

EPILEPSIJA I CEREBROVASKULARNE BOLESTI

Stevo Lukić, Boban Biševac, Mirjana Spasić

Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš

Prevalencija i incidencija epilepsije je najveća u kasnijem životnom dobu sa oko 25% novih slučajeva kod starijih. Najčešći etiološki uzroci su cerebrovaskularne bolesti, tumori mozga, povrede glave i degenerativne bolesti. Cerebrovaskularne bolesti su najčešći uzrok napada i epilepsije kod starijih a epileptički napadi su jedna od najčešćih sekvela nakon apopleksije [Silverman et al, 2002]. Zbog velike incidencije i poboljšanog preživljavanja, epilepsija nakon cerebrovaskularnog infarkta predstavlja značajan izazov za lekare [Ferlazzo et al, 2016a].

Oko 10% svih pacijenata sa cerebrovaskularnim infarktom dožive napade, od početka infarkta do nekoliko godina nakon toga. U jednoj prospektivnoj, multicentričnoj studiji opisana je incidencija napada 10.6% kod moždanog krvarenja, 8.6% kod ishemijskog infarkta i 8.5% kod subarahnoidalnog krvarenja [Bladin et al, 2000]. Epileptički napadi se mogu javiti i kod pacijenata sa bolešću malih krvnih sudova, što je postalo aktuelno razvojem modernih metoda neuroslikanja koje omogućavaju detekciju malih infarkta u dubokoj beloj masi (npr. leukoaraiosis). Leukoaraiosa se često opservira kod odraslih osoba bez drugog utvrđenog uzroka novodijagnostikovane epilepsije, ali je njena epileptogena uloga još uvek predmet debata [Gasparini et al. 2015; Pantoni 2010].

Napadi se mogu javiti u bliskoj vremenskoj povezanosti sa početkom infarkta (akutni simptomatski, provocirani ili rani napadi) ili nakon varijabilnog vremenskog perioda (više nedelja/godina) nakon infarkta kada se nazivaju kasni, odloženi napadi ili postapoplektična epilepsija.

Ova dva tipa napada imaju različitu patofiziološku osnovu (prolazne celularne biohemijske disfunkcije kod ranih napada i stvaranje glijalnog ožiljnog tkiva sa perzistentnim promenama neuralne nadražljivosti kod kasnih napada) [Menon & Shorvon 2009] i različitu prognozu (dugotrajni rizik ponovne pojave napada nakon ranih iznosi 20% u odnosu na rizik od 60% nakon kasnih napada).

Zbog toga se oni različito klasifikuju u istraživačkim studijama, u paradigmi komparabilnoj sa posttraumatskom epilepsijom, sa arbitrarnom tačkom 7. ili 15. dana nakon početka infarkta.

Najveći broj ranih napada se događa unutar prvih nekoliko dana nakon infarkta. Kasniji napadi se javljaju tri puta češće u odnosu na rane napade, najčešće između 6. i 24. meseca nakon infarkta, međutim skoro trećina pacijenata može razviti napade i nekoliko godina nakon infarkta.

Epilepsija nastaje kod 3-4% pacijenata sa cerebrovaskularnim bolestima (kod oko 1/3 bolesnika sa ranim napadima i oko 1/2 bolesnika sa kasnijim napadima) [Hauser et al, 1993; Olsen, 2001].

Jednostavni žarišni napadi, sa ili bez sekundarne generalizacije čine oko 1/2 svih napada, dok 25% napada čine kompleksni žarišni napadi sa ili bez sekundarne generalizacije i oko 1/4 primarno generalizovani toničko-kloničkih napada. Epileptički status se javlja kod oko 12% pacijenata sa cerebrovaskularnim infarktom, ali stopa ponovnog javljanja nakon inicijalnog statusa nije veća od stope nakon pojedinačnog

napada [De Reuck, 2007]. Napadi sa negativnim fenomenima, koji mogu imitirati tranzitorne ishemijske atake, su opisane kod oko 7% slučajeva.

FAKTORI RIZIKA

Rani napadi kod ishemijskog inzulta se uglavnom javljaju kod pacijenata sa velikim kortikalnim lezijama, izmenom stanja svesti i dodatnim hemodinamskim i metaboličkim (uglavno bubrežnim) poremećajima. Kod hemoragijskih inzulta, stvaranje metabolita krvi, kao što je hemosiderin, može uzrokovati fokalnu cerebralnu iritaciju, koja dovodi do pojave napada.

U studiji Bladin i sar. (2000) glavni prediktori za pojavu kasnih napada nakon ishemijskog inzulta su bili težina inicijalnog neurološkog deficit i prisustvo kortikalnog infarkta. De Reuck (2007) je izvestio da jedini klinički prediktor za pojavu kasnih napada predstavljainicijalna prezentacija parcijalnog sindroma prednje cirkulacije zbog teritorijalnog infarkta. Pacijenti sa totalnim sindromom prednje cirkulacije su imali manje šanse za razvoj kasnijih napada kako zbog lošije prognoze i kraćeg životnog veka, tako i zbog jasne demarkacije infarkta. Veliki kortikalni infarkti sa nejasnim granicama locirani temporo- parijetalno imaju povećani rizik za razvoj kasnih napada. Napadi mogu nastati u kontekstu ponovljenih infarkta, uglavnom kardioembolijskog porekla.

U nedavnoj meta analizi dostupnih, heterogenih studija, Ferlazzo i sar. (2016b) su ukazali da su glavni faktori rizika za pojavu post-apoplektične epilepsije: kortikalna lokacija lezije (OR 2.3-5.9), prisustvo hemoragijske komponente (OR 1.57-3.69) i pojava ranih napada (2.36-8.32). Ova analiza nije utvrdila značaj pola i tretmana ranih napada, dok su podaci nedovoljni za zaključivanje o uticaju veličine lezije i primeni fibrinolitičke terapije. Takođe nema dovoljno dokaza da lakunarni infarkti i lezija bele mase predstavljaju rizik faktore za pojavu epilepsije.

Observacione studije ukazuju da nema dokaza o nastanku postapoplektine epilepsije češće kod kardioembolijskih infarkta kao suprotnost tromboembolijskim infarktima. Arterijska hipertenzija, koronarna bolesti i valvularna srčana bolest, dijabetes i hiperholesteremija nisu rizik faktori za pojavu napada kod pacijenata sa apopleksijom. Jedini hronična opstruktivna bolest pluća se često nalazi kod bolesnika sa napadima povezanih sa inzultom. Lobarni hematomi se često udruženi sa pojavom ranih napada. Hiruška inetrvenција kod intracerebralne hemoragije je dodatni rizik faktor za razvoj kasnijih napada [De Reuck, 2007].

DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE

Svaki pacijent koji doživi epileptički napada nakon predhodne cerebrovaskularne bolesti treba da bude ispitan o mogućnosti novog inzulta. Šta više, pacijenti sa kasnijim prolaznim pogoršanjima neurološkog deficita nakon ishemijskog inzulta trebaju da se ispituju u pravcu potencijalnih epileptičkih napada sa inhibitornim karakteristikama. EEG treba primeniti što je pre nakon iktalnog događaja. Periodična lateralizovana epileptička pražnjenja (PLEP) su opservirana kod 25% pacijenata sa ranim napadima ali samo kod 1% pacijenata sa kasnim napadima. Međutim, kombinacija PLEP, intermitetne ritmičke delta aktivnosti i difuznog usporenja na EEG nalazu je registrovana kod 26.5 % pacijenata sa kasnim napadima u poređenju sa 6.2 % pacijenata bez ovih napada [De Reuck, 2007].

Kompjuterizovana tomografija (KT) može biti korisna iz više razloga. Prvo, može

dokazati nove infarkte kod pacijenata koji su ranije već imali inzult. Drugo, prethodni „nemi“ infarkti se mogu pokazati kao uzrok epileptičkih napada kod 10% pacijenata sa vaskularnim rizik faktorima i bez podataka o prethodnim inzultima. Konačno, pacijenti sa varijabilnom distribucijom kortikalnih infarkta i sa jasnim područjima očuvanog tkiva mozga unutar regiona infarkta su skloniji za razvoj napada i epilepsije u odnosu na one sa jasno demarkiranom zonom infarkta. Ispitivanje magnetnom rezonancijom (MR) mozga je senzitivnije od KT i korisno da se isključi postojanje drugih uzroka napada. Diffusion-weighted imaging (DWI) takođe može pokazati novi infarkt kao uzrok epileptičkih napada ili otkriti dodatna sekundarna oštećenja nakon napada.

Pacijenti koji dobijaju napade nakon inzulta trebaju da sprovedu laboratorijska ispitivanja kako bi se isključile ili prikazali metabolički ili toksički provocirajući faktori. Nakon prvog napada pacijenti sa inzultom moraju ponoviti kardiološka ispitivanja, uključujući 24h elektrokardiogram, ultrazvučno ispitivanje karotidnih arterija i transtorakalni ili transezofagealni dopler, da bi se isključili potencijalni novi uzroci kardioembolizma.

ISHOD

Napadi povezani sa cerebrovaskularnim inzultom su štetni za pacijenta. Ishod kod pacijenata sa ranim napadima je loš, sa visokom stopom hospitalnog mortaliteta. Na drugoj strani, ranim napadima se ponavljaju samo kod 16% pacijenta, za razliku od kasnih napada koji se ponavljaju kod više od 50% pacijenata. Kod pacijenata kod kojih se prvi napad javi u period od 6 meseci i dve godine nakon inzulta, stopa ponavljanja napada dostiže 62% dok je za napade sa veoma kasnim početkom ona 47%. Ponavljanje kasnih napada povećava onesposobljenost pacijenata i promovise kognitivna oštećenja.

Generalno, epilepsija nakon cerebrovaskularnog inzulta ima dobru prognozu u smislu kontrole napada primenom AEL. U opservacionoj studiji Semah i sar. (1998) su pratili učestalost napada tokom 1-7 godina u grupi od 1148 pacijenata sa NMR abnormalnostima. Pacijenti sa epilepsijom nakon inzulta su imali najbolju prognozu jer je njih 56% bilo bez napada.

U prospektivnoj studiji Stephen i sar. (2001) su pratili najmanje 2 godine 550 pacijenata, starijih od 16 godina, sa žarišnom epilepsijom, koji su uzimali AEL. Dve trećine (68%) pacijenata sa epilepsijom nakon cerebrovaskularne bolesti je bilo bez napada i uz primenu jednog AEL.

TERAPIJA

Većina antiepileptičkih lekova (AEL) utiče na kogniciju kod odraslih osoba. Ovi neželjeni efekti su smanjeni sa lekovima novije generacije AEL, kao što su lamotrigin gabapentim ili levetiracetam. Međutim njihova cena je mnogo veća u odnosu AEL starije generacije.

Izbor AEL bi trebalo da bude prilagođen individualnim karakteristikama svakog pacijenta. Lekar mora da razmatra farmakodinamske i farmakokinetičke karakteristike AEL u ovoj populaciji, kao i prisustvo drugih bolesti, pa stoga i konkomitatnog tretmana. Šta više, stariji su mnogo više podložniji pojavi naželenih efekata lekova, pa titracija AEL mora da uzme u razmatranje uske terapijske raspone lekova (Ferlazzo et al. 2016).

Prva generacija AEL i dalje zauzima značajno mesto u preporukama iako njihov metabolizam podleže hepatoičkoj transformaciji, a fenitoin i valproati se takođe i vezuju

za proteine plazme. Na primer kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, interakcije varfarina sa karbamazepinom čine održavanje konstatnih terpijskih nivoa oba leka veoma teškim.

Ima malo prospektivnih studije koje su poredile efikasnost različitih AEL specifično kod pacijenata sa epilepsijom nakon cerebrovaskularnog inzulata [Gilad et al, 2007; Kutlu et al, 2008; Belcastro et al, 2008; Consoli et al, 2012; Huang et al. 2015]. Neke druge studije su poredile efikasnost različitih AEL kod pacijenata sa epilepsijom kao posledicom različitih etioloških faktora, uključujući i cerebrovaskularne bolesti [Brodie et al, 1999; Rowan et al. 2005; Marson et al, 2007; Saetre et al, 2007; Werhahn et al, 2015]. Sveukupno ove studije sugerišu dobru efikasnost sporodelujuće forme karbamazepina, lamotrigina i levetiracetama uz bolju podnošljivost lamotrigina i levetiracetama.

Kod ranih napada i epileptičkog statusa, intravenska primena benzodijazepina predstavlja prvi izbor, eventualno praćena kratkotrajnom upotrebom valproata ili fenitoina (u zemljama gde je dostupan). Zbog male stope ponovnog javljanja dugotrajni tretman AEL nije neophodan.

Primena AEL u primarnoj prevenciji pojave napada nakon cerebrovaskularnog inzulata nema dovoljno dokaza. Prospektivna randomizovana, duplo – slepa, placebo kontrolisana studija Gilad i sar. (2011) je procenjivala efikasnost valproata u primarnoj prevenciji napada kod 72 pacijenata sa spontanom intracerebralnom hemoragijom. Nakon praćenja od godinu dana, nisu dokazane značajne razlike u ishodu: epileptički napadi su se javili kod 16.5% pacijenata lečenih valproatima, i kod 11.1% pacijenata iz placebo grupe. Nema dokaza efikasnosti primene profilaktičke terapije ni u grupi kritično bolesnih sa intracerebralnom hemoragijom [Gilmore i sar. 2016].

Pitanje da li preventivni tretman AEL treba započeti kod pacijenata sa posebno visokim rizikom za razvoj kasnijih napada, posebno onih sa HOBP ili velikim infarktima nejasnih granica lokalizovanih u temporo- parijetalnom regionu, ostaju bez jasnog odgovora. Verovatni odgovor je da tretman sa AEL ne treba početi zbog nedostatka jasnih dokaza o efikasnosti uz mogućnost pojave neželjenih efekata terapije.

Visokorizični pacijenti koji dobiju prvi epileptički napad između 6. meseci i druge godine nakon inzulata trebaju da započnu terapiju. U ovom slučaju sporodelujući karbamazepin, lamotrigin ili leviteracetam deluju kao najracionalniji izbor, a konkretan izbor zavisi od pacijentovih preferencija, kliničkih i socijalnih faktora.

Kod pacijenata sa veoma kasnim početkom napada neki kliničari preferiraju strategiju odlaganja početka terapije do pojave drugog napada. Pacijenti sa jednim epileptičkim napadom i kod kojih se KT i NMR metodama otkrivaju starije lakunarne promene verovatno treba lečiti na isti način, posebno zato što odnos lakunarnih infarkta i napada nije potpuno jasan. Neophodno je tragati za drugim mogućim uzrocima napada, kao i razmotriti bolju kontrolu vaskularnih rizik faktora.

Kod pacijenata kod kojih se napadi javljaju zbog ponavljanog infarkta, treba tragati za potencijalnim kardioembolijskim uzrocima, i ako se dokažu započeti i prilagođavati antikoagulatnu terapiju. U slučajevima ponovljenih prolaznih pogoršanja neuroloških simptoma nakon inicijalnog ishemijskog inzulata, treba misliti i o mogućnosti napada sa negativnim fenomenima. U ovom slučajevima čak i u odsustva specifičnih EEG nalaza, tretman AEL deluje racionalno.

ZAKLJUČAK

Epileptički napadi povezani sa cerebrovaskularnim bolestima zahtevaju posebnu pažnju i ne trebaju se smatrati za benignu komplikaciju cerebrovaskularne bolesti, Oni se moraju korektno lečiti jer to može doprineti poboljšanju kvaliteta života pacijenata i sprečiti dalja pogoršanja stanja.

LITERATURA:

- Belcastro V, Costa C, Galletti F, et al. Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res* 2008;82:223–226.
- Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study, *Arch Neurol*, 2000;57:1617-1622.
- Brodie MJ, French JA. Role of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2003;5(Suppl 1):S65-72.
- Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicenter, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;37:81–87.
- Consoli D, Bosco D, Postorino P, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis* 2012;34:282–289.
- De Reuck J. Stroke-related seizures and epilepsy, *Neurol Neurochir Pol*, 2007;41:144–149.
- Ferlazzo E, Sueri C, Gasparini S, et al. Challenges in the pharmacological management of epilepsy and its causes in the elderly. *Pharmacol Res* 2016;106:21-26.
- Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia.* 2016;57:1205-1214.
- Gasparini S, Ferlazzo E, Beghi E, et al. Epilepsy associated with Leukoaraiosis mainly affects temporal lobe: a casual or causal relationship? *Epilepsy Res* 2015;109:1–8.
- Gilad R, Boaz M, Dabby R, et al. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by antiepileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011;95:227–231.
- Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:189–195.
- Gilmore E, Maciel C, Hirsch L, Sheth K. Review of the Utility of Prophylactic Anticonvulsant Use in Critically Ill Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2016;47:2666-2672.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
- Huang YH, Chi NF, Kuan YC, et al. Efficacy of phenytoin, valproic acid, carbamazepine and new antiepileptic drugs on control of late onset post-stroke epilepsy in Taiwan. *Eur J Neurol* 2015;22:1459-1468.
- Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, et al. Levetiracetam monotherapy for late post-stroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav* 2008;13:542–544.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000–1015.

- Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;87:1–11.
- Olsen TS Post-stroke epilepsy. *Curr Atheroscler Rep.* 2001;3:340-344.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
- Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868–1873.
- Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48:1292–1302.
- Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-1262.
- Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol.* 2002;59:195-201.
- Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001;42:357–362.
- Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, et al. A randomized, doubleblind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:450–459.