

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2010 Том 2 №4



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

МЕДИЦИНСКИЕ МАНИПУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Котов А.Е.

Кафедра неврологии ФУВ ГУ МНИКИ им. М.Ф. Владимирского

У пациентов с эпилепсией медицинские манипуляции связаны с риском развития приступов, который нередко бывает преувеличен. Было обследовано 902 пациента с эпилепсией, было зафиксировано лишь 3 эпилептических приступа, произошедших во время оперативных вмешательств под общей анестезией. В статье приведены данные о влиянии системных анестетиков, собственно оперативного вмешательства и сопутствующих препаратов на риск развития эпилептических приступов, обсуждаются вопросы подготовки больных эпилепсией к плановым операциям.

Ключевые слова: эпилепсия, наркоз, операция.

Введение

Согласно широко распространенному (в том числе и в медицинском сообществе) мнению, у пациентов с эпилепсией различные медицинские манипуляции связаны с большим риском. Действительно, судорожные приступы, происходящие во время или после диагностических и/или лечебных процедур, могут представлять существенную угрозу для больного. Кроме того, всегда следует учитывать потенциальную возможность взаимодействия антиэпилептических препаратов (АЭП) с медикаментами других групп.

Несмотря на то, что ухудшение течения эпилепсии после медицинских вмешательств описывается в литературе крайне редко, потенциальная возможность подобных осложнений очень беспокоит как врачей, так и самих пациентов.

Сложность ведения больных эпилепсией обусловлена различными «опасениями» в такой же (если не большей) степени, как и реальным риском развития припадков. Большинство работников системы здравоохранения плохо знает причины, клинические проявления и способы первой помощи при эпилептических приступах. Это ведет к неоправданному консерватизму, который нередко опаснее для пациента, чем сами припадки.

Целью нашего исследования было изучение частоты возникновения и клинических особенностей эпилептических приступов у пациентов во время или после медицинских манипуляций.

Материалы и методы

Было обследовано 1029 пациентов, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу, 501 мужчина и 528 женщин в возрасте от 17 до 82 лет. Обследование включало сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. После завершения обследования диагноз эпилепсии был подтвержден у 902 пациентов. Катамнез сроком от 6 месяцев до 7 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 672 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП).

Результаты и обсуждение

Из 902 пациентов с подтвержденным диагнозом взаимосвязь эпилепсии с оперативными вмешательствами (во всех случаях перенесенными под общим наркозом) отметили лишь 31 (3,4%). Более половины из них (22 из 31) связывали возникновение приступов с нейрохирургическими операциями, проведенными по поводу тяжелых черепно-мозговых травм, кровоизлияний в полость черепа, опухолей и сосудистых мальформаций. Не вызывает сомнения, что в данной когорте больных эпилептические приступы в большинстве случаев были связаны с повреждением вещества мозга, а не воздействием операции. Кроме того, дебют эпилептических приступов через недели, месяцы или годы после завершения оперативного вмешательства и окончания действия системных анестетиков, о чем сообщали 15 больных из 31, едва ли может быть объяснен действием вышеуказанных факторов.

Тем не менее, у 3 пациентов из числа обследованных эпилептические припадки наблюдались во вре-

мья оперативных вмешательств не на головном мозге, проводимых под наркозом.

При анализе потенциального риска медицинской манипуляции для больного с эпилепсией следует учитывать влияние анестетиков, собственно оперативного пособия и сопутствующих медикаментов.

Ингаляционные и внутривенные анестетики обладают про- и антиконвульсивным действием. Механизмы, лежащие в основе разнонаправленного влияния этих препаратов на ЦНС, остаются недостаточно изученными. Разные типы ответа пациентов на введение анестетика могут объясняться различиями в биодоступности, одновременным воздействием на возбуждающие и тормозные нейроны, разной скоростью поступления препарата и изменения его концентрации в сыворотке.

В нашем исследовании оперативное вмешательство под наркозом привело к прекращению эпилептических приступов у 2 больных. В первом случае у пациента с симптоматической лобной эпилепсией было удалено эпилептогенное структурное повреждение - кавернома левой лобной доли мозга. Отслежен катамнез в течение 4 лет, лечение АЭП прекращено. У второй пациентки с дебютом идиопатической генерализованной эпилепсии в возрасте 22 лет оперативное вмешательство на органах брюшной полости, проведенное, когда пациентке было 48 лет, привело к прекращению приступов. Отслежен катамнез в течение 7 лет, лечение АЭП прекращено.

В зависимости от глубины наркоза, анестетики способны вызывать типичные изменения на ЭЭГ. На начальном этапе введения данного класса препаратов характерно усиление бета-активности, которое затем сменяется прогрессирующим замедлением основной активности (вплоть до прямой линии) или формированием паттерна «вспышка-подавление».

В послеоперационном периоде замедление обычно персистирует в течение нескольких дней и, в редких случаях, - недель. Как общие анестетики, все галогензамещенные ингаляционные препараты обладают антиконвульсивным эффектом и способны останавливать эпилептический статус [61].

Среди летучих анестетиков метоксифлуран и галотан обладают наименьшим возбуждающим воздействием на ЦНС, энфлуран – наибольшим, изофлуран и десфлуран занимают промежуточное положение [17,18]. Изменение валентности этих соединений, которая зависит от степени фторирования атомов углерода, образующих эфирную связь с кислородом, может параллельно влиять на возбудимость коры мозга. Изофлуран, наименее фторированный и наиболее основной из этих эфиров, вызывает наименьшую реактивность коры [17]. Механизм индуцированной энфлураном гипервозбудимости у людей остается неизвестным. У животных энфлуран ингибирует синапсы и стимулирует возбуждающую нейротрансмиссию в кортикальных и субкортикальных областях [10].

Большинство анестезиологов избегают применять энфлуран у больных эпилепсией, так как он способен снижать порог приступов. У детей и взрослых без эпилепсии в анамнезе энфлуран может вызывать эпилептиформную активность, сопровождающуюся миоклонусом лица или конечностей, а иногда – генерализованными тонико-клоническими судорогами [11,37,46]. У пациентов с эпилепсией повышается амплитуда (но не частота) спайковой активности на ЭЭГ [37]. Эпилептогенный очаг может быть активирован при применении энфлурана у пациентов во время хирургического лечения эпилепсии [26,54]. По мере углубления наркоза энфлураном на ЭЭГ выявляются высокоамплитудные спайки и спайк-волны, переходящие в феномен «вспышка-подавление». Несмотря на то, что низкие концентрации (1%-1,5%) энфлурана, используемые у пациентов с нормальным PaCO₂ редко провоцируют приступы, повышение концентрации препарата до 2%-3% или гипервентиляция ассоциируются с высоким риском припадков [57]. В связи с тем, что гипервентиляция часто используется анестезиологами для уменьшения мозгового кровотока и внутричерепного давления, следует избегать назначения энфлурана в случаях, когда она показана. При повышении PaCO₂ от 40 до 60 мм.рт.ст. минимальная концентрация энфлурана, при которой происходят приступы, повышается на 1% [10].

Генерализованные тонико-клонические и миоклонические приступы после наркоза энфлураном могут происходить как в раннем послеоперационном периоде, так и в течение нескольких дней после вмешательства. Роль других нейротропных препаратов в подобных случаях остается неясной [60]. Проконвульсивный эффект может быть следствием воздействия на организм органических и неорганических фторированных производных энфлурана [16].

Хотя диазепам и тиопентал нередко используются анестезиологами как антиконвульсивные препараты, существуют данные, что их применение потенцирует у людей эпилептиформную активность, спровоцированную применением энфлурана [21]. Закись азота не обладает подобным эффектом [57].

В отличие от энфлурана, галотан обладает антиконвульсивным эффектом и может прекращать эпилептический статус. В случае если он не комбинируется с другими анестетиками, галотан не повышает возбудимость ЦНС [8]. Описано несколько редких случаев провокации эпилептических приступов галотаном, использовавшимся совместно с закисью азота [66]. В редких случаях острые волны с максимальной амплитудой в области вертекса регистрируются в течение недели после операции под галотановым наркозом. Одной из причин этого может служить эпилептогенный метаболит галотана – трифторуксусная кислота [9].

Наиболее часто используемый ингаляционный анестетик - изофлуран. Это изомер энфлурана, обладающий минимальным эпилептогенным потенциа-

лом [17]. Препарат обладает выраженным антиконвульсивным действием и способен как останавливать лекарственно-индуцированные судороги у животных, так и прекращать эпилептический статус у людей (при вдыхании смеси, содержащей 0,5%-3% изофлурана) [40,41]. Описано несколько редких случаев провокации эпилептических приступов изофлураном, использовавшимся совместно с закисью азота [32]. Изофлуран снижает частоту и ограничивает зону распространения спайков на электрокортикограмме у пациентов с эпилепсией [37,41].

Севофлуран – ингаляционный анестетик, который может вызывать дозозависимые эпилептиформные разряды на ЭЭГ при хирургическом уровне анестезии и является более эпилептогенным, чем изофлуран [36,38]. Введение препарата может провоцировать появление эпилептиформной активности у детей с или без эпилепсии в анамнезе [19,43]. У детей в возрасте до 5 лет применение севофлурана редко ассоциировалось с судорожными приступами [1].

Пациенты с резистентной эпилепсией, получавшие препарат в дозе 0,5 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) имели достоверно меньшую представленность спайков на ЭЭГ по сравнению с больными, получавшими 1,5 МАК [45]. У пациентов без эпилепсии электроэнцефалографические и клинические проявления приступов наблюдались при дозах от 2 МАК [38]. Использование мидазолама, тиопенталала или закиси азота предотвращает появление эпилептиформной активности, спровоцированной севофлураном [37,58].

Закись азота обладает очень низким эпилептогенным потенциалом и широко используется для анестезии пациентов с и без эпилепсии [54,59]. Препарат существенно не влияет на возбудимость нейронов лимбической системы у людей [3]. У 11 пациентов с эпилепсией, подвергнутых анестезии закисью азота в связи с необходимостью стоматологического лечения, у 9 не было выявлено никаких изменений на ЭЭГ во время наркоза, а у 2 отмечалось снижение частоты эпилептиформных разрядов [59].

Тиопентал используется для прекращения приступов, в том числе и вызванных передозировкой местных анестетиков. Проконвульсивный эффект тиопентала меньше, по сравнению с метогекситалом, он реже провоцирует эпилептиформную активность у пациентов с эпилепсией [71]. Тиопентал может быть более предпочтительным препаратом для введения в наркоз, чем метогекситал [68].

Метогекситал – метилбарбитурат ультракороткого действия, не вызывающий приступов у пациентов без эпилепсии. Препарат, однако, может вызывать такие двигательные феномены, как икота, тремор и аномальные движения мышц [54]. У больных эпилепсией электрографические и клинические проявления приступов могут наблюдаться после внутривенного (0,5-1,0 мг/кг), внутримышечного (10 мг/кг) или ректального (25 мг/кг) введения [57,61].

Низкие дозы метогекситала (<0,5 мг/кг) могут провоцировать интериктальные и иктальные эпилептиформные разряды у пациентов с эпилепсией во время электрокортикографии [65]. Активирующий эффект метогекситала, очевидно, присущ исключительно пациентам с фокальной эпилепсией, у которых препарат провоцирует эпилептиформную активность в 72% случаев [56]. По-видимому, препарат, используемый как средство для вводного наркоза, не провоцирует приступы у пациентов с генерализованной эпилепсией [56,68]. В высоких дозах метогекситал подавляет эпилептиформную активность и ведет к уплощению ЭЭГ. Данный эффект препарата лежит в основе метогекситалового теста подавления, использующегося в прехирургическом исследовании у пациентов с резистентной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации или мультифокальными разрядами на ЭЭГ для выявления первичного очага [71]. Особую ценность данное исследование представляет у пациентов с резистентной височной эпилепсией. Доза метогекситала постепенно наращивается от 0,5 до 1,0 мг/кг до тех пор, пока не будет регистрироваться изолиния или единственный фокус эпилептиформной активности. В первом случае постепенное снижение концентрации препарата может помочь выявить первичный очаг, появляющийся по мере восстановления амплитуды электроэнцефалограммы.

Этомидат – небарбитуровый гипнотик и анестетик ультракороткого действия. Препарат пользуется популярностью из-за способности стабилизировать функции сердечнососудистой системы. Введение этоמידата сопровождается непроизвольными движениями у 10%-70% пациентов. Они могут быть довольно сильными и имитировать приступы. У пациентов без эпилепсии во время миоклоний скальпная ЭЭГ не выявляет эпилептиформной активности [22,44]. Подобные двигательные проявления являются дозозависимыми и регистрируются при использовании высоких доз препарата [22]. Предотвратить миоклонус позволяет введение небольшой части препарата за 50 секунд до основной дозы [22].

Этомидат в дозе 0,2 мг/кг способен активировать эпилептогенные очаги у пациентов с эпилепсией в течение 30 секунд после введения и используется интраоперативно с этой целью [23]. Несмотря на отсутствие серьезных данных о том, что препарат способен провоцировать приступы у пациентов без эпилепсии, эпилептиформная активность выявлялась у 6 из 30 больных, которым применялся вводный наркоз этоמידатом по поводу операции замены клапана сердца [44].

Бензодиазепины – мощные и эффективные антиконвульсанты, часто используемые для лечения эпилептического статуса [54]. Внутривенный мидазолам может быть более эффективен при рефрактерном статусе, чем другие препараты данной группы [64]. Тем не менее, диазепам, по некоторым дан-

ным, может провоцировать приступы у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто, а также снижать порог приступов у больных, получивших наркоз энфлураном [73].

У пациентов с эпилепсией бензодиазепины могут использоваться перед оперативным вмешательством для купирования тревоги. Кроме того, данные препараты (с учетом их фармакокинетики и продолжительности действия) применяются для предотвращения припадков во время выхода из наркоза, когда за счет прекращения действия системных анестетиков у больных эпилепсией повышается риск развития приступов. Следует отметить, что у пациентов, отмечающих в анамнезе приступы в послеоперационном периоде, для снижения риска во время выхода из наркоза, помимо применения низких доз бензодиазепинов используется и увеличение дозы обычных АЭП (увеличение дозы пероральных препаратов перед операцией или внутривенное введение во время вмешательства).

У пациентов без эпилепсии применение стандартных доз наркотических анестетиков не связано с риском развития приступов. Тем не менее, высокие дозы опиатов способны провоцировать припадки. Практика показывает, что нередко «эпилептические приступы» после введения опиатов представляют собой миоклонии, напряжение мышц и другие лекарственно-индуцированные двигательные акты, не имеющие эпилептической природы [54]. В подобных случаях одновременная регистрация скальпной ЭЭГ и ЭМГ не выявляет эпилептиформной активности.

У пациентов с эпилепсией высокие дозы опиатов иногда провоцируют приступы. В подобных случаях рутинная ЭЭГ может быть неинформативной и для выявления эпилептиформной активности должна использоваться электрокортикография.

Миоклонии и мышечная ригидность, отмечающиеся у пациентов при введении высоких доз фентанила или его аналогов, послужили причиной сообщений о том, что данные препараты способны провоцировать приступы. Следует, впрочем, отметить, что вышеуказанные сообщения базировались исключительно на результатах внешнего осмотра и не были подтверждены регистрацией эпилептиформной активности на ЭЭГ [67,70]. Параллельная регистрация ЭЭГ и ЭМГ во время введения в наркоз фентанилом не выявила эпилептиформной активности у пациентов с грубой мышечной ригидностью или другими типами движений, которые можно было трактовать как приступы.

У восьми из девяти пациентов с фокальной эпилепсией фентанил индуцировал эпилептиформную активность на электрокортикограмме [74]. У четырех из этих пациентов эпилептиформная активность не соответствовала очагу эпилепсии. Аналог фентанила – алфентанил – увеличивает частоту височных спайков при проведении височной электрокортикографии [14]. Некоторые эпилептологические центры используют фентанил и его аналоги для усиления ин-

териктальной эпилептиформной активности в амигдале или гиппокампе [51].

У 104 пациентов, получивших комбинированную анестезию фентанилом в сочетании с дроперидолом, ни в одном случае не было выявлено ни приступов, ни эпилептиформной активности на ЭЭГ [69].

Кетамина гидрохлорид – препарат, обладающий про- и антиконвульсивными свойствами. Из 8 стоматологических пациентов, у которых для анестезии использовался кетамин, у 2 отмечались фокальные моторные, а у 1 – генерализованные судорожные приступы [5]. У ряда пациентов с ранее выявленной эпилептиформной активностью введение кетамина в дозе 2-4 мг/кг провоцировало развитие ЭЭГ-картины приступов [25]. У всех таких больных, впрочем, картина ЭЭГ в течение недели вернулась к исходному уровню [5].

Кетамин должен использоваться с осторожностью у пациентов с эпилепсией. Если во время введения препарата произошли приступы, продолжать его введение с целью углубления анестезии нецелесообразно, показано применение бензодиазепинов или барбитуратов [76].

Согласно другим данным, кетамин не провоцировал возникновение эпилептиформной активности или приступов у пациентов с эпилепсией [15,20].

Учитывая наличия у препарата как угнетающего, так и стимулирующего влияния на ЦНС, пациентам с эпилепсией перед применением кетамина показана премедикация с использованием седативных и/или антиэпилептических препаратов.

Пропофол нередко провоцирует спонтанные движения, которые не сопровождаются эпилептиформной активностью на ЭЭГ. При применении препарата описаны дистония, хорей, атетоз, опистотонус и другие типы двигательных нарушений. Подобные расстройства, особенно происходящие в послеоперационном периоде, часто имитируют эпилептические приступы [12]. В редких случаях через 20-30 секунд после болюсного введения пропофола отмечается провокация эпилептиформной активности на электрокортикограмме у больных эпилепсией [33]. У пациентов, получающих баклофен, пропофол способен вызывать повторные тонико-клонические приступы [50]. Приступы могут повторяться через 7-23 дня после анестезии пропофолом, что, вероятно, связано с наличием проконвульсивного эффекта у метаболитов препарата [8]. Впрочем, пропофол обладает мощным антиконвульсивным эффектом, что доказано как экспериментами на животных, так и в клинической практике [6,49]. Внутривенное капельное введение пропофола может остановить эпилептический статус, резистентный к другой терапии [53]. У пациентов с эпилепсией, подвергнутых стоматологическому лечению, введение пропофола в субтерапевтических дозах с целью седации не привело к провокации приступов или появлению эпилептиформной активности [46]. Препарат также успешно

использовался для быстрого введения в наркоз у детей с эпилепсией, нуждающихся в проведении амobarбиталового теста [52].

Для ответа на вопрос о возможности оперативного лечения больного с эпилепсией необходимо тщательное обследование с выявлением характера и частоты приступов. Особое внимание следует уделить наличию в анамнезе эпизодов эпилептического статуса, т.к. это служит основанием отнесения пациентов к группе высокого риска. Дети с прогрессирующими неврологическими заболеваниями, сочетающимися с эпилепсией, нередко имеют врожденные нарушения метаболизма, которые усугубляют риск от самого оперативного вмешательства и применения анестезии.

Больные с дефектами дыхательной цепи митохондрий (фактор, предрасполагающий к развитию метаболического ацидоза во время операции), имеют высокий риск внезапной или отсроченной декомпенсации респираторной функции. Очевидно, это объясняется негативным влиянием анестетиков на функцию митохондрий [24].

Также необходимо собрать полную информацию о характере предшествующей медикаментозной терапии, ее эффективности, переносимости и наличии побочных эффектов. Следует также выяснить, какие сопутствующие препараты получает больной, чтобы учитывать возможность их взаимодействия с АЭП и/или анестетиками. Если эпилепсия у пациента находится под контролем, и никаких изменений терапии в недавнем прошлом не было, определение уровня АЭП в плазме обычно не требуется. В случае если определение концентрации препарата представляется целесообразным, что этот параметр не имеет прямого отношения ни к эффективности терапии, ни к наличию/выраженности побочных эффектов.

Оральные АЭП целесообразно принимать утром перед операцией, запивая небольшим количеством воды. Некоторые медикаменты, в случае, если доступна парентеральная форма, и планируемое время вмешательства превышает период полужизни препарата, можно вводить внутривенно.

Решение о применении внутривенных АЭП у пациентов, получающих препараты, доступные только в таблетированной форме, зависит от многих факторов, в том числе эффективности контроля приступов в преоперационном периоде, а также планируемой длительности вмешательства. В случае адекватного обследования и правильной подготовки больного к операции приступы во время или после нее наблюдаются весьма редко [28].

Концентрация АЭП в крови во время оперативного вмешательства может существенно меняться. Причинами этому служит конкуренция противосудорожных препаратов и анестетиков за связывание с белками плазмы и рецепторами нейронов головного мозга, изменение объема распределения препаратов, просвета сосудов и количества циркулирующей

крови. Концентрация карбамазепина в крови в послеоперационном периоде может подниматься в 2 раза, возвращаясь к норме через 7-10 дней после вмешательства. Уровень фенитоина также может повышаться. Для контроля за подобным осложнением необходимо определять плазменную концентрацию препаратов в послеоперационном периоде. Токсические эффекты АЭП могут существенно затруднять восстановление пациентов после операции, с другой стороны, снижение концентрации препаратов может привести к эпилептическим приступам [42].

Ни один из миорелаксантов, одобренных FDA, не провоцирует эпилептиформной активности или приступов, антиконвульсивный эффект также не описан ни для одного из препаратов данной группы. Аккумуляция лауданозина, метаболита атракурия безилата, может незначительно понизить порог судорожной готовности [4].

Большинство препаратов, блокирующих нервно-мышечную передачу, быстрее метаболизируются у пациентов, получающих АЭП, индуцирующие печеночные ферменты. Резистентность к атракурия безилату, векурония бромиду и их аналогам была описана у пациентов, длительное время получающих фенитоин [62,63].

У больных, принимавших карбамазепин, время восстановления мышечной сократимости после введения векурония было существенно короче обычного. Причиной этого явилось двукратное ускорение метаболизма препарата [2]. Дети, получавшие фермент-индуцирующие АЭП, быстрее восстанавливали двигательную активность после введения рокурония бромида [72].

Антихолинэстеразные препараты, используемые в анестезиологии, не продемонстрировали никакого влияния на частоту и тяжесть эпилептических приступов.

Самый распространенный препарат из группы холиноблокаторов – атропин – обладает способностью подавлять эпилептиформную активность у пациентов с эпилепсией [31]. Также препарат может подавлять абсансы, как спонтанные, так и вызванные гипервентиляцией. Очевидно, это объясняется холиноблокирующим эффектом препарата на уровне ЦНС [75].

Клиническая практика показывает, что от врача-невролога нередко требуют «разрешения» на проведение операций пациентам с эпилепсией, возлагая на него же ответственность за возможность развития приступов во время этого вмешательства. Следовательно, невролог должен знать (и сообщить хирургу, анестезиологу и другим членам хирургической бригады) ответы на следующие вопросы:

- что можно предпринять до начала вмешательства для снижения риска приступов;
- как подготовить медицинский персонал к возможным приступам и обучить его оказанию помощи при их возникновении;

- как определить потенциальный риск того или иного вмешательства;
- каково потенциальное влияние анестетиков или анальгетиков на «порог приступов», а также их взаимодействие с АЭП;
- каким образом можно дифференцировать эпилептические и другие виды приступов, происходящие во время медицинских манипуляций.

Эпилептические приступы во время лечебных процедур могут быть как более (клонические судороги во время микрохирургических операций под местной анестезией), так и менее (начало эпилептического статуса в медицинском учреждении) опасными, чем «обычные» припадки.

Перед проведением медицинских вмешательств у больных с эпилепсией следует соблюсти ряд простых предосторожностей. Во-первых, следует избегать факторов, провоцирующих приступы. В связи с тем, что пропуск препарата – одна из самых частых причин припадков, врач должен быть уверен, что пациент продолжает регулярно принимать АЭП.

Несмотря на то, что перед большинством операций нельзя есть и пить как минимум в течение 8 часов, пациенту следует принять лекарство, запив его несколькими глотками воды.

Бессонница, часто возникающая у больных накануне медицинских вмешательств, также является частым провокатором приступов, и ее следует избегать, например, назначив пациенту низкие дозы бензодиазепинов.

Больные, регулярно употребляющие алкоголь, должны полностью прекратить его прием как минимум за 4 дня до операции, чтобы снизить риск приступов, связанных со снижением концентрации алкоголя в крови.

Врачи, медсестры, зубные техники и другой персонал, проводящий медицинские манипуляции у больных эпилепсией, должны иметь хотя бы общие знания о характере приступов у пациента, применяемых им АЭП, а также правилах первой помощи при эпилептических припадках. Например, комплексный парциальный приступ во время стоматологического лечения может испугать медицинских работников. В случае если они осведомлены о возможности таких приступов у больного, необходимости соблюдать спокойствие, внимательно наблюдать за пациентом и не пытаться любой ценой обездвижить его, вероятность неадекватного поведения персонала в ответ на приступ существенно снижается. Нередко во время сложных парциальных приступов или после генерализованных припадков пациенты могут проявлять агрессию, что крайне опасно для самого больного и окружающих. В подобных случаях также недопустимо применение насилия, пациента следует успокоить, не раздражая его.

Различные пароксизмы, происходящие во время или после медицинских процедур, не обязательно являются эпилептическими припадками [55]. У

огромного количества больных психогенные приступы происходят преимущественно во время общения с врачом или проведения каких-либо процедур. Кроме того, боль и/или стресс – типичный провокатор синкопальных состояний различной этиологии, при которых, в свою очередь, нередко наблюдаются судороги. Рефлекторная брадикардия или гипотония, развившиеся вследствие проколов вены, электромиографии или операций под местной анестезией, могут проявляться «тонико-клоническими припадками» [47]. Подобные эпизоды обычно длятся не более 2 минут и могут сопровождаться некоторой постиктальной спутанностью. Разумеется, подобные состояния не требуют назначения АЭП, в ряде случаев применяются антихолинергические препараты.

Для больных эпилепсией огромное значение имеет этап подготовки к операции. Продолжение приема АЭП у пациентов в предоперационном периоде не менее важно, чем, например, использование средств для снижения АД, сахара крови, антиастматических препаратов. В случае если пероральный прием препаратов невозможен (оперативные вмешательства на органах ЖКТ), а парентеральная форма отсутствует, ряд из них может быть введен ректально.

Хотя клоназепам отличается средней длительностью абсорбции, инъекционные формы диазепама и лоразепама быстро всасываются при ректальном введении [29,39,55]. Карбамазепин (оральная суспензия, смешанная с равным объемом воды) может вводиться ректально с 80%-й абсорбцией [30]. Парентеральная форма фенобарбитала всасывается на 90% в течение 4,4 часов [30]. Инъекционная форма фенитоина, введенная ректально, отличается медленной абсорбцией, что было установлено в экспериментах на собаках [27]. Пероральные формы вальпроата натрия при ректальном введении всасываются полностью, достигая пика концентрации через 2 часа после введения [34,35].

Для успокоения пациента во время транспортировки в операционную, а также облегчения введения в наркоз, используются бензодиазепины (диазепам, мидазолам, лоразепам), антигистаминные препараты (гидроксизин), барбитураты и наркотики (морфин и др.).

Негативные последствия аспирации объясняются большим объемом (более 25-30 мл) и низкой кислотностью (рН<2,5) аспирированного желудочного сока. Соответственно, их уменьшения используются препараты, повышающие рН или снижающие объем содержимого желудка. Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин и др.) снижают кислотность желудочного сока и часто назначаются пациентам с высоким риском аспирации (тучным, с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и т.д.). Хотя подобные препараты не обладают проконвульсивным эффектом, циметидин может повышать плазменную концентрацию фенитоина, что требует ее мониторинга. Метоклопрамид также часто назна-

чается пациентам с риском аспирации, так как он способен повышать тонус нижнего сфинктера пищевода, облегчает эвакуацию желудочного содержимого и обладает противорвотным эффектом. Данный препарат обладает центральным и периферическим антидофаминергическим эффектом. Метоклопрамид следует с осторожностью назначать больным эпилепсией, так как он может повышать частоту и тяжесть припадков [7].

Вальпроат натрия может вызывать тромбоцитопению или дисфункцию тромбоцитов. Причина развития данных осложнений остается неизвестной. Время кровотечения и подсчет количества тромбоцитов – обязательные процедуры в прехирургическом обследовании пациентов, получающих вальпроаты. Также может быть полезным более углубленное исследование функции тромбоцитов, например оценка способности к адгезии и агрегации. Реальная опасность вальпроат-индуцированного кровотечения или усугубления препаратом потери крови во время хирургических вмешательств не изучена. Тем не менее, вальпроат, возможно, играет роль в развитии геморрагических осложнений хирургии. При обследовании 29 детей с ДЦП, подвергнутых серьезным оперативным вмешательствам, уровень тромбоцитов был ниже, а потребность в переливании крови – выше (50%) в группе, получавшей вальпроаты в составе антиэпилептической терапии [13]. Следует избегать назначения вальпроатов пациентам, у которых планируются серьезные оперативные вмешательства. В случае если больной уже принимает вальпроаты, не рекомендуется назначение препарата в дозе, превышающей 40 мг/кг в сутки, так как гематологические побочные эффекты препарата могут быть дозозависимыми [48].

Заключение

У пациентов с эпилепсией, которым планируется проведение оперативного вмешательства, огромное

значение имеет правильный сбор анамнеза с определением частоты и характера приступов, комплаентности и эффективности текущей терапии АЭП. Особенно важно выявление детей с тяжелой эпилепсией, в основе которой лежат врожденные нарушения метаболизма, так как у данной когорты больных проведение анестезии может привести к необратимым последствиям.

Также следует уделять внимание факторам, способным спровоцировать приступы. Хирурги и анестезиологи должны иметь представление о клинических особенностях приступов, которые могут произойти у больного, и правилах первой помощи при них. Пациент должен принимать АЭП до и после операции (может потребоваться коррекция дозы и/или кратности приема лекарств) для снижения риска приступов и побочных эффектов. Необходимо учитывать возможность межлекарственного взаимодействия между АЭП и анестетиками. Большинство общих и местных анестетиков обладают про- и антиконвульсивными свойствами. За исключением энфлурана, ассоциирующегося с высоким риском приступов, все базовые анестетики могут безопасно использоваться у пациентов с эпилепсией, адекватно подготовленных к медицинским процедурам. Тем не менее, следует помнить, что пациентам с эпилепсией следует с осторожностью назначать кетамин и энфлуран. Также необходимо учитывать, что многие анестетики часто вызывают аномальные движения, которые нередко путают с эпилептическими приступами. Приступы во время оперативного вмешательства у больных с эпилепсией наблюдаются крайне редко (нами было зафиксировано лишь 3 приступа во время наркоза при обследовании 902 пациентов), их вероятность может быть существенно снижена в случае соблюдения вышеуказанных рекомендаций.

Литература:

1. Akesson J, Didriksson I. Convulsions on anaesthetic induction with sevoflurane in young children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:405–407.
2. Alloul K, Whalley DG, Shutway F, et al. Pharmacokinetic origin of carbamazepine-induced resistance to vecuronium neuromuscular blockade in anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1996;84:330–339.
3. Babb TL, Ferrer-Brechner T, Brechner VL, et al. Limbic neuronal firing rates in man during administration of nitrous oxide–oxygen or sodium thiopental. *Anesthesiology.* 1975;43:402–409.
4. Beemer GH, Dawson PJ, Bjorksten AR, et al. Early postoperative seizures in neurosurgical patients administered atracurium and isoflurane. *Anaesth Intens Care.* 1989;17:504–509.
5. Bennett DR, Madsen JA, Jordan WS, et al. Ketamine anesthesia in brain damaged epileptics. *Neurology.* 1973;23:449–460.
6. Bone ME, Wilkins CJ, Lew JK. A comparison of propofol and methohexitone as anaesthetic agents for electroconvulsive therapy. *Eur J Anaesthesiol.* 1988;5:279–286.
7. Bredahl C. Seizures and opisthotonos after propofol anaesthesia. A possible connection. *Ugesks Laeger.* 1990;152:748–749.
8. Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility, digestants and bile acids. In: Gillman A, Rall TW, Neis AS, et al., eds. *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 1990:914–932.
9. Burchiel KJ, Stockard JJ, Calverly RK, et al. Electroencephalographic abnormalities following halothane anesthesia. *Anesth Analg.* 1978;57:244–251.
10. Burchiel KJ, Stockard JJ, Calverly RK, et al. Relationship of pre- and postanesthetic EEG abnormalities to enflurane-induced seizure activity. *Anesth Analg.* 1977;56:509–514.
11. Burchiel KJ, Stockard JJ, Myers RR, et al. Metabolic and electrophysiologic mechanisms in the initiation and termination of enflurane-induced seizures in man and cats. *Electro-encephalogr Clin Neurophysiol.* 1975;38:555.
12. Cameron AE. Opisthotonos again. *Anaesthesia.* 1987;42:1124.
13. Carney BT, Minter CL. Is operative blood loss associated with valproic acid? Analysis of bilateral femoral osteotomy in children with total involvement cerebral palsy. *J Pediatr Orthop.* 2005;25:283–5.

14. Cascino GD, So EL, Sharbrough FW, et al. Alfentanil-induced epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 10;4:520–525.
15. Celesia GG, Chen RC, Bamforth BJ. Effects of ketamine in epilepsy. *Neurology.* 1975;25:169–172.
16. Chase RE, Holaday DA, Fiseroua-Bergerouva V, et al. The biotransformation of Ethrane in man. *Anesthesiology.* 1971;35:262–267.
17. Clark DL, Hosick EC, Adam N, et al. Neural effects of isoflurane (Forane) in man. *Anesthesiology.* 1973;39:261–270.
18. Clark DL, Rosner BS. Neurophysiologic effects of general anesthetics. I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology.* 1973;38:564–582.
19. Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:266–274.
20. Corseen G, Little S, Tavakoli M. Ketamine and epilepsy. *Anesth Analg.* 1974;53:319–335.
21. Darimont PC, Jenkins LC. The influence of intravenous anesthetics on enflurane-induced central nervous system seizure activity. *Can Anaesth Soc J.* 1977;24(1):42–56.
22. Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, et al. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology.* 1999;90:113–119.
23. Ebrahim ZY, DeBoer GE, L ders H, et al. Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg.* 1986;65:1004–1006.
24. Ellis Z, Bloomer C. Outpatient anesthesia for oral surgery in a juvenile with Leigh disease. *Anesth Prog.* 2005;52(2):70–73.
25. Ferrer-Allado T, Brechner VL, Dymond A, et al. Ketamine induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions. *Anesthesiology.* 1973;38:333–344.
26. Flemming DC, Fitzpatrick J, Fariello RG, et al. Diagnostic activation of epileptogenic foci by enflurane. *Anesthesiology.* 1980;52:431–433.
27. Fuerst RH, Graves NM, Kriel RL, et al. Absorption and safety of rectally administered phenytoin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1988;13:257–260.
28. Galley AH. Unforeseen complications during dental anesthesia: fits and faints. *Proc R Soc Med.* 1966;59:734–738.
29. Graves NM, Kriel RL. Bioavailability of rectally administered lorazepam. *Clin Neuropharmacol.* 1987;10:555–559.
30. Graves NM, Kriel RL. Rectal administration of antiepileptic drugs in children. *Pediatr Neurol.* 1987;3:321–326.
31. Grob D, Harvey AM, Langworthy OR, et al. The administration of di-isopropyl flurophosphate (DFP) to man. III. Effect on central nervous system with special reference to the electrical activity of the brain. *Johns Hopkins Hosp Bull.* 1947;81:257–266.
32. Harrison JL. Postoperative seizures after isoflurane anesthesia. *Anesth Analg.* 1986;65:1235–1236.
33. Hodkinson BP, Frith RW, Mee EW. Propofol and the electroencephalogram. *Lancet.* 1987;8574:1518.
34. Holmes GB, Rosenfeld WE, Graves NM, et al. Absorption of valproic acid suppositories in human volunteers. *Arch Neurol.* 1989;48:906–909.
35. Hopkins CS. Recurrent opisthotonos associated with anaesthesia. *Anaesthesia.* 1988;43:905.
36. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, et al. The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg.* 2000;91:989–95.
37. Ito BM, Sato S, Kufta CV, et al. Effect of isoflurane and enflurane on the electrocorticogram of epileptic patients. *Neurology.* 1988;38:924–928.
38. Jaaskelainen SK, Kaisti K, Suni L, et al. Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology.* 2003;61:1073–1078.
39. Jensen PK, Abild K, Poulsen MN. Serum concentration of clonazepam after rectal administration. *Acta Neurol Scand.* 1983;68:417–420.
40. Kofke WA, Snider MT, O'Connell BK, et al. Isoflurane stops refractory seizures. *Anesthesiol Rev.* 1987;15:58–59.
41. Kofke WA, Snider MT, Young RSK, et al. Prolonged low flow isoflurane anesthesia for status epilepticus. *Anesthesiology.* 1985;62:653–656.
42. Kofke WA, Templehoff R, Dasheiff RM. Anesthesia for epileptic patients and for epilepsy surgery. In: Cotrell JE, Smith DS, eds. *Anesthesia and Neurosurgery.* St Louis, MO: Mosby; 1994:495–524.
43. Konatsu H, Taie S, Syoiti E, et al. Electrical seizure during sevoflurane anesthesia in two pediatric patients with epilepsy. *Anesth Analg.* 1994;81:1535–1537.
44. Kreiger W, Copperman J, Laxer DL. Seizures with etomidate anesthesia. *Anesth Analg.* 1985;64:1226–1227.
45. Kurita N, Kawaguchi M, Hoshida T, et al. The effects of sevoflurane and hyperventilation on electrocorticogram spike activity in patients with refractory epilepsy. *Anesth Analg.* 2005;101:517–23.
46. Lebowitz MH, Blitt CS, Dillon JB. Clinical investigation of compound 374 (Ethrane). *Anesth Analg.* 1970;49:1–10.
47. Lin JTY, Ziegler DK, Lai CW, et al. Convulsive syncope in blood donors. *Ann Neurol.* 1982;11:525–528.
48. Loiseau P. Sodium valproate, platelet dysfunction, and bleeding. *Epilepsia.* 1981;22:141–146.
49. Lawson S, Gent JP, Goodchild CS. Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone: comparison using two tests in laboratory mice. *Br J Anaesth.* 1990;64:59–63.
50. Manikandan S, Sinha PK, Neema PK, et al. Severe seizures during propofol induction in a patient with syringomyelia receiving baclofen. *Anesth Analg.* 2005;100:1468–1469.
51. Manninen PH, Burke SJ, Wennberg R, et al. Intraoperative localization of an epileptogenic focus with alfentanil and fentanyl. *Anesth Analg.* 1999;88:1101–1106.
52. Masters LT, Perrine K, Devinsky O, et al. Wada testing in pediatric patients by use of propofol anesthesia. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1302–1305.
53. Miller-Pitt PL, Elcock BJ, Maharaj M. The management of status epilepticus with continuous propofol infusion. *Anesth Analg.* 1994;78(6):1193–1194.
54. Modica PA, Tempelhoff R, White PF. Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (part I and II). *Anesth Analg.* 1990;70:303–315, 433–444.
55. Moolenaar F, Bakker S, Visser J, et al. Biopharmaceutics of rectal administration of drugs in man. ix: Comparative biopharmaceutics of diazepam after single rectal, oral, intramuscular and intravenous administration in man. *Int J Pharmacol.* 1980;5:127–137.
56. Musella L, Wilder BJ, Schmidt RP. Electroencephalographic activation with intravenous methohexital in psychomotor epilepsy. *Neurology.* 1971;21:594–602.
57. Neigh JL, Garman JK, Harp JR. The electroencephalographic pattern during anaesthesia with Ethrane: effects of depth of anaesthesia, PaCO₂, and nitrous oxide. *Anesthesiology.* 1971;35:482–487.
58. Nieminen K, Westeren-Punnonen S, Kokki H, et al. Sevoflurane anaesthesia in children after induction of anaesthesia with midazolam and thiopental does not cause epileptiform EEG. *Br J Anaesth.* 2002;89:853–856.
59. Oei-Lim VLB, Kalkman CJ, Bouvy-Berends EC, et al. A comparison of the effects of propofol and nitrous oxide on the electroencephalogram in epileptic patients during conscious sedation for dental procedures. *Anesth Analg.* 1992;75:708–714.
60. Ohm WW, Cullen BF, Amory DW, et al. Delayed seizure activity following enflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 1975;42:367–368.
61. Opitz A, Marschall M, Degan R, et al. General anesthesia in patients with epilepsy and status epilepticus. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, et al, eds. *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment.* New York: Raven Press; 1983:531–535.
62. Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE, et al. The effects of phenytoin on the magnitude and duration of neuromuscular block following atracurium or vecuronium. *Anesthesiology.* 1987;67:191–196.
63. Ornstein E, Matteo RS, Young WL, et al. Resistance to metocurine-induced neuromuscular blockade in patients receiving phenytoin. *Anesthesiology.* 1985;63:294–298.
64. Parent JM, Lowenstein DH. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology.* 1994;44:1837–1840.
65. Paul R, Harris R. A comparison of methohexitone and thiopentone in

- electrocorticography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970;33:100–104.
66. Paxton JW. Effects of aspirin on serum phenytoin kinetics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27:170–178.
67. Rao TLK, Mummaneni N, El-Etr AA. Convulsions: An unusual response to intravenous fentanyl administration [Letter]. *Anesth Analg*. 1982;61:1020–1021.
68. Rockoff MA, Goudsouzian NG. Seizures induced by methohexital. *Anesthesiology*. 1981;54:333–335.
69. Rudehill A, Gordon E, Grepe A, et al. The epileptogenicity of neurolept anesthesia in patients during and after neuroradiological examinations with metrizamide. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1983;27:285–288.
70. Safwat AM, Daniel D. Grand mal seizure after fentanyl administration [Letter]. *Anesthesiology*. 1983;59:78.
71. Smith MC, Whisler WW, Morrell F. Neurosurgery of epilepsy. *Semin Neurol*. 1989;9(3):231–248.
72. Soriano SG, Kaus SJ, Sullivan LJ, et al. Onset and duration of action of rocuronium in children receiving chronic anticonvulsant therapy. *Paediatr Anaesth*. 2000;10:133–136.
73. Tassinari CA, Dravet C, Roger J, et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1972;13:421–435.
74. Templehoff R, Modica PA, Bernardo KL, et al. Fentanyl-induced electrographic seizures in patients with complex partial epilepsy. *J Neurosurg*. 1992;77:201–208.
75. Toman JEP, Davis JP. The effects of drugs upon the electrical activity of the brain. *Pharmacol Rev*. 1949;1:425–492.
76. Winter WD. Epilepsy or anesthesia with ketamine. *Anesthesiology*. 1972;36:309–312.

MEDICAL MANIPULATIONS ON EPILEPTIC PATIENTS

Kotov A.E.

Department of Neurology of FUV GU MONIKI named after M.F. Vladimirovsky

Medical manipulations on epileptic patients are associated with risk of occurrence of seizures. However, such risk is often overestimated. In 902 epileptic patients examined, only 3 epileptic seizures were recorded, which have occurred during surgical intervention under general anesthesia. This article presents data on the effects of systemic anesthetics, surgical intervention itself and concomitant medicinal treatment over occurrence of epileptic seizures. The issues of epileptic patients' preparation for elective surgery are discussed.

Key words: epilepsy, general anesthesia, surgical operation.