

Т.А. Литовченко, д.м.н., профессор, заведуюча кафедрою неврології; В.А. Флорикян, к.м.н., Харківська медичинська академія післядипломного образования

Эпилепсия и цереброваскулярные заболевания

В последние годы интерес исследователей и практических врачей все больше обращен к проблемам лиц пожилого возраста. Это связано как с неуклонным старением населения, так и с увеличением продолжительности активного трудоспособного периода жизни. С этой точки зрения эпилепсия как одно из самых распространенных неврологических заболеваний несомненно заслуживает внимания.

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний (встречается в 10 раз чаще, чем рассеянный склероз, и в 100 раз чаще, чем болезнь мотонейрона). По различным данным, распространенность эпилепсии в популяции составляет 0,5-1,0% в европейских странах и США (ВОЗ, 2009) и гораздо выше в развивающихся странах. Уровни заболеваемости эпилепсией в разных возрастных группах значительно варьируют, образуя пики в раннем детстве, пубертатном периоде и после 65 лет. Наиболее часто эпилептические припадки манифестируют у детей в возрасте до 1 года (от 100 до 233 случаев на 100 тыс. населения) с максимальным пиком в первую неделю жизни, затем заболеваемость падает и составляет в раннем детстве до 60 случаев на 100 тыс. человек, у подростков и взрослых — до 30-40 случаев на 100 тыс. человек, резко увеличивается у лиц старше 65 лет — до 100-170 случаев на 100 тыс. населения (около 1,5%). По данным ВОЗ в мире проживает 40-50 млн. человек с эпилепсией, а реально эта цифра значительно выше. В 2005 г. под редакцией ВОЗ был опубликован Атлас терапии эпилепсии в мире, согласно представленным материалам в 108 странах, суммарное население которых составляет около 85,4% населения мира страдают эпилепсией 43,6 млн человек. По данным Комиссии Международной противоэпилептической лиги (ILAE) по эпидемиологии (2011) насчитывается до 64 млн человек с эпилепсией. В Украине, по официальным данным МЗ Украины (отчет МЗ 2010-2012 гг.), зарегистрировано около 100 тыс. человек с эпилепсией, однако с учетом среднестатистических мировых показателей распространенности заболевания, эта цифра скорее всего занижена.

Симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы как следствие или признаки заболеваний центральной нервной системы являются наиболее частыми формами эпилепсии у взрослых. Так, доля симптоматической эпилепсии составляет около 71%, причем у взрослых пациентов увеличивается до 80-85%. Патологический субстрат может быть диффузным (аноксия), мультифокальным (энцефалит), фокальным (гематома).

Возрастные критерии поздней эпилепсии различны: по данным П.М. Сараджишвили (1979) — это больные возрастом старше 30 лет, по мнению В.М. Табашвили (1972) — пациенты старше 40 лет, В.А. Карлов (2010) вполне обоснованно предлагает считать критерием поздней эпилепсии возраст более 40 лет.

Около половины всех эпизодов острых симптоматических припадков и до 40% случаев эпилепсии у пациентов старше 60 лет обуславливает цереброваскулярное заболевание. Риск развития эпилептических припадков в течение 5 лет после первого инсульта составляет 11,5% (13,6%) случаев (S.D. Shorvon, F. Andermann, R. Guerrini, 2011). Около 2% пациентов переносят эпилептические припадки в течение 1 года, предшествовавшего инсульту, и можно считать появление их у лиц

пожилого возраста фактором риска развития инсульта в дальнейшем.

Еще Гиппократ предполагал, что нарушение циркуляции жидкостей в организме, которое начинается в головном мозге, приводит к развитию заболевания. В 1550 г. Forestus писал о значении цереброваскулярной патологии в развитии эпилепсии у пожилых пациентов, а в 1770 г. Tissot описал сосудистую эпилепсию.

Постинсультные припадки определяют как однократные или множественные конвульсивные эпизоды вследствие обратимого или необратимого церебрального повреждения независимо от времени манифестации после инсульта (Myint et al., 2006), т.е. если церебральное повреждение вследствие инсульта привело в дальнейшем к развитию эпилептических эпизодов можно говорить о постинсультных припадках.

В зависимости от сроков возникновения выделяют несколько вариантов эпилептических припадков при развитии острого цереброваскулярного заболевания.

Припадки при манифестации инсульта (onset seizures) — развиваются в течение первых 24 ч заболевания.

Ранние припадки — развиваются в течение 1-2 нед после начала заболевания.

Поздние припадки — манифестируют через 1-2 нед после развития инсульта.

Дальнейший прогноз в значительной мере зависит от сроков возникновения припадков и их повторяемости.

Большинство острых ранних припадков (<2 нед) происходят в течение 24-48 ч от начала инсульта, и только у незначительного количества больных в дальнейшем развивается эпилепсия (A.J. Ferenelli, H.L. Lim, 2003; D.L. Labovitz et al., 2001; А.Б. Гехт и соавт. 2002; В.А. Карлов, 2010). По данным А.Б. Гехт, ранние эпилептические припадки наблюдались у 6,1% больных, в 30% случаев у них также наблюдались поздние приступы. Кумулятивный риск поздних приступов составил 5,7% случаев (А.Б. Гехт и соавт., 2002; О.Я. Кураш, 2002; Е.И. Гусев и соавт., 2009). В ряде исследований установлено, что определяющими факторами в развитии эпилептического припадка при остром цереброваскулярной патологии являются тип инсульта и его локализация. Так, переднеполушарные геморагии обуславливают наиболее высокий риск развития эпилептических приступов.

Интрацеребральные геморагии составляют около 5-10% всех случаев церебральных инсультов и встречаются в 2 раза чаще, чем субарахноидальные кровоизлияния, что сочетается с очень высоким риском инвалидизации и смерти. Наиболее значимыми предикторами геморагии являются артериальная гипертензия и пожилой возраст.

По данным различных авторов, интрацеребральные геморагии по сравнению с ишемическим инсультом в 2 раза чаще приводят к развитию эпилептических припадков, частота приступов у таких больных составляет 4-15,4%. В большинстве случаев приступы развиваются в течение 24 ч после инсульта, это чаще моторные парциальные приступы, у пациентов

превалируют гематомы лобной доли (De Rueck et al., 2007). Комплексные парциальные и первично-генерализованные припадки не характерны.

Припадки вследствие интрацеребральной геморагии могут быть парциальными, генерализованными или вторично генерализованными, возможно развитие эпилептического статуса. Только у 1/3 пациентов развиваются генерализованные припадки, в большинстве случаев наблюдаются парциальные приступы. Причем следует отметить, что ранние припадки чаще всего имеют парциальный характер, а поздние могут быть как генерализованными, так и парциальными. Конвульсивный эпилептический статус является грозным осложнением, который приводит к высокому риску смертности и развивается у 9% больных с постинсультными припадками.

Неконвульсивные припадки наблюдаются более чем в 10% случаев, нередко расцениваются как состояние комы, что приводит к неадекватному лечению. Значимые проблемы для диагностики создают также атипичные припадки, статус атипичных абсансов, поведенческие нарушения, синкопы неустановленной этиологии, паралич Тодда и др.

Патогенетическими факторами развития ранних эпилептических припадков после геморрагического инсульта являются образование продуктов распада крови, выход эксайтотоксических нейротрансмиттеров и глобальная гипоперфузия. Глиоз, менингоцеребральные структурные изменения (рубцы), депонирование гемосидерина приводят к персистенции повышенной возбудимости в дальнейшем. Чаще всего припадки наблюдаются у пациентов со значимым кортикальным повреждением, особенно фронтальным и париетальным, с парезом, существует также прямая зависимость их от возраста больных. Наличие электроэнцефалографических изменений является предиктором высокого риска повторения припадков.



Т.А. Литовченко

В проведенных исследованиях не установлено зависимости между размером геморагии, изменениями ликвора, наличием гидроцефалии, выраженностью нарушения сознания по шкале комы Глазго и неврологическим дефицитом (Bladin et al., 2000). Несмотря на то что ранние припадки имеют достаточно высокий риск повторения, у более чем половины пациентов наблюдается только однократный эпизод. Отсутствие повторения приступов в течение 6 мес значимо снижает вероятность их повторения в дальнейшем и риск развития эпилепсии.

Наличие субарахноидальных кровоизлияний сочетается с наиболее высоким риском развития ранних эпилептических припадков, который, по данным различных авторов, составляет до 26-35% случаев (G. Kramer, 1999; E. Olafson, G. Gudmundsson, W.A. Hauser, 2000; S. Shorvon, E. Perucca, J.J. Perucca, 2010). По-видимому, в патогенезе важную роль играют излившаяся в субарахноидальное пространство кровь и продукты ее распада, а также ишемический компонент в результате вторичного ангиоспазма.

По мнению исследователей (В. Менон, S. Shorvon, 2009; В.А. Карлов, 2009), существует ряд факторов высокого риска развития эпилептических припадков вследствие острого нарушения мозгового кровообращения:

- субарахноидальная геморагия;
- обширная полушарная геморагия;
- кардиоэмболический кортикальный инфаркт;

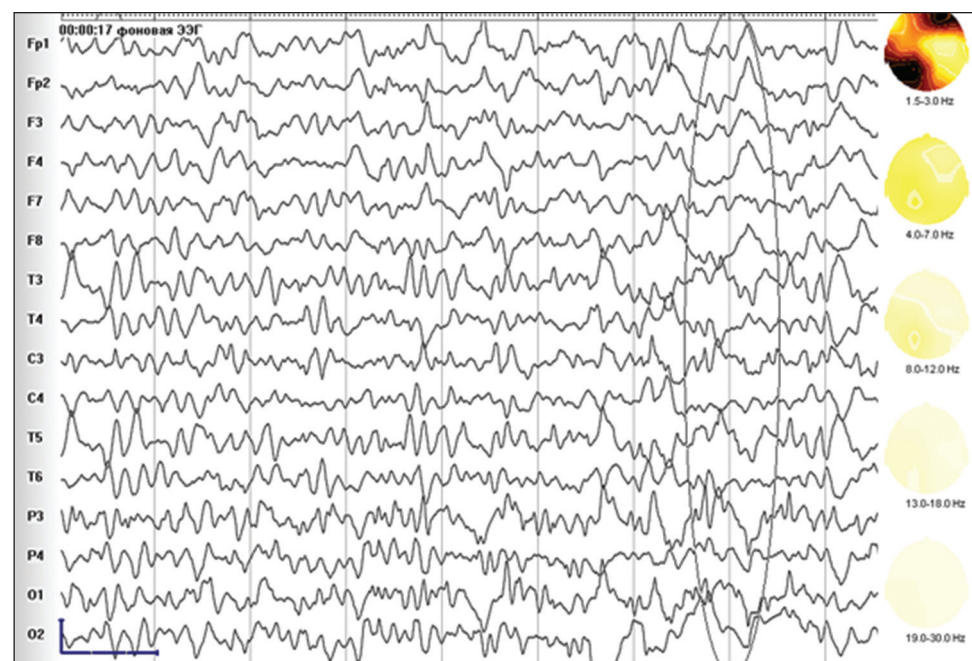


Рис. 3. ЭЭГ пациентки с инсульт-гематомой (50х28х30 мм) в бассейне правой внутренней сонной артерии с прорывом крови в желудочки

На ЭЭГ отмечаются выраженные диффузные изменения с преобладанием патологической дельта-активности в правых лобно-височных отведениях. В левых височно-теменных отведениях — эпилептиформные феномены. Отмечаются признаки вовлечения срединных структур головного мозга.

- нарушение сознания в острой стадии (возбуждение);
- повторный инсульт;
- левосторонний корковый инфаркт;
- наличие эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ);
- возраст пациента >84 лет.

Кроме того, более высоким риском развития эпилептических припадков сопровождаются поражение передней мозговой артерии с вовлечением корковых отделов и инсульты в бассейне передней мозговой артерии. Лакунарный инсульт и инсульт в вертебробазилярном бассейне предполагают низкий риск возникновения эпилептических припадков.

Тромбоз церебральных вен и синусов также приводит к развитию эпилептических припадков в 10–63% эпизодов в острой стадии заболевания, нередко наряду с головной болью бывает первым симптомом заболевания, а в 5,2% случаев развивается эпилепсия (G. Kramer, 1999; Ferro et al., 2008).

Эпилептические припадки являются вторым по частоте клиническим симптомом артериовенозных мальформаций — до 20–30% случаев. Наиболее высокий риск представляют супратенториальные мальформации больших размеров, расположенные близко к коре головного мозга.

При острых нарушениях церебрального кровообращения запускается ряд общих механизмов формирования повышенной возбудимости головного мозга (G. Kramer, 1999; S.D. Shorvon, F. Andermann, R. Guerrini, 2011):

- структурный дефект и нарушение гемодинамики;
- гипоксия (циркуляторная и тканевая);
- высвобождение ионов железа (при распаде излившейся крови);
- снижение уровня макроэргических соединений;
- увеличение концентрации ионов водорода;
- высвобождение возбуждающих медиаторов (глутамата, аспартата), инициирующих эксайтотоксическое повреждение нейронов;
- гиперпродукция свободных радикалов и оксида азота;
- открытие ионселективных каналов, увеличение проницаемости мембран;
- увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция;
- анокическая длительная деполяризация;
- некроз, апоптоз — «обеднение» нейронных популяций.

В последующем после перенесенного острого цереброваскулярного заболевания у значимой части больных развивается симптоматическая постинсультная эпилепсия. Критерием диагноза эпилепсии в таких случаях является развитие двух и более припадков через четыре и более недель после инсульта.

Постинсультная эпилепсия наблюдается у 3–4% пациентов после церебрального инсульта, из них у 1/3 больных имели место ранние эпилептические припадки, у 2/3 лиц — поздние (рис.). Плохим прогностическим признаком можно считать также наличие эпилептиформных паттернов на ЭЭГ в межприступный период.

Таким образом, острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин развития симптоматической эпилепсии, особенно у лиц пожилого возраста. Риск эпилепсии у больных цереброваскулярными заболеваниями в 20 раз выше, чем в общей популяции (B.A. Карлов, 2010; B. Menon, S.D. Shorvon, 2009; W.A. Hauser, 1984).

Одним из аргументов в пользу необходимости раннего лечения эпилепсии у лиц пожилого возраста является

высокий риск тяжелых осложнений у этой категории больных, включая высокий травматизм.

Можно выделить основные принципы лечения постинсультной эпилепсии, учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов, наличие актуальной неврологической и соматической патологии, нередко — когнитивных нарушений, снижение интенсивности метаболизма и взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Принципы лечения постинсультной эпилепсии:

- Единичный фокальный ранний эпилептический припадок не является обязательным для лечения. Поздние припадки, особенно неоднократные, являются показанием для медикаментозного лечения.

- Возможно кратковременное назначение противоэпилептических препаратов — около 6 мес, однако после первого припадка при кортикальной геморрагии — лечение в течение не менее 1 года.

- В большинстве случаев эффективна монотерапия препаратами широкого спектра действия.

- Лечение низкими дозами антиконвульсантов (1/2, 1/3 от стандартной дозы) с медленным увеличением дозировки и тщательной титрацией. Желательно определение концентрации препарата в плазме крови, особенно при наличии актуальной соматической патологии.

- Регулярный контроль лабораторных показателей.

- Применение антиконвульсантов, не угнетающих когнитивные функции.

- Преимущество отдается АЭП обладающим минимальными лекарственными взаимодействиями с учетом возможной полипрагмазии при лечении сопутствующих заболеваний.

- Необходимо проведение комплексного лечения.

- ЭЭГ для контроля терапии малоинформативна.

- Следует учитывать фармакоэкономические аспекты.

Этим требованиям в наибольшей степени соответствуют такие современные АЭП, как леветирacetам, ламотриджин и вальпроаты.

Одним из наиболее эффективных лекарственных средств для терапии постинсультных эпилептических припадков является вальпроат натрия (Депакин). Препарат действует на основные механизмы эпилептогенеза: усиление ГАВА-контроля; блокада T-Ca-каналов и Na-каналов; угнетение эффектов глутамата.

Вальпроат натрия (Депакин) обладает следующими преимуществами:

- эффективен при всех типах приступов;
- не провоцирует приступы;
- не вызывает индукции печеночных ферментов;

- не угнетает когнитивные функции;

- эффективен в комбинации с рядом АЭП;

- имеет пролонгированную форму (Депакин-хроно), что обеспечивает эффективный контроль припадков при двукратном приеме;

- имеет хорошо изученный профиль безопасности.

Выводы:

- Симптоматическая эпилепсия может развиваться при всех формах цереброваскулярных заболеваний.

- Острые цереброваскулярные заболевания сочетаются с наиболее высоким риском развития эпилептических припадков и эпилепсии.

- Развитие «поздних» эпилептических припадков является показанием для медикаментозного лечения.

- Препараты вальпроевой кислоты (Депакин-хроно) могут быть препаратами выбора в лечении «сосудистой» эпилепсии.



Медицинская газета «Здоровье Украины». Тематический номер «Неврология, психиатрия, психотерапия»

Редакционная коллегия

- Е.Н. Амосова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой внутренней медицины № 2 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- О.Я. Бабак**, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины и РАМН, директор ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины»
- Б.М. Венцовский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, ректор НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- С.И. Герасименко**, д.м.н., профессор, заместитель директора ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» по научно-лечебной работе
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- И.И. Горпинченко**, д.м.н., профессор, директор Украинского института сексологии и андрологии, главный сексопатолог МЗ Украины
- Ю.И. Губский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- Д.И. Заболотный**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», главный отоларинголог МЗ Украины
- Д.Д. Иванов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- В.Н. Коваленко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- В.В. Корпачев**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- Б.Н. Маньковский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой протектики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова МЗ Украины
- В.И. Паньків**, д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины
- А.Н. Пархоменко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, научный руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины
- С.С. Страфун**, д.м.н., профессор, главный ортопед-травматолог МЗ Украины, заместитель директора Института травматологии и ортопедии НАМН Украины по научной работе
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом токсикологии ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины»
- Н.Д. Тронько**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
- Ю.И. Фещенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», главный пульмонолог и фтизиатр МЗ Украины
- П.Д. Фомин**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой хирургии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины, главный хирург МЗ Украины
- Н.В. Харченко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, главный гастроэнтеролог МЗ Украины
- В.И. Цымбалюк**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины, заместитель директора ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины»
- В.П. Черных**, д.ф.н., д.х.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины, ректор Национального фармацевтического университета МЗ Украины

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Людмила Жданова	Свідоцтво КВ № 14866-3837Р від 15.01.2009 р. Передплатний індекс 37633
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко	
ШЕФ-РЕДАКТОР	Дмитро Молчанов	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олександр Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки за дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучин	
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	Лідія Тралло	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко Ірина Сандул Аліна Пасльон	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	
ДИЗАЙНЕРИ	Максим Маликов Олена Дудко Тарас Безлюда	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Контактні телефони:
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Інна Головка Юлія Башкірова Зоя Маймекскул Андрій Присяжнюк	Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Мірослава Табачук	Газета віддрукована у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Іванів Крайчев	Підписано до друку 28.03.2014 р. Замовлення №
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Наклад 20 000 прим. Юридично підтверджений наклад.