



№ 2
2016

психоневрологія і нейропсихіатрія

ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНА ТЕРАПІЯ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

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

Епілепсія – одне з найбільш поширених захворювань нервової системи. Вважається, що в даний час 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 з 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 в широкому діапазоні – від 3% до понад 60% [8, 11–15]. Таку достатню 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 (в першу чергу 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 при лікуванні. 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 і зважаючи на можливу взаємодію ліків, так як пацієнти з ішемією головного мозку, як правило, є представниками старших вікових груп, що приймають кілька медикаментів з приводу різних захворювань. Цікаво, що результати останнього багатоцентрового дослідження SANAD, в ході якого провели оцінку сучасних 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, ймовірно, його можна вважати ліпшим вибором. При генералізованій епілепсії рекомендованими препаратами залишаються вальпроати, зважаючи на їх ефективність й 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 антиепілептичним препаратам (АЕП), які мають нейропротекторні властивості (ламотриджин, топірамат, леветірацетам). При цьому багато дослідників відзначають позитивну дію леветірацетаму на когнітивні функції [30-35]. Так, у випробуваннях Neuwirth

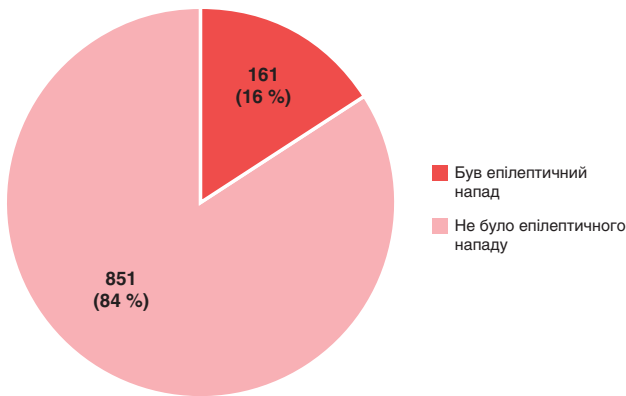


Рисунок 1. Кількість пацієнтів, що мали епілептичний напад протягом 6 місяців після перенесеного інсульту

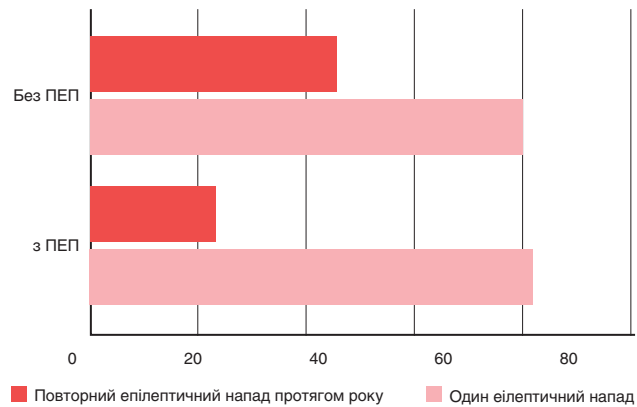


Рисунок 2. Порівняння кількості пацієнтів із епілептичними нападами через рік після першого епілептичного нападу в залежності від наявності чи відсутності протиепілептичного лікування ($p < 0,01$)

et al. (2006) леветірацетам позитивно впливав на вищі психічні функції у 30% пацієнтів.

Необхідно відмітити, що у багатьох пацієнтів досить часто постає необхідність у використанні комбінації препаратів. Ефективність комбінованої терапії найбільш оптимально оцінювати за рівнем контролю над судомами. Рівень контролю при прийомі препарату є інтегративним показником, що відображає як ефективність АЕП, так і їх переносимість. Відповідно з даними Белоусова та ін., рівень дотримання схем лікування протягом 12 місяців дослідження склав 50,6% у першій групі (вальпроат і леветірацетам), 39% – у другій групі (вальпроат і топірамат). Таким чином, рівень дотримання схем лікування більшою мірою відображає переносимість АЕП, ніж їх ефективність.

Незважаючи на неоднозначні результати досліджень, на сьогоднішній день переважає думка, що напади, які вперше виникли після значної судинної події, не вимагають негайного призначення протиепілептичної терапії [15, 25]. Необхідне динамічне спостереження за пацієнтом. Призначення антиконвульсантів слід починати при розвитку у хворого повторних неспровокованих нападів. Дискутабельним є питання про профілактичне призначення АЕП пацієнтам, що перенесли інсульт. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації інсульту, їх профілактичне призначення показано в гострий період пацієнтам із лобарним і субарахноїдальним крововиливами [26, 27]. Разом з тим, профілактичне призначення АЕП пацієнтам, що перенесли ішемічний інсульт, не рекомендується, хоча і можливе у окремих випадках [28, 29].

Матеріали та методи дослідження

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

Обстеження проводилося в умовах стаціонару Мукачівської центральної районної лікарні. Інструментальні дослідження виконувалися в період між нападами. Неврологічний огляд проводився за загальноприйнятною методикою з оцінкою за шкалою важкості інсульту

Національних інститутів 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 гіперкапнічну 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 і цереброваскулярної реактивності.

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

При аналізі даних всіх пацієнтів було встановлено, що протягом 6 місяців після перенесеного інсульту у 151 пацієнта був зафіксований хоча б однократний епілептичний напад (рис. 1). Так, поширеність епілептичних нападів у пацієнтів досліджуваної групи становила 16% (86 чоловіків та 75 жінок). Гендерної залежності у появі епілептичних нападів не відмічалось. 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. При цьому у пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт, серед ранніх постінсультних нападів частіше діагностували прості парціальні напади (55,4%; $p < 0,01$).

Схожі результати отримані й іншими дослідниками. Так, у роботах 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 співавтори 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 і пізні напади. В даний час немає єдиної думки щодо терміну виникнення цих нападів, і в різних дослідженнях дані різняться. При проведенні власних 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. Так, серед досліджених нами пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт та страждають на епілептичні напади, напади провісники відзначалися в 10% спостережень;
- ранні напади розвиваються в перші 7 днів після гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). За результатами нашого дослідження, ранні напади відмічалися у 41% пацієнтів;
- пізні напади з'являються після 7 днів ГПМК. За нашими даними, вони спостерігалися у 49% хворих.

За нашими спостереженнями, ранні напади частіше відзначалися у пацієнтів з ішемічним інсультом в лівому каротидному басейні (43,5%; $p < 0,05$) у порівнянні з інсультом у правому каротидному басейні (39,9%) і вертебро-базиллярному басейні (16,6%), у той час як розподіл пацієнтів з пізніми нападами був наступним: з інсультом в лівому каротидному басейні – 45,9%, в правому – 44,7%, в вертебро-базиллярному басейні – 11,4% спостережень.

Частина пацієнтів, що перенесла хоча б один епілептичний напад після інсульту, була розподілена у 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 леветірацетам 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 пацієнтів після першого епілептичного нападу ми не використовували 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 в скроневій області (87,3%; $p < 0,001$) у порівнянні з усіма іншими зареєстрованими локалізаціями. Переважала лівостороння локалізація осередкової активності (59,6% порівняно з 40,4% в 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 осіб, друга – 80. Стан пацієнтів було оцінено через 1 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; другій групі, де АЕП профілактично не використовувалися, – два і більше епілептичних нападів було зафіксовано у 43 пацієнтів. Порівняння кількості пацієнтів із епілептичними нападами в залежності від наявності чи відсутності протиепілептичного лікування продемонстровано на рисунку 2.

Відповідно до результатів спостереження, у першій групі, що приймала антиконвульсанти, протягом року повторні епілептичні напади були зафіксовані у 22 (27,1%) пацієнтів, тоді як в другій групі, де не проводилося таке лікування, – у 43 (53,75%) пацієнтів. Варто зазначити, що на початку терапії 49 хворим було призначено вальпроати та 32 – леветірацетам. При цьому протягом року у 4 пацієнтів спостерігалися побічні дії вальпроатів: у 2 – білірубінемія та підвищення рівня печінкових трансаминаз, у 1 пацієнта – ускладнення у вигляді панкреатиту і в 1 – фотосенсибілізація. Всі 4 пацієнти були переведені на леветірацетам в дозі 1000 мг/добу. У групі хворих, що приймали леветірацетам, не було жодного випадку необхідності відміни чи зміни препарату.

Висновки

Постінсультна епілепсія – це досить серйозна супутня патологія, яка ускладнює реабілітацію пацієнтів 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% пацієнтів, які після першого нападу приймали АЕП, а у хворих, які не приймали АЕП, повторні напади було виявлено у 53,75%.

Дані результати є підставою для подальших досліджень та можливої рекомендації призначення АЕП вже після першого епілептичного нападу у пацієнтів, що перенесли інсульт. Найбільш оптимальним препаратом був леветірацетам. У подальших дослідженнях необхідно вивчити вплив леветірацетама у порівнянні з іншими АЕП на функціональний стан пацієнтів, ефективності реабілітації та перебігу судинної деменції, яка часто діагностується у пацієнтів після інсульту.

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

SANOFI в епілептології

Депакін* — перша лінія терапії епілепсії у дітей та дорослих як при генералізованих, так і при фокальних типах нападів**



Показання

- Дорослі та діти.¹⁻⁵ У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для:
 - лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;
 - лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).
- Діти.³ Профілактика повторних нападів після однієї або більше фебрильних судом відповідно до критеріїв ускладнених фебрильних судом, коли переривчаста профілактика бензодіазепінами неефективна.

Спосіб застосування та дози:

- немовлята та діти до 12 років: 30 мг/кг (перевагу при застосуванні слід надавати сиропу, оральному розчину або гранулам пролонгованої дії);
- діти (від 12 до 18 років) та дорослі: 20–30 мг/кг (перевагу при застосуванні слід надавати таблеткам, таблеткам пролонгованої дії або гранулам пролонгованої дії).

Противопоказання.

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами. Печінкова порфірія. Комбінація з мифлохіном і екстрактом звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Діти з масою тіла менше 17 кг. Діти віком до 6 років (тільки для таблетованих форм препарату у зв'язу з ризиком потрапляння таблетки у дихальні шляхи при ковтанні).

Побічні реакції.

Можливі побічні реакції з боку крові та лімфатичної системи, нервової системи, органів слуху та рівноваги, травного тракту, нирок і сечовивідних шляхів, шкіри та підшкірної клітковини, судинні розлади, метаболічні та аліментарні розлади, розлади з боку імунної системи, гепатобіліарні розлади, розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз, психічні розлади, вроджені, сімейні та генетичні розлади.

Особливості використання у жінок і дітей***.

- Діти, які піддавалися впливу вальпроату внутрішньоутробно, мають високий ризик серйозних порушень розвитку (до 30–40% випадків) та/або вроджених вад розвитку (приблизно в 10% випадків).
- вальпроат не слід призначати дівчинкам, дівчатам-підліткам, жінкам дітородного віку та вагітним жінкам, за виключенням випадків, якщо інші методи лікування не є ефективними або погано переносяться.
- призначення вальпроату повинно здійснюватися та контролюватися лікарем з досвідом лікування епілепсії або біполярного розладу.
- при першому призначенні вальпроату жінкам, при подальших переглядах терапії, в період, коли дівчинка досягає статевої зрілості та коли жінка планує вагітність або завагітніла, ретельно оцінювати переваги та ризики призначення вальпроату.

Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

* В Україні представлені наступні форми випуску препарату Депакін: Депакін Хроно 300 мг, Депакін Хроно® 500 мг, Депакін® (сироп), Депакін® Ентерік 300, Депакін® 400 мг.

** NICE — Clinical Guideline 20: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2004. www.nice.org.uk/CG020/NICEguideline

*** Інформаційний лист-звернення до лікарів «Лікарські засоби, що містять вальпроат: ризик вроджених вад та вад розвитку у дітей, які зазнають впливу вальпроату внутрішньоутробно», http://www.dec.gov.ua/site/files/farmakonaglyad/lust_zaster/37.pdf

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Хроно 300 мг. Наказ МОЗ України від 30.08.2011 № 542. Реєстраційне посвідчення № UA/10298/01/01.

² Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Хроно® 500 мг. Наказ МОЗ України від 10.10.2014 № 715. Реєстраційне посвідчення № UA/10118/01/01.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін® сироп, 57,64 мг/мл. Наказ МОЗ України від 21.05.2015 № 297. Реєстраційне посвідчення № UA/3817/01/01.

⁴ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін® Ентерік 300. Наказ МОЗ України від 03.01.12 № 2. Реєстраційне посвідчення № UA/2588/02/01.

⁵ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін® 400 мг. Наказ МОЗ України від 05.12.2014 № 939. Реєстраційне посвідчення № UA/10138/01/01.

Інформація про лікарський засіб для публікації у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жильяньська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua