

Т.В. Данилова^{1,2}, Д.Р. Хасанова^{1,2}, И.Р. Камалов²

¹Межрегиональный клинико-диагностический центр,

²Казанский государственный медицинский университет, Казань

Постинсультная эпилепсия: предикторы, факторы риска, клинические варианты, лечение

Cerebrovascular diseases are one of the most common risk factors of symptomatic epilepsy. The paper considers the epidemiology and pathogenesis of post-stroke seizures, the predictors of their development in patients with vascular lesions in the brain, as well as antiepileptic therapy.

Ключевые слова: постинсультная эпилепсия, факторы риска.

Контакты: Татьяна Валерьевна Данилова tatvdan@yandex.ru

Post-stroke epilepsy: predictors, risk factors, clinical types, treatment

T.V. Danilova^{1,2}, D.R. Khasanova^{1,2}, I.R. Kamalov²

¹Interregional Clinical Diagnostic Center; ²Kazan State Medical University, Kazan

Cerebrovascular diseases are one of the most common risk factors of symptomatic epilepsy. The paper considers the epidemiology and pathogenesis of post-stroke seizures, the predictors of their development in patients with vascular lesions in the brain, as well as antiepileptic therapy.

Key words: post-stroke epilepsy, risk factors.

Contact: Tatyana Valeryevna Danilova tatvdan@yandex.ru

Цереброваскулярные заболевания — один из самых частых факторов риска развития симптоматической эпилепсии. Считается, что 30% впервые диагностированных эпилептических приступов у пациентов старше 60 лет возникают после перенесенного инсульта [1, 2]. По данным разных авторов, частота развития эпилептических приступов у больных, перенесших инсульт, колеблется в широком диапазоне (табл. 1).

Такие выраженные колебания показателя можно объяснить отличиями в дизайне исследований, терминологии, а также неоднородностью изучаемых когорт пациентов и разной длительностью наблюдения за больными после инсульта.

Эпилептические приступы могут развиваться в разные периоды инсульта. В зависимости от времени их развития выделяют приступы-предвестники, ранние и поздние приступы. К сожалению, в настоящее время нет единого мнения о сроках возникновения этих приступов, и в разных исследованиях они различны. К ранним относят приступы, развивающиеся в первые 24–48 ч [10, 14–16], первую неделю [17–22], в первые 2 нед [23–25] и 1 мес [26] после развития инсульта. Мы, как и многие неврологи, занимающиеся проблемой постинсультной эпилепсии, придерживаемся классификации (1962) G. Barolin и E. Sherzer [19], согласно которой:

1) приступы-предвестники предшествуют развитию инсульта (среди исследованных нами 214 пациентов, перенесших ишемический инсульт и страдающих эпилептическими приступами, такие приступы отмечались в 14% наблюдений);

2) ранние приступы развиваются в первые 7 сут после острого нарушения мозгового кровообращения — ОНМК (в нашем исследовании ранние приступы были у 43% пациентов);

3) поздние приступы появляются через 7 сут после ОНМК (по нашим данным, поздние приступы наблюдались у 43% больных).

Эпилептические приступы, ассоциированные с разными периодами инсульта, имеют различный патогенез. Припадки-предвестники связывают с длительной сосудистой недостаточностью вследствие стенозирующего поражения магистральных сосудов головного мозга, они развиваются до клинической манифестации инсульта и часто являются единственным проявлением преходящего нарушения мозгового кровообращения или так называемого немого инсульта, который диагностируется ретроспективно по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [27].

Ранние приступы связаны с начальными изменениями в перифокальной области: клеточная биохимическая дисфункция, возникающая в перифокальной области, приводит к временной перинфарктной деполяризации и повышению внеклеточной концентрации глутамата, что в свою очередь ведет к электрической гипервозбудимости ткани мозга и возникновению латерализованных эпилептиформных разрядов нейронов [28–31].

Поздние приступы вызваны более выраженной перестройкой нервной ткани: деафферентацией, изменением свойств мембран нейронов, селективным снижением числа нейронов в определенных областях мозга, спрутингом коллатералей аксонов. Все это приводит к состоянию гипервозбудимости ткани мозга, синхронизации нейронов и развитию эпилептических приступов [10, 32].

В целом преобладают парциальные и вторично-генерализованные эпилептические приступы, по нашим данным, доминируют парциальные приступы (89,9%, $p < 0,01$).

Большое внимание в настоящее время уделяется поиску факторов риска развития постинсультной эпилепсии. Основными предикторами постинсультных приступов и постинсультной эпилепсии являются геморрагический инсульт и ге-

Таблица 1. Частота развития эпилептических припадков у больных, перенесших инсульт

Авторы	Частота развития эпилептических припадков, %
Э.С. Прохорова [3]	8,69 (после геморрагического инсульта), 4,12 (после ишемического инсульта)
К. Luidorf и соавт. [4]	3–20
Y.K. Lo и соавт. [5]	2,8 (после геморрагического инсульта), 2,3 (после ишемического инсульта), 2,7 (после субарахноидального кровоизлияния) в первую неделю
А. Hadjipanayis и соавт. [6]	41,8
А.Б. Гехт и соавт. [7]	5,11
А.Б. Гехт и соавт. [8]	8,3
C.F. Bladin и соавт. [9]	10,6 (после геморрагического инсульта), 8,6 (после ишемического инсульта)
О. Camilo и L.B. Goldstein (цит. по [10])	2–33 (в раннем постинсультном периоде), 3–67 (в позднем постинсультном периоде)
C. Cordonnier (цит. по [11])	3–4
De Reuck и G. Van Maele [12]	10,6 (после геморрагического инсульта), 8,6 (после ишемического инсульта), 8,5 (после субарахноидального кровоизлияния)
N. Bornstein [11]	11
I.E. Silverman и L. Restrepo [11]	10
S. Baig и соавт. [13]	9,6
A. Illsley и соавт. [13]	4–20

моррагическая трансформация очага ишемии, кардиоэмболический подтип ишемического инсульта, молодой возраст, распространение ишемического очага на кору больших полушарий, тяжелый инсульт, большой объем очага инсульта, тромбоз центральных вен и синусов. Основные предикторы постинсультных приступов и постинсультной эпилепсии, наиболее часто обсуждаемые в литературе, представлены в табл. 2.

В большинстве исследований при геморрагическом инсульте выявлены более высокая частота развития эпилептических приступов, их раннее возникновение по сравнению с ишемическим инсультом. Геморрагическая трансформация является фактором риска развития ранних приступов, а также независимым предиктором возникновения эпилептического статуса в остром периоде ишемического инсульта [36–40].

В некоторых исследованиях [22, 24, 27, 40, 41] обнаружена более высокая частота возникновения эпилептических приступов после кардиоэмболического инсульта по сравнению с другими подтипами ишемического инсульта. В то же время имеется большое число исследований, в которых данная взаимосвязь не подтвердилась [9, 36, 42–44]. Можно констатировать, что кардиоэмболический подтип ишемического инсульта в настоящее время является спорным фактором риска развития эпилептических приступов.

Анализируя собственные данные, мы не нашли взаимосвязи кардиоэмболического подтипа инсульта и развития эпилептических припадков, но обратили внимание на то, что приступы в дебюте инсульта чаще наблюдались при его кардиоэмболическом подтипе (41,7%, $p < 0,05$).

Связь между корковой локализацией очага инфаркта с развитием эпилептических приступов показана во многих исследованиях [5, 9, 10, 14, 16, 21, 22, 24, 26, 27, 45, 46]. Эти исследования различны по дизайну, числу включенных в

них пациентов и методам статистической обработки данных. Выявлено также, что распространение ишемического очага на кору больших полушарий может быть предвестником как ранних, так и поздних эпилептических приступов. В то же время есть исследования, в которых данная связь не прослеживается, однако в них нейровизуализацию проводили лишь небольшому числу пациентов [36, 47–49]. Мы анализировали данные МРТ головного мозга у пациентов, перенесших инсульт. Оказалось, что у больных, страдающих эпилептическими припадками, ишемические изменения чаще распространялись на кору головного мозга (67%), чем у пациентов без приступов (45,8%; рис. 1, 2).

Есть мнение, что наиболее важную роль в возникновении приступов, возможно, играет не само повреждение коры головного мозга, а возникающие в ней функциональные нарушения, которые могут наблюдаться также и при изолированном поражении подкорковых отделов [10, 24, 50, 51].

Обсуждается и роль тяжести инсульта в развитии эпилепсии. Популяционные и проспективные мультицентровые исследования продемонстрировали, что тяжелый инсульт является важным предиктором возникновения как ранних приступов, так и постинсультной эпилепсии [9, 12, 34, 38, 48, 52]. Однако в ряде исследований [20, 36, 53] ассоциация тяжести инсульта с развитием эпилептических припадков не подтвердилась.

Отношение разных исследователей к объему очага ишемии как к фактору риска развития эпилептических припадков неоднозначно. Одни авторы [21, 26, 33–35] считают, что большой объем очага инсульта предвещает развитие приступов, другие [9, 36] данную взаимосвязь не наблюдали.

В ряде исследований [8, 34, 40, 54, 55] в качестве предиктора постинсультной эпилепсии указан молодой возраст.

Таблица 2. Основные предикторы постинсультных приступов и эпилепсии

Предикторы	Зависимая переменная	Статистические характеристики фактора	Вид анализа	Дизайн исследования
Ранние приступы	Постинсультная эпилепсия	OR 4,5; 95% ДИ 1,3–16,0	Множественный регрессионный	Проспективное популяционное, ишемический и геморрагический инсульт, период наблюдения 7–10 лет [33]
Поздние приступы	Постинсультная эпилепсия	HR 12,37; 95% ДИ 4,74–32,32; $p < 0,001$	Многофакторный	SASS, многоцентровое проспективное [9]
Кардиоэмболический подтип инсульта	Постинсультная эпилепсия	HR 0,68; 95% ДИ 0,31–1,48; $p = 0,33$	Многофакторный	SASS, многоцентровое проспективное [9]
Молодой возраст	Постинсультная эпилепсия	OR 1,7; 95% ДИ 1,3–2,1	Множественный регрессионный	Проспективное популяционное, период наблюдения 7–10 лет [34]
Тяжелый инсульт	Постинсультная эпилепсия	OR 1,3; 95% ДИ 1,3–8,6	Множественный регрессионный	Проспективное популяционное, период наблюдения 7–10 лет [34]
Внутричерепное кровоизлияние	Постинсультная эпилепсия	OR 3,3; 95% ДИ 1,3–8,6	Множественный регрессионный	Проспективное популяционное, период наблюдения 7–10 лет [34]
Корковая локализация очага	Постинсультные приступы*	OR 3,3; 95% ДИ 2,1–5,0; различия достоверны	Многофакторный	Многоцентровое случай–контроль с учетом пола, возраста, времени инсульта [35]
Выявление «старых» очагов при КТ	Постинсультные приступы*	OR 2,2; 95% ДИ 1,4–3,4; различия достоверны	Многофакторный	Многоцентровое, случай–контроль с учетом пола, возраста, времени инсульта [35]
Корковая локализация очага	Ранние приступы	HR 2,09; 95% ДИ 1,19–3,68; $p < 0,001$	Многофакторный	SASS, многоцентровое проспективное [9]
Корковая локализация очага	Ранние приступы	OR 7,7; 95% ДИ 1,0–61,1	Многофакторный	Мультицентровое проспективное, больные с первым криптогенным ишемическим инсультом [21]
Корковая локализация очага	Ранние приступы	OR 2,54; 95% ДИ 0,85–7,55; $p = 0,09$. Незначимо – не является фактором риска	Многофакторный	Больные с первым инсультом [36]
Корковая локализация очага	Ранние приступы	OR 6,01	Множественный регрессионный	Ранние приступы – в течение первых 48 ч [14]
3 балла и более по шкале Рэнкина	Ранние приступы	OR 3,9; 95% ДИ 1,2–12,7	Многофакторный	Мультицентровое проспективное, больные с первым криптогенным полушарным ишемическим инсультом [21]
Тяжесть инсульта	Ранние приступы	HR 10; 95% ДИ 1,16–3,82; $p < 0,02$	Многофакторный	SASS, многоцентровое проспективное [9]
Низкий уровень холестерина в сыворотке крови	Ранние приступы	5,86±0,51 против 6,34±0,58 (у пациентов без приступов); $p < 0,0001$	Многофакторный	Случай–контроль, пациенты с первым ишемическим инсультом [37]
Геморрагическая трансформация	Ранние приступы	OR 6,5; 95% ДИ 1,95–22,61; $p = 0,0003$	Многофакторный	Проспективное, больные с первым инсультом [36]

Предикторы	Зависимая переменная	Статистические характеристики фактора	Вид анализа	Дизайн исследования
Нарушение сознания в острой фазе инсульта	Ранние приступы	OR 4,44	Множественный регрессионный	Ранние приступы – в течение первых 48 ч [14]
Ранние приступы	Поздние приступы	HR 5,1; 95% ДИ 1,8–14,8	Многофакторный	Мультицентровое проспективное, больные с первым криптогенным полушарным ишемическим инсультом [21]
Корковая локализация очага	Поздние приступы	HR 4,5; 95% ДИ 1,6–13,1	Многофакторный	Мультицентровое проспективное, больные с первым криптогенным полушарным ишемическим инсультом [21]
Очаг занимает более половины полушария головного мозга	Поздние приступы	HR 9,7; 95% ДИ 3,1–30,8	Многофакторный	Мультицентровое проспективное, больные с первым криптогенным полушарным ишемическим инсультом [21]
Тяжелый инсульт	Поздние приступы	RR 2,41; 95% ДИ 1,01–1,27	Множественный регрессионный	Проспективное, пациенты с первым инсультом [38]
Путамнальное кровоизлияние	Поздние приступы	RR 1,99; 95% ДИ 1,11–1,39	Множественный регрессионный	Проспективное, пациенты с первым инсультом [38]
Лобарное кровоизлияние	Поздние приступы	RR 3,00; 95% ДИ 1,06–1,13	Множественный регрессионный	Проспективное, пациенты с первым инсультом [38]

Примечание. * – В этом исследовании приступы не дифференцировались на ранние и поздние.

Обнаружено, что у больных с тромбозом центральных вен и синусов эпилептические приступы отмечаются достаточно часто и нередко являются первыми проявлениями заболевания [11, 43, 56–58].

Исследуется также влияние эпилептических приступов на исход инсульта. Получены противоречивые результаты. В одних работах [9, 21, 40, 59, 60–62] у больных с постинсультными эпилептическими припадками выявлены более высокая летальность и более выраженный функциональный дефицит в исходе инсульта, чем у пациентов без приступов, в других [20, 36, 37, 48] не отмечено повышения летальности у таких пациентов.

Большинство исследователей [12, 20, 39, 46, 63] констатируют, что развитие эпилептического статуса у больных инсультом ассоциировано с высокой летальностью.

Безусловно, при развитии у пациентов с инсультом эпилептических припадков в алгоритм обследования наряду с инструментальными методами, применяемыми при ОНМК, должна быть включена электроэнцефалография. На электроэнцефалограммах (ЭЭГ) выявляются изменения, обусловленные как очаговой неврологической пато-

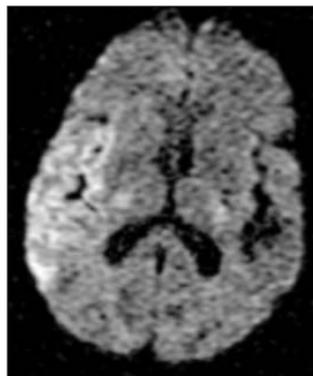


Рис. 1. DWI-режим МРТ.
Очаг ишемии в правой височной доле

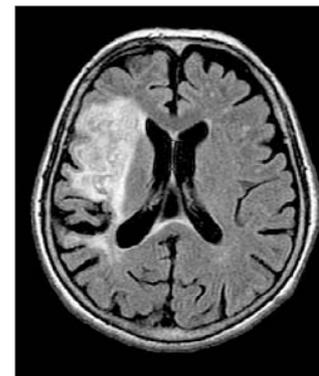


Рис. 2. МРТ.
Очаг ишемии в правой лобно-теменной доле

логией вследствие ОНМК, так и эпилепсией. Кроме того, у пациентов с инсультом на ЭЭГ можно наблюдать периодические латерализованные эпилептиформные разряды (PLEDs). Они состоят из 2–3 полифазных спайков и острых волн и могут включать и медленные волны, длительностью доли секунды с интервалом 1–2 с. Установлена связь этих изменений с острым процессом. При данном ЭЭГ-паттерне в 80% наблюдений развиваются эпилептические припадки с превалированием парциальных приступов. Нередко эти изменения сопровождаются нарушением сознания и эпилептическим статусом, в том числе, что особенно важно, бессудорожным [53], поэтому у пациентов с инсультом при нарушении сознания необходима регистрация ЭЭГ для исключения или верификации эпилептического статуса и коррекции терапии.

Важное значение имеет противоэпилептическая терапия постинсультной эпилепсии.

Выбор лекарственного средства и его дозы осуществляется индивидуально для каждого пациента с учетом формы эпилепсии, типа, частоты приступов, возраста, наличия сопутствующей патологии, возможных побочных эффектов препарата и т. д.

Таблица 3. ПЭП для лечения постинсультной эпилепсии, по данным разных авторов

Авторы	ПЭП
I.E. Silverman и соавт. [11]	Карбамазепин, фенитоин, ламотриджин, топирамат, леветирацетам, габапентин
J. De Reuck и G. van Maele [12]	Фенитоин, вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин
A. Illsley и соавт. [13]	Карбамазепин, вальпроат натрия, ламотриджин, окскарбазепин, габапентин, леветирацетам
J.M. Ferro и F. Pinto [66]	Фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота
P.A. Voxel и соавт. [10]	Фенитоин
R.D. Schwartz-Bloom и соавт. (цит. по [10])	Бензодиазепины
R.P. Wiard и соавт., R.C. Crumrine и соавт., A. Shuaib и соавт., Y.S. Lee и соавт. (цит. по [10])	Ламотриджин
H.L. Edmonds и соавт., T. Kanda и соавт., Y. Yang и соавт. (цит. по [10])	Топирамат
E. Hanon и соавт., S.J. Kittner и соавт. (цит. по [10])	Леветирацетам

В настоящее время превалирует мнение, что ранние приступы не требуют немедленного назначения противоэпилептической терапии [13, 14, 64, 65]. Необходимо динамическое наблюдение за пациентом. Лечение следует начинать при развитии повторных непровоцируемых припадков.

Лечение пациентов с постинсультной эпилепсией, основная часть которых относятся к старшей возрастной группе, осложнено из-за увеличения риска лекарственного взаимодействия (больные, как правило, принимают более трех препаратов разных фармакологических групп), возраст-зависимой печеночной и почечной дисфункции, когнитивных нарушений разной выраженности, порой достигающих степени деменции, дозозависимых побочных эффектов противоэпилептических препаратов – ПЭП (вследствие их более высокой концентрации в сыворотке крови у пожилых людей).

ПЭП выбора при лечении парциальной эпилепсии являются карбамазепин (финлепсин, тегретол), препараты вальпроевой кислоты (депакин, конвулекс, конвульсофин, вальпарин), топирамат (топамакс, макситопир, топсавер), ламотриджин (ламиктал, конвульсан, ламитор), леветирацетам (кеппра).

В связи со сходством патогенеза ишемии и эпилепсии (развитие глутаматной «эксайтотоксичности», оксидантного стресса, внутриклеточного накопления кальция) особый интерес при терапии эпилепсии, развившейся на фоне ишемического поражения головного мозга, вызывают ПЭП, обладающие нейропротективными свойствами (ламотриджин, топирамат, леветирацетам).

В табл. 3 представлены рекомендуемые ПЭП для лечения постинсультной эпилепсии.

Необходимы постепенный, ступенчатый подбор доз ПЭП, начало с минимальных доз и последующее их титрование до эффективной дозы.

При выборе препарата следует помнить о некоторых особенностях ПЭП. В частности, карбамазепин и фенитоин индуцируют печеночный метаболизм (из-за чего могут снижать эффекты многих лекарственных препаратов, в том числе глюкокортикоидов, варфарина). Кроме того, карба-

мазепин повышает риск гипонатриемии, нарушения ритма сердца, равновесия. Фенитоин увеличивает риск остеопороза, остеомалации. Вальпроаты и ламотриджин ингибируют печеночный метаболизм (повышают риск развития печеночной недостаточности). Вальпроаты могут вызывать или усугублять уже имеющийся тремор. Топирамат повышает риск развития нефроуролитиаза. Согласно результатам нескольких экспериментальных исследований, терапия фенитоином, фенобарбиталом и бензодиазепинами может препятствовать восстановлению после инсульта, и назначение этих препаратов считается нецелесообразным [67, 68].

Не менее важен вопрос о профилактическом назначении ПЭП пациентам, перенесшим инсульт. Согласно рекомендациям Американской ассоциации инсульта, их профилактическое назначение показано в остром периоде пациентам с лобарным и субарахноидальным кровоизлиянием [69, 70]. В рекомендациях нет указаний ни на конкретные ПЭП, ни на их дозы. В то же время профилактическое назначение ПЭП пациентам, перенесшим ишемический инсульт, не рекомендуется [71, 72].

Заслуживают внимания исследования, посвященные тромболитической терапии. Есть мнение, что тромболитизм в острейшем периоде инсульта наряду с применением нейропротективных препаратов может играть важную роль в профилактике постинсультной эпилепсии [49, 73]. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

У пациентов, страдающих ишемическим поражением головного мозга с эпилептическими припадками, необходимо исключить препараты, обладающие вазоактивными свойствами и возможным эффектом обкрадывания.

Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор остаются неясными многие аспекты эпидемиологии постинсультных эпилептических припадков, основные предикторы их развития и роль этих предикторов в патогенезе инсульта, как и вопросы лечения. По-видимому, ответы на эти вопросы дадут дальнейшие исследования с применением многофакторных методов анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forsgren L., Bucht G., Eriksson S. et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population based study. *Epilepsia* 1996;37:224–9.
2. Hauser W.A., Kurland L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16:61–6.
3. Прохорова Э.С. Эпилептические припадки при нарушениях мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1982;23 с.
4. Luhdorf K., Jensen L.K., Plesner A.M. Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia* 1986;27:458–63.
5. Lo Y.K., Yiu C.H., Hu H.H. et al. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand* 1994;90:83–5.
6. Hadjipanayis A., Hadjichristodoulou C., Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;10:659–63.
7. Гехт А.Б., Куркина И.В., Локшина О.Б. и др. Эпидемиологическое исследование эпилепсии в Москве. *Журн неврол и психиатр* 1999;10:4–8.
8. Гехт А.Б., Тлапшокова Л.Б., Лебедева А.В. Постинсультная эпилепсия. *Журн неврол и психиатр* 2000;9:67–70.
9. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A. et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617–22.
10. Camilo O., Goldstein L.B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1769–75.
11. Silverman I.E., Restrepo L., Mathews G.C. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59:195–201.
12. De Reuck J., van Maele G. Status epilepticus in stroke patients. *Eur Neurol* 2009;62:171–5.
13. Illsley A., Sivan M., Cooper J. et al. Use of Anti-epileptic Drugs in Post-stroke Seizures: a cross-sectional survey among british stroke physicians. *ACNR* 2011;10(6):27–9.
14. Arboix A., Garcia-Eroles L., Massons J.B. et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1590–4.
15. Epsztein J., Ben-Ari Y., Represa A. et al. Late-onset epileptogenesis and seizure genesis: lessons from models of cerebral ischemia. *Neuroscientist* 2008;14(1):78–86.
16. Rumbach L., Sablot D., Berger E. et al. Status epilepticus in stroke. Report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000;54:350–4.
17. Гехт А.Б., Кураш О.Я., Беликова А.П. и др. Особенности церебральной гемодинамики у больных с эпилептическими припадками после ишемического инсульта. *Журн неврол и психиатр* 2003;9:28–32.
18. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Косицин Н.С. и др. Нейробиологические аспекты ишемии мозга и постинсультной эпилепсии. *Журн высш нервн деят* 2002;6:656–70.
19. Barolin G.S., Sherzer E. Epileptische Anfälle bei Apoplektikern. *Wein Nerven* 1962;20:35–47.
20. Labovitz D.L., Hauser W.A., Sacco R.L. Prevalence and predictors of early seizures and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57:200–6.
21. Lami C., Domigo V., Semah F. et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003;60:400–4.
22. So E.L., Annegers J.F., Hauser W.A. et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350–5.
23. Berges S., Moulin T., Berger E. et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol* 2000;43:3–8.
24. Kraus J.A., Berlitz P. Cerebral embolism and epileptic seizures — the role of the embolic source. *Acta Neurol Scand* 1998;97:154–8.
25. Kwan J. Stroke: Predicting the risk of poststroke epilepsy — why and how? *Natur Rev Neurol* 2010;6:532–3.
26. Lanctman M.E., Golimstok A., Norscini J. et al. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993;34:141–3.
27. Giroud M., Gras P., Fayolle H. et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilepsia* 1994;35:959–64.
28. Brailowsky S., Knight R.T., Efron R. Phenytoin increases the severity of cortical hemiplegia in rats. *Brain Res* 1986;376:71–7.
29. Heiss W.D., Huber M., Fink G.R. et al. Progressive Derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:193–203.
30. Iijima T., Mies G., Hossmann K.A. Repeated negative DC deflections in rat cortex following middle cerebral artery occlusion are abolished by MK-801: effect on volume of ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:727–33.
31. Luhman H.J. Ischemia and lesion induced imbalances in cortical function. *Prog Neurobiol* 1996;48:131–66.
32. Stroemer R.P., Kent T.A., Hulsebosch C.E. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke* 1995;26:2135–44.
33. Raak L., Lodder J., Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure* 1996;5:185–94.
34. Kammergaard L.P., Olsen T.S. Poststroke epilepsy in the Copenhagen Stroke Study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005;14(5):210–4.
35. Leonea M.A., Tonic M.C., Bogliund G. et al. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: A case control study. *J Neurol Sci* 2009;277(1–2):138–42.
36. Alberti A., Paciaroni M., Caso V. et al. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Management* 2008;4(3):715–20.
37. Devuyst G., Karapanayiotides T., Hottinger I. et al. Prodromal and early epileptic seizures in acute stroke. *Neurology* 2003;61:249–52.
38. Paolucci S., Silvestri G., Lubich S. et al. Poststroke late seizures and their role in rehabilitation of inpatients. *Epilepsia* 1997;38(3):266–70.
39. Bateman B.T., Claassen J., Willey J.Z. et al. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care* 2007;7:187–93.
40. Szafarski J.P., Rackley A., Klendorfer D.O. et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia* 2008;49(6):974–81.
41. Lesser R.P., Luders H., Dinner D.S. et al. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985;26:622–30.
42. Black S.E., Norris J.W., Hachinski V.C. Post-stroke seizures. *Stroke* 1983;14:134.
43. Bogousslavsky J.L., Van Melle G., Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083–92.
44. Kittner S.J., Sharkness C.M., Price T.R. et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology* 1990;40:281–4.
45. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Tress B.M. et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990;47:157–60.
46. Veliloglu S.K., Ozmenoglu M., Boz C. et al. Status epilepticus after stroke. *Stroke* 2001;32:1169–72.
47. Gupta S.R., Naheedy M.H., Elias D. et al. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988;19:1477–81.
48. Reith J., Jorgensen H.S., Nakayama H. et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997;28:1585–9.
49. Reuck J., van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin neurol neurosurg* 2010;112(4):328–31.
50. Alberto P., Elisabetta R., Paola R. et al. The EEG in lacunar strokes. *Stroke* 1984;15:579–80.
51. Macdonell R.A., Donnan G.A., Bladin P.F. et al. The electroencephalogram and acute ischemic stroke. Distinguishing cortical from lacunar infarction. *Arch Neurol* 1988;45:520–4.
52. Lofthouse M. Stroke severity — an important predictor of post-stroke epilepsy. *Nat Clin Pract Neurol* 2005;1:7–8.
53. Mecarelli O., Pro S., Dispenza S. et al. EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:191–8.
54. Misirli H., Ozge A., Somay G. et al. Seizure development after stroke. *Int J Clin Pract* 2006;12:1536–41.
55. Olsen T.S., Hogenhaven H., Thage O. Epilepsy after stroke. *Neurology* 1987;37:1209–11.
56. Benbir G., Ince D., Canhao P., Bozluolcay M. The epidemiology of post-stroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 2006;114:8–12.
57. Ferro J.M., Canhao P., Bousser M.G. et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke* 2005;36(9):1927–32.
58. Siddiqi S.A., Hashimi M., Siddiqui K.A. Clinical spectrum of post-stroke seizures. *J Coll Physic Surg Pak* 2011;21(4):214–8.
59. Гехт А.Б., Гуляева Н.В., Крылов В.В. и др. Эпилепсия у больных инсультом и черепно-мозговой травмой. *Совр эпилептол* 2011;143:251.
60. Arboix A., Comes E., Massons J. et al. Prognostic value of very early seizure for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 2003;50:350–5.
61. Burneo J.G., Fangb J., Saposnik G. Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-centre cohort study. *Eur J Neurol* 2010;17:52–8.
62. Vernino S., Brown R.D., Sejvar J.J. et al. Cause — specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke* 2003;34:1828–32.
63. Knake S., Rochon J., Fleischer S. et al. Status epilepticus after stroke is associated with increased long-term fatality. *Epilepsia* 2006;47:2020–6.
64. Niedzielska K., Baranska-Gieruszczak M., Kuran W. et al. EEG value in cases of epileptic seizures in early phase of stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2001;35(4):595–603.
65. Reuck J.D., Groot L.D., Maele G.V. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *J Neurol Sci* 2008;271(1–2):127–30.
66. Ferro J.M., Pinto F. Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2004;21(10):639–53.
67. Goldstein L.B., Matchar D.B., Morgenlander J.C. et al. Influence of drugs on the recovery of sensorimotor function after stroke. *J Neurorehab* 1990;4:137–44.
68. Goldstein L.B. Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* 1995;45:865–71.
69. Bederson J.B., Connolly E.S., Batjer H.H. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40:994–1025.
70. Broderick J., Adams H.J., Barsan W. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for the healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:905–15.
71. Adams H.P., Adams R.J., Brott T. et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056–83.
72. Adams H.P., Gregory del Zoppo, Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007;1655–711.
73. Lossius M.I., Ronning O.M., Slapo G.D. et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors — a long-term prospective controlled study Akershus Stroke Study. *Epilepsia* 2005;46(8):1246–51.