Т.М. Слободін, д.м.н., професор кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Наслідки черепно-мозкової травми: у фокусі – посттравматична епілепсія

Т.М. Слободін

Згідно з експертними оцінками, черепно-мозкові травми (ЧМТ), які дедалі частіше називають «тихою епідемією», щороку вражають близько 69 млн людей у світі (Gilis-Januszewska A. et al., 2020; Dewan M. et al., 2018; Peeters W. et al., 2015). Щорічна частота ЧМТ у країнах Європи, за даними досліджень, становить 235 випадків на 100 тис. населення (Tagliaferri et al., 2006), у США – до 506 випадків на 100 тис. населення (De Bellis A. et al., 2019). Найчастіше ЧМТ діагностують у молодих людей; через свої небезпечні віддалені наслідки вони стають серйозним тягарем для здоров'я та всього подальшого життя пацієнта (Dewan M. et al., 2018; Peeters W. et al., 2015). Одним із таких тяжких і, на жаль, іноді все ще недооцінених наслідків ЧМТ є посттравматична епілепсія (ПТЕ) – хронічна психоневрологічна патологія, що характеризується повторюваними спонтанними судомними нападами, котрі спричиняють прогресування нейродегенеративних процесів, негативно впливають на функціональний стан і якість життя пацієнта, а також збільшують ризик отримання нових травм і настання смерті (Webster K. et al., 2017). На жаль, ПТЕ часто виявляється стійкою до терапії протиепілептичними препаратами (ПЕП), наявними сьогодні в розпорядженні лікарів.

Наразі вважається, що розвиток ПТЕ відбувається в складному нейробіологічному середовищі, котре характеризується продовженням індукованих ЧМТ вторинних процесів ураження нейронів головного мозку (в т. ч. таких як ексайтотоксичність, нейрозапалення, оксидативний стрес, апоптоз), які можуть персистувати протягом декількох місяців і навіть років (Webster K.M. et al., 2017; Hinson H.E. et al., 2015; Dashnaw M.L. et al., 2012). Критерієм установлення клінічного діагнозу ПТЕ є поява ≥1 неспровокованого судомного нападу, що стався пізніше ніж через 1 тиж після отримання ЧМТ (Frey L.C. et al., 2003). Проте латентний період до появи першого судомного нападу після ЧМТ може тривати навіть декілька років, при цьому епілептогенез асоціюється з вищезазначеними вторинними процесами ураження головного мозку, що тривають і збільшують схильність нейронів до гіперзбудливості (Pitkanen A., Immonen R., 2014). Більш ніж у 80% випадків ПТЕ маніфестує протягом перших 2 років після перенесеної ЧМТ, але відносний ризик її розвитку залишається достовірно підвищеним навіть після того, як минуло понад 10 років від моменту отримання травми, причому як у дорослих (Raymont V. et al., 2011), так і в дітей (Hung R. et al., 2014). Отже, в реальній клінічній практиці надзвичайно важливим є пильне та тривале неврологічне спостереження за всіма пацієнтами, котрі перенесли ЧМТ.

Повідомляється, що частота розвитку епілепсії після ЧМТ варіює в широкому діапазоні (залежно від досліджуваної популяції) від 4,4 до 53% (Frey L.C. et al., 2003). Так, імовірність розвитку ПТЕ сягає найвищих значень (до 53%) після перенесених відкритих ЧМТ (Lowenstein D., 2009; Salazar A. et al., 1985). Наразі виокремлюють декілька факторів, які асоційовані з підвищенням ризику розвитку ПТЕ (Webster K.M. et al., 2017; Rao V.K., Parko K.L., 2015):

- більший ступінь тяжкості травматичного ураження головного мозку (особливо за відкритої ЧМТ);
- менший вік пацієнта на момент ЧМТ (ПТЕ найчастіше виникає в дітей);
- наявність внутрішньомозкового крововиливу;
- вдавлені переломи кісток черепа;
- множинний характер травматичних уражень головного мозку;
- нейрохірургічні втручання;
- депресія та множинні супутні захворювання.

Частка ПТЕ в етіологічній структурі всіх форм епілепсії становить 5-6% (Agrawal A. et al., 2006; Rao V.K., Parko K.L., 2015), а у структурі причин набутої епілепсії – до 20% (Agrawal A. et al., 2006). Саме ПТЕ є найпоширенішою причиною вперше виявленої епілепсії в молодих дорослих (Rao V.K., Parko K.L., 2015); вона характеризується різноманіттям клінічних форм, які визначаються тяжкістю, характером і локалізацією зони травматичного ураження головного мозку. При ПТЕ трапляються прості та складні парціальні, а також вторинно-генералізовані напади; часто спостерігаються генералізовані тоніко-клонічні напади як результат фокального ураження мозку в моторній і премоторній зонах лобної частки головного мозку. Водночас із судомними пароксизмами в деяких пацієнтів із ПТЕ спостерігаються напади дисфорії, що проявляються вираженою роздратованістю, гнівом, злістю й агресивністю (Визило Т.Л. и соавт., 2016).

Тоді як клініко-інструментальна діагностика ПТЕ нині не спричиняє істотних труднощів, ведення пацієнтів із цією патологією залишається досить проблемним питанням через часту резистентність до доступних на сьогодні ПЕП (Appleton R., Demellweek C., 2002; Barlow K. et al., 2000; Larkin M. et al., 2016). Хоча є дані про те, що рання профілактика за допомогою ПЕП після ЧМТ може зменшити чи запобігти раннім посттравматичним судомам (Torbic H. et al., 2013), наразі все ще недостатньо доказів для того, щоби впевнено стверджувати, що ці методи лікування можуть модифікувати перебіг захворювання та протидіяти розвитку ПТЕ чи спонтанних (неспровокованих) судомних нападів у довгостроковій перспективі (Kirmani B.F. et al., 2016).

Контролювати судомні напади в пацієнта, котрий переніс ЧМТ, часто виявляється складним завданням уже на початку їх розвитку, коли доводиться призначати навіть декілька протисудомних препаратів, але згодом у значної частини хворих на ПТЕ констатують неможливість досягти припинення судом після призначення понад двох належних ПЕП із хорошою переносимістю (Semah F. et al., 1998; Larkin M. et al., 2016). Є дані про те, що як мінімум у 40% пацієнтів із ПТЕ судомні напади так і не вдається контролювати за допомогою застосування жодного з доступних на сьогодні ПЕП (Curia G. et al., 2016), при цьому використання кількох ПЕП одночасно може мати непередбачувані наслідки через потенційний вплив на різні вторинні процеси в головному мозку та знижену мозкову перфузію, котра зазвичай спостерігається після ЧМТ (Barlow K.M. et al., 2000). Саме тому в разі збереження фармакорезистентності слід розглядати питання про необхідність і можливість хірургічного лікування пацієнтів із ПТЕ.

На жаль, добре відомо, що за умови тривалого й тяжкого неконтрольованого перебігу епілепсія сама по собі може спричиняти перманентне ураження головного мозку та подальший розвиток у пацієнта серйозних порушень когнітивних функцій, розладів в емоційно-вольовій сфері та поведінці. Поширеними наслідками ПТЕ є часті різкі зміни настрою, прогресивне погіршення пам'яті, втрата логічного мислення, депресія, агресивність, порушення орієнтації в часі та просторі, зміни особистості й навіть деменція. Пацієнти з тяжкими посттравматичними порушеннями когнітивних функцій (у т. ч. спричиненими ПТЕ) значно обмежені у своїй повсякденній діяльності, а часто приречені на багаторічний щоденний догляд.

Оскільки т. зв. мовчазний період, який спостерігається між ЧМТ і виникненням ПТЕ, зазвичай є досить тривалим, це дає унікальну потенційну можливість для спроби профілактики епілептогенезу; в цьому контексті наразі досліджуються численні потенційні втручання, включаючи профілактичне призначення ПЕП, інгібіторів внутрішньоклітинної передачі сигналів, дотримання кетогенної дієти, застосування терапевтичної гіпотермії, виконання фізичних вправ тощо (Rao V.K., Parko K.L., 2015). Також у контексті профілактики наслідків перенесеної ЧМТ (у т. ч. ПТЕ) істотний науковий і клінічний інтерес мають можливості запобігання подальшому вторинному ураженню нейронів. Однією з перспективних фармакотерапевтичних можливостей є застосування в комплексному лікуванні ЧМТ та її наслідків холіну альфосцерату – центрального холіноміметика, котрий є носієм холіну та попередником фосфатидилхоліну. На сьогодні відомо, що холіну альфосцерат:

- покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах;
- позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів;
- покращує церебральний кровоток;
- посилює метаболічні процеси в головному мозку;
- активує структури ретикулярної формації головного мозку та сприяє відновленню свідомості при травматичному ушкодженні головного мозку.

Зазначені фармакологічні ефекти холіну альфосцерату дають усі підстави розглядати його як препарат із комплексною дією, що позитивно впливає на нейротрансмісію, а також має нейропротекторні та нейрорепаративні властивості.

Наразі в Україні доступний холіну альфосцерат для парентерального введення (розчин для ін'єкцій **Альфахолін®** виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»; 1 ампула містить 1000 мг холіну альфосцерату), застосування котрого показане в гострому періоді тяжкої ЧМТ із переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). Механізм дії препарату **Альфахолін®** ґрунтується на тому, що при потраплянні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. У клінічному дослідженні за участю пацієнтів із хворобою Альцгеймера тривале застосування холіну альфосцерату продемонструвало нейропротекторні ефекти, опосередковані запобіганням атрофії головного мозку (Amenta F. et al., 2014).

Нещодавно також з'явилися нові обнадійливі наукові дані про потенційні нейропротекторні ефекти попередників ацетилхоліну (зокрема, холіну альфосцерату) за умови їх відтермінованого введення в експериментальних моделях епілепсії, котрі заслуговують на увагу вчених і клініцистів. Спроби застосування попередників ацетилхоліну на моделях дегенеративного, судинного чи травматичного ураження головного мозку базуються на гіпотезі про те, що рівні ацетилхоліну в цих умовах є патологічно зниженими. Отже, в таких ситуаціях ці препарати діють як донатори ацетилхоліну в пресинаптичних нейронах, сприяючи відновленню нормальної холінергічної нейротрансмісії. Водночас відомо, що високі рівні ацетилхоліну знижують судомний поріг, а отже, при введенні в гострий період судомного нападу (перші години після судом) можуть погіршувати прогноз у разі епілепсії (Gruslin E. et al., 1999; Lee M. et al., 2018). З іншого боку, навіть після досягнення контролю над судомними нападами часто розвивається уповільнене ураження нейронів і відбувається подальше погіршення когнітивних функцій; саме в цей період, коли клінічна маніфестація судомних нападів перебуває під контролем, уведення попередників ацетилхоліну сприятиме нейрогенезу та запобігатиме подальшому ушкодженню нейронів, що може забезпечити загальне поліпшення когнітивних функцій і поведінки (Lee S.H. et al., 2017). Зважаючи на це, доцільною видається перспектива відтермінованого призначення попередників ацетилхоліну з метою забезпечення захисту нейронів від індукованої судомами загибелі. В експериментальному дослідженні, проведеному S.H. Lee та співавт. (2017), було продемонстровано: щоденне введення холіну альфосцерату протягом 3 тиж поспіль, яке було розпочато через 3 тиж після індукованого судомного нападу, не тільки покращувало когнітивну функцію шляхом зменшення загибелі нейронів, збільшення рівнів ацетилхоліну в гіпокампі та зниження проникності гематоенцефалічного бар'єра, а й посилювало нейрогенез і збільшувало кількість живих нейронів у гіпокампі. Так, у групі експериментальних тварин, яким уводилося плацебо, кількість живих нейронів у гіпокампі через 6 тиж після індукованого судомного нападу зменшилася на 62%, тоді як на тлі введення холіну альфосцерату – лише на 25%. Порівняно зі введенням плацебо відтерміноване (через 3 тиж після індукованого судомного нападу) введення холіну альфосцерату достовірно зменшувало екстравазацію IgG у паренхіму гіпокампа після судом, а також спричиняло збільшення кількості та дендритної щільності клітин, мічених антитілами до даблкортину, що свідчило про збільшення утворення незрілих нейронів у субгранулярній зоні зубчастої звивини після судомного нападу. Результати цього експериментального дослідження вказують на те, що клінічне застосування холіну альфосцерату через певний час після судомних нападів може чинити сприятливий вплив на когнітивні функції пацієнтів з епілепсією.

Отже, попередники ацетилхоліну (зокрема, холіну альфосцерат), залежно від часу їх уведення після судомного нападу, можуть відігравати кілька важливих ролей у зменшенні загибелі нейронів, порушень проникності гематоенцефалічного бар'єра та когнітивних розладів, які з'являються при епілепсії. Доведена здатність холіну альфосцерату (Альфахолін®) посилювати метаболічні процеси в головному мозку, позитивно впливати на пластичність нейрональних мембран, функції пам'яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану й поведінки робить доцільним його включення до складу комплексного лікування пацієнтів із ЧМТ та її різноманітними наслідками.

Підготувала ***Інга Боброва***

АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

Лікує[4] ментальні розлади при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях ЦНС[1,3]

- Активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран[1,3]
- Покращує пам’ять та пізнавальні здібності[1,3]
- Позитивно впливає на показники емоційного стану і поведінки[1,3]

Усвідомлюй ясно, думай швидше, пам'ятай потрібне![2]

Розчин оральний, 600 мг/7мл, 7 мл, №10

Має апельсиновий смак. Приймати по 1 флакону розчину 2 рази на добу. Тривалість лікування лікар визначає індивідуально.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ. РП UA/17917/01/01. **Склад:** діюча речовина: choline alfoscerate; 7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг. **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07AX02. **Фармакодинаміка.** Холіну альфосцерат є лікарським засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Альфахолін® позитивно впливає на функцію пам’яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було зумовлене розвитком інволюційної патології головного мозку. Холіну альфосцерат як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну має потенційну спроможність запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонок нервових клітин. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і сприяє відновленню свідомості при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** Психоорганічний синдром на фоні інволюційних та дегенеративних процесів в головному мозку, наслідки цереброваскулярної недостатності або первинні та вторинні когнітивні порушення в літніх людей, які характеризуються порушенням пам’яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації уваги. Порушення поведінки та афективної сфери в людей літнього віку: емоційна лабільність, підвищена дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Період вагітності або годування груддю. Вік пацієнта до 18 років (у зв’язку з відсутністю даних). Виражене психомоторне збудження в пацієнтів із психотичними розладами. **Спосіб застосування та дози.** Приймати по 1 флакону розчину орального 2 рази на добу. Вказана доза може бути збільшена лікарем. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. На початку лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є минущими і не потребують припинення лікування, але можливе тимчасове зниження дози. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Розчин для ін’єкцій, 1000 мг/4 мл, 4 мл, № 5

Вводити внутрішньом’язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ДЛЯ ІН’ЄКЦІЙ. РП UA/17917/02/01 **Склад:**1 ампула по 4 мл розчину містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Фармакодинаміка.** Механізм дії ґрунтується на тому, що при потраплянні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере учать у біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, Альфахолін® покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** • Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). • Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам’яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лікарського засобу або до його компонентів. Психотичний синдром, при тяжкому психомоторному збудженні. Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах Альфахолін® вводити внутрішньом’язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом від 15 до 20 днів. **Діти.** Досвід застосування препарату Альфахолін® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції в місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є тимчасовими і не потребують припинення лікування, але може знадобитися тимчасове зниження дози. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1.Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для ін'єкцій. 2. Цей вираз є рекламним слоганом. Мається на увазі описаний в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Альфахолін® р-н для ін'єкцій та Альфахолін® р-н для перорального застосування позитивний вплив на функцію пам'яті та пізнавальні здібності. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для перорального застосування. 4. Під словом «лікує» мається на увазі застосовується в лікуванні.

Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

НАВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ, СЕМІНАРАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ДАРНИЦЯ