Лечение эпилепсии у пациентов с черепно-мозговой травмой и хроническим алкоголизмом

К.м.н., доц. В.О. ГЕНЕРАЛОВ[1], д.м.н., проф. А.А. АЛИХАНОВ, врач Т.Р. САДЫКОВ

Treatment of epilepsy in patients with cranial-brain injury and chronic alcoholism

V.O. GENERALOV, A.A. ALIKHANOV, T.R. SADYKOV

Кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей и кафедра нервных болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Ключевые слова: *эпилепсия, черепно-мозговая травма, алкоголизм, лечение.*

Kew words: *epidepsia, cranial-brain, alcogolism.*

Судорожные приступы различной этиологии являются достаточно частым поводом для госпитализации в отделения неотложной неврологии. Опыт показывает, что большинство таких состояний имеют ситуационно-обусловленную природу и относятся к неэпилептическим пароксизмам, обусловленным чаще всего черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и состояниями абстиненций при алкогольной зависимости [24]. Так, по данным J. Engel и соавт. [6], приступы в остром периоде ЧМТ определяются у 6% пациентов, что составляет 15% от всех госпитализированных в реанимационное отделение с судорожным синдромом.

К ранним посттравматическим приступам относят припадки, возникающие в течение 1-й недели после травмы. Посттравматические приступы, возникающие в течение 1-й недели, не имеют в своей основе эпилептической природы, а являются результатом локального раздражения коры головного мозга в результате ее травматического повреждения [28]. Такие припадки не повышают риск развития посттравматической эпилепсии. Отключение сознания с судорогами может быть симптомом травматического внутричерепного кровоизлияния. Такие приступы всегда имеют фокальное начало, быстро распространяются и клинически могут выглядеть как генерализованные. Ранние посттравматические припадки наряду с изменением уровня сознания, симптомами повышения внутричерепного давления и повреждения черепно-мозговых нервов обладают признаками, обусловливающими тяжесть травматического повреждения, и входят в структуру симптоматики острого периода травмы. Для ранних посттравматических приступов характерно проявление в острый период заболевания и отсутствие их повторения при его благоприятном течении и в стадии клинического улучшения состояния пациентов [5, 12]. Но судорожная активность в раннем посттравматическим периоде может быть причиной вторичного повреждения мозга в результате повышения его метаболических потребностей и внутричерепного давления, а также повреждения нейротрансмиттерных систем. Если в этом периоде возникает обусловленный перечисленными сдвигами эпилептический статус, то он свидетельствует о тенденции к неблагоприятному исходу ЧМТ [9]. Клинически приступы в этих случаях могут быть как судорожными, так и бессудорожными. В исследовании P. Vespa и соавт. [27], которые в остром периоде ЧМТ проводили запись ЭЭГ в режиме мониторирования, было установлено следующее: у 22% обследованных были обнаружены различные виды эпилептических приступов, при этом бессудорожные приступы были выявлены у половины (52%) больных, в 6% случаев у пациентов развился эпилептический статус, завершившийся летальным исходом. Авторы делают вывод о неблагоприятном влиянии на исходы острого периода ЧМТ не только судорожных, но и бессудорожных приступов.

Судороги в структуре абстинентного синдрома также являются частым медицинским критическим состоянием и составляют 15% всех острых судорожных приступов [6]. Припадки чаще развиваются у пациентов, хронически употребляющих алкоголь или после периода длительной алкогольной интоксикации (более 200 мл спирта в сутки) в течение 6—48 ч после резкого прекращения приема алкоголя (временной пик их появления 12—24 ч). Они в этих

© Коллектив авторов, 2010

[1]e-mail: v.generalov@rambler.ru

случаях обычно проявляются в виде генерализованных тонико-клонических приступов [1, 10]. Даже короткие эпизоды интоксикации (1—2 дня) могут провоцировать появление абстинентных приступов. Длительное злоупотребление спиртным и наличие неоднократных эпизодов алкогольной интоксикации достоверно увеличивают вероятность их развития [7, 30]. Абстинентные приступы могут иметь серийное течение, у некоторых пациентов развивается статус судорожных приступов [2, 8]. Вероятность развития серийных приступов зависит от концентрации алкоголя в крови. При содержании алкоголя 100 мг/дл и выше вероятность развития повторных приступов составляет 36% [14].

Развитие ситуационно-спровоцированных травматических и абстинентных судорожных пароксизмов запускает каскад патофизиологических реакций по формированию эпилептического очага в головном мозге, повышая тем самым риск развития посттравматической и алкогольной эпилепсии, которая требует длительной противосудорожной терапии [3, 22].

По мнению большинства исследователей [29], в механизмах формирования эпилептического очага при абстинентных и посттравматических приступах приоритетную роль играет нейрофизиологический феномен киндлинга. В пользу теории киндлинг-модели при абстинентных и посттравматических пароксизмах свидетельствуют многочисленные клинические наблюдения и лабораторные исследования. Алкогольный киндлинг-эффект был исследован на биологической модели с использованием крыс, длительно получавших алкоголь [25]. Киндлинг проводился начиная с 14-го дня от начала приема алкоголя путем чередования введения и отмены алкоголя. Это исследование показало наличие нарушений обмена в области CA3 гиппокампа, причем эти изменения длительно сохранялись после исключения алкоголя из рациона животных. В другом исследовании [26], также проведенном на животных, регистрировались изменения биоэлектрической активности при чередовании 3-дневных периодов приема алкоголя. Регистрация изменений проводилась посредством имплантированных записывающих и стимулирующих электродов. После отмены алкоголя проводилась стимуляция поля CA3 гиппокампа. Было установлено, что хроническое злоупотребление алкоголем, а также его отмена приводят к изменению нейрональных связей в гиппокампе, что подтверждает предположение о развитии гиппокампального киндлинга. Эти нарушения сохраняются длительное время после отмены алкоголя, их выраженность увеличивается при повторных эпизодах отмены.

Приведенным данным в определенной мере соответствуют наблюдения, касающиеся абстинентных приступов у больных: в ряде исследований [4, 18] было обнаружено уменьшение объема гиппокампа по данным МРТ и появление эпилептиформных разрядов на ЭЭГ.

Сказанное выше дает основание поставить ряд вопросов, касающихся терапии посттравматических и абстинентных пароксизмов: каковы варианты их лечения? Необходимо ли назначение превентивной терапии с целью предотвращения развития эпилептических приступов в дальнейшем? Какой должна быть продолжительность превентивной терапии?

Основными противосудорожными препаратами для купирования припадков в остром периоде являются бензодиазепины (лоразепам, диазепам), а также антиэпилептические средства — фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, топирамат [23].

Проведенное N. Temkin и соавт. [20] 2-летнее исследование профилактического действия фенитоина на развитие ранних и поздних посттравматических приступов показало, что на 1-й неделе в группе принимавших фенитоин отмечалось достоверное снижение (до 3,6%) вероятности развития припадков, тогда как в группе, получавшей плацебо, аналогичный показатель составил 14,2%. Применение препарата в дальнейшем не оказывало влияния на частоту развития посттравматической эпилепсии: показатели вероятности развития непровоцируемых эпилептических приступов составляли до 21,5% в группе пациентов, лечившихся фенитоином, и 15,7% — в группе, принимавшей плацебо. Авторы делают вывод, что применение превентивной терапии после ЧМТ не оправдано. Во втором исследовании тех же авторов [21] проводилось сравнение терапевтических эффектов препаратов вальпроевой кислоты и фенитоина при тяжелой ЧМТ. Авторами было установлено, что упомянутые препараты обладают одинаковой эффективностью в отношении посттравматических судорог. Вероятность развития ранних припадков составила 4,5%, поздних приступов — 15% в обеих группах. Однако авторы отметили, что в группе пациентов, получавших вальпроевую кислоту, отмечалось повышение уровня смертности (13,4%) в сравнении с группой пациентов, принимавших фенитоин (7,2%). Авторы делают вывод, что при равной частоте развития ранних и поздних посттравматических припадков снижение выживаемости в группе пациентов, получавших вальпроевую кислоту, не позволяет рекомендовать вальпроаты в качестве превентивного лечения посттравматических судорог [21, 23].

В литературе имеются также данные об отсутствии эффективности фенитоина в превентивном лечении алкоголь-зависимых судорог. В работе N. Rathlev и соавт. [13] в группе, получавшей плацебо, частота повторных судорог составила 20,4%, фенитоин — 23,5%. При оценке целесообразности назначения антиконвульсантов пациентам с ЧМТ боль-

шинство исследователей считают, что отсутствие снижения вероятности появления посттравматической эпилепсии, повышения выживаемости и улучшения исходов в лечении ЧМТ не позволяет рекомендовать эти препараты для длительного профилактического применения. Использование противосудорожных препаратов целесообразно только у пациентов с тяжелыми ЧМТ в течение 1-й недели после травмы [17, 19].

Более перспективным и патогенетически обоснованным в превентивном лечении посттравматической эпилепсии, по мнению ряда авторов [11], является применение препаратов, влияющих на механизмы оксидантного стресса — ингибиторов пероксидазы, препаратов, снижающих эксайтотоксичность, использование блокаторов глутаматных рецепторов и модуляторов апоптоза, а также других лекарственных веществ, влияющих на ионные или окислительные процессы в ткани головного мозга. В этом аспекте достаточно обоснованным является также мнение, что лечение алкогольной зависимости является более важной задачей и должно иметь приоритет перед профилактикой судорог [8]. Исключение в этом отношении представляет алкоголь-индуцированный эпилептический статус, при котором показано парентеральное введение бензодиазепинов и барбитуратов. Кроме того, следует учитывать, что вальпроаты обладают способностью стабилизировать настроение, снижать агрессивность и враждебность больных, что важно в периоде проведения общей детоксикационной терапии [15].

В литературе [16] показана эффективность топирамата в дозе 100 мг/сут при алкоголь-индуцированных тонико-клонических судорогах при синдроме отмены алкоголя.

Равноценные риски развития эпилепсии после посттравматических и абстинентных судорог в остром периоде при использовании превентивного противосудорожного лечения (вне зависимости от применяемого действующего вещества) и без такового указывают на отсутствие значимого влияния антиконвульсантов на механизмы формирования эпилептического очага. Поэтому длительное превентивное назначение антиконвульсантов при ЧМТ и абстинентном синдроме, проявляющихся судорожными явлениями, вряд ли можно считать обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ahmed S., Chadwick D., Walker R.J.* The management of alcohol-related seizures: an overview. Hosp Med 2000;61:11:793—796.
2. *Alldredge B.K., Lowenstein D.H.* Status epilepticus related to alcohol abuse. Epilepsia 1993;34:6:1033—1037.
3. *Appleton R.E., Demellweek C.* Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. J Neurol Neurosurg Psychiat 2002;72:5:669—672.
4. *Bleich S., Sperling W., Degner D. et al.* Lack of association between hippocampal volume reduction and first-onset alcohol withdrawal seizure. A volumetric MRI study. Alcohol 2003;38:1:40—44.
5. *D'Ambrosio R., Perucca E.* Epilepsy after head injury. Curr Opin Neurol 2004;17:6:731—735.
6. *Engel J., Pedley T.A., Aicardi J., Dichter M.A.* Epilepsy: a comprehensive textbook. Vol 1. Ch.1: Epidemiology of acute symptomatic seizures. Lippincott Williams & Wilkins 2007;73—74.
7. *Hillbom M.* Occurrence of cerebral seizures provoked by alcohol abuse. Epilepsia 1980;21:5:459—466.
8. *Hillbom M., Pieninkeroinen I., Leone M.* Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs 2003;17:14:1013—1030.
9. *Jordan K.G.* Nonconvulsive status epilepticus in acute brain injury. J Clin Neurophysiol 1999;16:4:332—340.
10. *Ng S.K., Hauser W.A., Brust J.C., Susser M.* Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures. N Engl J Med 1988;15:319:11:666—673.
11. *Oliveros-Juste A., Bertol V., Oliveros-Cid A.* Preventive prophylactic treatment in posttraumatic epilepsy. Rev Neurol 2002;15:34:5:448—459.
12. *Posner E.* Posttraumatic Epilepsy. Epilepsia 2002;Suppl 10:18—20.
13. *Rathlev N.K., D'Onofrio G., Fish S.S. et al.* The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. Ann Emerg Med 1994;23:3:513—518.
14. *Rathlev N.K., Ulrich A., Fish S.S., D'Onofrio G.* Clinical characteristics as predictors of recurrent alcohol-related seizures. Acad Emerg Med 2000;7:8:886—891.
15. *Rosenthal R.N., Perkel C., Singh P. et al.* A pilot open randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal. Am J Addict 1998; Summer:7:3:189—197.
16. *Rustembegovic A., Sofic E., Kroyer G.* A pilot study of Topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. Med Arh 2002;56:4:211—212.
17. *Sancho-Rieger J., Parra-Martinez J.* Preventive and therapeutic attitude in post-traumatic epileptic seizures. Rev Neurol 2002;Suppl 1:39—42.
18. *Sand T., Brathen G., Michler R. et al.* Clinical utility of EEG in alcohol-related seizures. Acta Neurol Scand 2002;105:1:18—24.
19. *Schierhout G., Roberts I.* Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2001;4.
20. *Temkin N.R., Dikmen S.S., Wilensky A.J. et al.* A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. N Engl J Med 1990;323:8:497—502.
21. *Temkin N.R., Dikmen S.S., Anderson G.D. et al.* Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. J Neurosurg 1999;91:4:593—600.
22. *Temkin N.R.* Risk factors for posttraumatic seizures in adults. Epilepsia 2003;44:Suppl 10:18—20.
23. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Role of antiseizure prophylaxis following head injury. J Neurotrauma 2000;17:6—7:549—553.
24. *Varelas P.N., Mirski M.A.* Seizures in the adult intensive care unit. J Neurosurg Anesthesiol 2001;13:2:63—75.
25. *Veatch L.M., Gonzalez L.P.* Chronic ethanol retards kindling of hippocampal area CA3. Neuroreport 1997;8:8:1903—1906.
26. *Veatch L.M., Gonzalez L.P.* Repeated ethanol withdrawal delays development of focal seizures in hippocampal kindling. Alcohol Clin Exp Res 1999;23:7:1145—1150.
27. *Vespa P.M., Nuwer M.R., Nenov V. et al.* Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. J Neurosurg 1999;91:5:750—760.
28. *Wiedemayer H., Triesch K., Schafer H., Stolke D.* Early seizures following non-penetrating traumatic brain injury in adults: risk factors and clinical significance. Brain Inj 2002;16:4:323—330.
29. *Wojnar M., Bizon Z., Wasilewski D.* Assessment of the role of kindling in the pathogenesis of alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. Alcohol Clin Exp Res 1999;23:2:204—208.
30. *Worner T.M.* Relative kindling effect of readmissions in alcoholics. Alcohol 1996;31:4:375—380.