

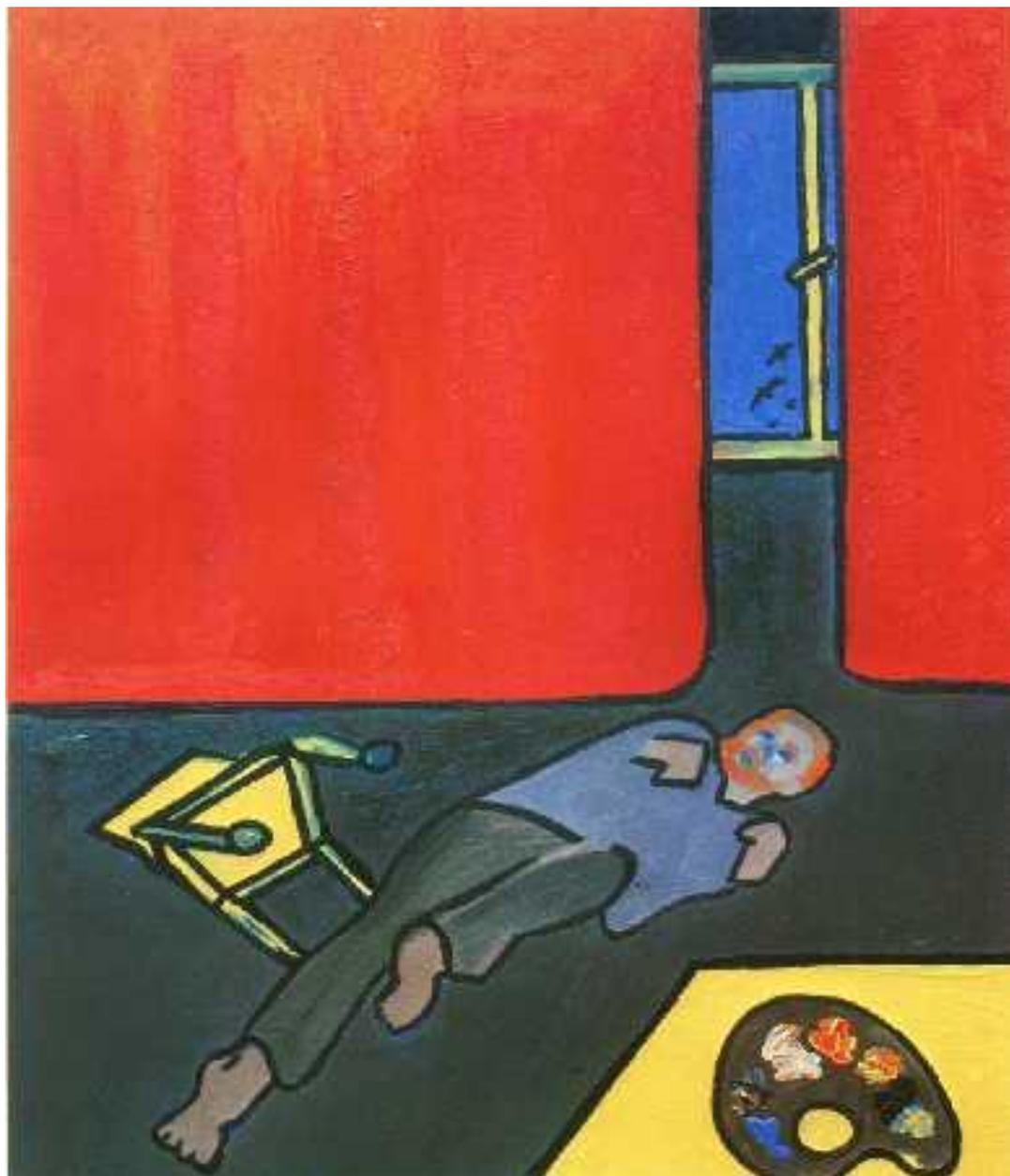
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО**

**ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ  
КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ**

**ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ**

Котов А.С.



Москва  
2009

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО**

**ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ**

**«Утверждаю»**

Декан ФУВ МОНИКИ

Проф. Б.В.Агафонов

Протокол № 59 от 25.06.09

## **ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ**

Учебное пособие

Москва 2009

Посттравматическая эпилепсия // Сост.: Котов А.С. – М.: МОНИКИ

В учебном пособии с современных позиций рассмотрены вопросы патогенеза, клиники, а также особенности диагностики и лечения больных с посттравматической эпилепсией.

Пособие предназначено для неврологов, психиатров, а также для врачей других специальностей, работающих с больными эпилепсией.

**Составитель:**

Ассистент кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ, к.м.н. А.С. Котов

**Рецензенты:**

Докт.мед.наук, профессор И.Г. Рудакова

Докт.мед.наук, профессор Л.Г.Турбина

На обложке - картина неизвестного художника «Красный занавес», изображающая бьющегося в припадке голландского живописца Винсента Ван Гога

**Введение.** Риск эпилепсии у лиц, перенесших травму головы, как минимум втрое выше, чем в популяции. ЧМТ относится к основным факторам риска развития эпилепсии наряду с бактериальным менингитом, употреблением героина или отягощенным семейным анамнезом по эпилепсии [32,33]. В США ежегодно переносят ЧМТ около 1,5 миллионов человек [64]. Несмотря на то, что травма головы служит причиной лишь 5% всех случаев эпилепсии, посттравматическая эпилепсия представляет собой огромную проблему. Тем более важно, что ЧМТ относится к тем этиологическим факторам эпилепсии, которые можно предотвратить. Изучение взаимосвязи между травмой головы и эпилепсией поднимает множество важных проблем. Для эффективной профилактики и лечения посттравматической эпилепсии необходимо иметь данные о заболеваемости, а также знать, какие типы травм головы ассоциируются с развитием эпилепсии. Актуальным является вопрос, надо ли лечить посттравматические приступы, и какова роль профилактической антиэпилептической терапии. Кроме того, так как приступы начинаются после конкретного повреждающего воздействия – травмы головы – посттравматические припадки могут быть использованы для изучения механизмов эпилептогенеза.

То, что травма головы может проявляться судорожными приступами, было известно со времен Гиппократов. Deretus (1527-1586) описал эпилепсию у 18-летнего мужчины, перенесшего 6-ю годами ранее перелом черепа. Травма головы упоминается в списке причин эпилепсии, увидевшем свет в XIX веке, впрочем, существенно уступая по важности таким факторам, как испуг или мастурбация [60]. Современные воззрения на взаимосвязь ЧМТ и эпилепсии базируются на исследованиях британских и американских ветеранов войн, отгремевших в XX столетии [11,55].

**Определение.** Ключевым звеном в термине «посттравматические приступы» является то, что травма не только предшествует, но и служит причиной приступов. Посттравматические приступы разделяются на «ранние», произошедшие в течение 1 недели после травмы, и «поздние», начинающиеся, соответственно, более чем через 7 дней после повреждения. Впрочем, в некоторых исследованиях к ранним относят все приступы, происходящие до исчезновения острых симптомов травмы.

Также к группе ранних приступов относится отдельная подгруппа, включающая «немедленные» или «острейшие» припадки, происходящие, как следует из названия, или во время, или сразу же после повреждения.

Ранние приступы относятся к острым симптоматическим; поздние – к отдаленным симптоматическим. Они могут быть одно- и многократными. Согласно классификации ПЛАЕ, только повторяющиеся поздние приступы соответствуют определению «посттравматическая эпилепсия». Тем не менее, на практике термины «посттравматическая эпилепсия» и «посттравматические приступы» нередко используются попеременно.

Черепно-мозговые травмы традиционно подразделяются на «проникающие» или «открытые», нанесенные обычно летящими с огромной скоростью предметами, (подавляющее их большинство составляют огнестрельные ранения); и «закрытые», нанесенные тупым предметом (полученные в результате драк, падений, автомобильных аварий и т.д.).

До настоящего времени продолжают дискуссии о том, что считать легкими, умеренными и тяжелыми травмами. Диагноз «легкой» ЧМТ устанавливается обычно, если отсутствуют какие-либо структурные повреждения головного мозга и неврологические нарушения, за исключением кратковременной потери сознания и амнезии. В свою очередь, тяжелая травма подразумевает объективизированное очаговое или диффузное повреждение мозга или кому, энцефалопатию или амнезию, превышающую по продолжительности 24 часа. Тяжесть ЧМТ может быть установлена с большей степенью достоверности во время неврологического исследования, включающего Шкалу Комы Глазго [34].

**Эпидемиология.** В США показатель заболеваемости травматическими повреждениями мозга составляет около 100 на 100000 населения [63,64]. Мужчины болеют чаще, чем женщины. Возрастные пики заболеваемости отмечаются в подростковом и молодом взрослом возрасте (15-24 года), а также у пожилых. Частота ЧМТ высока и у детей младшего возраста. Заболеваемость летальной ЧМТ составляет около 20 на 100000. Среди оставшихся в живых лиц, перенесших умеренную или тяжелую травму головы, только около половины возвращаются к исходному уровню в таких областях, как способность заниматься домашним хозяйством, финансовая независимость и социальная адаптация [17]. Согласно данным D. Thurman и соавт. (1999), 5,3 миллиона американцев (5% всего населения США) стали инвалидами вследствие ЧМТ [64].

Задача по установлению реальной заболеваемости посттравматическими приступами осложняется целым рядом методологических проблем. Основная из них – различие критериев включения в исследование в разных работах. Например, травма головы констатируется некоторыми исследователями на основании единственного события – произошедшего приступа. Нередко у пациентов имеется сочетание нескольких факторов риска, таких, как ранее существовавшая эпилепсия, предшествующие ЧМТ, алкоголизм. Возникновение острых симптоматических приступов, помимо травмы, может объясняться прекращением приема алкоголя, действием лекарств или метаболической энцефалопатией. Для установления заболеваемости поздними посттравматическими приступами необходимо не принимать в расчет острые симптоматические приступы, кроме того, необходимо учитывать статистические данные о заболеваемости неспровоцированными приступами в общей популяции. Практика показывает, что у значительного числа пациентов не представляется возможным отследить катамнез, что снижает репрезентативность исследования. В результате всего вышеизложенного существует тенденция к завышению реально существующих показателей заболеваемости и распространенности посттравматической эпилепсией.

Ранние приступы регистрируются у 2-5% пациентов, перенесших травму головы, они чаще наблюдаются у детей, чем у взрослых [3,16,37]. После тяжелой ЧМТ частота ранних приступов составляет 10-15% у взрослых и 30-35% у детей [3,28,59]. Большинство из них происходят в первые 24 часа после травмы.

По данным исследования исходов травм головы у ветеранов войны во Вьетнаме, у 53% из получивших проникающие ранения головы за время исследования наблюдался как минимум один эпилептический приступ. При этом у большинства из них приступы были многократными. Относительный риск приступов в течение первого года после травмы составил 580. Почти у половины пациентов приступы дебютировали в первые 12 месяцев после травмы, однако более чем у 15% они происходили через 5 и более лет после повреждения, а накопительный риск оставался высоким в течение 10 лет после ранения. В более ранних исследованиях ветеранов с боевыми травмами головы, поздние приступы регистрировались в 35-45% случаев [11]. В большом исследовании, проведенном В. Jennett (1975) в Оксфорде и Глазго среди пациентов, госпитализированных по поводу непроникающих травм головы, поздние приступы регистрировались в 5% случаев, однако у пациентов с тяжелыми повреждениями их частота увеличивалась до 35% [36].

В серии оригинальных исследований, проведенных J. Annegers и соавт. в графстве Олмстед (Миннесота, США) изучались бытовые травмы головы (в основном, непроникающие) и определялась заболеваемость поздними приступами (с учетом показателя заболеваемости неспровоцированными приступами в общей популяции) [3,4]. Дети до 15 лет составили 38% от числа участников исследования. Пятилетняя накопительная вероятность приступов после легкой, умеренной и тяжелой травмы составила 0,7%, 1,2% и 10% соответственно. Поздние приступы произошли у 7,4% детей и 13,3% взрослых, перенесших тяжелые травмы, максимальный риск развития приступов отмечался у пожилых. Относительный риск поздних приступов (единичных или многократных) после легкой, умеренной и тяжелой ЧМТ составил соответственно 1,5, 2,9 и 17,0. После тяжелой травмы почти в половине случаев приступы дебютировали в

течение первого года, однако риск возникновения первого позднего приступа оставался повышенным даже через 10 лет. После легкой ЧМТ этот риск существенно снижался спустя 4 года. Изучение взаимосвязи между легкой травмой и развитием приступов продемонстрировало очень низкий относительный риск. Исходя из его показателя, равного 1,5, после легкой ЧМТ приступы имеют в 2 раза больше шансов быть не связанными с предшествующим повреждением, чем быть связанными с ним.

Поздние приступы следуют за ранними у 25-35% взрослых, у детей прогностическое значение ранних приступов существенно ниже [3,15,37]. Относительный риск возникновения поздних приступов вслед за ранними находится в пределах от 3 до 5, однако факторы риска для обоих типов припадков схожи, и по данным мультивариантного анализа ранние приступы сами по себе не повышали риск развития поздних [4,5,19]. Первый поздний приступ имеет высокий риск повтора [4,12,55]. В исследовании, проведенном А. Haltiner и соавт. (1997) у пациентов с умеренными и тяжелыми ЧМТ, после первого позднего приступа рецидив происходил в течение 1-го месяца у 47% больных, а в течение двух лет – у 86%. При этом у половины обследованных регистрировалось не менее 4 повторных приступов за время наблюдения [31].

Детальное исследование «немедленных» приступов было проведено у австралийских игроков в регби. Не будучи проявлением серьезной травмы, сами по себе подобные приступы существенно не влияли на риск появления поздних приступов. Авторы заключают, что в подобных случаях немедленные приступы являются не более чем симптомом сотрясения головного мозга [45,46].

**Факторы риска.** Для проникающих ранений факторами, ассоциирующимися с высоким риском приступов, являются металлические фрагменты в полости черепа, интракраниальные гематомы, стойкий неврологический дефицит и снижение объема мозговой ткани по данным компьютерной томографии [55]. В свою очередь, для непроникающих травм вдавленные переломы черепа и внутричерепные гематомы (как субдуральные, так и внутримозговые) являются факторами риска как ранних, так и поздних приступов [4,16,36]. Многократно повышают риск приступов и повторные сотрясения головного мозга [20]. Наличие паренхиматозного кровоизлияния, вызванного травмой или инсультом, также является важным элементом в развитии приступов [39]. Продолжительность комы и оценка по Шкале Комы Глазго коррелируют с риском возникновения ранних и поздних приступов [20]. Существуют противоречия в отношении того, какой фактор риска приступов является наиболее весомым – внутримозговое кровоизлияние или диффузная энцефалопатия [14,15,42]. Приступы у детей после преднамеренно нанесенных травм возникают с большей частотой, чем после случайных, преднамеренные травмы оказались более «злокачественными» и по другим параметрам [8].

Генетическая предрасположенность долгие годы рассматривалась как один из факторов риска посттравматических приступов. Несмотря на данные некоторых авторов о том, что у пациентов с отягощенным семейным анамнезом посттравматическая эпилепсия развивается чаще, чем в группе сравнения, наиболее тщательные исследования не подтвердили полученные ими результаты [12,21,50,56]. По результатам исследования исходов травм головы у ветеранов войны во Вьетнаме также не было получено данных о большей распространенности заболевания в семьях больных с посттравматической эпилепсией [55]. Несмотря на отсутствие объективных данных, нельзя полностью исключить, что генетическая предрасположенность повышает риск развития приступов у пациентов, перенесших легкие травмы головы, впрочем, такие больные представляют собой относительно небольшую когорту среди страдающих посттравматической эпилепсией. Использование ремней безопасности и шлемов снижает тяжесть повреждений мозга в результате вело- мото- и автокатастроф [1,49,62]. Очевидно, что эти меры также ведут к снижению частоты поздних приступов. Наибольшую опасность в отношении развития посттравматической эпилепсии представляет собой увеличение количества

проникающих ЧМТ вследствие огнестрельных ранений головы, частота которых в Соединенных Штатах имеет стойкую тенденцию к увеличению [64].

**Патогенез.** Травма влечет за собой целый ряд структурных, биохимических и физиологических изменений. Механическое воздействие вызывает разрыв нервных волокон и кровеносных сосудов и диффузное аксональное повреждение, что гистологически проявляется глиозом, формированием микроглиальных рубцов, ретракцией аксонов и валлеровской дегенерацией [25]. Фокальное повреждение характеризуется сочетанием кровоизлияния, отека и некроза; кроме того, ЧМТ могут проявляться изолированным массивным кровоизлиянием. Повреждение гиппокампа (особенно области СА1) наблюдается на вскрытии у большинства больных со смертельными травмами головы и, очевидно, играет роль в развитии эпилепсии у выживших пациентов [40]. В исследовании D. Lowenstein и соавт. (1992) было продемонстрировано, что даже легкая перкуссия твердой мозговой оболочки крыс ведет к селективной потере хиллярных нейронов и гипервозбудимости гранулярных клеток, что является необходимым субстратом для некоторых видов парциальных приступов [43]. В другом исследовании у крыс после травмы головы обнаруживалась селективная потеря гиппокампальных нейронов (в хиллярной зоне и области СА3), гипервозбудимость гранулярных клеток и спраутинг мшистых волокон, что совпадает с находками у пациентов с мезиальной височной эпилепсией. Эти животные демонстрировали повышенную восприимчивость к приступам [23].

Паренхиматозное кровоизлияние с последующим накоплением гемосидерина – один из основных факторов риска эпилепсии, и экспериментальные исследования демонстрируют, что введение в неокортекс железа или его хлорида ведет к появлению региональной эпилептиформной активности на ЭЭГ и приступам [70]. Эпилептогенный эффект железа связан с формированием свободных радикалов, и развитие приступов может быть предотвращено введением антиоксидантов [27,69,71]. Точный механизм этого процесса, однако, остается неизвестным. У некоторых семей с эпилепсией (но не посттравматического генеза) было описано снижение уровня белка, связывающего гемоглобин [52]. У таких пациентов замедлено рассасывание внутримозговых гематом, что может повышать риск посттравматических приступов.

У крыс приступы, происходящие немедленно или вскоре после повреждения, сопровождаются повышением уровня глутамата и аспартата, подобные находки были сделаны и у людей [48,54]. Возбуждающие аминокислоты не только высокоэпилептогенны, но и обладают цитотоксическим эффектом в отношении нейронов. Блокировать их негативное влияние могут антагонисты NMDA-рецепторов [13]. Выброс возбуждающих аминокислот также может быть причиной резкого повышения концентрации внеклеточного калия, наблюдаемого в экспериментальных моделях травмы мозга [38]. Повышение экстраклеточного калия, в свою очередь, ведет к гипервозбудимости нейронов, облегчая развитие приступов. Маловероятно, впрочем, что когда-либо будет найден «универсальный» механизм развития посттравматических приступов.

Латентный или «немой» период от момента травмы до начала приступов был известен со времен Gowers. Наиболее вероятно, что травма запускает динамический эпилептогенный процесс, который повышает возбудимость нервных клеток, формирует или разрушает критически значимые связи между нейронами, что, возможно, обуславливает такое ремоделирование мозга, при котором может быть сформирована достаточных размеров сеть эпилептических нейронов, клинически проявляющаяся приступами. Также возможно, что в ряде случаев травма головы снижает «порог приступов» относительно быстро. В подобных случаях промежутки времени между травмой и первым приступом, не обязательно представляет собой прогрессирующий процесс а отражает скорость распространения патологического возбуждения до вовлечения в него критической массы нейронов. При ЧМТ (в отличие от опухоли мозга) точно известен момент начала потенциально эпилептогенного процесса, что позволяет вовремя начать применение

нейропротекторов. В экспериментах на крысах, по некоторым данным, удалось установить критический период для лечебного вмешательства [24]. Тем не менее, экспериментальные данные по использованию у крыс антагонистов NMDA-рецепторов в качестве нейропротекторов пока не подтверждены в исследованиях на людях.

**Клиника.** Приступы, обусловленные ЧМТ, семиологически не отличаются от вызванных другими причинами. После травмы головы могут дебютировать все виды простых и комплексных парциальных приступов, а также генерализованные тонико-клонические припадки. У пациентов, перенесших ЧМТ, был описан корковый эпилептический миоклонус, а также *epilepsia partialis continua* [29,61]. У ряда пациентов, имеющих и парциальные, и генерализованные приступы, невозможно точно подсчитать количество приступов каждого типа. Ранние приступы в подавляющем большинстве случаев являются генерализованными тонико-клоническими. Это особенно характерно для припадков, произошедших в день травмы [6,16,41,44]. При длительном ЭЭГ-мониторинге, продолжавшемся в течение недели у пациентов после умеренной или тяжелой ЧМТ, в 11 случаях из 94 были зарегистрированы электроэнцефалографические приступы, не проявляющиеся клинически [65]. Эти приступы обычно остаются нераспознанными; они не коррелируют с повышением внутричерепного давления или ухудшением мозгового кровотока и не являются предикторами неблагоприятного прогноза. У большинства пациентов с поздними приступами происходит как минимум один генерализованный тонико-клонический приступ [36,55]. Очевидно, около четверти больных с посттравматической эпилепсией имеют комплексные парциальные приступы, которые нередко остаются нераспознанными [6].

**Диагностика.** ЭЭГ не играет существенной роли в обследовании пациентов с ранними приступами. В основном она используется для дифференциальной диагностики поведенческих расстройств у пациентов с изменением и нарушением сознания. Результаты «ранней» ЭЭГ не имеют значения в оценке риска развития посттравматической эпилепсии [35]. Значение ЭЭГ как предиктора рецидива после первого позднего приступа по сравнению с первым идиопатическим приступом также невелико [9].

Первоначальный диагноз травмы головы основывается на характере повреждения и результатах клинического и неврологического осмотра. Пациенту с умеренной или тяжелой ЧМТ показана экстренная компьютерная томография. В связи с тем, что внутримозговое кровоизлияние, субдуральная гематома и гидроцефалия могут появляться не сразу, а спустя определенное время после травмы, повторное исследование показано пациентам, чье состояние, вопреки ожиданиям, не улучшается или ухудшается на фоне адекватного лечения. Дебют приступов также является показанием для повторного проведения томографии.

Необходимость нейровизуализации после легкой ЧМТ является предметом дискуссии, однако она однозначно показана у пациентов с приступами или любыми другими неожиданными изменениями состояния. По данным крупного исследования взрослых больных, перенесших легкую травму головы, 41% из тех, у кого констатировались ранние приступы, имели структурные аномалии по данным нейровизуализации, а 7% подверглись нейрохирургическому вмешательству [41]. Приступы являются предиктором наличия внутричерепных аномалий у пациентов, перенесших легкую ЧМТ [19]. Необходимость проведения МРТ в остром периоде травмы может быть обусловлена наличием дополнительных факторов риска эпилепсии. Пациент с первым поздним приступом должен быть обследован так, как будто у него произошел первый в жизни неспровоцированный приступ, необходимо рассматривать и другие, помимо ЧМТ, причины развития приступов.

**Дифференциальный диагноз.** Флюктуации уровня сознания и интермиттирующие нарушения поведения могут вызывать диагностические трудности у пациентов, перенесших травму головы, особенно в первые 1-2 недели после повреждения. Действительно, умеренная или тяжелая ЧМТ подразумевает наличие энцефалопатии и/или

других неврологических расстройств, которые могут служить причиной приступов. Ошибки и оговорки, не сопровождающиеся другими симптомами, вспышки сильных эмоций без изменения сознания или эпизоды агрессии не должны рассматриваться как проявления приступов. Перманентные когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства также скорее всего не связаны с патологической электрической активностью мозга. Следует, однако, учитывать, что поведение некоторых больных с лобными приступами может быть весьма причудливым, и припадки у них ошибочно диагностируются как неэпилептические. У пациентов с когнитивными расстройствами, обусловленными энцефалопатией, нередко трудно распознать и довольно типичные комплексные парциальные приступы. Для разработки стратегии лечения необходимо установить, что из клинических проявлений, характерных для пациента, является приступом, а что нет. В ряде случаев ответ на этот вопрос может дать только ЭЭГ-видеомониторинг. Неэпилептические приступы (психогенные приступы, псевдоприступы) описаны у детей и взрослых, перенесших травму головы [7,51,68]. Несмотря на отсутствие значительного влияния ЧМТ на развитие неэпилептических приступов, она является одним из факторов риска. В прочем, большинство пациентов с псевдоприступами, перенесших ЧМТ, и до травмы страдали различными психическими заболеваниями, а некоторые симулировали травму головы в связи со своим заболеванием или для решения социальных проблем.

**Лечение и прогноз.** Пациенты с умеренными и тяжелыми травмами головы особенно уязвимы для таких физиологических последствий приступов, как метаболический ацидоз, резкое повышение внутричерепного давления, а также дыхательных расстройств, в том числе обусловленных отеком легких. Судороги могут вызвать дополнительные повреждения у пациентов с тяжелыми сочетанными травмами. Постиктальная спутанность затрудняет адекватную оценку неврологического статуса. В связи с этим у многих пациентов с ЧМТ, особенно в ее острой стадии, применяются антиэпилептические препараты (АЭП). Результаты нескольких исследований, оценивающих эффективность АЭП в предотвращении ранних и/или поздних приступов, оказались весьма противоречивы, что объясняется рядом методологических проблем [47,53,58,59,72,73].

Вопрос о профилактическом применении АЭП у пациентов с ЧМТ в течение длительного времени оставался спорным. В исследовании N. Temkin и соавт. (1990) пациентам, имеющим высокий риск приступов после перенесенной ЧМТ, назначались высокие дозы фенитоина, что, впрочем, не повлекло за собой большого количества побочных эффектов [30,59]. Препарат показал очень высокую эффективность в подавлении ранних приступов с относительным риском в течение 1-ой недели равным 0,25. В то же время пациенты, получавшие фенитоин, имели такой же риск развития поздних приступов в течение 2 лет наблюдения, как и больные из контрольной группы. В другом исследовании вальпроаты продемонстрировали сопоставимую с фенитоином эффективность в отношении предотвращения ранних приступов, однако становились неэффективными через 6 месяцев после начала применения [58]. По неизвестным причинам группа, получавшая вальпроаты, имела тенденцию к более высокому уровню смертности. В более раннем исследовании было доказано, что и карбамазепин неэффективен для предотвращения поздних приступов [22]. Таким образом, вальпроаты, карбамазепин и фенитоин не влияют на механизм развития посттравматической эпилепсии, являясь антиприступными, но не антиэпилептогенными препаратами. Эти выводы верны и в отношении других эпилептогенных повреждений мозга: профилактическое назначение АЭП у пациентов с опухолями мозга не снижает риск развития первого приступа. Отсутствие влияния на частоту развития поздних приступов было показано и у таких широко используемых в остром периоде ЧМТ препаратов, как глюкокортикоиды и сульфат магния [67; 57].

Согласно мнению ведущих экспертов, пациенты с тяжелыми ЧМТ должны получать фенитоин в течение первой недели после повреждения для снижения риска приступов и их осложнений в остром периоде травмы. Фенитоин (или фосфенитоин) следует назначать внутривенно из расчета 20 мг/кг, следующие дозы вводятся под контролем плазменной

концентрации свободного фенитоина, которая должна быть в пределах от 2 до 2,5 мг/мл. При отсутствии приступов в этот период фенитоин, учитывая потенциал его побочных эффектов, должен быть отменен [18]. Таким образом, фенитоин – препарат выбора для профилактики и лечения ранних приступов, учитывая его доказанную эффективность и возможность парентерального введения. У пациентов с тяжелыми травмами головы может быть ускорен печеночный метаболизм препарата и снижен уровень его связывания с белками крови [10, 26, 74]. Это объясняет необходимость мониторинга уровня свободного фенитоина в плазме крови. В связи с тем, что причина повышенной летальности у пациентов, получавших вальпроаты, остается неясной, они менее предпочтительны в качестве препаратов первого выбора. Клиренс вальпроатов у пациентов с ЧМТ обычно повышен [2].

В России, где не зарегистрированы фенитоин и фосфенитоин для парентерального применения, единственной альтернативой инъекционным вальпроатам для профилактики ранних приступов являются пероральные АЭП. Следует учитывать, что инъекционный диазепам (реланиум, валиум, седуксен), часто используемый в нашей стране для профилактики приступов у больных с ЧМТ, сохраняет терапевтическую концентрацию в веществе головного мозга лишь в течение нескольких минут после введения, что делает применение данного препарата с целью профилактики ранних приступов бессмысленным. Бензодиазепины длительного действия, используемые в Западной Европе и США (лоразепам), к сожалению, не также не зарегистрированы в России.

У больных, которые перенесли единственный посттравматический приступ, решение о начале лечения АЭП зависит от факторов риска повторения приступов. Поздние приступы следуют за ранними не чаще, чем дебютируют первые неспровоцированные приступы в популяции [3,9,15]. Следовательно, длительное использование АЭП у пациента с ранними приступами обычно нецелесообразно. Наоборот, первый поздний приступ в большинстве случаев рецидивирует, и таким больным показано назначение медикаментозной терапии. Единого мнения о длительности применения АЭП у пациентов с посттравматическими приступами не существует. В случае изолированных ранних приступов лечение, очевидно, должно быть прекращено через несколько недель или месяцев. Напротив, у больных с поздними приступами оно должно продолжаться не менее 2 лет.

При поздних приступах эффективны все основные АЭП, их выбор определяется в основном потенциалом побочных эффектов, среди которых следует обращать особое внимание на седацию и расстройства поведения. Эпилептический статус, возникший вследствие травмы головы, лечится так же, как и вызванный другими причинами.

Наряду с хорошо изученными и широко доступными АЭП первой очереди выбора – вальпроатами и карбамазепином – в России получил широкое распространение высокоэффективный препарат новой генерации – топирамат. Назначают Торел 25 мг вечером с последующим увеличением дозы на 25 мг в неделю по схеме:

Утро	Вечер	Дни
	25 мг	7
25 мг	25 мг	7
25 мг	50 мг	7
50 мг	50 мг	7
50 мг	75 мг	7
75 мг	75 мг	7
75 мг	100 мг	7
100 мг	100 мг	постоянно

Выраженный клинический эффект Торела наблюдается при приеме 100 мг дважды в сутки у большинства пациентов, положительными побочными эффектами препарата является снижение массы тела у тучных пациентов. Кроме того, Торел способен предотвращать приступы мигрени у страдающих данным заболеванием.

Те же проблемы, которые затрудняют оценку показателя заболеваемости поздними приступами, искажают и данные о прогнозе заболевания. Около половины пациентов,

перенесших травму головы и имеющих поздние приступы, достигают длительной ремиссии. В то же время, не всегда можно быть уверенными, что из этой статистики исключены лица с изолированными ранними приступами или перенесшие всего один приступ [12,55,66]. Частота достижения ремиссии при посттравматической эпилепсии по данным W. Hauser и D. Hesdorffer (1990) составляет более 70%, являясь таким образом более высокой, чем в общей популяции больных [33]. По данным Исследования исходов травм головы у ветеранов войны во Вьетнаме средняя длительность активной эпилепсии составила 93 месяца [55]. Внутричерепная гематома, парциальные приступы, а также частые приступы в течение первого года заболевания снижают вероятность достижения ремиссии.

**Заключение.** Приступы являются осложнением примерно 50% проникающих и 5% непроникающих ЧМТ. Ранние приступы связаны с непосредственным влиянием повреждения и чаще встречаются у детей, чем у взрослых. Вдавленные переломы черепа, внутричерепные гематомы и тяжелая энцефалопатия повышают риск как ранних, так и поздних приступов. Ранние приступы повышают вероятность поздних приступов, а последние, в свою очередь, имеют высокий потенциал повторения. Накопление содержащегося в гемосидерине железа, цитотоксические эффекты возбуждающих аминокислот и образование свободных радикалов могут играть роль в патогенезе посттравматических приступов. Фенитоин эффективен в профилактике и лечении ранних приступов, но не предотвращает развитие посттравматической эпилепсии.

#### Список литературы:

1. Agran PF, Dunkle DE, Winn DG. Effects of legislation on motor vehicle injuries to children. *Am J Dis Child.* 1987;141:959–964.
2. Anderson GD, Awan AB, Adams CA, et al. Increases in metabolism of valproate and excretion of 6 $\beta$ -hydroxycortisol in patients with traumatic brain injury. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:101–105.
3. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology.* 1980;30:683–689.
4. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med.* 1998;338:20–24.
5. Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia.* 1999;40:584–589.
6. Barry E, Bergey GK, Krumholz A, et al. Posttraumatic seizure types vary with the interval after head injury. *Epilepsia.* 1997;38(Suppl 8):49–50.
7. Barry E, Krumholz A, Bergey GK, et al. Nonepileptic posttraumatic seizures. *Epilepsia.* 1998;39:427–431.
8. Bechtel K, Stoessel K, Leventhal JM, et al. Characteristics that distinguish accidental from abusive injury in hospitalized young children with head trauma. *Pediatrics.* 2004;114:165–168.
9. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology.* 1991;41:965–972.
10. Boucher BA, Kuhl DA, Fabian TC, et al. Pharmacokinetics and drug disposition: effect of neurotrauma on hepatic clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50:487–497.
11. Caveness WF, Walker AE, Ascroft PB. Incidence of post-traumatic epilepsy in Korean veterans as compared with those from World War I and World War II. *J Neurosurg.* 1962;19:122–129.
12. Caveness WF. Onset and cessation of fits following craniocerebral trauma. *J Neurosurg.* 1963;10:570–582.

13. Chapman AG, Meldrum BS. Excitatory amino acid antagonists and epilepsy. *Biochem Soc Trans.* 1993;21:106–110.
14. D'Alessandro R, Ferrara R, Benassi G, et al. Computed tomographic scans in post-traumatic epilepsy. *Arch Neurol.* 1988;45:42–43.
15. De Santis A, Sganzerla E, Spagnoli D, et al. Risk factors for late post-traumatic epilepsy. *Acta Neurochir.* 1992;55(Suppl):64–67.
16. Desai BT, Whitman S, Coonley-Hoganson R, et al. Seizures and civilian head injuries. *Epilepsia.* 1983;24:289–296.
17. Dikmen SS, Machamer JE, Powell JM, et al. Outcome 3 to 5 years after moderate to severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1449–1457.
18. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, et al. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA.* 1991;265:1271–1277.
19. Dunning J, Batchelor J, Stratford-Smith P, et al. A meta-analysis of variables that predict significant intracranial injury in minor head trauma. *Arch Dis Child.* 2004;89:653–659.
20. Englander J, Bushnik T, Duong TT, et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:365–373.
21. Evans JH. Post-traumatic epilepsy. *Neurology.* 1962;12:665–674.
22. Glötzner FL, Haubitz I, Miltner F, et al. Epilepsy prophylaxis with carbamazepine in severe brain injuries. *Neurochirurgia.* 1983;26:66–79.
23. Golaria G, Greenwood AC, Feeney DM, et al. Physiologic and structural evidence for hippocampal involvement in persistent seizure susceptibility after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2001;21:8523–8537.
24. Graber KD, Prince DA. A critical period for prevention of posttraumatic neocortical hyperexcitability in rats. *Ann Neurol.* 2004;55:860–870.
25. Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA. Pathology of brain damage in head injury. In: Cooper PR, ed. *Head Injury.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1987:72–88.
26. Griebel ML, Kearns GL, Fiser DH, et al. Phenytoin protein binding in pediatric patients with acute traumatic injury. *Crit Care Med.* 1990;18:385–391.
27. Gupta YK, Chaudhary G, Sinha K, et al. Protective effect of resveratrol against intracortical FeCl<sub>3</sub>-induced model of posttraumatic seizures in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2001;23:241–244.
28. Hahn YS, Fuchs S, Flannery AM, et al. Factors influencing post-traumatic seizures in children. *Neurosurgery.* 1988;22:864–867.
29. Hallett M, Chadwick D, Marsden CD. Cortical reflex myoclonus. *Neurology.* 1979;29:1107–1125.
30. Haltiner AM, Newell DW, Temkin NR, et al. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Neurosurg.* 1999;91:588–592.
31. Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78:835–840.
32. Hauser WA, Annegers JF. Risk factors for epilepsy. In: Anderson VE, Hauser WA, Leppik IE, et al., eds. *Genetic Strategies in Epilepsy Research.* Amsterdam: Elsevier; 1991:45–52.
33. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences.* New York: Demos; 1990.
34. Jennett B, Teasdale G. *Management of Head Injuries.* Philadelphia: FA Davis; 1981.
35. Jennett B, van de Sande J. EEG prediction of post-traumatic epilepsy. *Epilepsia.* 1975;16:251–256.
36. Jennett B. *Epilepsy After Non-Missile Head Injuries.* 2nd ed. Chicago: William Heinemann; 1975.
37. Jennett WB, Lewin W. Traumatic epilepsy after closed head injuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:295–301.

38. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, et al. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg.* 1990;73:889–900.
39. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol.* 1990;47:157–160.
40. Kotapka MJ, Graham DI, Adams JH, et al. Hippocampal damage in fatal paediatric head injury. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1993;19:128–133.
41. Lee S-T, Lui T-N. Early seizures after mild closed head injury. *J Neurosurg.* 1992;76:435–439.
42. Lewis RJ, Yee L, Inkelis SH, et al. Clinical predictors of post-traumatic seizures in children with head trauma. *Ann Emerg Med.* 1993;22:1114–1118.
43. Lowenstein DH, Thomas MJ, Smith DH, et al. Selective vulnerability of dentate hilar neurons following traumatic brain injury: a potential mechanistic link between head trauma and disorders of the hippocampus. *J Neurosci.* 1992;12:4846–4853.
44. Martins da Silva A, Nunes B, Vaz AR, et al. Posttraumatic epilepsy in civilians: clinical and electroencephalographic studies. *Acta Neurochir.* 1992;55(Suppl):56–63.
45. McCrory PR, Berkovic SF. Video analysis of acute motor and convulsive manifestations in sport-related concussion. *Neurology.* 2000;54:1488–1491.
46. McCrory PR, Bladin PF, Berkovic SF. Retrospective study of concussive convulsions in elite Australian rules and rugby league footballers: phenomenology, aetiology, and outcome. *BMJ.* 1997;314:171–174.
47. McQueen JK, Blackwood DHR, Harris P, et al. Low risk of late post-traumatic seizures following severe head injury: implications for clinical trials of prophylaxis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983;46:899–904.
48. Nilsson P, Ronne-Engstrom E, Flink R, et al. Epileptic seizure activity in the acute phase following cortical impact trauma in rat. *Brain Res.* 1994;637:227–232.
49. Nurchi GC, Golino P, Flaris F, et al. Effect of the law on compulsory helmets in the incidence of head injuries among motorcyclists. *J Neurosurg Sci.* 1987;31:141–143.
50. Ottman R, Lee JH, Risch N, et al. Clinical indicators of genetic susceptibility to epilepsy. *Epilepsia.* 1996;37:353–361.
51. Pakalnis A, Paolicchi J. Psychogenic seizures after head injury in children. *J Child Neurol.* 2000;15:78–80.
52. Panter SS, Sadrzadeh MH, Halloway PE, et al. Hypohaptoglobinemia associated with familial epilepsy. *J Exp Med.* 1985;161:748–754.
53. Pechadre JC, Lauxerois M, Colnet G, et al. Prévention de l'épilepsie post-traumatique tardive par phénytoïne dans les traumatismes crâniens graves. *Presse Med.* 1991;20:841–845.
54. Ronne-Engstrom E, Hillered L, Flink R, et al. Intracerebral microdialysis of extracellular amino acids in the human epileptic focus. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12:873–876.
55. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, et al. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology.* 1985;35:1406–1414.
56. Schaumann BA, Annegers JF, Johnson SB, et al. Family history of seizures in post-traumatic and alcohol-associated seizure disorders. *Epilepsia.* 1994;35:48–52.
57. Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomized trial. *Lancet Neurol.* 2007;6:29–38.
58. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg.* 1999;91:593–600.
59. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med.* 1990;323:497–502.
60. Temkin O. *The Falling Sickness.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1945.
61. Thomas JE, Reagan TJ, Klass DW. Epilepsia partialis continua. A review of 32 cases. *Arch Neurol.* 1977;34:266–275.

62. Thompson RS, Rivara FP, Thompson DC. A case-control study of the effectiveness of bicycle safety helmets. *N Engl J Med*. 1989;320:1361–1367.
63. Thurman D, Guerrero J. Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury. *JAMA*. 1999;282:954–957.
64. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, et al. Traumatic brain injury in the United States: a public health perspective. *J Head Trauma Rehabil*. 1999;14:602–615.
65. Vespa PM, Nuwer MR, 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;91:750–760.
66. Walker AE, Erculei F. Post-traumatic epilepsy 15 years later. *Epilepsia*. 1970;11:17–26.
67. Watson NF, Barber JK, Doherty MJ, et al. Does glucocorticoid administration prevent late seizures after head injury? *Epilepsia*. 2004;45:690–694.
68. Westbrook LE, Devinsky O, Geocadin R. Nonepileptic seizures after head injury. *Epilepsia*. 1998;39:978–982.
69. Willmore LJ, Rubin JJ. Antiperoxidant pretreatment and iron-induced epileptiform discharges in the rat: EEG and histopathologic studies. *Neurology*. 1981;31:63–69.
70. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol*. 1978;4:329–336.
71. Willmore LJ. Post-traumatic epilepsy: cellular mechanisms and implications for treatment. *Epilepsia*. 1990;31(Suppl 3):S67–73.
72. Young B, Rapp RP, Norton JA, et al. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early post-traumatic seizures. *J Neurosurg*. 1983;58:231–235.
73. Young B, Rapp RP, Norton JA, et al. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late post-traumatic seizures. *J Neurosurg*. 1983;58:236–241.
74. Zielmann S, Mielck F, Kahl R, et al. A rational basis for the measurement of free phenytoin concentration in critically ill trauma patients. *Ther Drug Monit*. 1994;16:139–144.