РЕКОМЕНДАЦІЇ щодо терапії постінсультної епілепсії

Досить часто епілепсія або епілептичні напади взаємопов'язані з розвитком інсульту та його наслідками. За статистикою, в одного з 10 дорослих пацієнтів перший епізод епілепсії може бути асоційований з інсультом; у кожного четвертого — від 65 років та старше — інсульт може стати причиною виникнення судомного нападу. З іншого боку, для осіб середнього віку та літніх пацієнтів з уперше діагностованою епілепсією ризик розвитку інсульту в наступні 2–3 роки підвищується щонайменше вдвічі–тричі. Це передусім пов'язано з супутньою церебральною і соматичною патологією. Пропонуємо вашій увазі огляд рекомендацій щодо терапії постінсультної епілепсії Європейської організації боротьби з інсультом (ESO, 2017), які були опубліковані в журналі *European Stroke Journal* (2017;2(2):103–115).

Неврологічний дефіцит, що виник через інсульт, може супроводжуватися великою кількістю ускладнень, зокрема епілепсією та епілептичними приступами. Судомні напади, спричинені ураженням головного мозку, поділяють на гострі симптоматичні судомні та неспровоковані судомні (табл. 1). Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE), залежно від часу виникнення приступів, визначає гострі симптоматичні судоми як такі, що виникають протягом 7 днів від розвитку інсульту, тоді як неспровоковані — після 7 днів (Beghi et al., 2010). Отже, один напад неспровокованих судом внаслідок інсульту класифікують як постінсультну епілепсію.

Дані багатьох епідеміологічних досліджень свідчать, що частота виникнення гострих симптоматичних судомних нападів у всіх хворих на інсульт становить від 3 та 6 % (So et al., 1996; Labovitz et al., 2001; Beghi et al., 2011; Procaccianti et al., 2012; Guo et al., 2015; Serafini et al., 2015). Частота виникнення гострих симптоматичних судомних нападів вища у хворих із внутрішньочерепними, тобто внутрішньомозковими або субарахноїдальними крововиливами, і становить від 10 до 16 %. Згідно з мультиваріантним аналізом, незалежними факторами ризику є ураження кори головного мозку, тотальний інсульт у басейні внутрішніх сонних артерій і геморагічна трансформація при ішемічному інсульті. Так, зі 102 хворих із внутрішньочерепним крововиливом, у 18 % спостерігали типові зміни на ЕЕГ, характерні для епілептичних нападів, водночас, як лише один пацієнт мав клінічно маніфестуючі судомні напади (Claassen et al., 2007). Неспровоковані судомні напади, тобто такі, що настають, починаючи від кінця гострого періоду інсульту та пізніше (якщо розглядати подібні напади відповідно до нової клінічно-орієнтованої класифікації), було зареєстровано у 10–12 % пацієнтів протягом періоду від 5 до 10 років після інсульту (Roivainen et al., 2013; Haapaniemi et al., 2014). Цікаво, що рівень ризику однаковий як при ішемічному інсульті, так і при різних формах внутрішньочерепних крововиливів (наприклад, внутрішньомозковий або субарахноїдальний крововилив). До незалежних факторів ризику належать ураження кори головного мозку, розмір зони інсульту та його тяжкість.

У пацієнтів із субарахноїдальними крововиливами незалежними предикторами є супутній внутрішньомозковий крововилив об'ємом більш ніж 15 см^3, крововилив III–V класів за модифікованою шкалою оцінки тяжкості Hunt-Hess та наявність гострих симптоматичних судомних нападів (Huttunen et al., 2015).

Матеріали та методи дослідження

Робоча група діяла за стандартизованим протоколом: обговорила та прийняла консенсусне рішення щодо конкретних і клінічно важливих терапевтичних питань, відомих як «PICO» — пацієнт, втручання, порівняння і результати. Розробка рекомендацій GRADE здійснювалася за принципом відповіді на правильно поставлені клінічні питання.

Група вивчила всі наявні публікації, що стосуються питань PICO за допомогою пошуку, проведеного за такими базами даних, як: Кокранівська база систематичних оглядів (CDSR), центральний реєстр контрольованих досліджень Кокрана (CENTRAL) та MEDLINE. Було відібрано відповідні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), проте через брак оглядових досліджень та метааналізів до роботи включили спостережні та епідеміологічні дослідження.

Рівень доказовості РКД та силу рекомендацій оцінювали за допомогою підходу GRADE: рівень доказовості — високий, середній, низький та вкрай низький; сила рекомендацій — відповідно до специфічних особливостей — сильна та слабка (табл. 2).

Таблиця 1. Типи судомних нападів та види профілактики

Термін	Визначення
Гострий симптоматичний судомний напад	Епілептичний напад, який дуже тісно пов'язаний у часі із системним порушенням (наприклад, тяжкі метаболічні розлади) або набутим ураженням головного мозку (наприклад, інсульт). При інсульті судоми визначають як гострі симптоматичні, якщо вони розвиваються протягом 7 днів від розвитку інсульту
Неспровокований судомний напад	Епілептичний напад, який не має тісного зв'язку в часі із системним порушенням або набутим ураженням головного мозку. Може виникати через віддалене пошкодження, після семиденного терміну
Первинна профілактика ПЕП	Призначення ПЕП пацієнтам, у яких немає в анамнезі судомних нападів для попередження їх розвитку
Вторинна профілактика ПЕП	Призначення ПЕП пацієнтам, у яких в анамнезі є принаймні один епізод судомних нападів для попередження їх рецидиву

Таблиця 2. Рівні доказовості та сила рекомендацій

Рівень доказовості	Визначення
Високий	Подальші дослідження не вплинуть на впевненість в оцінюванні ефекту (++++)
Середній	Подальші дослідження ймовірно вплинуть на впевненість в оцінюванні ефекту та можуть змінити його оцінку (+++)
Низький	Подальші дослідження з високою ймовірністю вплинуть на впевненість в оцінюванні ефекту та швидше за все змінять його оцінку (++)
Вкрай низький	Будь-яка оцінка ефекту дуже сумнівна (+)
Сила рекомендацій	**Визначення**
Сильна для інтервенцій	Позитивні ефекти інтервенцій достовірно перевершують їх небажані наслідки (↑↑)
Слабка для інтервенцій	Небажані наслідки інтервенцій ймовірно перевершують їх позитивні ефекти (↑?)
Слабка проти інтервенцій	Небажані наслідки інтервенцій ймовірно перевершують їх позитивні ефекти (↓?)
Сильна проти інтервенцій	Небажані наслідки інтервенцій достовірно перевершують їх позитивні ефекти (↓↓)

Також робоча група розробила «додаткову інформацію», яку отримала здебільшого на підставі спостережних та епідеміологічних досліджень або загальної клінічної практики, що не використовувались під час розробки цих рекомендацій, але на їх основі складено пропозиції щодо лікування пацієнтів (Pocock and Ware, 2009; Andrews et al., 2013).

Результати дослідження

Було сформульовано сім питань, які стосуються можливості розвитку або повторення епізодів судомних нападів функціональних результатів та смертності. Під час пошуку відповідних джерел виявлено понад 5 тис. статей про інсульт та судомні напади або епілепсію в пацієнтів, проте лише в трьох — наведено дані, отримані під час проведення РКД.

1. Чи ефективне первинне профілактичне призначення протиепілептичних препаратів, порівняно з відсутністю медикаментозної профілактики, щодо запобігання виникненню гострих симптоматичних судомних нападів у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

Наявність лише одного недостатньо сильного РКД не дає жодних підстав для достовірності твердження, що негайна первинна профілактика із застосуванням протиепілептичних препаратів (ПЕП), порівнюючи з відсутністю лікування, запобігає виникненню гострого симптоматичного судомного нападу при ішемічному інсульті або внутрішньочерепному (внутрішньомозковому або субарахноїдальному) крововиливі (Gilad et al., 2011).

Результати обсерваційних досліджень демонструють, що в більшості пацієнтів з інсультом ризик розвитку гострого симптоматичного судомного нападу вкрай низький (приблизно 5 %). Причому наслідки гострого симптоматичного судомного нападу, ймовірно, досить обмежені.

Отже, можна зробити висновок, що рекомендації мають досить слабку силу, і автори настанов пропонують не застосовувати первинну профілактику ПЕП для запобігання виникненню гострих симптоматичних судомних нападів у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом.

Рівень доказовості вкрай низький (+), *сила рекомендацій слабка проти інтервенцій* (↓?).

Варто пам'ятати, що виникають ситуації, які асоційовані з підвищеним ризиком виникнення гострого симптоматичного судомного нападу, такі як первинний внутрішньомозковий крововилив з ураженням кори головного мозку. Навіть у такому разі ризик не перевищує 35 %, а профілактика ПЕП, як правило, не виправдана. Якщо з якоїсь причини все ж таки було призначено первинну профілактику ПЕП для попередження розвитку гострого симптоматичного судомного нападу, то прийом препаратів слід припинити відразу після гострої фази, оскільки довгостроковий ризик виникнення неспровокованих судомних нападів досить низький.

2. Чи ефективна негайна вторинна профілактика протиепілептичними препаратами, порівняно з відсутністю лікування, щодо запобігання виникненню подальших гострих симптоматичних судомних нападів у дорослих пацієнтів із ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом, які перенесли принаймні один гострий симптоматичний судомний напад?

Зважаючи на брак РКД, не можливо сформулювати рекомендації щодо призначення ПЕП для вторинної профілактики подальших гострих симптоматичних судомних нападів та ефективності такої терапії в різних пацієнтів, порівняно з відсутністю лікування. Результати проведених обсерваційних досліджень свідчать, що ризик виникнення рецидиву судомного нападу після одноразового гострого симптоматичного судомного приступу низький (10–20 %) (De Herdt et al., 2011; Leung et al., 2017). Отже,

автори пропонують не застосовувати вторинну профілактику ПЕП у таких випадках.

Рівень доказовості вкрай низький (+), *сила рекомендацій слабка проти інтервенцій* (↓?).

Варто зауважити, що хоча ризик рецидиву судомного нападу після одного епізоду постінсультного гострого симптоматичного судомного нападу низький, вторинну профілактику ПЕП широко застосовують у багатьох медичних центрах для зниження ризику клінічного погіршення в гострій стадії захворювання. Проте ризик виникнення неспровокованих судом після одного епізоду в такому разі становить близько 30 % протягом 10-річного періоду (Hesdorffer et al., 2009). Тому автори пропонують відміняти ПЕП після гострої фази захворювання, якщо вони все-таки були призначені через одноразовий епізод гострого симптоматичного судомного нападу.

3. Чи буде тривала первинна профілактика протиепілептичними препаратами, порівняно з відсутністю лікування, запобігати виникненню неспровокованих судомних нападів у дорослих пацієнтів із ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

Не було виявлено достовірних доказових даних РКД, які б підтримували призначення негайної та тривалої первинної профілактики ПЕП для запобігання виникненню нападів неспровокованих судом після інсульту.

Оскільки в більшості пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним (внутрішньомозковим або субарахноїдальним) крововиливом, ризик розвитку неспровокованих судом досить низький (приблизно 10 %), автори пропонують не застосовувати первинну профілактику ПЕП у вказаної категорії пацієнтів.

Рівень доказовості вкрай низький (+), *сила рекомендацій слабка проти інтервенцій* (↓?).

Виникнення неспровокованих судом при внутрішньочерепних крововиливах пов'язане з наявністю чотирьох додаткових факторів (ураження кори головного мозку; вік < 65 років; обсяг > 10 мл та АС) і становить майже 50 % (Haapaniemi et al., 2014). Первинна довгострокова профілактика ПЕП може бути однією з терапевтичних опцій у таких пацієнтів, але загалом ПЕП не призначають пацієнтам, якщо ризик виникнення неспровокованих судом не перевищує 50 %. У пацієнтів зі злоякісним інфарктом у басейні середньомозкової артерії (СМА) і краніектомією частота виникнення неспровокованих судом також сягає майже 50 %, але наявні дані свідчать про те, що первинна профілактика ПЕП у згаданої категорії осіб не ефективна (Santamarina et al., 2015).

4. Чи запобігатиме неперервна вторинна профілактика протиепілептичними препаратами, порівняно з відсутністю лікування, виникненню подальших нападів неспровокованих судом у дорослих пацієнтів із ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом, які перенесли принаймні один їх епізод?

Результати обсерваційних досліджень підтверджують високий ризик рецидиву судомних нападів (до 70 %), навіть після одного епізоду неспровокованих судом після інсульту. Отже, слід зважати на можливість призначення вторинної профілактики ПЕП після одного їх епізоду.

Рівень доказовості вкрай низький (+), *сила рекомендацій слабка для інтервенцій* (↑?).

Згідно з чинними визначеннями епілепсії, сформульованими ILAE, цей діагноз може бути встановлений після одного нападу неспровокованих судом, якщо ймовірність виникнення наступного становитиме щонайменше 60 % протягом наступних 10 років (Fisher RS, 2014). Таким чином, один епізод постінсультних неспровокованих судом класифікують як постінсультну епілепсію. Вторинна профілактика ПЕП може тривати безперервно, оскільки ризик рецидиву судомних нападів після припинення прийому ПЕП у пацієнтів із постінсультною епілепсією становить більш ніж 50 % (Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1991; Lossius et al., 2008).

При лікуванні постінсультної епілепсії потенційне рішення про припинення застосування ПЕП треба приймати, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта (Berg and Shinnar, 1994).

5. Чи ефективна негайно розпочата (але короткотривала) фармакологічна терапія щодо запобігання виникненню неспровокованих судом у дорослих пацієнтів із ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

Результати РКД не надають достатньо доказових даних, які б дали змогу рекомендувати короткотривале лікування ПЕП або будь-яким іншими фармакологічними препаратами для зменшення ризику подальших неспровокованих судомних нападів. Як і в більшості пацієнтів з інсультом, ризик розвитку неспровокованих судомних нападів є досить низьким (приблизно 10 %), тому автори не рекомендують застосовувати короткотривалу профілактику ПЕП (Gilad et al., 2011, van Tuijl et al., 2011, Guo et al., 2015).

Рівень доказовості вкрай низький (+), *сила рекомендацій слабка проти інтервенцій* (↓?).

6. Чи допомагає лікування протиепілептичними препаратами, порівняно з його відсутністю, покращити функціональний стан у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

Бракує доказових даних РКД, які б підтримували застосування ПЕП для поліпшення функціонального стану пацієнта після інсульту. Як підсумок, автори утримуються від рекомендації щодо призначення короткотривалого лікування ПЕП для запобігання подальшого виникнення епілептичних нападів.

Рівень доказовості вкрай низький (+), *сила рекомендацій слабка проти інтервенцій* (↓?).

У двох нерандомізованих дослідженнях було отримано дані, які засвідчили, що прийом фенітоїну, порівняно з леветирацетамом, асоційований із гіршим функціональним результатом через 3 місяці терапії після субарахноїдального крововиливу (mRS > 3) та при виписці з лікарні після внутрішньочерепного крововиливу (Шкала коми Глазго) (Lodder et al., 2006).

Діазепам слід застосовувати з обережністю після внутрішньочерепного крововиливу через підвищений ризик розвитку пневмонії.

7. Чи має вплив лікування протиепілептичними препаратами, порівняно з його відсутністю, на рівень смертності в дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

У двох наявних РКД не було отримано доказів того, що негайна короткотривала первинна профілактика ПЕП знижує рівень смертності.

Отже, автори не рекомендують застосовувати ПЕП для зниження рівня смертності.

Рівень доказовості вкрай низький (+), *сила рекомендацій слабка проти інтервенцій* (↓*?*).

Сьогодні доступні декілька обсерваційних досліджень, в яких розглядається питання, чи можуть постінсультні гострі симптоматичні судомні напади або неспровоковані судомні напади вважатися незалежними факторами ризику підвищення рівня смертності, проте отримані результати досить неоднозначні (Lodder et al., 2006; Naidech et al., 2009; Taylor et al., 2011).

Обговорення

Дуже низька якість доказів РКД, що оцінюють втручання при постінсультних судомних нападах та епілепсії не дають змоги сформулювати рекомендації високої сили. Враховуючи дані деяких спостережних досліджень, автори сформулювали певні настанови слабкої сили щодо попередження виникнення та повторення постінсультних гострих симптоматичних судомних і неспровокованих судомних нападів. Наразі єдину слабку рекомендацію щодо призначення ПЕП (PICO4) було сформульовано стосовно вторинної профілактики після одноразового епізоду постінсультних неспровокованих судомних нападів (Consoli et al., 2012).

Незважаючи на значний дефіцит РКД, які б оцінювали терапію ПЕП, порівняно з відсутністю лікування, результати спостережних досліджень засвідчили, що частота рецидиву судомних нападів протягом наступних 10 років перевищувала 70 %. Так, у рандомізованому відкритому (але недостатньо сильному дослідженні) порівнювали дані застосування леветирацетаму та карбамазепіну з тривалим вивільненням у пацієнтів із постінсультними неспровокованими судомними нападами. Рівень ефективності цих двох препаратів не відрізнявся та був досить високим, проте суб'єктивна переносимість і результати нейропсихологічних тестів констатовано значно кращі в групі прийому леветирацетаму.

Питання щодо того, коли відміняти ПЕП, є досить складним, і це рішення треба приймати з урахуванням індивідуальних особливостей кожного окремого пацієнта.

Зокрема, для всіх інших шести питань списку PICO автори пропонують не застосовувати лікування ПЕП. Оскільки частота розвитку гострих симптоматичних судомних нападів є вкрай низькою, тому вони не рекомендують застосовувати первинну профілактику у всіх пацієнтів. Звичайно, у деяких підгрупах, наприклад в осіб із внутрішньочерепними крововиливами з ураженням кори головного мозку, де у кожного третього хворого розвиваються гострі симптоматичні судомні напади, лікарі можуть призначати короткотривалу первинну профілактику ПЕП, зважаючи на індивідуальні особливості, але не довше ніж на період гострої фази захворювання.

Наразі не було виявлено РКД щодо вторинної профілактики ПЕП після одного епізоду гострих симптоматичних судомних нападів. Оскільки отримані результати спостережень вказують на частоту рецидиву менш ніж 20 %, дослідники не рекомендують призначати ПЕП як засіб вторинної профілактики (De Herdt et al., 2011, Leung et al., 2017). Як і при первинній профілактиці постінсультних гострих симптоматичних судомних нападів препаратами протиепілептичного ряду, також немає потреби в довгостроковій терапії неспровокованих судомних нападів через низький ризик їх виникнення у довгостроковому періоді. На думку дослідників, доцільно припиняти вторинну профілактику після гострої фази хвороби.

Крім того, не варто призначати первинну профілактику ПЕП для запобігання неспровокованим судомним нападам (PICO3). Поки що ця концепція протиепілептичного лікування є лише теоретичною.

Результати клінічних досліджень не засвідчили, що короткотривале лікування ПЕП після будь-якого набутого ураження головного мозку, зокрема інсульту, запобігає або пом'якшує перебіг епілепсії. У такому разі автори не рекомендують призначати ПЕП (PICO5).

Доступні дані РКД щодо призначення після інсульту терапії ПЕП, яка чинить сприятливий вплив на функціональні можливості пацієнта, також є досить суперечливими (Temkin et al., 2001). Результати деяких обсерваційних досліджень свідчать про те, що гострі симптоматичні судомні та/або неспровоковані судомні напади пов'язані з несприятливим функціональними наслідками. Але до цього часу залишається спірним питання ймовірності того, що судомні напади можуть бути лише маркером поганих результатів.

Так, у двох РКД вивчали, чи в змозі короткотривала терапія ПЕП запобігти смертності або хоча б знизити її рівень (PICO7). В обох дослідженнях отримані результати мали негативний характер, а загальна якість доказів була вкрай низькою. Отже, в такому разі неможливо дати однозначні рекомендації, проте можна запропонувати уникати призначення ПЕП.

Висновки

Таким чином, існуюча нині доказова база даних щодо лікування постінсультних судомних нападів та епілепсії є незадовільною. А тому для покращення результатів лікування та якості життя пацієнтів існує нагальна потреба в проведенні РКД, які б вивчали ці тяжкі ускладнення інсульту.

Підготував ***Олександр Ячнік***