


Некоторые формы симптоматических (структурных) эпилепсий у взрослых

Н.В. Пизова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
 pizova@yandex.ru**Аннотация**

Эпилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы. Представлены данные о распространенности эпилепсии у взрослых в разных странах. Описаны основные механизмы эпилептогенеза. Более глубоко описаны эпилептические припадки у пациентов с ишемическим или геморрагическим инсультом, после черепно-мозговой травмы и представлены особенности острых приступов, а также поздних эпилептических приступов при этих заболеваниях. Приведены данные о частоте встречаемости эпилептических припадков у пациентов с различными новообразованиями головного мозга, а также о взаимосвязи развития эпилепсии у этих пациентов в зависимости от локализации опухоли и ее гистологии. Представлены рекомендации по применению антиэпилептических препаратов в качестве исходной монотерапии у взрослых с очаговыми припадками и в зависимости от основного процесса, вызывающего развитие той или иной симптоматической (структурной) эпилепсии. Более детально рассмотрен препарат Конвулекс®.

Ключевые слова: структурная (симптоматическая) эпилепсия, острые нарушения головного мозга, черепно-мозговая травма, новообразования головного мозга, лечение.

Для цитирования: Пизова Н.В. Некоторые формы симптоматических (структурных) эпилепсий у взрослых. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 58–65. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190589

Review

Some types of structural (symptomatic) epilepsy in adults

Natalia V. Pizova Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia
 pizova@yandex.ru**Abstract**

Epilepsy is a chronic central nervous system disorder. Data on epilepsy in adult patients prevalence in different countries are presented. Underlying mechanisms of epileptogenesis are described. Epileptic seizures in patients after ischemic or hemorrhagic stroke and after traumatic brain injury are described more thoroughly and characteristics of acute seizures as well as late epileptic seizures in these disorders are presented. Data on incidence of epileptic seizures in patients with various brain neoplasms and of interrelations of epilepsy development in these patients depending on tumor localization and histology are given. Guidelines on the use of antiepileptic medications as monotherapy in patients with focal seizures depending on the main process causing development of one or another symptomatic (structural) epilepsy are presented. Convulex® is described in detail.

Key words: structural (symptomatic) epilepsy, acute cerebral events, traumatic brain injury, brain neoplasms, treatment.

For citation: Pizova N.V. Some types of structural (symptomatic) epilepsy in adults. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 58–65. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190589

Эпилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы с возникновением неспровоцированных эпилептических приступов [1]. В 2014 г. Международная противозепилептическая лига – International League Against Epilepsy (ILAE) предложила определение эпилепсии как заболевания головного мозга, определяемое любым из следующих состояний [2]:

- не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч;
- один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет;
- диагноз эпилептического синдрома.

Эпилепсия встречается с частотой от 4 до 8 случаев на 1 тыс. человек в США [3, 4]. В Италии заболеваемость эпилепсией составляет 48,35 на 100 тыс. новых случаев в год, и это сопоставимо с данными, зарегистрированными в других промышленно развитых странах. В Российской Федерации распространенность составляет 3,2 случая на 1 тыс. населения (европейская часть – 3,1; Сибирь и Дальний Восток – 3,4; крупные города – 3,1; небольшие города и сельская местность – 3,7 случая на 1 тыс. населения соответственно) [5–7]. Показано, что заболеваемость выше у мужчин, чем у женщин [8]. Общие расходы на медицинское обслуживание для пациентов с эпилепсией пропорциональны количеству эпизодов эпилепсии с трехкратной более высокой стоимостью у пациентов с 1 или несколькими приступами в неделю по сравнению с лицами с менее чем 1 приступом в год [4].

По оценкам, 1–2% населения мира страдают эпилепсией [9, 10]. Это может происходить во всех возрастных группах и связано с бременем социально-экономических, поведенческих, психиатрических и других медицинских проблем как для пациента, так и для его близких [2, 11].

Эпилептогенез описывает процесс структурных изменений, приводящих к судорожной активности в нормальном мозге [12]. В последние годы предложено много гипотез, объясняющих этиопатогенез эпилепсии, в том числе нейродегенерацию [13, 14], нарушение гематоэнцефалического барьера [15], дисрегуляторные изменения в аmygdala, изменения в глутаматергической системе [16], окислительный стресс [17], гипоксия [18] и эпигенетическая модификация ДНК [19]. До настоящего времени около 40% случаев эпилепсии имеет неизвестную этиологию [20].

В классификации эпилепсии ILAE 2017 г. при распределении этиологических групп сделан акцент на те группы, которые могут быть важны для выбора тактики лечения. Это структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая и иммунная этиология, а также неизвестная этиология [2].

Исследования подтвердили, что повреждения центральной нервной системы, такие как ишемический или геморрагический инсульт, церебральная гипоксия, нейроинфекции с поражением головного мозга, воспалительные заболевания головного мозга, аутоиммунные и дегенеративные заболевания, связаны с развитием эпилептических приступов или острых приступов, а также поздних эпилептических приступов [21, 22].

Острые нарушения мозгового кровообращения и эпилепсия

В настоящее время инсульт является одной из значимых причин смерти и одной из основных причин серьезной инвалидности среди взрослых. Отмечается увеличение числа выживших после инсульта, но у них имеются значительные последствия [23]. Эпилептические приступы являются серьезным осложнением после инсульта. Сообщалось, что на долю ишемического и геморрагического инсультов приходится около 11% всех случаев эпилепсии у взрослых и 45% случаев эпилепсии в возрасте старше 60 лет [19]. До настоящего времени не существует надежных руководств по клинической практике, касающихся большинства фундаментальных вопросов лечения постинсультных эпилептических приступов [24–27].

В большинстве стран мира используется классификация G. Varolin и соавт. (1962 г.), которые предложили разделение эпилептических приступов при цереброваскулярной патологии в зависимости от их начала по отношению к развитию инсульта [28]. Припадки-предвестники (heralding) развиваются до инсульта при наличии цереброваскулярной болезни и являются частым проявлением преходящего нарушения мозгового кровообращения или проявлением так называемого немого инсульта, который не сопровождается выраженным неврологическим дефицитом и в дальнейшем диагностируется ретроспективно по данным компьютерной томографии. Ранние эпилептические приступы (early) появляются в течение первых 7 сут развития инсульта. Поздние приступы (late), или постинсультная эпилепсия (ПИЭ), подразумевают развитие эпилептических приступов спустя 7 сут и более от развития инсульта [29–35]. Постинсультные приступы могут быть классифицированы на ранние и поздние приступы, потому что лежащие в их основе патологические механизмы и последующий риск развития эпилепсии различны.

Припадки-предвестники связывают с длительной сосудистой недостаточностью вследствие стенозирующего поражения магистральных сосудов головного мозга, они развиваются до клинической манифестации инсульта и часто являются единственным проявлением преходящего нарушения мозгового кровообращения или так называемого немого инсульта, который диагностируется ретроспективно по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии [36]. Исследования показали, что постинсультные приступы с ранним началом могут быть результатом острого повреждения нейрона и последующей глутаматопосредованной эксайтотоксичности, дисфункции ионных каналов и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [24, 37–39]. Напротив, механизмы, лежащие в основе позднего начала постинсультных приступов, могут быть вторичными и связанными с формированием глиоза, хроническим воспалением, нейродегенерацией, измененной синаптической пластичностью, что в конечном итоге приводит к повышенной возбудимости нейронов [40, 41].

Из-за различий в используемых определениях ранних и поздних постинсультных судорог (ПИС), различий в дизайне исследований, когорте пациентов и подтипе инсульта (ишемический или геморрагический) частота ранних постинсультных судорог зарегистрирована как 2,2–33%, в то время как частота поздних постинсультных судорог варьирует от 3 до 67% [27, 35, 42, 43]. Несмотря на все эти различия, картина заболеваемости является постоянной. Есть 2 пика в возникновении постинсультных эпилептических приступов – первый обычно в течение 1-го дня после инсульта, а второй между 6 и 12 мес соответственно [27, 42, 43].

Многие исследования изучали факторы риска, связанные с ПИЭ, и выявлено, что геморрагический инсульт, поражение коры головного мозга, выраженность исходного невро-

логического дефицита (высокий балл по шкале инсульта NIHSS), пациенты молодого возраста (<65 лет), семейный анамнез судорог и генетические факторы (rs671, CD41-1 и т.д.) способствуют более высокому риску развития ПИС и ПИЭ. В нескольких исследованиях предпринята попытка разработать способ для прогнозирования риска развития ПИЭ [25, 35, 44–47]. Геморрагическая трансформация является фактором риска развития ранних приступов, а также независимым предиктором возникновения эпилептического статуса в остром периоде ишемического инсульта [48–52]. В некоторых исследованиях [36, 43, 52–54] обнаружена более высокая частота возникновения эпилептических приступов после кардиоэмболического инсульта по сравнению с другими подтипами ишемического инсульта. В то же время имеется большое число исследований, в которых данная взаимосвязь не подтвердилась [48, 55–58].

В настоящее время в ряде работ показано, что ПИС могут представлять собой приступ с фокальным началом, с нарушенным сознанием или осознанием, или без этого (старые термины – простые или сложные парциальные приступы), с или без двигательных симптомов, приступом с фокальным началом с последующим развитием билатерального тонико-клонического приступа (старый термин – вторично генерализованные тонико-клонические приступы). Некоторые постинсультные судороги также могут быть представлены как генерализованные, так и с неизвестным началом. M. Stefanidou и соавт. [42] в своем когортном исследовании обнаружили, что 18 (72%) из 25 ПИС были приступами с фокальным началом, в том числе 4 (22%) из 18 – с последующим развитием билатеральных тонико-клонических приступов. Генерализованными приступами были 7 (28%) из 25 ПИС. В популяционном долгосрочном исследовании T. Bryndziar и соавт. [59] обнаружили, что 66% ПИС были фокальными (частичными) приступами с вторичной генерализацией или без нее, 34% ПИС были генерализованными приступами, в 11,4% ПИС развился эпилептический статус (ЭС).

Что касается симптоматического лечения ПИС, после установления диагноза ПИС на практике следующим важным шагом является принятие решения о необходимости немедленного лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП). Было предложено и в настоящее время является общепринятым принципом, что, когда у пациента появляется 2-й или более неспровоцированный рецидивирующий приступ, следует сразу назначать АЭП, поскольку риск повторных приступов очень высок (57% к 1 году и 73% к 4 годам) [2]. Также общепризнанно, что, если у пациента с первым неспровоцированным приступом не выявлено значительного высокого риска ($\geq 60\%$) для повторных приступов, лечение АЭП следует отложить до появления повторного приступа. Но для ПИС эта концепция не может быть применена, потому что инсульт производит структурное повреждение и риск повторных приступов варьируется среди различных исследований; поэтому немедленное лечение АЭП все еще обсуждается и зависит от нескольких клинических ситуаций [60–65].

Ранние приступы могут увеличивать риск развития повторных приступов, но риск зарегистрирован до 33% и был незначительно выше, чем при единичном неспровоцированном приступе в случаях с эпилепсией другой этиологии, отличной от инсульта. Кроме того, некоторые исследователи считают, что ранний приступ является спровоцированным приступом, поэтому обычно он не требует лечения АЭП [46]. Также считается, что временное лечение АЭП (1 мес) может быть полезным для предотвращения поздних приступов [61, 62, 66]. Но доказательства недостаточно убедительны, чтобы дать общую рекомендацию.

В случаях поздних приступов риск повторного приступа значительно увеличивается. По данным исследований,

риск развития поздних приступов после повторного приступа выявлен на уровне 55–90% [27, 35, 42, 43]. Но риск рецидива неодинаков во всех исследованиях. В некоторых исследованиях также сообщалось, что нет различий по риску рецидива между ранними и поздними приступами [59, 67, 68].

Черепно-мозговая травма и судороги

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из наиболее распространенных причин смерти и инвалидности у людей в возрасте до 40 лет, а также у пожилых людей [69]. Показатели ЧМТ с годами неуклонно растут и в настоящее время достигли масштабов эпидемии [69, 70]. Глобальные показатели заболеваемости ЧМТ варьируются от 91 до 546 случаев на 100 тыс. населения. Так, в США заболеваемость составляет более 2,5 млн, из которых около 12% приводят к госпитализации или смерти [71]. Статистика Всемирной организации здравоохранения показывает, что ЧМТ к 2020 г. превзойдет многие другие заболевания и будет основной причиной смерти и инвалидности [72].

Эпидемиологические данные по ЧМТ варьируются во всем мире с точки зрения демографии и причинности. Последние данные указывают на первый пик заболеваемости в возрасте от 20 до 30 лет и второй пик – в возрасте старше 60 лет [21, 22]. Общие причины включают дорожно-транспортные происшествия, насилие, падения, профессиональные опасности, несчастные случаи в быту и контактные виды спорта [21, 22, 69]. Алкоголизм является основным фактором риска [21, 22]. ЧМТ встречается гораздо чаще у мужчин [21, 69].

ЧМТ является единственным прямым фактором риска развития посттравматической эпилепсии (ПТЭ), и этот риск хорошо известен. Однако одна из многих нерешенных проблем заключается в том, являются ли острые или ранние припадки предиктором развития ПТЭ. Травма головного мозга может значительно увеличить риск развития эпилепсии. ПТЭ относится к эпилепсии, вторичной на фоне перенесенной ЧМТ, которая может произойти в любое время ЧМТ [73]. ПТЭ встречается примерно у 20% пациентов с эпилепсией. Общая частота эпилепсии составляет 5–7% у пациентов с ЧМТ и 11% – у пациентов с тяжелой непроникающей ЧМТ [74]. Эпидемиологические исследования показали, что на ПТЭ приходится 10–20% симптоматической эпилепсии в общей популяции и 5% – всех эпилепсий [75]. Заболеваемость ПТЭ среди ветеранов намного выше, чем среди гражданского населения. Общая заболеваемость ПТЭ среди гражданского населения составляет приблизительно 2% [75], но в ветеранской популяции она достигает 25% [76]. Кроме того, заболеваемость эпилепсией колеблется от 22 до 43% (в среднем 34%) через 5 лет после ЧМТ среди гражданского населения, а заболеваемость для ветеранов составляет почти 50% через 10 лет и более после травмы.

Обычно используются следующие определения судорожных припадков: немедленные (возникающие в течение 24 ч), ранние (в течение первых 7 дней) и поздние (возникающие через 7 дней). Это разделение клинически обосновано, несмотря на то что риск повторения ранних приступов невысок, тогда как у 80% пациентов, перенесших эпилептический пароксизм через 1 нед после ЧМТ, уже в ближайшие 2 года формируется ПТЭ [77]. На долю ранних посттравматических судорог после ЧМТ среди гражданского населения приходится 4–25%, тогда как частота поздних посттравматических припадков может достигать 42% [78].

Существует некоторое противоречие относительно того, увеличивают ли ранние судороги риск развития ПТЭ. Так, J. Annegers и соавт. [79] сообщили, что ранние припадки не являются независимым фактором риска для поздних припадков. Тем не менее имеются более веские доказательства

высокого риска рецидива судорог после первого позднего припадка: 47% – в течение 1 мес после ЧМТ, 86% – через 2 года после ЧМТ [77].

После первого позднего припадка у 86% пациентов развивается второй припадок в течение 2 лет. Это настоятельно предполагает развитие эпилептогенного процесса. Ранние посттравматические припадки связаны с повреждением ткани мозга за счет повышенного внутричерепного давления, мозговой гипоксии и/или чрезмерного высвобождения нейротрансмиттеров [80, 81].

В настоящее время согласно новой классификации, по данным ILAE, изолированный поздний неспровоцированный приступ, связанный с известной ЧМТ, теперь соответствует критериям эпилепсии [82].

Согласно Z. Liu и соавт., появление ПТЭ тесно связано с локализацией ЧМТ, типом травмы и тяжестью травмы. Также показано, что ПТЭ чаще встречалась у людей с повреждением теменной и височной доли [83]. В теменной доле чаще выявляется электрическая активность, чем в других областях [74]. ЧМТ приводит к синаптическим нарушениям в гиппокампе [69]. Кроме того, Z. Liu и соавт. подтверждают, что открытая ЧМТ сильнее связана с развитием ранних эпилептических припадков после травмы, чем закрытая ЧМТ [83].

Критическим фактором, определяющим ПТЭ, является тяжесть ЧМТ [84]. В раннем популяционном клиническом исследовании случаев ЧМТ (n=4541), имевших место между 1935 и 1984 г., исследователи обнаружили, что 5-летняя совокупная вероятность неспровоцированных приступов составила 0,7% у пациентов с легкими ЧМТ, 1,2% – для умеренной ЧМТ и 10,0% – для тяжелой ЧМТ [79]. Другими ключевыми факторами риска для более тяжелой травмы являются проникновение в толщу твердой мозговой оболочки, депрессивный перелом черепа, внутричерепная гематома и потеря сознания или амнезия в течение более одного дня [85]. Кроме того, наличие ранних припадков может predispose людей к развитию поздних ПТЭ [76]. Маленькие дети более склонны к ранним припадкам, а подростки и взрослые – к поздним припадкам [76]. Пожилой возраст также может увеличить риск развития ПТЭ [85]. Пол в целом не влияет на риск развития ПТЭ, хотя женщины могут иметь более высокий риск развития ПТЭ после легких травм по сравнению с мужчинами [86].

В одном из последних исследований показано, что мужчины имели более высокий риск развития ПТЭ, чем женщины [87]. У лиц с ПТЭ в анамнезе имелись указания на злоупотребление алкоголем, наличие посттравматической амнезии, очаговых неврологических симптомов, потери сознания в дебюте ЧМТ. Также было отмечено, что выявленные патологические изменения при нейровизуализации, такие как перелом черепа, ушиб головного мозга, субдуральное кровоизлияние и внутричерепное кровоизлияние, были сильными факторами риска развития ПТЭ. Риск развития ПТЭ после перелома черепа, легкой травмы головного мозга и тяжелой ЧМТ достигал максимума в течение 1-го года после ЧМТ, а затем постепенно снижался. Тем не менее высокий риск ПТЭ сохранялся в течение более 10 лет [87].

Генетическая предрасположенность может играть определенную роль в развитии ПТЭ, субъекты с APOE-ε4-аллелем могут быть подвержены более высокому риску ПТЭ, NP2-аллель гаптоглобина может быть другим генетическим фактором риска [88]. По результатам нескольких клинических исследований выявляются различные типы поздних судорог после ЧМТ. Так, в исследовании 60 пациентов с умеренной и тяжелой ЧМТ у 52% развились генерализованные приступы, у 33% – фокальные приступы, а у 15% – фокальные приступы со вторичной генерализацией [77]. Существуют также доказательства того, что риск развития ПТЭ может зависеть от типа посттравматических

судорог, при этом фокальные припадки имеют тенденцию повторяться чаще, чем генерализованные [89, 90], тогда как A. Haltiner и соавт. [77] не обнаружили значимой прогностической связи между типом первого позднего припадка и вероятностью повторения припадков. В другом исследовании вероятность развития ПТЭ была самой высокой для пациентов с простыми парциальными приступами (100%), за которыми следуют пациенты со сложными парциальными приступами (81,8%) и пациенты со сложными парциальными приступами со вторичной генерализацией (76,0%) [91].

Новообразования головного мозга и эпилепсия

Описания эпилептических припадков из-за опухолей головного мозга встречаются с XIX в. J. Jackson впервые сообщил о прямой связи между судорогами и опухолью головного мозга [92]. Приблизительно у 30–50% пациентов с опухолями головного мозга приступы являются первичным симптомом [93, 94]. Приступы играют очень важную роль в качестве жизни, особенно у пациентов с медленно растущими первичными опухолями головного мозга, у которых частота приступов достигает 80–90% [93, 95]. Эти припадки часто проявляются как фокальные припадки со вторичной генерализацией.

Расположение опухоли также является важной детерминантой эпилепсии, связанной с опухолью. E. Chang и соавт. [96] сообщили, что подкорковая локализация с ростом опухоли в глубоких срединных структурах с меньшей вероятностью приведет к судорогам. Некоторые авторы [97] также предположили, что местоположение и близость к серому веществу были важными факторами в развитии эпилепсии у пациентов с глиомой. В целом опухоли в лобных и височных долях, а также в лимбической системе чаще вызывают приступы, чем опухоли в других местах [96, 98]. Расположение опухолей тесно связано с их гистологией. Большинство глионейрональных опухолей происходит в височной доле.

Эпилептический припадок является наиболее распространенным клиническим проявлением первичной опухоли головного мозга. Несмотря на это частое явление, патофизиология, лежащая в основе эпилептических припадков, связанных с опухолью, понятна лишь в незначительной степени. Более ранние исследования были сосредоточены главным образом на влиянии внутренних особенностей опухоли, особенно гистологических и молекулярных характеристик [93, 99–102], что имело ограниченную клиническую применимость. При использовании современной нейровизуализации подробная анатомическая информация об опухолях головного мозга доступна на ранних стадиях диагностического процесса и, следовательно, обладает значительным потенциалом при принятии клинических решений. Показано, что инфратенториальные опухоли реже ассоциируются с эпилептическими припадками [93, 103], чем супратенториальные. Частота развития судорог варьирует в зависимости от локализации опухолей – в лобных, теменных, височных долях или островке [99, 103–107].

Некоторые исследования показали повышенный риск судорог при наличии олигодендроглиальных опухолей (олигодендроглиома, олигоастроцитомы) [96, 108, 109], тогда как другие не подтвердили эту связь [100].

В одном из последних исследований с включением 678 пациентов у 311 (45,9%) были эпилептические припадки [110], у 444 (65,5%) была диагностирована глиобластома, у 118 (17,4%) – глиома 3-й степени злокачественности (включая анапластическую астроцитому, олигодендроглиому и олигоастроцитому), у 76 (11,2%) – диффузная глиома низкой степени злокачественности (включая диффузную астроцитому, олигодендроглиому и олигоастроцитому). Расположение опухоли в центральной доле было связано с более высокой распространенностью приступов,

особенно в прецентральной извилине или парацентральной доле (100%). Судороги из-за опухолей в центральной доле отличаются от таковых в других местах более низким риском вторичной генерализации ($p < 0,001$) Двустороннее распространение опухоли, расположение ее в подкорковых структурах и рост в более глубокие отделы белого вещества были связаны с более низким риском развития приступов [110].

В последнем отчете ILAE рекомендуется в качестве исходной монотерапии у взрослых с очаговыми припадками использовать карбамазепин, левитирацетам, фенитоин и зонисамид (доказательства уровня А). Для пациентов пожилого возраста ламотриджин и габапентин имеют доказательства уровня А [111].

У пациентов с ЧМТ хотя и есть доказательства того, что эти профилактические противосудорожные препараты уменьшают риск развития ранних припадков, доказанного преимущества для долгосрочного прогноза не существует [112]. Также важно отметить, что ни одно рандомизированное контролируемое исследование не показало, что одно лекарственное средство более эффективно, чем другое [113], как указано для фенитоина, карбамазепина, вальпроата и фенобарбитала.

Существует только одно руководство по клинической практике, содержащее рекомендации по профилактике судорог для взрослых пациентов с тяжелой ЧМТ (как правило, с длительной потерей сознания или амнезией, внутричерепной гематомой или контузией мозга и/или депрессивным переломом черепа) [114]:

- профилактическое лечение фенитоином, начиная с внутривенной нагрузки, следует начинать как можно скорее после травмы, чтобы снизить риск возникновения посттравматических приступов в течение первых 7 дней (уровень А);
- профилактическое лечение фенитоином, карбамазепином или вальпроатом не должно проводиться после первых 7 дней после ЧМТ, чтобы снизить риск возникновения посттравматических приступов после этого времени (уровень В) [114].

Другие рекомендации, касающиеся ведения ПТЭ у взрослых, включают следующее: взрослые, у которых впервые возник приступ, должны быть проинформированы о том, что вероятность повторного приступа максимальна в течение первых 2 лет после первого приступа (21–45%); доказательства уровня А [115].

В одном ретроспективном исследовании изучали внутривенное введение вальпроата натрия для профилактики судорог у взрослых и детей с ЧМТ [116]. Пациентам с посттравматическими судорогами назначался вальпроат натрия внутривенно в дозе 10–15 мг/кг в сутки, затем вальпроат перорально в течение 7 дней. С. Ма и соавт. обнаружили, что у людей, получавших вальпроат натрия, судорог не было; однако по сравнению с теми, кто не получал никакого лечения, статистически значимой разницы не выявлено [116]. Поскольку это только одно исследование, необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы подтвердить какую-либо эффективность вальпроата натрия для лечения ПТЭ.

Что касается новообразований головного мозга и эпилепсии, то никакие рандомизированные клинические исследования не оценивали эффективность традиционных АЭП, таких как вальпроевая кислота (ВК), карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, у пациентов с опухолями головного мозга. Трудно сделать четкие выводы из имеющихся исследований. Следовательно, решение о том, какие АЭП назначать пациентам с опухолями головного мозга, основано главным образом на индивидуальных предпочтениях, а не на клинических данных. Однако метаанализ M. Glantz и соавт. 12 исследований, в которых изучалось применение АЭП (фенитоин, фенобарбитал или ВК) у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга,

продемонстрировал отсутствие эффективности в предотвращении первого приступа или в снижении частоты первоначальных приступов [117]. N. Temkin также сообщил, что нет никаких доказательств того, что длительное лечение феноитоном и карбамазепином могло бы защитить от развития поздних судорог [118].

Противоэпилептический эффект ВК и ее солей известен медицинской науке с 1963 г. Эти препараты ингибируют фермент ГАМК-трансферазу и повышают синтез и высвобождение γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), а также блокируют вольтажзависимые ионные каналы [119]. Вальпроаты и на сегодняшний день остаются одними из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения эпилепсии. Солидным международным наблюдательным исследованием J. Jedrzejczak и соавт. (2008 г.) с участием 1989 больных установлено, что при некоторых формах эпилепсии вальпроаты являются препаратами практически единственного или преимущественного выбора, поскольку другие АЭП могут агgravировать припадки или усугублять когнитивные и психические нарушения [120].

ВК обладает множеством механизмов. Считается, что ВК ингибирует эпилептические разряды путем стабилизации нейронных мембран и усиления передачи ГАМК. Она может индуцировать апоптоз, задержку роста и дифференцировку опухолевых клеток путем ингибирования деацетилазы гистонов [121]. Недавнее исследование показало, что ВК вызывает аутофагию в клетках глиомы, и это действие не зависит от апоптоза [122]. M. Weller и соавт. также указали на потенциальную противоопухолевую активность ВК у пациентов с глиобластомами, которые нуждались в АЭП во время химиолучевой терапии на основе темозоломида [123]. Тот факт, что как опухолевые, так и перитуморальные факторы способствуют патогенезу эпилепсии, связанной с опухолью, предполагает, что ВК следует рассматривать в качестве терапии 1-й линии при лечении эпилепсии, связанной с опухолью.

Также необходимо отметить, что при развитии структурной (симптоматической) эпилепсии после острого нарушения мозгового кровообращения или ЧМТ нередко могут развиваться серийные эпилептические приступы или такое тяжелое осложнение, как ЭС. Первое место среди случаев симптоматического ЭС у взрослых занимают цереброваскулярные заболевания (23%), частой причиной ЭС являются и изолированные соматогенные (симптоматические) воздействия (19–24%), метаболические расстройства (10–13%), аноксические или гипоксические (10–12%), злоупотребление алкоголем и отмена лекарственных средств (10–15%), инфекционные заболевания (8%) [124–126]. Может иметь значение ятрогенный фактор – передозировка медикаментов (антидепрессанты, феноитазины, теофиллин, изониазид и др.). Нередко ЭС инициирует внезапная отмена седативных и наркотических препаратов у больных, длительно их принимающих. При ЭС у взрослых в качестве 1-й линии АЭП должны применяться лоразепам (4–8 мг) или диазепам (10 мг) внутривенно с последующим внутривенным введением 18 мг/кг феноитоина [127].

В последнее время альтернативой бензодиазепинам становятся вальпроаты. Опубликовано большое количество исследований, касающихся применения вальпроатов как при инициальном (раннем) ЭС, так и при развернутой и рефрактерной его форме при отсутствии эффекта от бензодиазепинов и барбитуратов [127–130]. Недавно Z. Yasiry и соавт. (2014 г.) опубликовали статью, в которой провели метаанализ эффективности 5 АЭП (вальпроаты, лакозамид, леветирацетам, фенобарбитал, феноитоин) у пациентов с резистентностью к бензодиазепинам [131]. Наибольшая эффективность была показана при назначении инъекционного вальпроата (75,7% случаев), применение леветирацетама позволило купировать приступы в 68,5% случаев, фенобарбитала – 73,6%, феноитоина – 50,2%.

Одним из препаратов ВК является Конвулекс®. Он выпускается во многих формах: раствор для внутривенного введения в ампулах объемом 5 мл (1 ампула содержит 500 мг вальпроата натрия), сироп для детей (1 мл сиропа содержит 50 мг активного вещества), капли для приема внутрь (1 мл раствора содержит 300 мг вальпроата натрия) и таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 300 или 500 мг действующего вещества. В России Конвулекс® является одним из представителей внутривенных вальпроатов (раствор для внутривенного введения) [132]. При внутривенном медленном введении рекомендованная суточная доза составляет 5–10 мг вальпроата натрия на 1 кг массы тела. При внутривенном инфузионном введении рекомендованная доза составляет 0,5–1 мг вальпроата натрия на 1 кг массы тела в час. При переходе с приема внутрь на внутривенное введение дозы не изменяются, первое внутривенное введение рекомендуется через 12 ч после последнего приема внутрь.

Уже с 2001 г. В.А. Карловым в России проведены исследования по применению инъекционных форм вальпроатов [133]. В случаях симптоматического ЭС при острых поражениях головного мозга и у пациентов в коме лечение следует начинать непосредственно с внутривенного введения вальпроата (препарат Конвулекс®). Средние суточные дозы препарата Конвулекс® для взрослых составляют 20 мг/кг. Лечение можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно, а затем перейти на капельное введение или же с внутривенного капельного введения – до достижения максимальной суточной дозы. При этом для быстрого достижения и поддержания высокой концентрации в плазме (для купирования ЭС, серийных судорог) Конвулекс® вводится внутривенно струйно в течение 5 мин из расчета 15 мг/кг. Через 30 мин после струйного введения следует начать внутривенную инфузию препарата Конвулекс® из расчета 1 мг/кг в час. Для этого содержимое 1 ампулы 500 мг разводят в 500 мл 0,9% натрия хлорида или 5% раствора декстрозы [120].

Таким образом, результаты международных и отечественных исследований доказали высокую эффективность и хорошую переносимость инъекционных форм вальпроата (препарат Конвулекс®), определяя широкое применение данного АЭП в клинической практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010 (in Russian).]
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475–82.
3. Helmers SL, Thurman DJ, Durgin TL et al. Descriptive epidemiology of epilepsy in the U.S. population: a different approach. *Epilepsia* 2015; 56: 942–8. DOI: 10.1111/epi.13001
4. Gupta S, Kwan P, Faught E et al. Understanding the burden of idiopathic generalized epilepsy in the United States, Europe, and Brazil: an analysis from the National Health and Wellness Survey. *Epilepsy Behav* 2016; 55: 146–56. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.12.18
5. Мильчакова Л.Е. Эпидемиология эпилепсии в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Mil'chakova L.E. Epidemiologia epilepsii v otdel'nykh sub'ektakh Rossiiskoi federatsii: epidemiologia, klinika, sotsial'nye aspekty, vozmozhnosti optimizatsii farmakoterapii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]
6. Авакян Г.Н. Вопросы современной эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7 (4): 16–21. [Avakian G.N. Voprosy sovremennoi epileptologii. Epilepsia i paroksizmal'nye sostoiianiia. 2015; 7 (4): 16–21 (in Russian).]
7. Мазина Н.К., Мазин П.В., Кислицын Ю.В., Маркова Е.М. Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида при синдроме Леннокса–Гастро. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (1): 15–22.

- [Mazina N.K., Mazin P.V., Kisilitsyn Iu.V., Markova E.M. Farmakoeconomicheskie aspekty primeni- nia rufinamida pri sindrome Lennoksa–Gasto. *Farmakoeconomika. Sovremennaja farmakoekon- omika i farmakoepidemiologiya*. 2016; 9 (1): 15–22 (in Russian).]
8. Giussani G, Franchi C, Messina P et al.; EPIRES Group Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia* 2014; 55: 1526–33. DOI: 10.1111/epi.12748
 9. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-anal- ysis. *Neurology* 2011; 77: 1005–12. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc90
 10. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I et al. Estimation of the burden of active and life-time epilep- sy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51: 883–90. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x
 11. Guerreiro CAM. Epilepsy: is there hope? *Indian J Med Res* 2016; 144: 657–60. DOI: 10.4103/ijmr.JMR_1051_16
 12. Sloviter RS, Bumanglag AV. Defining “epileptogenesis” and identifying “antiepileptogenic targets” in animal models of acquired temporal lobe epilepsy is not as simple as it might seem. *Neurophar- macology* 2013; 69: 3–15. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.01.022
 13. Pitkanen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14 (Suppl. 1): 16–25. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.09.023
 14. Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy. *Horm Behav* 2013; 63: 254–66. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.04.016
 15. Bar-Klein G, Lublinsky S, Kaminsky L et al. Imaging blood–brain barrier dysfunction as a biomar- ker for epileptogenesis. *Brain* 2017; 140: 1692–705. DOI: 10.1093/brain/awx073
 16. Arniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MF. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res* 2008; 78: 102–16. DOI: 10.1016/j.eplep- syres.2007.11.011
 17. Ashrafi MR, Shams S, Nouri M et al. A probable causative factor for an old problem: selenium and glutathione peroxidase appear to play important roles in epilepsy pathogenesis. *Epilepsia* 2007; 48: 1750–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01143.x
 18. Loscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimen- tal approaches and translational research. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 668–700. DOI: 10.1124/pr.110.003046
 19. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Roche- ster, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–8. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x
 20. Andrzejczak D. Epilepsy and pro-inflammatory cytokines. Immunomodulating properties of antiepi- leptic drugs. *Neurol Neurochir Pol* 2011; 45: 275–85.
 21. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148 (3): 255–68. DOI: 10.1007/s00701-005-0651-y
 22. Christensen J. The Epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol* 2015; 35 (3): 218–22.
 23. Krueger H, Koot J, Hall RE et al. Prevalence of individuals experiencing the effects of stroke in Canada: Trends and projections. *Stroke* 2015; 46: 2226–31. DOI: 10.1161/STROKEA- HA.115.009616
 24. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017; 107: 219–28. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.02.002
 25. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 424–35. DOI: 10.1177/1756285616654423
 26. Pitkanen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neu- rol* 2016; 15: 185–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00248-3
 27. Chung JM. Seizures in the acute stroke setting. *Neurol Res* 2014; 36: 403–6. DOI: 10.1179/1743132814Y.00000000352
 28. Barolin GS, Sherzer E. Epileptische Anfälle bei Apoplektikern. *Wein Nervenw* 1962; 20: 35–47.
 29. Бурд Г.С., Гехт А.Б., Лебедева А.В. и др. Эпилепсия у больных ишемической болезнью го- ловного мозга. *Журн. неврологии и психиатрии*. 1998; 2: 4–8. [Burd G.S., Gekht A.B., Lebedeva A.V. et al. Epilepsia u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u golovno- go mozga. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 1998; 2: 4–8 (in Russian).]
 30. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB et al. Predictive factors of early seizures after acute cereb- rovascular disease. *Stroke* 1997; 28 (8): 1590–4.
 31. Cheung CM, Tsoi TH, Au-Yeung M, Tang AS. Epileptic seizures after stroke in Chinese patients. *J Neurol* 2003; 250 (7): 839–43.
 32. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47 (2): 157–60.
 33. Lamy C, Domingo V, Semah F et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in yo- ung adults. *Neurology* 2003; 60 (3): 365–6.
 34. Rumbach L, Sablot D, Berger E et al. Status Epilepticus in stroke: report on a hospital-based stro- ke cohort. *Neurology* 2000; 54 (2): 350–4.
 35. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011; 77: 1785–93.
 36. Giroud M, Gras P, Fayolle H et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilep- sia* 1994; 35: 959–64.
 37. Reddy DS, Bhimani A, Kuruba R et al. Prospects of modeling poststroke epileptogenesis. *J Neurosci Res* 2017; 95: 1000–16. DOI: 10.1002/jnr.23836
 38. Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J* 2006; 82: 568–72. DOI: 10.1136/pgmj.2005.041426
 39. Lynch MW, Rutecki PA, Sutula TP. The effects of seizures on the brain. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 97–102. DOI: 10.1097/00019052-199604000-00007
 40. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1769–75. DOI: 10.1161/01.STR.0000130989.17100.96
 41. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimen- tal and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016; 57: 1205–14. DOI: 10.1111/epi.13448
 42. Stefanidou M, Das RR, Beiser AS et al. Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Seizure* 2017; 47: 105–10. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.03.009
 43. So EL, Annegers JF, Hauser WA et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46: 350–5.
 44. Arboix A, Comes E, Garcia-Eroles L et al. Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 2003; 50: 78–84. DOI: 10.1159/000072503
 45. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J et al. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epi- lepsia* 1993; 34: 141–3. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02386.x
 46. Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G et al. Are Early Seizures Predictive of Epilepsy after a Stroke? Results of a Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 2015; 45: 50–8. DOI: 10.1159/000382078
 47. Zhao Y, Li X, Zhang K et al. The progress of epilepsy after stroke. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 71–8. DOI: 10.2174/1570159X15666170613083253
 48. Alberti A, Paciaroni M, Caso V et al. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, pre- dictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Management* 2008; 4 (3): 715–20.
 49. Devuyt G, Karapanayiotides T, Hottinger I et al. Prodromal and early epileptic seizures in acute stroke. *Neurology* 2003; 61: 249–52.
 50. Paolucci S, Silvestri G, Lubich S et al. Poststroke late seizures and their role in rehabilitation of in- patients. *Epilepsia* 1997; 38 (3): 266–70.
 51. Bateman BT, Claassen J, Willey JZ et al. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care* 2007; 7: 187–93.
 52. Szaflarski JP, Rackley AY, Klendorfer DO et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia* 2008; 49 (6): 974–81.
 53. Kraus JA, Berlit P. Cerebral embolism and epileptic seizures – the role of the embolic source. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 154–8.
 54. Lesser RP, Luders H, Dinner DS et al. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cereb- rovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985; 26: 622–30.
 55. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter stu- dy. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–22.
 56. Black SE, Norris JW, Hachinski VC. Poststroke seizures. *Stroke* 1983; 14: 134.
 57. Bogousslavsky JL, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 conse- cutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083–92.
 58. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology* 1990; 40: 281–4.
 59. Bryndziar T, Sedova P, Kramer NM et al. Seizures following ischemic stroke: Frequency of occur- rence and impact on outcome in a long-term population-based study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 150–6. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.008
 60. Gilad R, Boaz M, Dabby R et al. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epi- leptic treatment? *Epilepsy Res* 2011; 95: 227–31. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.04.002
 61. Lahti A-M, Saloheimo P, Huhtakangas J et al. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017; 88: 2169–75. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004009
 62. Qian C, Löppönen P, Tetri S et al. Immediate, early and late seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Epilepsy Res* 2014; 108: 732–9. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.02.020
 63. Gilad R. Magement of seizures following a stroke: what are the options? *Drugs Aging* 2012; 129: 533–8.
 64. Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortali- ty and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50: 1102–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
 65. Tomari S, Tanaka T, Ihara M et al. Risk factors for post-stroke seizure recurrence after the first epi- sode. *Seizure* 2017; 52: 22–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.09.007
 66. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS et al. Guidelines for the management of spontaneo- us intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart As- sociation/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032–60.
 67. Huang CW, Saposnik G, Fang J et al. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicen- ter study. *Neurology* 2014; 82: 768–76. DOI: 10.1212/WNL.000000000000166
 68. Alvarez V. Acute seizures in the acute ischemic stroke setting: a step forward in their description. *Neurology* 2014; 82: 740–1. DOI: 10.1212/WNL.000000000000176
 69. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain in- jury. *Nat Rev Neurol* 2013; 9 (4): 231–6. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.22
 70. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and nation- al burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol* 2019; 18 (1): 56–87. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0
 71. CDC. Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Reha- bilitation 2014. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pubs/congress_epi_rehab.html
 72. WHO. Projections of mortality and burden of disease, 2002–2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections2002/en/
 73. Bolkvadze T, Pitkanen A. Development of post-traumatic epilepsy after controlled cortical impact and lateral fluid-percussion-induced brain injury in the mouse. *J Neurotrauma* 2012; 29 (5): 789–812. DOI: 10.1089/neu.2011.1954
 74. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46 (4): 470–2. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
 75. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl. 2): 4–9.

76. 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: 584–9.
77. Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 835–40.
78. Khan AA, Banerjee A. The role of prophylactic anticonvulsants in moderate to severe head injury. *Int J Emerg Med* 2010; 22; 3 (3): 187–91.
79. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 20–4.
80. Vespa PM, Miller C, McArthur D et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med* 2007; 35 (12): 2830–36.
81. Odebo OT, Sanya EO. Outcome of early posttraumatic seizure: an experience in Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2008; 11 (3): 193–8.
82. Fisher RS. An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types. *Epilepsy Behav* 2017; 70 (Part A): 271–3. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.03.022
83. Liu ZM, Chen QX, Chen ZB et al. Clinical analysis on risk factors and prognosis of early post-traumatic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2019; 77 (6): 375–80. DOI: 10.1590/0004-282X20190071
84. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB et al. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia* 2010; 51: 891–8.
85. Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 2000; 9: 453–7.
86. Cancelliere C, Donovan J, Cassidy JD. Is sex an indicator of prognosis after mild traumatic brain injury: A systematic analysis of the findings of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury and the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97 (Suppl. 2): S5–18.
87. Tao Xu, Xinyuan Yu, Shu Ou et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2017; 67: 1–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.10.026
88. D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Cur Opin Neurology* 2004; 17 (6): 731–5.
89. Weiss GH, Caveness WF. Prognostic factors in the persistence of post-traumatic epilepsy. *J Neurosurg* 1972; 37 (2): 164–9.
90. 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 (10): 1406–14.
91. Chen W, Li MD, Wang GF et al. Risk of post-traumatic epilepsy after severe head injury in patients with at least one seizure. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2301–6. DOI: 10.2147/NDT.S141486
92. Jackson JH. Localized convulsions from tumour of the brain. *Brain* 1882; 5: 364–74.
93. Van Breenen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421–30.
94. Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 1998; 34: 98–102.
95. Danfors T, Ribom R, Bernthsson SG, Smits A. Epileptic seizures and survival during early disease in grade 2 gliomas. *Eur J Neurol* 2009; 16: 823–31.
96. Chang EF, Potts MB, Keles GE et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108: 227–35.
97. Schaller B, Ruegg SJ. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 2003; 44: 1223–32.
98. Engel J Jr. Seizures and epilepsy. Philadelphia: FA Davis, 1989; p. 221–39.
99. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia* 2013; 54: 12–7.
100. Pallud J, Audureau E, Blonski M et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain* 2014; 137: 449–62.
101. Sanson M, Marie Y, Paris S et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4150–4.
102. Skardelly M, Brendle E, Noell S et al. Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: a retrospective observational single center study. *Ann Neurol* 2015; 78: 917–28.
103. Englot DJ, Magill ST, Han SJ et al. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2016; 124: 1552–61.
104. Liigant A, Haldre S, Oun A et al. Seizure disorders in patients with brain tumors. *Eur Neurol* 2001; 45: 46–51.
105. Lynam LM, Lyons MK, Drakowski JF et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 634–8.
106. Michelucci R, Pasini E, Meletti S et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study-Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia* 2013; 54: 86–91.
107. Wychowski T, Wang H, Buniak L et al. Considerations in prophylaxis for tumor-associated epilepsy: Prevention of status epilepticus and tolerability of newer generation AEDs. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 2365–9.
108. Pace A, Bove L, Innocenti P et al. Epilepsy and gliomas: incidence and treatment in 119 patients. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 479–82.
109. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: Drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2003; 30: 49–52.
110. Akeret K, Serra C, Rafi O et al. Anatomical features of primary brain tumors affect seizure risk and semiology. *Neuroimage Clin* 2019; 22: 101688. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101688
111. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551–63. DOI: 10.1111/epi.12074
112. Young KD, Okada PJ, Sokolove PE et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of phenytoin for the prevention of early posttraumatic seizures in children with moderate to severe blunt head injury. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 435.
113. Torbic H, Forni A.A, Anger KE et al. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 759–66.
114. Chang BS, Lowenstein DH. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology* 2003; 60: 10–6.
115. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology* 2015; 84: 1705–13.
116. Ma CY, Xue YJ, Li M et al. Sodium valproate for prevention of early posttraumatic seizures. *Chin J Traumatol* 2010; 13: 293–6.
117. Glantz MJ, Cole BF et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886–93.
118. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515–24.
119. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Авакян Г.Н. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности производных вальпроовой кислоты: опыт применения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (2): 39–44. [Badalyan O.L., Burd S.G., Avakian G.N. et al. Sravnitel'nai'a otsenka effektivnosti i bezopasnosti proizvodnykh val'provoi kisloty: opyt primeneniya. Epilepsia i paroksizmal'nye sostoiianiya. 2014; 6 (2): 39–44. (in Russian).]
120. Бадалян О.Л., Савенков А.А. Современная концепция применения инъекционных вальпроатов при эпилептическом статусе. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (2): 97–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190316 [Badalyan O.L., Savenkov A.A. Modern conception of usage of injectable valproates in status epilepticus. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (2): 97–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190316 (in Russian).]
121. Li XN, Shu Q, Su JM et al. Valproic acid induces growth arrest, apoptosis, and senescence in medulloblastomas by increasing histone hyperacetylation and regulating expression of p21Cip1, CDK4, and MYC. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 1912–22.
122. Fu J, Shao CJ, Chen FR et al. Autophagy induced by valproic acid is associated with oxidative stress in glioma cell lines. *Neuro-oncol* 2010; 12: 328–40.
123. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 2011; 77: 1156–64.
124. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029–35.
125. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR et al. Prolonged nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833–40.
126. DeLorenzo RJ. Clinical syndromes and epidemiology of status epilepticus. In: H.Luders, S.Noachtar (eds.). *Epileptic seizures pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 697–710.
127. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49 (7): 1277–85.
128. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 10–4.
129. Larch J, Trinka E. Intravenous valproate in status epilepticus. A systematic review of the evidence. *Epilepsia* 2006; 47: 39–46.
130. Olsen KB, Tauboll E, Gjerstad L. Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007; 187: 51–4.
131. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014; 23: 167–74.
132. www.rlsnet.ru/tn_index_id_1803.htm
133. Карлов В.А., Андреева О.В. Применение инъекционного депакина при лечении эпилептического статуса. *Русский медицинский журнал*. 2001; 20 (9): 889–93. [Karlova V.A., Andreeva O.V. Primenenie in'ektsionnogo depakina pri lechenii epilepticheskogo statusa. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001; 20 (9): 889–93 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Пизова Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: pizova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Natalia V. Pizova – D. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University. E-mail: pizova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019