структур головного мозку здійснювалася за допомогою магнітно-резонансної томографії на апараті з напруженістю 0,25 Тесла в режимах T1, T2, FLAIR із застосуванням магнітно-резонансної ангіографії. Функціональний стан великих півкуль оцінювався за результатами електроенцефалограми (ЕЕГ). При транскраніальній доплерографії досліджувалися артерії каротидного і вертебро-базиллярного басейну з визначенням середньої лінійної швидкості кровотоку, коефіцієнта реактивності на гіперкапінічну пробу (Кр+) і коефіцієнта реактивності на гіпервентиляційну пробу (Кр-). Крім того, виконувалося дуплексне екстракраніальне і транскраніальне дослідження судин головного мозку з оцінкою рівня і ступеня стенозу та цереброваскулярної реактивності.

Статистичний аналіз виконували за допомогою програм Microsoft Excel, Statistica (v 6.0). Попарне порівняння частот у контрольній і основній групах проводилося за критерієм узгодженості Пірсона (критерій χ^2). Для оцінки значущості відмінностей кількісних ознак, розподіл яких відрізняється від нормального, застосовувався критерій Краскела-Уолліса. Перевірку розподілу кількісних показників виконували з використанням критерію Колмогорова-Смирнова. Достовірність відмінностей оцінювали на 5% рівні значимості.

Під час аналізу даних усіх пацієнтів було встановлено, що протягом 6 місяців після перенесеного інсульту у 151 пацієнта був зафіксований хоча б однократний епілептичний напад (рис. 1). Так, поширеність

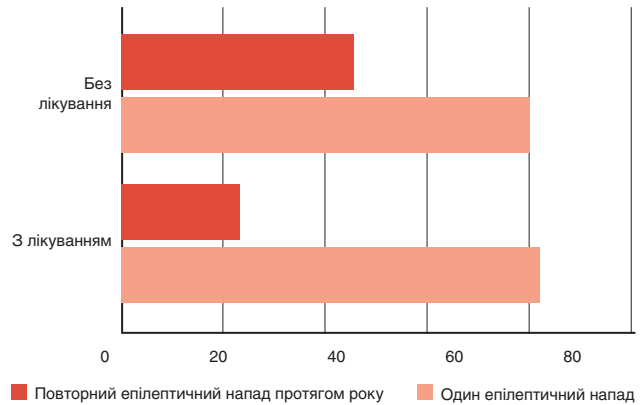


Рис. 2. Порівняння кількості пацієнтів з епілептичними нападами через рік після першого епілептичного нападу залежно від наявності чи відсутності протиепілептичного лікування ($p < 0,01$)

епілептичних нападів у пацієнтів досліджуваної групи становила 16% (86 чоловіків та 75 жінок). Гендерної залежності у появі епілептичних нападів не відмічалося. За типом нападів переважали фокальні (89,9%; $p < 0,001$), і лише у 11,1% пацієнтів було діагностовано первинно-генералізовані епілептичні напади. У 2,4% пацієнтів з ішемічним інсультом в період дебюту або в перші 7 днів після нього відмічався епілептичний статус. Водночас у пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт, серед ранніх постінсультних нападів частіше діагностували прості парціальні напади (55,4%; $p < 0,01$).

Схожі результати отримали й інші дослідники. Так, за даними Bladin et al., Lamy et al., Kilpatrick et al., Giroud et al. 50-90% ранніх постінсультних епілептичних нападів становили прості парціальні напади [13; 17-19]. Гехт та співавт. відзначили переважання парціальних нападів із вторинною генералізацією серед пацієнтів із ранніми нападами [20]. У той же час Arboix et al., Siddiqi et al. спостерігали більш високу частоту (50 і 74% відповідно) розвитку первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів у ранній період інсульту [21, 22].

Епілептичні напади можуть розвиватися в різні періоди інсульту, і залежно від часу їх розвитку по відношенню до інсульту виділяють напади провісники, ранні й пізні напади. Нині немає єдиної думки щодо терміну виникнення цих нападів, адже у наявних дослідженнях дані різняться.

Під час проведення досліджень ми, як і багато інших неврологів, які займаються проблемою постінсультної епілепсії, дотримуємося запропонованої в 1962 р. класифікації Varolin et al., згідно з якою [23]:

- Напади провісники передують розвитку інсульту. Серед досліджуваних пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт та страждали на епілептичні напади, напади провісники відзначалися у 10% осіб.
- Ранні напади розвиваються в перші 7 днів після гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). За результатами нашого дослідження, ранні напади відмічались у 41% пацієнтів.
- Пізні напади з'являються після 7 днів ГПМК. За нашими даними, вони спостерігалися у 49% хворих. Ранні напади частіше відзначалися у пацієнтів з ішемічним інсультом у лівому каротидному басейні (43,5%;

$p < 0,05$) у порівнянні з інсультом у правому каротидному басейні (39,9%) і вертебро-базиллярному басейні (16,6%). Розподіл пацієнтів з пізніми нападами був таким: з інсультом в лівому каротидному басейні – 45,9%, в правому – 44,7%, у вертебро-базиллярному басейні – 11,4% спостережень.

Пацієнти, що перенесли хоча б один епілептичний напад після інсульту, були розподілена на дві групи: 1-ша група – 81 пацієнт (43 чоловіки та 38 жінок; середній вік $65 \pm 1,2$ року), 2-га група – 80 пацієнтів (43 чоловіки та 37 жінок; середній вік $64 \pm 1,32$ року).

У 1-й групі пацієнтам одразу після першого епілептичного нападу було призначено АЕП відповідно до типу нападу. Ми використовували леветирацетам у дозі 1000 мг/добу із поступовим титруванням дози, вальпроати в дозі 600-2000 мг/добу. У всіх пацієнтів проводився моніторинг рівня АЕП у плазмі крові із подальшою корекцією дози.

У 2-й групі після першого епілептичного нападу ми не застосовували жоден із АЕП, тільки вели спостереження за станом пацієнта, динамікою основного захворювання та повторним виникненням епілептичного нападу.

У хворих з епілептичними нападами вогнищева патологічна активність на ЕЕГ в 39,5% випадках спостережень була зареєстрована з переважанням у скроневій області (87,3%; $p < 0,001$) у порівнянні з усіма іншими зареєстрованими локалізаціями. Лівостороння локалізація осередкової активності переважала (59,6% порівняно з 40,4% у правій півкулі) як у пацієнтів з ішемічним інсультом (57,7%), так і у хворих із хронічною ішемією головного мозку без клінічної маніфестації інсульту (63,6%).

Слід підкреслити важливість проведення ЕЕГ-дослідження з метою ранньої діагностики безсудомного епілептичного статусу і своєчасної корекції лікування у хворих з ішемією головного мозку з розвитком клініки пароксизмальних станів, а також у хворих з інсультом з порушеною свідомістю, навіть без клінічних проявів судомного синдрому.

Результати та їх обговорення

Для порівняння ми обрали подібні за характеристиками групи: перша – 81 особа, друга – 80. Стан пацієнтів було оцінено через рік після виникнення першого епілептичного нападу. Критерії оцінки: наявність двох та більше епілептичних нападів в анамнезі, тобто діагностика симптоматичної постінсультної епілепсії, або взагалі відсутність жодних епілептичних нападів.

У пацієнтів першої групи, де ми одразу використовували АЕП, другий напад було зафіксовано у 22 пацієнтів; у пацієнтів другої групи, де АЕП профілактично не застосовувалися, у 43 пацієнтів було зафіксовано два і більше епілептичних нападів. Порівняння кількості пацієнтів із епілептичними нападами залежно від наявності чи відсутності протиепілептичного лікування продемонстровано на рисунку 2.

Відповідно до результатів спостереження, у першій групі пацієнтів, що приймали антиконвульсанти, протягом року повторні епілептичні напади були зафіксовані

у 22 (27,1%) пацієнтів, тоді як у другій групі, де не проводилося таке лікування, – у 43 (53,75%). Варто зазначити, що на початку терапії 49 хворим було призначено вальпроати, а 32 – леветирацетам. Водночас протягом року у 4-х пацієнтів спостерігалися побічні дії вальпроатів: у 2-х – білірубінемія та підвищення рівня печінкових трансаміназ; у 1-го пацієнта – ускладнення у вигляді панкреатиту; ще у 1-го – фотосенсибілізація. Всі 4 пацієнти були переведені на леветирацетам у дозі 1000 мг/добу. У групі хворих, що приймали леветирацетам, не було жодного випадку, який би потребував відміни чи зміни препарату.

Висновки

Постінсультна епілепсія – це досить серйозна супутня патологія, що ускладнює реабілітацію хворих після інсульту. За результатами нашого дослідження, 16% пацієнтів, що перенесли інсульт, протягом 6 місяців мали хоча б один епілептичний напад. Другий епілептичний напад виник у 27,1% осіб, які після першого нападу приймали АЕП, а у хворих, які не приймали АЕП, повторні напади було виявлено у 53,75%.

Зазначені результати є підставою для подальших досліджень та рекомендації призначення АЕП вже після першого епілептичного нападу у пацієнтів, що перенесли інсульт. Найкращим серед обраних препаратів виявився леветирацетам. У майбутніх дослідженнях варто вивчити вплив леветирацетаму у порівнянні з іншими АЕП на функціональний стан пацієнтів, ефективності реабілітації та перебігу судинної деменції, що часто діагностується у пацієнтів після інсульту.

Література

1. Власов П.Н. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия / П.Н. Власов, З.С. Шахабасова, Н.В. Филатова // Фарматека. – 2010. – № 7. – С. 40-47.
2. Cloyd J. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly / J. Cloyd, W. Hauser, A. Towne // Epilepsy Res. – 2006. – № 68. – Р. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения / А.Б. Гехт // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия / Карлов В.А. – М.: Медицина, 1992.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy / W.A. Hauser // Acta Neurologica Scandinavica. – 1995. – № 162. – Р. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых / А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – № 11. – С. 66-67.
7. Гехт А.Б. Эпидемиология эпилепсии в России / А.Б. Гехт, Л.Е. Мильчакова, Ю.Ю. Чурилин, А.Н. Бойко, И.В. Голованова, В.В. Шпрах, Р.М. Кабаков, Р. Балханова, С.В. Котов, А.С. Котов, Н.Н. Спиринов, Н.В. Пизова, Л.И. Волкова, Н.Н. Перунова, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. – № 1. – С. 3.
8. Camilo O. Seizures and Epilepsy after Ischemic Stroke / O. Camilo, D. Darry, B. Goldstein // Stroke. – 2004. – № 7 – Р. 1769-1775.
9. Forsgren L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population based study / L. Forsgren, G. Bucht, S. Eriksson, L. Bergmark // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37. – Р. 224-229.

Повний список літератури, що включає 35 пунктів, знаходиться в редакції