

# ВІСНИК Епілептології

2(33-34) 2010

В.о. головного редактора: **Марек Г.Л.**

**Редакційна рада:**

Булахова Л.О. (Київ), Вайнтруб М.Я. (Москва),  
Дубенко А.Є. (Харків),  
Завязкіна Н.В. (Київ) (відповідальний секретар),  
Ілюк Ю.І. (Київ), Лассан Л.П. (С-Петербург),  
Костюк К.Р. (в.о. заступника головного редактора),  
Кузнецов В.М. (Київ), Кузнецов І.В. (Київ),  
Лапоногов О.О. (Київ), Лисяний М.І. (Київ),  
Мартинюк В.Ю. (Київ), Танцура Л.М. (Харків),  
Мар'єнко Л.Б. (Львів), Селюков Г.І. (Київ), Харчук С.М. (Київ),  
Цимбалюк В.І. (Київ), Шандра О.А. (Одеса),  
Шапіро Б.К. (Львів), Щеглова Я.В. (Київ), Ярош О.О. (Київ).

Технічний секретар: **Коляда Ю.М.**

**Засновник:**

Українська протиепілептична Ліга (<http://www.ulae.kiev.ua>)

**Адреса редакції:**

Україна, 04080 Київ, вул. Фрунзе 103А

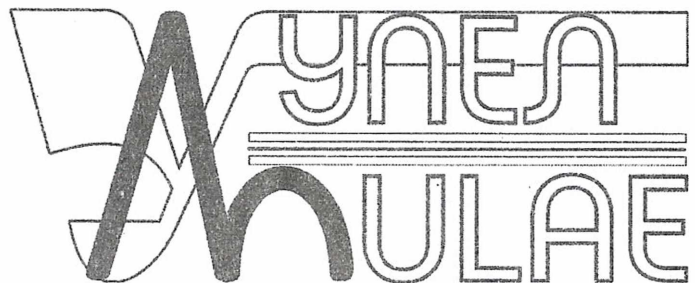
ЛДНЦ "Епілепсія"

Тел.: (044) 468-2127

Факс: (044) 468-1655

e-mail: [ulae-off@ukr.net](mailto:ulae-off@ukr.net)

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 5034 від 04.04.2001 р.



## МІКРОЦИРКУЛЯЦІЯ ТА СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

*Саник О.В., Саник Л.О., Запорожець Т.М.*

*Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

**Резюме.** В статті висвітлені літературні данні про зміни мікроциркуляції та системи гемостазу при епілепсії, та вплив антиепілептичних препаратів на систему гемостазу.

**Ключові слова:** епілепсія, мікроциркуляція, система гемостазу, антиепілептичні препарати.

Епілепсія є найбільш поширеним розладом функцій головного мозку і одним з найчастіших захворювань взагалі. Тому проблеми діагностики, патогенезу та лікування епілепсії залишаються актуальними. Останнім часом приділяється увага вивченню таких патогенетичних механізмів ушкодження ЦНС при епілепсії, як порушення мікроциркуляції крові, зміни в системі зсідання крові. У зв'язку з використанням у клінічній практиці значної кількості антиепілептичних препаратів (АЕП), важливим є також вивчення їх впливу на кров, зокрема на систему гемостазу.

Дані сучасних патоморфологічних досліджень переконливо свідчать про порушення мікроциркуляції в мозку хворих на епілепсію, як при нападах, так і в міжнападний період [8]. Морфологічні судинні зміни мають спільні риси з такими при гіпертонічній хворобі, але у хворих на епілепсію вони локалізовані здебільшого в дрібних - прекапілярних артеріолах [5]. Значно виражені процеси набряку і плазматичного просякання стінок артеріол, що поєднуються з запальною реакцією у вигляді рідкої вогнищевої інфільтрації стінок і периваскулярних просторів лімфо-моноцитарними елементами крові. Процеси деструкції в фіброзованих артеріолах призводять до периваскулярних крововиливів з послідуочим формуванням в речовині мозку лакунарних інфарктів геморагічного типу,

внаслідок діapedезу еритроцитів. В подальшому з лакунарних інфарктів формуються псевдокісти, що нагадують конволюти [2, 3].

Ультраструктурні судинні зміни полягають у наявності в більшості мікросудин кори мозку різкого розширення базальних мембран, часто з набряком ендотеліальних клітин та звуженням просвіту судини. Нерідко в просвітлених ділянках базальних мембран зустрічаються фрагменти зруйнованих перицитів. Характерно скупчення різних за розміром та будовою лізосом у цитоплазмі окремих перицитів. Лізосоми також зустрічаються в цитоплазмі ендотеліальних клітин. Місцями простежується розпад лізосом, що супроводжується викидом у цитоплазму перицитів гідролітичних ферментів і зумовлює ушкодження і відмирання перицитів. в просвіті капілярів нерідко зустрічаються еритроцитарні агрегати [5].

Вираженість судинних змін чітко корелює із давністю, важкістю захворювання, характером нападів. Так при генералізованих судомних нападах виявляють найбільшу вираженість і розповсюдженість фіброзних змін артеріол, більш щільну структуру фіброзу [2, 8].

Гострі судинні зміни досліджені в експериментах у тварин з модельною епілепсією та на секційному матеріалі померлих в епілептичному нападі та від епілептичного статусу. Найбільш частими змінами є периваскулярний наб-



ряк, різке кровонаповнення капілярів, стази, білкові коагуляти та еритроцитарні агрегати в просвіті капілярів, периваскулярні крововиливи. Патоморфологічні дослідження померлих під час епілептичного нападу та епілептичного статусу виявили розповсюджені судинні зміни не тільки в головному мозку а і в інших органах: мікротромбоутворення і пристінкові відкладення фібрину в мікроциркуляторному руслі нирок, печінки, легенів, головного мозку, іноді мікрогеморагії на шкірі, у головному мозку, внутрішніх органах. Такі морфологічні зміни широко висвітлені у роботах В.А.Карлова і інтерпретуються ним, як структурні прояви ДВЗ-синдрому [6, 7].

Деякі публікації вказують на таку причину ДВЗ синдрому, як тяжкі епілептичні напади, особливо -епілептичний статус [16, 17]. У таких випадках ДВЗ може бути викликане гіпертермією. Автори вказують на необхідність постійного контролю гіпертермії підчас тяжких нападів та епілептичного статусу для попередження розвитку ДВЗ [16].

Отже всіма дослідниками однозначно сформовані положення про наявність виражених ішемічно-гіпоксичних змін головного мозку при епілептичних нападах, сходні за морфологічними проявами до гіпертонічної хвороби та атеросклеротичного ураження. Описані процеси негативно впливають на цілісність гематоенцефалічного бар'єру, призводять до його "відкриття" під час нападів.

Дослідження функціональної активності тромбоцитів при епілепсії [10] виявило підвищення кількості тромбоцитів в міжнападному періоді, і особливо в день нападу, підвищення кількості молодих, незрілих тромбоцитів з вадами функціонування. Так при дослідження індукованої адреналіном агрегації тромбоцитів після

нападів (особливо після генералізованих) виявлено зниження її рівня, появу двохвильової або оборотної агрегації, що дослідники пов'язують із виснаженням функціональної активності тромбоцитів після викиду адреналіну, тромбіну під час нападів. Припускають, що підвищення рівня тромбоцитів за рахунок дрібних, незрілих форм зумовлене подразненням гіпоталамусу, гіперплазією мегакаріоцитів.

Лікування епілепсії АЕП може супроводжуватись порушеннями у системі зсідання крові, що пов'язано з побічною дією цих препаратів. Помірна минуца тромбоцитопенія спостерігається у хворих, які приймають карбамазепін. Зниження кількості тромбоцитів на початку лікування карбамазепіном може у подальшому регресувати і не вести до подальшої відміни препарату. Окскарбамазепін викликає тромбоцитопенію набагато рідше (<0,1%) [21]. Можливе зниження кількості тромбоцитів у процесі терапії фенітоїном. При лікуванні вальпроатами вона виникає частіше. Описані випадки тяжкої тромбоцитопенії із зниженням рівня тромбоцитів до  $10 \times 10^9/\text{л}$  [1]. Тромбоцитопенія зникає після відміни препарату. У деяких випадках при цьому виникає необхідність застосування преднізолону. Тромбоцитопенія підчас прийому вальпроатів спостерігається, за даними різних авторів, у 1-8% і до 32% пацієнтів [9,15,19]. Кількість тромбоцитів знижується у 2-10 разів, що у більшості випадків носить дозозалежний характер. За даними ряду авторів, тромбоцитопенія спостерігалась, коли добова доза вальпроатів перевищувала 40 мг/кг/добу [20] або 1000 мг/добу [13]. Вірогідність розвитку тромбоцитопенії зростала із збільшенням віку пацієнтів та знижалась при політерапії [13]. За спостереженнями I.N.Allarakhia та співавт. [12], тромбоцитопенія зустрічалась удвічі частіше при монотерапії



вальпроєвою кислотою, ніж при політерапії.

Вальпроєва кислота може мати комплексний негативний вплив на систему кровотворення та зсідання крові: пригнічувати агрегацію тромбоцитів (інгібіція другої фази агрегації тромбоцитів), виснажувати запаси фібриногену (зниження вмісту фібриногену у крові) та/або фактора VIII фактора зсідання крові, викликати подовшення часу кровотечі, часткового тромбопластинового часу и протромбінового часу [22], що призводить у деяких пацієнтів до зміни часу кровотечі, появи петехій, гематом, інших локальних крововиливів, а також до відкритих кровотеч.

Вальпроєва кислота, навіть при низькій концентрації у плазмі, може привести до порушення функції тромбоцитів - тромбоцитопатії (за рахунок інгібіції арахідонового каскаду), що при відсутності тромбоцитопенії може викликати прояви геморагічного діатезу [18]. Аналогічні гематологічні побічні ефекти препаратів вальпроєвої кислоти спостерігали вітчизняні вчені [11].

Порушення зсідання крові (коагулопатії), зумовлені вищевказаними факторами, досить часто зустрічаються при застосуванні вальпроєвої кислоти - біля 4% [18]. Вони мають субклінічний характер, але можуть приводити і до кровоточивості. При цьому найчастіше виникають носові кровотечі, рідше можлива оторея, гематурія, поява петехіальної висипки та екхімозів, рідше - гематом. Ці порушення можуть виникати через декілька місяців терапії на фоні терапевтичної концентрації вальпроатів у плазмі [23]. Проте деякі автори вважають, що зниження рівня тромбоцитів та подовшення часу кровотечі на тлі прийому вальпроатів вірогідно залежать як від дози, так і від концентрації вільної і зв'язаної вальпроєвої кислоти у плазмі [15].

За даними Воронкової К.В. та співавт. [4], при незначній тромбоцитопенії можливе продовження прийому вальпроатів під контролем складу крові. Доцільним у цих випадках вважається призначення фолієвої кислоти як стимулятора гемопоезу у середній терапевтичній дозі, а при неефективності цього заходу - зниження дози вальпроату. При лікуванні вальпроєвою кислотою необхідно регулярно контролювати вміст тромбоцитів у крові та їх функціональну активність. В деяких випадках тромбоцитопенія, що виникає при лікуванні вальпроатами є транзиторною, і не потребує медикаментозної корекції.

Деякі провокуючі фактори, такі як інфекції та прийом деяких препаратів (антиагрегантів, наприклад - аспірину), можуть підсилювати порушення гемостазу при лікуванні вальпроатами і приводити до появи клінічних симптомів. Сам по собі прийом саліцилатів підвищує ризик виникнення геморагічних ускладнень. З іншого боку, саліцилати (аспірин) підвищують концентрацію у плазмі вальпроєвої кислоти при їх сумісному застосуванні, і внаслідок цього підсилюють токсичну дію вальпроатів (та їх негативний вплив на систему кровотворення). Тому при виникненні вірусних інфекцій у дітей хворих на епілепсію, які отримують АЕП, прийом саліцилатів суворо протипоказаний [1, 9].

Оперативні втручання у пацієнтів, що лікуються вальпроєвою кислотою, слід проводити з урахуванням можливого негативного впливу вальпроатів на систему кровотворення. Н.С.Самсонов та співавт. [14] звертають увагу на подовшення часу кровотечі і значне підвищення інтраопераційної крововтрати у більшій частині пацієнтів, які приймають препарати вальпроєвої кислоти. Таким пацієнтам частіше проводилась замісна терапія препаратами



крові у післяопераційному періоді. Автори підкреслюють необхідність проведення у передопераційному періоді таких лабораторних досліджень, як визначення кількості тромбоцитів, протромбінового часу, часткового тромбoplastинового часу. T.Gerstner та співавт. [18] додатково пропонують визначати рівень фібриногену, фактора Віллебрда і фактора VIII, а також проводити тромбоеластографію (у передопераційному періоді та при виявленні ознак підвищеної кровоточивості на фоні прийому вальпроатів). Проте деякі автори [12] не відмічають підвищення ризику кровотеч у інтраопераційному періоді у пацієнтів, що приймають вальпроати.

У пацієнтів, які лікуються гепарином повинний проводитись контроль за можливим розвитком тромбоцитопенії. АЕП, що можуть спричиняти тромбоцитопенію або порушення функції тромбоцитів у цих пацієнтів не можуть використатись у якості першого вибору.

АЕП які знижують печінковий метаболізм теоретично можуть збільшувати ризик кровотечі (вальпроати, фелбамат, топірамат, вігабатрін). АЕП які

індукують печінкові ферменти підвищують метаболізм варфарину і зменшують його ефективність. Якщо доза варфарину у пацієнта була підвищена для досягнення необхідного ефекту, а хворий не приймав призначеної дози АЕП, виникає ризик кровотечі. АЕП з найбільш вираженою фермент-індукуючою дією - фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, прімідон, етосуксимід. Незначні індуктори - ламотриджин, окскарбазепін, тіагабін, топірамат.

Проведений аналіз літератури вказує на важливу роль порушень мікроциркуляції і системи гемостазу у патогенезі епілептичних нападів. Ці порушення ведуть до ішемічно-некротичних змін у тканинах мозку і можуть сприяти прогресуванню епілепсії. Застосування деяких АЕП разом із антиагрегантами (аспірином) можуть приводити до геморагічних проявів. Тому при підборі АЕП необхідно враховувати вказані дані, наявність інтеркурентних хвороб, застосування інших ліків і з цієї позиції оцінювати можливість розвитку тромбо-геморагічних ускладнень при деяких епілептичних нападах і судомних епілептичних станах.

### Література:

1. Астахова А.В., Ушкалова Е.А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей // Безопасность лекарств.-1997.- №2.- С.5-12.
2. Бейн Б.Н., Ларионов С.В., Хоробрых В.Г. Особенности патоморфологии церебральных артериол и капилляров у оперированных больных эпилепсией с генерализованными припадками. // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.- 2000.- №4.- С.16-20.
3. Веретенников Н.А., Куликова Д.А., Панин В.М., Корочкин Л.И. Биологические аспекты эпилепсии: морфологические и молекулярные исследования аудиогениой эпилепсии // Успехи современной биологии.-1996.- Т.116, № 4.-С.407-417.
4. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия.- М.: Изд-во "Бином", 2008.- 192с.
5. Люк Ю.І., Тушевський В.П., Грицик В.Ф., Недопако Я.Я. Макроскопічні та ультраструктурні зміни судин головного мозку у хворих на епілепсію. // Бюлетень УАН.-1998.- №5.- С.111-112.
6. Карлов В.А., Макаров В.А., Шмырев В.И., Савин А.А. Функция гемостаза при эпилептических припадках и эпилептическом статусе. // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.



- Корсакова. - 1979. - № 6. - С. 704-707.
7. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус. - М.: МЕДпресс-информ, 2003.- 166с.
  8. Литовченко Т.А., Мирошниченко Е.В., Карамышев В.Д. Динамика морфологических изменений микроциркуляторного русла гиппокампа при экспериментальной эпилепсии и под влиянием фармакотерапии. // Экспериментальна і клінічна медицина.-2005.- №2.-С. 20-23.
  9. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии//Журн.невро., психиатр.- 1997.- №7.- С.25-31.
  10. Слостенко О.А., Коган Б.М., Асанова Л.М. Изменения функциональной активности тромбоцитов при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии. - 1998 Т.98 №7. - С. 43.
  11. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз: Монография.-СПб: Изд-во "СПб МГУ", 2000.-227с.
  12. Allarakhia I.N., Garofalo E.A., Komarinsky M.A., Robertson P.L. Valproic acid and thrombocytopenia in children: a case-controlled retrospective study//Pediatr. Neuril.- 1996.- Vol.14(4)/- P.303-307.
  13. Conley E.L., Coley K.S., Pollock B.G., Dapos S.V. et al. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid : experience at a psychiatric teaching hospital // Pharmacotherapy.-2001.- V.21(11).- P.1325-1330.
  14. Chambers H.G., Weinstein C.H., Mubarak S.J., Wegner D.R., Silva P.D. The effect of valproic acid on blood loss in patients with cerebral palsy// J.Pediatr.Orthop.- 1999.- V.19.- P.792-795.
  15. De Berardis D., Campanella D., Matera V., Gambi F. et al. Thrombocytopenia during valproic acid treatment in young patients with new-onset bipolar disorder // J.Clin. Psychopharmacol.- 2003.- V.23.- P.451-458.
  16. Felcher A, Commichau C, Cao Q, et al. Disseminated intravascular coagulation and status epilepticus. Neurology 1998; 51:629-631.
  17. Fischer SP, Lee J, Zatuschni J, et al. Disseminated intravascular coagulation in status epilepticus. Thromb Haemost 1977; 38:909-913.
  18. Gerstner T, Teich M., Bell N., Longin E., Dempfle C.E., Brand J., Konig S. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children//Epilepsia.- 2006.- V.47(7).- P.1136-1143.
  19. Kis B., Szupera Z., Mezei Z., Gecse A. et al. Valproate treatment and platelet function: the role of arachidonate metabolites//Epilepsia.- 1999.- V.40.- N3.- P.307-310.
  20. Ko C.H., Kong C.K., Tse P.W. Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional study//Hong Kong Med.J.- 2001.- V.7(1).- P.15-21.
  21. Mahmud J., Mathews M., Verma S., Basil B. Oxcarbazepine-induced thrombocytopenia//Psychosomatics.- 2006.- V.47(1).- P.73-74.
  22. Schafer AI. Hemorrhagic disorders: mixed abnormalities. In L Goldman, JC Bennett (eds), Cecil Textbook of Medicine (21st ed). Philadelphia: Saunders, 2000; 1013-1016.
  23. Tennis P., Stern R.S. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. Neurology 1997; 49: 542-6.

## MICROCIRCULATION AND HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH EPILEPSY

*Sanyk O., Sanyk L., Zaporozhets T. Ukrainian Medical Stomatological Academy*

This article contains a brief review of literature, which is devoted to microcirculation and hemostasis system in epilepsy and influence of antiepileptic drugs on hemostasis.

**Key words.** epilepsy, microcirculation, hemostasis system, antiepileptic drugs.