

ДИФЕРЕНЦІЙНЕ діагностування та фармакотерапія пароксизмальних станів у неврології: у фокусі – використання топірамату

Т.А. Літовченко,

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Діагностування пароксизмальних станів у неврології є однією з найскладніших проблем. Особливі труднощі викликає диференційна діагностика епілептичних та неепілептичних пароксизмальних порушень, зважаючи на брак абсолютно достовірних клінічних маркерів захворювання в міжпароксизмальний період, не завжди достатню інформативність інструментальних методів дослідження і недостатню обізнаність лікарів.

Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE) визначає імітатори епілепсії (захворювання та стани, що можуть бути помилково діагностовано як епілепсія) як: «Захворювання (стани), клінічна маніфестація яких передбачає не пов'язані з патологічною надлишковою активністю нейронів головного мозку порушення функцій головного мозку (запаморочення, синкопе, порушення сну, рухові захворювання, транзиторна глобальна амнезія, мігрень, енурез) та псевдосудоми (неепілептичні раптові епізоди зміни поведінки психогенного походження, що можуть поєднуватися з епілептичними нападами)» [1].

Помилково неепілептичні пароксизмальні порушення діагностують як епілепсію в 20–30 % випадків навіть у медичних центрах третього рівня. За даними останніх метааналізів, хибне позитивне діагностування епілепсії спостерігається в 2–71 % [2–4]. Крім того, до 30 % пацієнтів з епілепсією мають також неепілептичні (частіше психогенні) напади [4, 5].

Існує безліч і нормальних фізіологічних пароксизмальних феноменів, що також можуть ускладнити діагностування (наприклад, здригання під час сну та ін.). Найчастіше проблему диференційного діагностування становлять психогенні неепілептичні напади і синкопе, але ціла низка рухових захворювань, що мають пароксизмальні ознаки, можуть бути хибно діагностовані як епілептичні, і навпаки (рис.).

Неепілептичні пароксизмальні захворювання, зумовлені будь-якими причинами, є досить частими імітаторами епілептичнихпадів, також епілепсія в низці випадків може імітувати деякі рухові захворювання. Тож навіть для висококваліфікованих фахівців складним є питання діагностування та диференційного діагностування рухових захворювань, для яких характерні раптові епізоди патологічної мимовільної рухової активності, як-от:

- неепілептичні міоклонії;
- хорея, атетоз;

- дистонія, пароксизмальна дискінезія;
- порушення координації довільних рухових актів або поєднані порушення координації та мимовільної рухової активності (пароксизмальна атаксія) [4–7].

Міоклонус

Значні труднощі зумовлює диференційне діагностування міоклонусу, що може мати фізіологічне походження (наприклад, гіпнагогічний міоклонус, який не є патологією), бути ознакою низки патологічних станів — неепілептичний (субкортикальний) міоклонус та схожі на міоклонії неепілептичні неміоклонічні рухові феномени [6–9]. Нерідко епілептичні міоклонії пацієнти не фіксують і вчасно не діагностують лікарі.

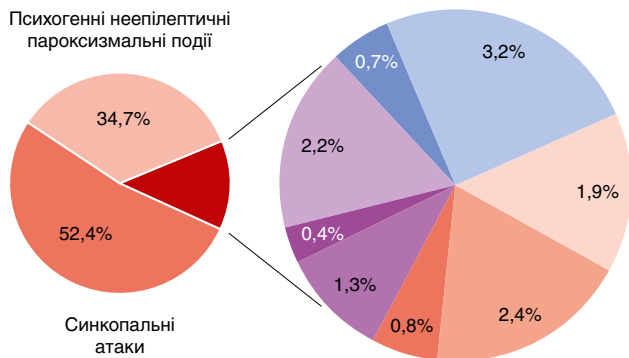
Епілептичні міоклонії можуть бути єдиною ознакою епілептичного нападу або спостерігатися в структурі інших типівпадів. Частіше епілептичний міоклонус має первинно-генералізоване походження і спостерігається за багатьох синдромів ідіопатичних генералізованих епілепсій (ювенільна міоклонус-епілепсія, епілепсія з міоклонічно-астатичними нападами, доброякісна міоклонічна епілепсія раннього віку та ін.). За епілептичного міоклонусу м'язові скорочення слідує за пік-хвильовими змінами на електрроенцефалограмі (ЕЕГ) з інтервалом 50 мс. У разі фокальних епілепсій (епілепсія Кожевникова, синдром Расмуссена) епілептичний міоклонус має кортикальне походження внаслідок стимуляції сенсомоторної кори, за механізмом він є фокальним або мультифокальним. Ретикулярний міоклонус має генералізований механізм і спостерігається за низки форм генералізованої епілепсії.

Неепілептичний міоклонус також називають міоклонічними гіперкінезами (має субкортикальний механізм), м'язові скорочення не супроводжуються характерними змінами біоелектричної активності головного мозку (немає пік-хвильової активності на ЕЕГ) [5, 8–12].

За механізмом може бути підкірковим, стовбуровим і спінальним:

- Есенціальний міоклонус.
- Спадково-дегенеративні захворювання, за яких (на відміну від епілепсії) спостерігається прогресуючий перебіг захворювання, наявність і переважання в клінічній картині симптомів вогнищового

Психогенні неепілептичні пароксизмальні події



Синкопальні атаки

- Аутизм, ментальна ретардація, нездатність до навчання
- Інші
- Неепілептичні пароксизмальні рухові розлади
- Неепілептичні тяжкі амнестичні атаки та сплутані стани
- Неепілептичні пароксизмальні події уві сні та розлади сну
- Суб'єктивні неепілептичні пароксизмальні симптоми
- Мігрень
- Цереброваскулярні неепілептичні пароксизмальні події

Рисунок. Пароксизмальні захворювання і стани, що можуть бути імітаторами епілепсії

Адаптовано згідно з Xu Y. et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. Seizure. 2016. Vol. 41. P. 167–174.

ураження головного мозку (мозочкові, стріопалідарні), зниження інтелекту.

- Інфекційні та вірусні захворювання головного мозку (енцефаліти, менінгіти) — наявні відповідні ознаки гострого інфекційного процесу, міоклонії в гострій стадії не розцінюють як епілепсію.
- Синдром опсоклонус-міоклонусу (синдром Кінсбурна), синдром «танцюючих очей» або міоклонічна енцефалопатія немовлят, міоклонус майже безперервний, хаотичний та індукований рухом (міоклонія дії).
- Доброякісна неонатальна міоклонія сну.
- Міоклонус як нормальна реакція на стрімкий стрес або гіперексікісія.
- Психогенний міоклонус, зазвичай сегментарний або генералізований, і прояви якого, як правило, погіршується у разі впливу стресу або тривоги.
- Міоклонус внаслідок інтоксикації або індукований наркотиками / алкоголем — наявні ознаки інтоксикації або вживання відповідних речовин (за алкогольної інтоксикації симптоматика нівелюється при вживанні алкоголю).
- Ураження спинного мозку.

У клінічній практиці невролога важливо також розуміння того, що є низка лікарських засобів, використання яких може провокувати появу нападів, особливо у пацієнтів із судинною патологією. Розуміння проконвульсивних властивостей низки препаратів вкрай важливе, особливо, зважаючи на те, що ці препарати отримують від 12 до 23 % хворих у клінічній практиці.

Лікарські засоби, що можуть спровокувати напади у пацієнтів із судинною епілепсією: амінофілін / теофілін / еуфлін; трамadol; амфетаміни, трициклічні антидепресанти; антибіотики пеніцилінового і цефалоспоринового ряду, фторхінолони; баклофен; нейромідин, прозерин,

Таблиця 1. Диференційне діагностування епілептичних та неепілептичних міоклоній

	Епілептичні міоклонії	Неепілептичні міоклонії
Зв'язок з іктальною ЕЕГ	Так	Ні
Інтеріктальна ЕЕГ	Спайки, поліспайки, спайк-хвильові та поліспайк-хвильові комплекси	Ні
Активізація м'язів під час одного скорочення	Синхронна	Асинхронна або альтернуюча
Клінічні ознаки	Спонтанна (може бути спровокована фотостимуляцією / пробудженням)	Спонтанні Індуковані дією Стимул-сенситивні
Тривалість одного епізоду	Зазвичай <50 мс	Варіабельна (від 25 до 1000 мс)
Час	Часто під час пробудження	Різний (вдень, будь-яка стадія сну, під час засинання)

галантамін; нестероїдні протизапальні засоби; енцефалобол, церебролізин; ноотропи рацетамного ряду; інстенон.

Диференційне діагностування епілептичних і неепілептичних міоклоній надзвичайне складне, ба більше, навіть неепілептичні міоклонії нерідко дають терапевтичну відповідь при лікуванні протиепілептичними препаратами (ПЕП).

Тому розуміння клінічних відмінностей цих станів є вкрай важливим у практиці клінічного невролога:

1. Міоклонічні неепілептичні пароксизмальні події часто трапляються під час будь-якої стадії сну, що не характерно для епілептичних нападів.

2. Міоклонічні посмикування, що постійно або виключно відбуваються в перехідному стані від неспання до сну навряд чи будуть епілептичними.

3. Міоклонічні судоми, що переважно відбуваються при пробудженні, ймовірно, мають епілептичний характер.

4. Міоклонії, які не супроводжуються зміною біоелектричної активності та піково-хвильовою ЕЕГ-активністю — неепілептичні (табл. 1).

Крім міоклоній, є ціла низка неепілептичних рухових порушень, які необхідно диференціювати від епілепсії. Найчастіші з них — тремор, тики, мимовільні рухи.

Тикові розлади

Тики — це короткі, раптові, мимовільні, неритмічні, повторювані та стереотипні рухи або звуки, що можуть з'являтися періодично або постійно. Тикові розлади виникають у 0,3–1 % населення планети, здебільшого вони дебютують у дитячому чи юнацькому віці, посилюючись стресом, емоціями.

Зазвичай такі симптоми з'являються у віці 2–15 років, а пік їх маніфестації припадає на 6–8 років, при цьому транзиторні тики фіксують досить часто, на них страждають до 20 % дітей шкільного віку [25]. Частота і тяжкість симптомів, як і анатомічний розподіл тиків, змінюються з віком та варіюють із плином часу.

Таблиця 2. Ознаки епілепсії і тиків

	Епілепсія	Тики
Стереотипність	Так	Так
Тривалість	1–3 хв / абсанси до 30 с	Короткі, різної тривалості, від секунд до декількох хвилин
Частота	Від декількох на місяць до десятків на добу	Часті
Сімейний анамнез	Часто сімейна історія епілепсії	Ні (можливо дуже рідко)
Вік дебюту	Часто в дитинстві і підлітковому віці	Частіше 5–12 років
Порушення свідомості	Часто	Ніколи
Амнезія	Часто	Ніколи
Провокуючі фактори	Відсутні (в деяких випадках фотостимуляція, гіпервентиляція)	Стрес, емоції
EMG (електроміографія)	Короткі спалахи <50 мс, іноді до 100 мс	Понад 200 мс, частота може змінюватись довільно
Можливість довільного контролю і відтворення	Ні	Так
Переривання звичайної моторної та мовної активності	Так	Ні
Залучення груп м'язів	Тільки одна група	Зазвичай декілька
EEG	Епілептиформні феномени (спайки, поліспайки, спайк-хвильові комплекси) після нападу супресія активності	Без змін

Класифікують тики за Міжнародною класифікацією Діагностичного й статистичного посібника з психічних розладів 4-го перегляду (DSM IV-TR) на чотири групи:

- 1) транзиторні тикові розлади;
- 2) хронічні моторні й вокальні тикові розлади;
- 3) синдром Турета;
- 4) тикові розлади, не класифіковані в попередніх розділах.

Тики можуть бути простими або складними. Прості тики залучають лише одну групу м'язів, вони короткі й безглузді, тоді як складні тики можуть тривати довше і бути цілеспрямованішими (стереотипна послідовність рухів, слова, цілі фрази). Складні рухові тики є скоординованими моделями рухів за участю більш ніж однієї групи м'язів: нахили, стрибки, стусани, плювки, непристойні жести (копропраксія) тощо. Власне, складні звукові тики представлені висловлюваннями: словами, фразами, ненормативною лексикою або образами за расовою ознакою (копролалія), повторенням чужих (ехолалія) чи власних фраз (палілалія). Залежно від симптомів тики можуть бути моторними чи звуковими (фонічними).

Таблиця 3. Ознаки епілепсії та сімейного пароксизмального дистонічного хореоатетозу

	Епілепсія	Сімейний пароксизмальний дистонічний хореоатетоз
Стереотипність	Так	Так
Тривалість	Зазвичай 1–3 хв / абсанси до 30 с	Від години до декількох годин
Частота	Різна — від декількох на рік до десятків на добу	Декілька на тиждень
Сімейний анамнез	Нерідко	Так (пов'язаний з хромосомою 2q35)
Вік дебюту	Нерідко дитинство і підлітковий вік	Зазвичай 5–12 років
Порушення свідомості	Часто	Ніколи
Амнезія	Часто	Ніколи
Провокуючі фактори	Відсутні (в деяких випадках фотостимуляція, гіпервентиляція)	Різні (кофеїн, алкоголь, стрес, емоції)
EEG	Епілептиформні феномени (спайки, поліспайки, спайк-хвильові комплекси) після нападу супресія активності	Без змін
Зв'язок зі сном	Нерідко під час пробудження (лобні напади)	Полегшуються або зникають після короткого періоду сну

Моторні тики проявляються рухами тіла, як-от посмикування голови, кінцівок, гримасами обличчя. Фонічні тики виникають унаслідок повторюваних скорочень м'язів гортані, глотки, носа або дихальних шляхів, тобто це звуки, що «не стосуються справи», як-от пирхання, кашель, відкашлювання, клацання, дзижчання або свист.

За феноменологічною класифікацією моторних тиків J. Jankovic et al. (1997) їх класифікують на:

- клонічні, що зачіпають лише один м'яз або групу м'язів, зумовлюючи короткі ривки;
- дистонічні — повільніші, виникають через короткочасне збереження ненормальної (нефізіологічної) пози;
- тонічні — відображають ізометричне скорочення, що зазвичай проявляється короткочасним напруженням м'язів живота або кінцівок [34].

Діагноз тиків цілком клінічний і багато в чому ґрунтується саме на скаргах пацієнтів, належний збір анамнезу та феноменологія є ключем до встановлення правильного діагнозу, оскільки буває складно відрізнити тики від інших гіперкінетичних розладів.

Основні диференційно-діагностичні клінічні і нейрофізіологічні ознаки епілепсії і тиків наведено в таблиці 2.

Для тиків, на відміну від епілепсії, характерне залучення декількох груп м'язів (наприклад, поєднання моргання та наморщування лоба, носа, знизування плечима та ін.). Під час тиків пацієнт не перериває звичайної рухової активності і розмови, може за завданням лікаря відтворити гіперкінез, що неможливо для осіб з епілепсією.

Таблиця 4. Ознаки епілесії та пароксизмального кінезигенного хореоатетозу

	Епілесія (лобна)	Неепілептичний пароксизмальний кінезигенний хореоатетоз
Стереотипність	Так (моторні судоми переважно однібочні)	Комбінація тонічних, дистонічних та хореоатетодних феноменів з одного або обох боків
Тривалість	Зазвичай 1–3 хв / абсанси до 30 с	Від 10–30 с до 3 хвилин
Частота	Різна — від декількох на рік до десятків на добу	До декількох десятків на день у більшості випадків
Інші симптоми	Рідко	Часто поєднуються з дизартрією, висхідним поглядом і сенсорною ауруо
Сімейний анамнез	Нерідко	Пацієнти можуть мати доброякісні інфантильні напади у віці 3–8 міс., 8 % — епілептичні напади у рідних
Ремісія	Спонтанна ремісія — дуже рідко	Спонтанна ремісія — у віці 20–30 р. (майже у всіх випадках)
Вік дебюту	Нерідко дитинство і підлітковий вік	Зазвичай 5–12 років
Порушення свідомості	Часто	Ніколи
Амнезія	Часто	Ніколи
Провокуючі чинники	Немає (в деяких випадках фотостимуляція, гіпервентиляція)	Довільні рухи, фізичні вправи
ЕЕГ	Епілептиформні феномени (спайки, поліспайки, спайкхвильові комплекси) після нападу супресія активності	Без змін
Відповідь на ПЕП	Так	Так

За коротких стереотипних гіперкінезів типу моргання або заплющування очей із заведенням очних яблук для уточнення діагнозу необхідне проведення ЕЕГ-відеомоніторингу (одночасна поява «гіперкінезу» і генералізованої пік-хвильової активності свідчить про наявність абсансної епілесії. Також необхідне проведення ЕЕГ з провокаційними пробами.

Не можна призначати лікування ПЕП *ex juvantibus* до остаточного встановлення діагнозу, оскільки більшість цих препаратів ефективні і в разі тиків, а бензодіазепіни, що використовують для лікування тиків, можуть знижувати частоту абсансів [5, 8, 13, 14].

Призначення лікування до остаточного встановлення діагнозу може призвести до хибного прогнозу, обмеження хворого в подальшому в навчанні та працевлаштуванні. Зокрема, проблему диференційного діагностування епілесії може становити ціла низка станів, серед основних критеріїв диференційної відмінності яких:

- Сімейний пароксизмальний дистонічний хореоатетоз (пароксизмальна некінезіогенна дискінезія, пароксизмальна некінезіогенна дистонія, синдром Маунта–Ребака) — неепілептичний гіперкінетичний розлад руху, пов’язаний із хромосою 2q35 (табл. 3).
- Пароксизмальна кінезігенна дискінезія (неепілептичний пароксизмальний кінезігенний хореоатетоз) характеризується періодичними, короткими епізодами мимовільних рухів, зумовлених раптовим довільним рухом або фізичними вправами, та пов’язана з мутаціями в гені PRRT2 (табл. 4).
- Епізодична атаксія 1-го типу — належить до каналопатій і в 10 % випадків рухові розлади у хворих поєднуються з фокальними епілептичними нападами, що можуть трансформуватись у двобічні тоніко-клонічні напади [7, 9, 19]. Захворюванню притаманні короткі епізоди атаксії, дизартрії та титубації (грубого тремору) голови. Тригером нападу можуть бути раптові рухи, емоції або інтеркурентні захворювання. Дебютує хвороба в середньому дитячому віці і триває протягом життя, частота нападів — щоденна, від 1–2 до кількох разів на добу. Електроенцефалографія дає мало інформації для диференційного діагностування, оскільки у багатьох хворих реєструються патологічні феномени внаслідок епізодичної атаксії.
- Стереотипії (або ман’єризми) — це повторювані рухи, пози чи висловлювання, які можуть бути простими (хитання тіла, удари головою) або складними (складні рухи пальцями чи розгинання / згинання зап’ястя). Так, стереотипії можуть виникати у здорових осіб (первинні) і бути однією з ознак інших патологій, як-от аутизм, захворювання з порушеннями інтелекту та ін. (вторинні) [5, 9, 20]. Відрізнити стереотипії від епілептичних автоматизмів можна за характерними рухами. Крім того, епілептичні автоматизми розвиваються у пацієнтів на тлі порушення усвідомлення, нерідко поєднуються з іншими типами епілептичних нападів — з абсансами, або фокальними нападами з порушенням усвідомлення. Епілептичні автоматизми можуть також виникати за збереженого усвідомлення, за вогниці у недомінантній скроневій частці, однак за таких випадків наявні інші характерні ознаки ураження скроневої частки. Досить інформативна ЕЕГ, особливо в разі проведення моніторингу. Стереотипії не супроводжуються характерними для епілептичних нападів нейрофізіологічними феноменами [5, 6, 20].
- Окремою темою, що потребує розуміння підходів як до диференційного діагностування, так і до вибору тактики лікування, є захворювання, що супроводжуються тремором.
- Найпоширенішим спадковим захворюванням екстрапірамідної системи, що супроводжується тремором, є есенціальний тремор. Тремор визначають як ритмічні рухи «навколо осі». Найчастіше тремор залучає голову / шию, обличчя, нижні або верхні кінцівки і може бути переважно проксимальним або дистальним. Етіологія та патогенез есенціального тремору, що нерідко є причиною значної соціальної та функціональної дезадаптації, до кінця є неясними [15].

Таблиця 5. Клінічні діагностичні критерії для точнішого діагностування есенціального тремору

Достовірний есенціальний тремор	Імовірний есенціальний тремор
<ul style="list-style-type: none"> • Постуральний тремор помірної амплітуди принаймні в одній руці • Тремор помірної амплітуди принаймні в одній руці при виконанні чотирьох завдань: під час пиття з кружки, при спробі піднести ложку з рідиною до губ, при виконанні пальце-носової проби, при рисуванні спіралі • Тремор ускладнює щонайменше одну з дій повсякденної життєвої активності • Причиною тремору не є інші неврологічні захворювання, лікарські препарати, гіпотиреозидизм, алкоголізм 	<ul style="list-style-type: none"> • Тремор помірної амплітуди принаймні в одній руці при виконанні зазначених вище чотирьох завдань або тремор голови • Причиною тремору не є інші неврологічні захворювання, лікарські препарати, гіпотиреозидизм, алкоголізм

Адаптовано згідно з Jankovic J. Essential tremor: a heterogeneous disorder. *Mov. Disord.* 2002. Vol. 17, № 4. P. 638–644.

Поширеність есенціального тремору вища у 20 разів, ніж хвороби Паркінсона (ХП): до 6 % осіб у загальній популяції та до 23 % серед пацієнтів літнього віку [16, 17]. Для есенціального тремору характерні постурально-кінетичний тремор рук (97 %), поєднання з тремором голови та шиї (48 %), м'язів / нижньої щелепи, тремтіння голосу (62 %), язика, тулуба, верхніх кінцівок. Частіше есенціальний тремор виникає в осіб із позитивним сімейним анамнезом та аутосомно-домінантним типом спадкування (50 %) [18].

Він може бути як ізольованим симптомом, так і супроводжувати інші захворювання центральної та периферичної нервової системи (ХП, хронічна запальна демієлінізуювальна полінейропатія, сенсорно-моторна полінейропатія, синдром Гієна–Барре, полінейропатії). Фіксують бімодальний характер розподілу віку початку проявів есенціального тремору: 15–20 і 50–70 років. За даними проведених досліджень, захворюваність і поширеність можуть зростати зі збільшенням віку, незалежно від статі [19].

Як правило, внаслідок нейрональних, синаптичних і системних змін есенціальний тремор призводить до значного зниження якості життя пацієнтів [20].

У низці патоморфологічних досліджень в осіб з есенціальним тремором виявлено гетерогенні дегенеративні зміни, зокрема зменшення кількості клітин Пуркін'є, що свідчить про загибель нейронів; у деяких — тільки Леві у стовбурі мозку (особливо у блакитній плямі) [21].

Пацієнти з есенціальним тремором, які страждають на депресію / тривожність, а також особи старшого віку можуть зазнавати значних труднощів під час виконання базових завдань. Також розлад може зумовлювати труднощі під час одягання, вживання їжі, виконання гігієнічних процедур, застосування професійних навичок, призводячи до фізичної та психологічної інвалідизації [22].

Однак діагностування есенціального тремору часто лишається утрудненим. Діагноз ґрунтується на клінічних критеріях, оскільки немає достовірних серологічних, радіологічних і патоморфологічних маркерів розладу [23, 24]. Власне, 75–99 % випадків есенціального тремору є недіагностованими, попри те, що більшість пацієнтів має той чи інший ступінь інвалідизації, пов'язаний із тремором [1].

Таблиця 6. Оцінювання тяжкості есенціального тремору

0 балів	Тремор немає
1 бал	Легкий (ледь помітний) тремор
2 бали	Помірний, імовірно, неінвалідизувальний тремор (амплітуда < 2 см);
3 бали	Значущий, імовірно, частково інвалідизувальний тремор (амплітуда 2–4 см)
4 бали	Виразний, грубий, інвалідизувальний тремор (амплітуда > 4 см)

Адаптовано згідно з Pringsheim et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry.* 2012. Vol. 57. P. 133-143.

Класичний есенціальний тремор проявляється кінетичним тремором із частотою 4–12 Гц: верхніх кінцівок (близько 95 % хворих), голови (близько 34 % хворих), обличчя (близько 5 % хворих), голосу (близько 12 % хворих), тулуба (близько 12 % хворих), нижніх кінцівок (близько 20 % хворих), без будь-якої іншої неврологічної патології [12].

У жінок ризик розвитку тремору голови вищий порівняно з чоловіками [13].

Для проведення точнішого діагностування есенціального тремору запропоновано клінічні діагностичні критерії (табл. 5) [14]. Як правило, для оцінювання тяжкості есенціального тремору використовують шкалу його виразності (табл. 6) [14].

Диференційне діагностування з хворобою Паркінсона

Есенціальний тремор необхідно відрізнити від багатьох інших патологій, які можуть супроводжуватися ознаками тремтіння. Зокрема, слід проводити диференціальну діагностику з ХП. Відомі випадки, коли пацієнти помилково впродовж декількох років отримували лікування проти ХП препаратами леводопи, а потім з'ясувалося, що вони страждали на есенціальний тремор [26].

Деякі клінічні симптоми есенціального тремору та ХП перетинаються, що призводить до діагностичних труднощів, особливо на ранніх стадіях хвороби (табл. 7).

Есенціальний тремор є найчастішою причиною саме постурального тремору, а ХП — тремору спокою [3]. Метод сканування транспортера дофаміну (DaTSCAN) допомагає з високою точністю розрізнити есенціальний тремор і ХП, проте він є занадто вартісним. Крім того, есенціальний тремор слід відрізнити від тремору, спричиненого застосуванням лікарських засобів, та тремору за ХП. Як відомо, деякі ліки та речовини теж можуть зумовлювати тремор спокою, постуральний тремор або тремор дії. Наприклад, метоклопрамід, антипсихотики та резерпін можуть спричинити тремор спокою та інші симптоми паркінсонізму, як-от акатизія, хорея, дистонія та стереотипія.

Тремор дії може виникати в разі застосування β-агоністів, літію, симпатоміметиків, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, трициклічних антидепресантів та вальпроату. Серед інших потенційних причин — токсичність важких металів, хронічний алкоголізм, а також стани алкогольної та наркотичної абстиненції [26].

Диференційне діагностування і лікування тремору також можуть супроводжуватися значними труднощами.

Таблиця 7. Диференціальні характеристики есенціального та паркінсонічного тремору

Характеристика	Есенціальний тремор	Паркінсонічний тремор
Тип тремору	Постуральний, кінетичний; постуральний тремор спостерігається негайно; у стані спокою наявний зрідка	У спокої та постуральний (виникає повторно); постуральний тремор спостерігається після середньої латентності 5 секунд; зрідка під час руху
Вік початку (роки)	Бімодальний: 15–20; 50–70	55–60
Симетрія	Двобічний	Одно-/двобічний
Частота (Гц)	4–10	4–6 (у спокої) 4–10 (постуральний)
Сімейний анамнез	У 50 % випадків	< 10 %
Посилення в разі вживання алкоголю	+++	–
Посилення за вживання антихолінергічних засобів	–	++
Посилення за вживання леводопи	–	+++
Посилення за вживання примідону	+++	–
Посилення за вживання пропранололу	+++	+
Посилення в разі емоційного стресу	Так	Так
Залучені частини тіла / функції	Руки > голова > голос (зрідка ноги)	Руки > ноги (нечасто голова або голос)
Брадикакінезія	Ні	Так
Ригідність	Ні	Так
Поступальна нестійкість	Ні	Так

Адаптовано згідно з Chen J.J., Lee K.C. Nonparkinsonism movement disorders in the elderly. *Consult Pharm.* 2006 Jan. Vol. 21, № 1. P. 58–71.

Отже, рухові захворювання і епілепсія мають досить багато схожих клінічних ознак, що призводить до значних диференційно-діагностичних труднощів навіть у висококваліфікованих фахівців. Немає абсолютно патогномічних ознак епілептичних і неепілептичних нападів. Власне, можна виокремити тільки деякі загальні риси неепілептичних пароксизмальних порушень:

- Наявність провокувального чинника (часто).
- Невідповідність схеми нападу типовим ознакам основних епілептичних нападів та патофізіологічних механізмів їхнього розвитку.
- Виразний емоційний компонент (часто).
- Відсутність постсудомної сплутаності свідомості і порушень сну (якщо не існують які-небудь конкретні соматичні або метаболічні причини).

- Відсутність характерних змін ЕЕГ в інтеріктальному періоді, типових патернів епілептичного нападу під час пароксизму і зміни в структурі ЕЕГ після нападу.
- Наявність соматичних, неврологічних, психічних захворювань, розладів особистості та поведінки, які можуть викликати неепілептичні пароксизмальні порушення.

Фармакотерапія пароксизмальних станів

Лікувальна тактика пацієнтів з епілептичними нападами, які слід диференціювати з пароксизмальними руховими захворюваннями, має низку особливостей.

Зокрема, не можна призначати ПЕП пацієнтам із певним діагнозом епілепсії до остаточного встановлення діагнозу, оскільки ці препарати можуть мати терапевтичний ефект і за пароксизмальних рухових порушень, але епілепсія і рухові захворювання мають різний прогноз, інші трудові обмеження і соціальні наслідки. Усім особам із підозрою на наявність не епілептичних, а рухових пароксизмальних порушень необхідно проводити ЕЕГ-відеомоніторинг, високопольне (1,5Т–3Т) дослідження методом магнітно-резонансної томографії з використанням протоколу «епілепсія», електроміографічне дослідження (за показаннями), генетичне дослідження.

Як відомо, неврологічні розлади, особливо з тривалим перебігом, суттєво знижують якість життя. Сучасний підхід до лікування пацієнтів із цим захворюванням базується на вчасному виявленні потенційної неврологічної коморбідності та адекватних втручаннях із наданням переваги механізм-індукованій симптоматичній терапії.

Серед препаратів, що використовують для лікування станів із пароксизмальною активністю, є топірамат. Завдяки специфічним механізмам його дії вдається забезпечити деполяризацію мембрани нейронів, тривале обмеження виникнення повторних потенціалів, а також модулювання проведення сигналів у хімічних синапсах [10].

Топірамат як антиконвульсант другої генерації діє за множинними механізмами, а саме:

- 1) обмежує повторні розряди нейронів, впливаючи на вольтаж-залежні натрієві канали;
- 2) потенціює гальмування, опосередковане γ-аміномасляною кислотою (ГАМК), чинить вплив на ГАМК-рецептори;
- 3) блокує глутамат-опосередковане збудження нейронів через дію на рецептори α-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонової кислоти (AMPA) та кайнатні рецептори;
- 4) помірно знижує амплітуди вольтаж-залежного кальцієвого току завдяки взаємодії з кальцієвими каналами;
- 5) є антагоністом ізоензимів II і IV, оскільки чинить вплив на фермент карбоангідазу [26].

Розлади епілептичного генезу

Міжнародна асоціація дитячих неврологів (ICNA) рекомендує топірамат як препарат першої лінії для лікування генералізованих тоніко-клонічних судом, міоклонічних нападів, синдрому Драве, синдрому Леннокса–Гастро, міоклонічно-астатичної епілепсії.

ICNA рекомендує топірамат як препарат другої лінії для терапії абсансів, тонічних і атонічних нападів,

дитячої та ювенільної абсансної епілепсії, ювенільної міоклонічної епілепсії, роландичної та потиличної епілепсії, інфантильних спазмів, синдрому Ландау–Клеффнера, синдрому Патрі. У цих настановах топірамат не згадується як препарат, призначення якого слід уникати за окремих форм епілепсій, тобто він має низьку ймовірність агравації нападів [27].

Для застосування топірамату накопичено хорошу доказову базу за первинно-генералізованих судомних нападів (*клас I*) [28–30].

На сьогодні даних досліджень ефективності топірамату за міоклонічних нападів ще недостатньо, однак у рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2012) він зазначений як засіб першої та другої лінії для лікування міоклоній із застереженням, що вказаний препарат не є ліцензованим для цього показання і необхідне підписання інформованої згоди [31].

Зокрема, значна кількість досліджень присвячена ефективності та переносимості топірамату за резистентних форм епілепсій [32].

Топірамат, як зазначають дослідники, у неврологічній практиці використовують не лише для лікування епілепсії, але і за різних неепілептичних станів.

Тикові розлади

Для лікування тикових розладів широко застосовують антипсихотичні препарати, як-от як рисперидон, галоперидол, тіаприд та сульпірид. Однак їх використання обмежене через часте виникнення таких побічних явищ, як екстрапірамідні реакції, надлишкова маса тіла та нудота [33].

Наприклад, за Єльською загальною шкалою оцінювання тяжкості тиків (YGTSS) топірамат сприяв статистично значущому зниженню балів порівняно з плацебо [36]. За результатами двох метааналізів, ефективність цього препарату за тикових розладів вища, ніж галоперидолу або тіаприду. Крім того, топірамат спричиняє менше побічних явищ [37, 38].

Декілька рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) було проведено в Китаї із застосуванням топірамату для лікування тикових розладів у дітей. Для підтвердження ефективності та безпеки його застосування L. Yu et al. (2020) здійснили метааналіз результатів цих РКД, а також публікацій із баз даних PubMed, Web of Science, бази даних національної інфраструктури знань Китаю (CNKI) та відповідних посилань. Загалом було проаналізовано дані 15 РКД за участю 1070 пацієнтів. Як препарати порівняння використовували галоперидол або тіаприд. За результатами оцінювання ефективності топірамату, отриманими на підставі застосування моделі з фіксованим ефектом, RR становив 1,13 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,06–1,20; індекс гетерогенності (I²) = 36 %; Q-критерій Кокрана (Q) = 20,31; p = 0,09). Ці дані підтверджують вищу ефективність топірамату, ніж препаратів контролю [39].

Результати метааналізу L. Yu et al. (2020) продемонстрували ефективність застосування топірамату, де вчені надали нові доказові дані на користь його використання для лікуванні тиків. Порівняно з галоперидолом і тіапридом,

Таблиця 8. Побічні ефекти блокаторів β-адренорецепторів та стани, за яких ці препарати протипоказані

Побічні ефекти (можуть вимагати припинення лікування)	Стани, за яких препарати протипоказані
<ul style="list-style-type: none"> • Брадикардія • Зниження артеріального тиску • Непритомність • Апатія • Втомлюваність • Імпотенція • Розвиток депресії 	<ul style="list-style-type: none"> • Декомпенсована серцева недостатність (III і IV класи за функціональною класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів [NYHA]) • Кардіогенний шок • Атріовентрикулярна блокада II–III ступенів • Брадикардія (< 50 уд./хв), • Синоаурикулярна блокада • Виражена артеріальна гіпотензія • Порушення периферичного кровообігу • Метаболічний ацидоз • Підвищена чутливість до блокаторів β-адренорецепторів

Адаптовано згідно з Mellosky C. Drug Treatments for Essential Tremor. April 14, 2022. www.webmd.com/epilepsy/guide/essential-tremor-drug; Інструкція для медичного застосування препарату Пропранолол.

топірамат мав вищу ефективність та спричиняв меншу кількість негативних реакцій. Зокрема, дані цього метааналізу засвідчили, що топірамат добре переноситься порівняно з тіапридом і галоперидолом [39]. Ознаки несприятливих ефектів при застосуванні топірамату незначні: сонливість або втома, головний біль, акатизія, розлад шлунково-кишкового тракту, тривожність або депресія; лише інколи повідомляли про серйозніші несприятливі ефекти, як-от втрата апетиту, парестезія, нирковий літіаз та інші [26].

Натомість застосування антипсихотичних препаратів спричиняло екстрапірамідні побічні ефекти та збільшення маси тіла, які можуть призводити до серйозних функціональних порушень у пацієнтів із тиковими розладами [26].

Відомо, що для терапії тикових розладів широко застосовують атипичні антипсихотичні засоби. У Японії арипіпразол є засобом першої лінії для лікування тиків [41, 42].

Хоча у дослідженні, присвяченому порівнянню ефективності арипіпразолу й топірамату не виявлено суттєвої різниці між ними [43].

Крім того, можливо використовувати топірамат як допоміжний засіб у терапії атипичними антипсихотичними препаратами у пацієнтів із тиковими розладами, які схильні до збільшення маси тіла, особливо у резистентних до лікування випадках, оскільки він підсилює дію антипсихотиків. Завдяки клінічному ефекту щодо зменшення ваги топірамат є перспективним для лікування пацієнтів із тиковими розладами та ожирінням [44].

Дозування топірамату, яке добре переносилося, становило 25–150 мг/добу, а при застосуванні понад 200 мг/добу частота побічних ефектів зростала [45].

Американська академія неврології (ANN) оновила практичні настанови щодо методів лікування тикових розладів [45]. Поведінкова терапія та α-агоністи (гуанфацин і клонідин) рекомендовані як засоби першої лінії терапії за тикових розладів легкого та середнього ступенів тяжкості. Запропоновано застосовувати топірамат у пацієнтів із тиками середньої тяжкості, які є обтяжливими, якщо бракує задовільної відповіді на втручання або наявні несприятливі наслідки інших методів лікування. Дані

Таблиця 9. Послідовність призначення препаратів пацієнтам з есенціальним тремором

Блокатори β-адренорецепторів не переносяться / протипоказані	
Попереднє лікування	
Пропранолол Почніть із низької дози та титруйте до максимальної (40 мг/добу)	Примідон Почніть із низької дози (50 мг) на ніч і титруйте до максимальної (250 мг тричі на день) протягом приблизно 6 тижнів
За неефективності змініть на:	
Комбінацію пропранололу та примідону (дозування див. вище)	Габапентин* Почніть із низької дози (300 мг/добу) і титруйте до 600 мг двічі на добу (зменшіть дозу при порушенні функції нирок)
За неефективності змініть на:	
Комбінацію пропранололу та габапентину* (дозування див. вище)	Топірамаат* 50 мг уранці і 100 мг на ніч (використовувати з обережністю, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 60)
За неефективності змініть на:	
Топірамаат* 50 мг уранці і 100 мг на ніч	Клоназепам* 0,25 мг на ніч, збільшуючи до максимум 0,5 мг двічі на день
За неефективності змініть на:	
Клоназепам* 0,25 мг на ніч, збільшуючи до максимальної дози 0,5 мг двічі на день	

Примітка: * продукт не ліцензований у Великій Британії для використання за есенціального тремору.

Адаптовано згідно з Guideline for the treatment of essential tremor. NHS, July 2015. www.nhs.uk.

досліджень підтверджують, що топірамаат ефективніший, ніж галоперидол і тіаприд при лікуванні тикових розладів у дітей, а також він є перспективним за лікування пацієнтів із тиками, які страждають на ожиріння або ОКР.

Есенціальний тремор

Ще однією сферою застосування топірамаату є лікування есенціального тремору — одного з найчастіших неврологічних захворювань, що проявляється повільно прогресуючим кінетичним і постуральним тремором верхніх кінцівок та іноді — тремором голови.

AAN розробила практичні параметри лікування есенціального тремору, які базуються на сучасних наукових знаннях і практичному досвіді. Таке лікування охоплює фармакологічний і нейрохірургічний підходи [46].

Серед засобів фармакотерапії топірамаат увійшов до препаратів першої лінії. У Кокранівському огляді щодо підходів до лікування пацієнтів з есенціальним тремором зазначено, що пропранолол і примідон можуть бути неефективними у 25–55 % пацієнтів і нерідко призводити до серйозних побічних ефектів, тоді як топірамаат запропонований як потенційно дієвий препарат.

Для лікування пацієнтів із есенціальним тремором найчастіше застосовують блокатори β-адренорецепторів (пропранолол, метопролол), топірамаат,

примідон, леветирацетам та габапентин. При цьому тільки пропранолол, примідон і топірамаат належать до препаратів першого вибору [1].

Зокрема, дозування зазначених лікарських засобів слід підвищувати повільно й поступово. Призначаючи блокатори β-адренорецепторів, слід брати до уваги, що ці препарати мають низку побічних ефектів, тому підходять далеко не всім, хто страждає на есенціальний тремор (табл. 8) [47, 48].

Блокатори β-адренорецепторів слід застосовувати з обережністю пацієнтам із цукровим діабетом, порушеннями функції печінки і нирок; застосування в період вагітності та годування грудьми не рекомендоване [49].

На тлі приймання блокаторів β-адренорецепторів у 50–70 % пацієнтів з есенціальним тремором фіксують поліпшення, проте воно є виразним лише в незначній кількості випадків (табл. 9) [50].

Сьогодні для лікування есенціального тремору з успіхом застосовують топірамаат. У низці досліджень підтверджено ефективність застосування цього препарату (щонайменше 20 %); дієвим було дозування 75–400 мг/день [5, 6].

В огляді J.J. Chen і K.C. Lee (2006), присвяченому не-паркінсонічним руховим розладам у літніх осіб, представлено дані двох рандомізованих подвійних сліпих контрольованих плацебо досліджень і декількох повідомлень про клінічні випадки, які свідчать про ефективність топірамаату для лікування есенціального тремору в цій популяції осіб [53–56].

Для уникнення побічних реакцій, які можуть розвиватися на тлі терапії топірамаатом у пацієнтів похилого віку і можуть мати серйозніший характер (втрата апетиту, когнітивні порушення, втома, нудота, парестезії), таке лікування слід розпочинати з низької дози (25 мг перед сном), поступово титруючи її до ефективної (щонайбільше 400 мг/добу) [57].

Результати масштабного багатоцентрового контрольованого дослідження за участю 208 пацієнтів продемонстрували позитивний терапевтичний ефект монотерапії топірамаатом у пацієнтів з есенціальним тремором.

Поліпшення клінічного стану на 29 % виявили в осіб інтервенційної групи проти контрольної ($p < 0,001$); терапевтичний ефект асоціювався з поліпшенням рухових функцій, зменшенням інвалідизації та підвищенням якості життя ($p = 0,001$). Як відомо, пацієнти добре переносили терапію топірамаатом, серед найчастіших побічних ефектів — парестезії та погіршення апетиту (із частотою 5 %) [58].

У подвійному сліпому перехресному контрольованому плацебо дослідженні за участю 62 пацієнтів (середній вік 67 років) підтверджено значущу ефективність застосування топірамаату порівняно з плацебо для зменшення ознак есенціального тремору за шкалою TRS ($28,7 \pm 1,0$ проти $37,0 \pm 1,0$; $p < 0,0001$).

Зміна проти вихідного рівня загальних балів і показників за підшкалами TRS була значуще більшою ($p < 0,005$) при лікуванні топірамаатом (зниження середнього бала 7,7–11,8 проти 0,08–2,0). Отже, таке лікування сприяло зменшенню ознак тремору та його тяжкості, поліпшенню здатності виконувати рухові завдання та збільшенню

функціональної працездатності у пацієнтів з есенціальним тремором від середнього до важкого ступеня [59].

Зокрема, терапевтичну ефективність топірамаму вивчали при есенціальному треморі, порівнюючи з дією пропранололу в двох групах: 24 і 20 осіб віком 21–83 роки (середній вік 53 роки). Разом із клінічним обстеженням пацієнтів вчені застосовували низку шкал: клінічну рейтингову шкалу тремору, шкалу функціональних порушень і візуально-аналогову шкалу. Ефективність топірамаму загалом була порівнянною з дією пропранололу: у 83 і 75 % випадків відповідно.

Проте порівняно з пропранололом, як зазначають дослідники, топірамаму має деякі терапевтичні переваги: його можна застосовувати незалежно від статі (у жінок його ефективність вища), віку і тривалості захворювання (як за раннього, так і пізнього його початку), за сімейних і спорадичних варіантів есенціального тремору і всіх клінічних форм. На відміну від пропранололу, топірамаму можна призначати пацієнтам зі схильністю до артеріальної гіпотензії та брадикардії, в разі бронхоспазму, цукрового діабету та порушень серцевого ритму [60].

Наприклад, за даними аналізу результатів систематичного огляду трьох рандомізованих контрольованих подвійних сліпих досліджень за участю пацієнтів із важкими ознаками есенціального тремору, застосування топірамаму (400 мг/добу) клінічно значуще зменшувало виразність симптомів за шкалою оцінювання тремору (TRS) проти контрольної групи ($p < 0,0001$). Терапія топірамамом також покращувала функціональну здатність пацієнтів із помірними та важкими ознаками есенціального тремору [61].

У Кокранівському огляді E. Bruno et al. (2017), присвяченому аналізу ефективності препаратів для лікування осіб із есенціальним тремором, зазначено, що пропранолол і примідон можуть бути неефективними у 25–55 % пацієнтів і часто мають серйозні побічні дії. Водночас автори дійшли висновку, що топірамаму є потенційно корисним препаратом для лікування пацієнтів із есенціальним тремором. Основними побічними ефектами терапії були парестезії, втрата апетиту, зменшення маси тіла та погіршення пам'яті.

Аналіз даних загалом 309 учасників досліджень засвідчив, що у пацієнтів, які застосовували топірамаму, спостерігалось значуще зменшення ознак тремору та зниження функціональної інвалідизації порівняно з тими, хто отримував плацебо [62].

У настанові Національної служби охорони здоров'я Великої Британії щодо лікування есенціального тремору (NHS, 2015) зазначено, що перед переведенням пацієнта на терапію препаратом наступного вибору він має приймати поточне лікування принаймні протягом восьми тижнів у максимально переносимій дозі. Послідовність призначення препаратів наведено в таблиці 10 [50].

Зазвичай дозу топірамаму визначають емпіричним способом. При лікуванні есенціального тремору може бути ефективним застосування препарату в низьких і середніх дозах за схемою, зазначеною у таблиці 10.

Максимальна доза топірамаму має становити 300 мг на добу. Не слід підвищувати дозу, якщо нижча є ефективною [63].

Таблиця 10. Схема застосування топірамаму за есенціального тремору

1-й тиждень	25 мг увечері
2-й тиждень	25 мг вранці та 25 мг увечері
3-й тиждень	25 мг вранці та 50 мг увечері
із 4-го тижня	50 мг вранці та 50 мг увечері

Висновки

Проблеми пароксизмальних станів зумовлені значущим зниженням якості життя та підвищенням ризику інвалідизації пацієнтів, зокрема від дитячого до літнього віку.

Одним з ефективних та безпечних підходів до лікування цієї популяції є механізм-індукована симптоматична терапія антиконвульсантом топірамамом. Результати численних досліджень підтвердили його клінічну ефективність.

Препарат добре переноситься і за належного титрування дози не спричиняє серйозних побічних ефектів, може застосовуватися у пацієнтів зі схильністю до гіпотензії та брадикардії. Завдяки зменшенню виразності симптомів тремору застосування топірамаму поліпшує функціональну здатність пацієнтів із помірними та важкими ознаками есенціального тремору та сприяє підвищенню якості життя.

Література

1. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions. International League Against Epilepsy: *Epilepsia* 1997; 38:614–618
2. Gates JR Nonepileptic seizures: Classification, coexistence with epilepsy; diagnosis, therapeutic approaches, and consensus. *Epilepsy Behav.* 2002; 3:28–33
3. NICE. The epilepsies: the diagnosis and management of epilepsies in adults and children in primary and secondary care. WWW.nice.org.uk. 2004, Last accessed 2009.
4. Ying Xu, Dennis Nguyen, Armin Mohamed et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure* 2016, 41; 167–174.
5. Panayiotopoulos C.P. *Epileptic Syndromes and their Treatment* 2010, 654 p.
6. Greenland JC, Barker R. The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. // In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec. Chapter 6.
7. *Parkinson Disease and other Movement Disorders*. Eds. E Wolters, C Baumann, VU University Press 2014, 832 p.
8. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей Под ред. Темина П.А., Никанорова М.Ю. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1999. — 656 с.
9. <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators>
10. Dalla Bernarina B. Bening myoclonus of early infancy or Fejerman syndrome. *Epilepsia* 2009, V 50., P. 1290–1292.
11. Chitre M. Pitfalls in the diagnosis and misdiagnosis of epilepsy. *Paediatr Child Health (United Kingdom)* 2013;23:237–42.
12. Chowdhury FA, Nashef L, Elwes RD. Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. *Eur J Neurol* 2008;15:1034–42.
13. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011, V. 20., P. 173–196.

Повний список літератури, який уміщує 63 джерела, знаходиться в редакції.