<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-26-32>

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС: РЕАЛЬНОСТЬ 2019

Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е., Аверьянов Д.А.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Эпилептический статус (ЭС) одно из неотложных состояний в неврологии, требующее четких и экстренных мер на любом этапе медицинской помощи, позволяющих при правильном подходе в большинстве случаев купировать данное состояние без значимых последствий для здоровья пациента. Распространенность ЭС составляет 20-50 случаев на 100 000 населения. ЭС занимает второе место среди всех urgentных неврологических состояний. Терапевтический принцип «время – мозг» применим не только для неотложных мероприятий при остром нарушении мозгового кровообращения, но так же для купирования ЭС, так как более худший прогноз связан с увеличением длительности приступной активности. Смертность при генерализованном судорожном ЭС в отсутствии специализированной помощи составляет до 50 %, а при адекватном лечении 5-12 % (1, 2, 3).

Наиболее удачным с клинической точки зрения определением ЭС, объединяющим все его разновидности является следующее: ЭС – припадок, не показывающий признаков окончания, присущих подавляющему большинству припадков этого типа у большинства пациентов, или повторяющиеся припадки без возврата к первоначальному состоянию в паузах между ними (4).

В 2015 г. комиссия по классификации и терминологии эпилепсии Международной лиги по борьбе с эпилепсией предложило новое концептуальное определение. ЭС – состояние, возникающее либо в результате сбоя механизмов ответственных за прекращение приступа, либо в результате инициации механизмов, вызывающих аномально длительные приступы (после времени T1), которое может привести к долгосрочным последствиям (после времени T2), включающим нейрональное повреждение или гибель нейронов, изменение нейрональных сетей в зависимости от типа и длительности приступов (5). Разделение на две временные точки имеет совершенно ясный клинический подтекст. T1 – продолжительность приступа при котором его можно считать «аномально длительным» – время через которое надо начинать лечить, T2 – момент времени, при достижении которого есть риск повреждений мозговой ткани – показания к выбору более агрессивного лечения, что бы предотвратить долгосрочные последствия.

ЭС по своей сути не является самостоятельным заболеванием. Огромное количество этиологических факторов лежит в основе данного состояния, а сам он может проявляться практически всеми известными типами приступов, что обуславливает его клиническое многообразие представленное в современной классификации (5). Новая диагностическая система классификации вводит 4 оси: семиология, этиология, ЭЭГ корреляции и возраст. Различные клинические формы ЭС дифференцируются по двум таксономическим критериям – двигательная активность и нарушение сознания (приложение 1).

При наличии установленной этиологии ЭС считается симптоматическим, подразделяясь на острый (инсульт, интоксикации, энцефалит и др.), отдаленный (посттравматический, постэнцефалический, постинсультный и др.), прогрессирующий (опухоли головного мозга, деменция, прогрессирующие миоклонические эпилепсии и др.). При отсутствии причины статус считается криптогенным (причина неизвестна). Термины «идиопатический» и «генетический» в этиологии ЭС не применяется. В условиях urgentной ситуации основополагающим для прогноза и адекватной интенсивной терапии становится вопрос о том, является ли ЭС проявлением острой патологии головного мозга или эпилепсии как таковой. Естественно, что в первом случае, наряду с лечением статуса, требуется адекватная терапия основного заболевания, и летальность определяется главным образом последним, хотя присоединение ЭС существенно ухудшает прогноз. Поиск этиологического фактора ЭС должен идти параллельно с оказанием медицинской помощи на всех ее этапах. Следует сказать, что использование новейших технологий в нейрорентгенологии позволяет на сегодняшний день выявлять не только лежащие в основе ЭС заболевания головного мозга, но и структурные изменения вследствие суперрефрактерного ЭС, а так же функциональные нарушения при бессудорожном ЭС (6, 7, 8).

Диагностика и лечение ЭС на современном этапе не возможна без ЭЭГ. ЭЭГ – корреляции (ось 3 в классификации) отражают рекомендации описания ЭЭГ у больных в ЭС. В качестве практического руководства предлагается использовать терминологию предложенную американским обществом клинической нейрофизиологии (9) и диагностические «зальцбургские критерии ЭЭГ для БЭС» (10). Ведение больного с резистентным ЭС в ОРИТ требует ЭЭГ-мониторирования для оценки эффективности антиэпилептической терапии, глубины и длительности общей анестезии. Запись ЭЭГ обязательна при подозрении на бессудорожный ЭС (с комой и без), псевдоэпилептический ЭС, а так же через 30 мин после купирования судорог, если пациент не приходит в сознание для исключения продолжающегося бессудорожного ЭС.

По возрасту (ось 4 классификации) выделяют ЭС новорожденных (до 30 дней), младенцев (от месяца до 2 лет), подростков (от 2 до 12 лет), взрослых (от 12 до 59 лет) и пожилых (старше 60 лет).

Лечение ЭС по прежнему остается областью с ограниченными доказательствами полученными из адекватных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (11). Для большинства лекарств

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

противостатусного действия эффект с позиций доказательной медицины следует считать неизвестным. Согласно предлагаемым в мире стандартам для лечения ЭС используются бензодиазепины (лоразепам, мидозалам, диазепам, клоназепам), внутривенные формы антиэпилептических препаратов (фосфенитоин, фенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, леветирацетам, локасамид), общие анестетики (тиопентал натрия, пропофол) (1, 12, 13, 14, 15). В РФ использование многих препаратов ограничено в связи с отсутствием регистрации, отсутствием их в стандартах, недоступностью в медицинских учреждениях.

Согласно приказа МЗ РФ № 468н от 2016 г. «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе» при оказании скорой медицинской помощи вне медицинской организации можно использовать – диазепам (средняя суточная доза/средняя курсовая доза – 10 мг/10 мг), вальпроевую кислоту (70 мг/70 мг), тиопентал натрия (500 мг/500 мг). Представленные дозировки для реальной клинической практики «мягко говоря» спорны. Российских стандартов регламентирующих оказания специализированной помощи при ЭС в стационаре нет.

В 2018 г. вышло второе издание национального руководства по неврологии в котором основательно переработана и расширена глава посвященная лечению ЭС. В ней приведен Европейский протокол (2010 г.) лечения судорожного ЭС и протокол рекомендованный международной противоэпилептической лигой (2011 г.) с описанием включенных в них противостатусных препаратов (1).

В национальном руководстве по интенсивной терапии имеется довольно скудная информация. Для лечения судорожного состояния рекомендуют препараты «первой линии» – диазепам, лоразепам (нет регистрации в РФ), фенитоин (нет регистрации в РФ). При сохранении судорожного синдрома рекомендовано введение тиопентала натрия. В руководстве упоминается возможность использования при резистентном ЭС пропофола и мидозалама. При этом высказывается мнение, что преимущества этих двух препаратов перед барбитуратами нельзя считать доказанными (16).

С учетом бурно развивающейся страховой медицины, отсутствия в инструкции у многих используемых препаратов показаний для лечения ЭС, большим количеством доступных международных протоколов, но при этом отсутствии некоторых противостатусных лекарств в России, во многих федеральных медицинских учреждениях для практикующего врача создаются учебные пособия, клинические рекомендации и протоколы ведения таких больных. В 2017 г. работа на данную тему опубликована сотрудниками ВМедА им. С.М. Кирова (17).

На сегодняшний день признан поэтапный подход к лечению ЭС различными лекарственными средствами. Приводим краткий сравнительный анализ противостатусных препаратов зарегистрированных в РФ с обоснованием возможности использования их при ЭС.

В клинических исследованиях была показана высокая эффективность бензодиазепинов при оказании неотложной помощи больным с ранним ЭС. По данным Alldredge B.K. с соавт. (18) внутривенное применение 5 мг диазепама (с повторным введением 5 мг через 5 минут при необходимости) позволило купировать судорожный статус в 42,6 %, при этом частота осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем достигала 10,3 % случаев. В двойном-слепом клиническом исследовании диазепама в дозе 10 мг для купирования судорожного генерализованного, абсансного ЭС, ЭС сложных парциальных приступов успех достигнут у 58 % больных, с купированием приступов в 76 % случаев при повторном введении 10 мг через 10 минут при продолжении ЭС (19). Среди особенностей фармакокинетики следует отметить высокую липофильность, быстрое распределение в организме и, как следствие, снижение концентрации через непродолжительное время после его применения. Последнее может приводить к рецидиву эпилептического статуса. По результатам Prensky A. L. с соавт. (20) показано, что контроль над приступами через 2 часа после применения диазепама сохраняется лишь в 45 % случаев. Преимущество лоразепама (нет регистрации в РФ) над диазепамом, описанное во многих международных стандартах, на самом деле спорно (21). В систематическом обзоре с мета-анализом рандомизированных контролируемых исследований авторами делается вывод, что, несмотря на свой благоприятный фармакокинетический профиль, систематическая оценка не обеспечивает убедительных доказательств преимущества внутривенного лоразепама над диазепамом.

Нерешенным в настоящее время в России остается вопрос возможности использования мидозалама, как препарата первой линии, в лечении ЭС (в начальной стадии). Мидозалам присутствовал в Приказе МЗ РФ № 653 от 2006 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с эпилептическим статусом неуточненным». Он активно и успешно стал использоваться врачами скорой помощи на догоспитальном этапе. В приказе МЗ РФ № 468 от 2016 г. «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе» его нет, хотя он присутствует в укладке скорой помощи (специализированной). В двойных слепых рандомизированных исследованиях показана его большая эффективность и лучшая переносимость по сравнению с диазепамом, в том числе при внутримышечном введении, что важно при отсутствии внутривенного доступа (22). Помимо этого, он в виде лекарственных форм для защежного или интраназального поступления (нет регистрации в России) считается альтернативой парантеральному введению диазепама в качестве первой линии лечения раннего ЭС вне стационара, особенно у детей (23, 24).

При сохранении эпилептического статуса после применения бензодиазепинов используются внутривенные формы антиэпилептических препаратов. К антиэпилептическим препаратам имеющим инфузионные формы и разрешенным к применению в РФ относят вальпроевую кислоту, леветирацетам, лакозамид.

Высокая эффективность вальпроатов при лечении как судорожного, так бессудорожного ЭС была показана в ряде сравнительных многоцентровых клинических исследований. В частности, Agarwal P. с соавт. (25) в сравнительном исследовании вальпроатов и фенитоина показал высокую эффективность в обеих группах пациентов с достижением контроля над приступами в 88 % и 84 % случаях соответственно при отсутствии эффекта от в/в диазепама в дозе 0.2 мг/кг. Анализ рецидивов ЭС в 12-часовой период не показал значимой разницы между группами. При сравнительном исследовании внутривенных форм вальпроовой кислоты и фенобарбитала у детей при ЭС была показана высокая эффективность в обоих случаях (26). Внутривенное применение вальпроатов было эффективно в 90 % случаях (контроль достигнут в 27 из 30 пациентов), фенобарбитала в 77 % случаях (контроль достигнут у 23 из 30 пациентов). Среди безусловных преимуществ внутривенных форм вальпроовой кислоты является отсутствие побочных эффектов со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Однократное внутривенное введение вальпроатов в дозе 20 мг/кг и 30 мг/кг позволяет достичь терапевтического интервала в крови на протяжении как минимум 4 часового периода после инъекции, что снижает риски рецидива приступов, предоставляя время врачебной бригаде для выполнения диагностических и лечебных мероприятий. Среди особенностей фармакокинетики следует отметить, что вальпроаты относятся к ингибиторам микросомальных цитохром-Р-450-зависимых монооксигеназ печени, что приводит к повышению концентрации других ксенобиотиков с печеночным клиренсом. Это необходимо учитывать в последующем при назначении антибиотиков, выборе общих анестетиков. Острая энцефалопатия и гипераммониемия остаются потенциально серьезными, но, к счастью, редкими осложнениями терапии вальпроатом. Использование следует избегать при печеночной и митохондриальной патологии.

Высокая эффективность и благоприятный профиль переносимости определяют возможность использования вальпроатов на догоспитальном этапе, в том числе бригадами скорой медицинской помощи (27).

Возможность применения инфузионной формы леветирацетама при лечении ЭС также была показана в ряде исследований (28, 29, 30). В частности, в сравнительном исследовании Chakravarthi S. (30) было установлено, что использование фенитоина позволяет достичь контроля над ЭС в 68,2 %, в то время как применение леветирацетама эффективно в 59,1 %. В обеих группах пациентов получены сравнимые показатели по отношению к рецидиву приступов в 24 часовой период. А. McTague (29) показал эффективность леветирацетама в отношении судорожного, бессудорожного статуса, серийных приступов. Леветирацетам характеризуется линейной фармакокинетикой, почечным клиренсом, низкой вероятностью фармакокинетического взаимодействия с другими ксенобиотиками, отсутствием влияния на систему цитохрома Р-450. Показана хорошая переносимость высоких доз леветирацетама вплоть до 70 мг/кг при максимальной однократной дозе 4500 мг. После появления на рынке парентеральной формы второго поколения рацетамов (бриварацетам) в ретроспективных клинических исследованиях показано успешное купирование различных типов ЭС, в том числе, у пациентов с отсутствием ответа на предшествующее использование леветирацетама (31, 32). Бриварацетам использовался в средней дозе 100 мг (50-400 мг).

Эффективность применения лакосамида при эпилептическом статусе подтверждается в ряде клинических исследований (33, 34, 35). В частности, в сравнительном исследовании между вальпроовой кислотой и лакосамидом эпилептический статус удалось купировать в 66,7 % и 69,7 % случаях, соответственно. В течение 24-х часов контроль над статусом удалось достигнуть в 66,6 % и 45,5 % в группах больных получающих вальпроаты и лакосамид. Доза лакосамида составила 400 мг со скоростью введения 60 мг/мин. Абсолютным противопоказанием к применению является атриовентрикулярная блокада 2-3 степени. В мета анализе в/в использования лакосамида у 522 пациентов показана его эффективность у 61 % с генерализованным судорожным, у 57 % с бессудорожным ЭС и у 92 % при фокальном моторном ЭС (36).

Общие анестетики используются при рефрактерном ЭС, то есть при длительности ЭС более 60 минут и неэффективности бензодиазепинов и антиэпилептических препаратов. Рефрактерный ЭС развивается в 9-43 % случаев (37). Применение анестетиков требует проведения ИВЛ, мониторинга и интенсивной терапии в условиях реанимации.

Тиопентал натрия является высокоэффективным противостатусным препаратом, обладающим также возможным нейропротективным действием. Он уменьшает внутричерепное давление и церебральный кровоток. При его назначении в рабочих дозах часто наблюдается выраженный кардиодепрессивный эффект, угнетение дыхания, возможны гепатотоксические, панкреатотоксические нарушения, развитие кишечной непроходимости, понижение температуры тела, иммуносупрессивное действие. Среди особенностей фармакокинетики следует выделить его высокую липофильность, что может приводить к депонированию, особенно у полных пациентов, и развитию кумулятивного эффекта. Клинически это характеризуется медленным восстановлением сознания (вплоть до нескольких суток) при прекращении его инфузии. Наблюдается высокая межиндивидуальная вариабельность между дозой препарата и клиническим эффектом. При совместном применении с препаратами вальпроовой кислоты необходимо учитывать увеличение периода полувыведения тиопентала. Фармакологические особенности и побочные эффекты высоких доз барбитуратов сильно ограничивают их использование.

Пропофол является препаратом выбора среди анестетиков для небарбитуровой инфузионной анестезии. При достижении клинических доз он обладает действием на ГАМК-А-рецепторы и обладает сильными антиконвульсивными свойствами. Имеет очень хорошие фармакокинетические свойства, характеризуется быстрым наступлением эффекта, а также быстрым восстановлением сознания после прекращения его инфузии. Имеется

очень немного гемодинамических побочных эффектов. При длительной инфузии возможно развитие метаболического ацидоза. Наиболее грозным осложнением является развитие «синдрома инфузии пропофола», который характеризуется некорректируемой брадикардией вплоть до асистолии, гепатомегалией, поражением почек, тяжелым метаболическим ацидозом, рабдомиолизом, миоглобинурией (38).

Мидазолам является бензодиазепином который может использоваться на стадии раннего ЭС, а также в качестве анестетика на стадии рефрактерного ЭС. По эффективности он незначительно уступает вышеописанным анестетикам (39). После назначения инфузии клинический эффект наступает достаточно быстро (1-5 минут) и препарат имеет относительно короткий период полувыведения (1-6 часов). Он является единственным широко используемым бензодиазепином, который может применяться в виде продолженной внутривенной инфузии без риска лекарственной кумуляции. Он обладает более низким риском развития гипотензии чем тиопентал. В более тяжелых случаях может развиваться метаболический ацидоз, с осторожностью следует применять при заболеваниях печени и почек.

Согласно данным двух системных обзоров, ни один из описанных выше анестетиков не превосходил по эффективности другой (40, 41). В настоящее время нет стандартизированной схемы интенсивности и длительности терапии анестетиками. Данные показатели определяются результатами ЭЭГ, а не дозами препаратов.

Следует напомнить, что мидозолам и тиопентал имеются в укладках специализированных бригад скорой помощи. При возможности интубации пациента оба могут быть использованы внутривенно при фармакорезистентном статусе или отсутствии противостатусных препаратов первой линии. По мимо этого, на догоспитальном этапе тиопентал натрия можно вводить в/м. Флакон (1 гр) растворяют в физиологическом растворе (10 мл) и вводят в/м в средней дозе 1 мл на 10 кг массы тела (1).

Необходимо учитывать, что в инструкции у леветирацетама, лакосамида, пропофола, мидазолама показаний для лечения ЭС нет, но мировая практика и ретроспективные исследования показывает возможность их применения.

Ведение общей анестезии должно сопровождаться продолжением инфузии противосудорожных лекарств или дозированием их через зонд. Выбор противоэпилептических препаратов и их дозы определяются многими факторами. В случае успешного купирования ЭС на любом этапе, пациентам без эпилепсии в анамнезе, необходимо начать/продолжить постоянный прием противоэпилептических средств. Длительность приема лекарств зависит от этиологии ЭС. У пациентов с установленным ранее диагнозом эпилепсии схема АЭП должна быть скорректирована.

У больных с резистентным ЭС патогенетически обоснованным, как для купирования эпилептической активности, так и для снижения эксайтоксического повреждения мозговой ткани (основным возбуждающим нейротрансмиттером – глутаматом), может являться добавление в комбинированную терапию перампанела – единственного неконкурентного антагониста ионотропных AMPA – глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах. Brigo F. в обзоре литературы приводит опыт применения перампанела в лечении рефрактерного и суперрефрактерного ЭС в дозах от 2 до 32(!) мг/сутки. Прекращение приступов по результатам различных исследований составило от 17 до 100 % случаев (46).

На сегодняшний день нет доказательств класса I для выбора одного противостатусного препарата над другим на этапе установленного или фармакорезистентного статуса. Эта неосведомленность оставляет практикующих врачей один на один в принятии решения выбора лекарства в ургентной ситуации со всеми медико-правовыми последствиями.

На основании данных литературы, международных и российских стандартов, инструкций по применению, сравнительной характеристики препаратов, регистрации лекарственных средств в России, собственного опыта предлагается следующий протокол лечения судорожного эпилептического статуса (приложение 2).

Одной из неразрешенных на сегодняшний день проблем остается суперрефрактерный эпилептический статус. Имеется большое число работ по альтернативным методам его лечения: гипотермия, плазмаферез, кетогенная диета, стимуляция вагуса, глубокая стимуляция мозга, электросудорожная терапия, кетамин, ингаляционные анестетики, пиридоксин, иммунная терапия, магний, нейростероиды (2, 41, 42).

Параллельно с купированием судорожного синдрома на всех этапах медицинской помощи должна выполняться общая неотложная помощь. Она включает в себя: доступ и поддержание проходимости дыхательных путей, чрезназальную оксигенацию; поддержание кардиореспираторной функции (контроль АД, монитор ЭКГ, дыхания, мониторинг газового состава крови), контроль температуры тела, установку доступа в вену с медленным введением изотонического раствора, введение в/в 20-40 мл 40 % раствора глюкозы и 100 мг тиамина если подозревается гипогликемическое состояние, злоупотребление алкоголем или нарушение питания. Необходимо взять анализы крови для определения клеточного состава, глюкозы, электролитов, оценки функции почек и печени, свертывающей системы, токсикологии, концентрации антиэпилептических препаратов.

В ОРИТ параллельно с применением средств для купирования эпилептической активности проводятся другие виды симптоматической терапии направленные на нормализацию гемодинамики, дыхания, церебрального метаболизма, кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса и вегетативных расстройств.

Несмотря на все эти меры, смертность от рефрактерного генерализованного судорожного статуса достигает 20 % и, как правило, связана с лежащим в основе ЭС заболеванием или медицинскими осложнениями.

Последовательность терапии других типов ЭС принципиально не отличается друг от друга. Абсансный и миоклонический ЭС обычно хорошо отвечает на однократное или повторное в/в введение бензодиазепинов. При неэффективности бензодиазепинов в/в вводят вальпроевую кислоту или леветирацетам. При фокальном судорожном и бессудорожном ЭС при отсутствии эффекта от бензодиазепинов в терапии, при определенных условиях, так же может быть использован лакосамид. Парентеральное введение антиэпилептических препаратов должно подразумевать продолжение применения выбранного лекарства в таблетированной форме после купирования ЭС. В настоящее время из-за отсутствия сравнительных исследований нет окончательной ясности, какое из трех противосудорожных лекарств более эффективно при фокальных ЭС. Выбор зависит от сопутствующей терапии и соматической патологии у конкретного больного. Сложным и спорным остается вопрос при лечении фокального БЭС с нарушением сознания. Имеются данные, которые свидетельствуют о значительных последствиях для мозга длительного БЭС с нарушением сознания, но по-прежнему существуют значительные разногласия относительно того, насколько агрессивно необходимо лечить его, использовать ли анестетики, особенно у пожилых пациентов. Надо иметь в виду, что остро развившийся БЭС у больного с актуальной патологией головного мозга и БЭС у больного с фокальной эпилепсией имеют два разных сценария лечения. У больного с эпилепсией он, как правило, не вызывает тяжелых системных последствий. Данные эпизоды хорошо купируются бензодиазепинами и/или противосудорожными препаратами. В то же время БЭС при острых заболеваниях имеет большой процент резистентности и высокую смертность, что по видимому относится к подлежащей причине. При остро развившемся симптоматическом резистентном БЭС с нарушением сознания и БЭС с комой могут быть использованы анестетики. В то же время потенциальный риск осложнений интубации и седации должен быть взвешен и оценен в зависимости о вероятности предотвращения развития нейрональных повреждений и отдаленных последствий (12, 14, 43, 44, 45).

Приложение № 1.

Классификация эпилептического статуса (ЭС) по семиологии

А – С МОТОРНЫМИ СИМПТОМАМИ

А.1 – судорожный ЭС (тонико-клонический ЭС)

А.1.а. – генерализованный судорожный

А.1.б. – фокально начинающийся с последующим двухсторонним вовлечением (вторично-генерализованный судорожный)

А.1.с. – неизвестно фокальный или генерализованный

А.2. – миоклонический ЭС

А.2.а. – с комой

А.2.б. – без комы

А.3. – фокальный моторный ЭС

А.3.а. – фокальные моторные (Джексоновские)

А.3.б. – эпилепсия парциальная непрерывная (Кожевникова, *epilepsia partialis continua*)

А.3.с. – адверсивный

А.3.д. – окулоклонический

А.3.е. – приступный парез (фокальный ингибиторный статус)

А.4. – тонический ЭС

А.5. – гиперкинетический ЭС

В – БЕЗ МОТОРНЫХ СИМПТОМОВ (бессудорожный ЭС – БЭС)

В.1. – с комой (в том числе так называемый «трудноуловимый» ЭС)

В.2. – без комы

В.2.а. – генерализованный БЭС

В.2.а.а. – статус типичных абсансов

В.2.а.б. – статус атипичных абсансов

В.2.а.с. – статус миоклонических абсансов

В.2.б. – фокальный БЭС

В.2.б.а. – без нарушения сознания

В.2.б.б. – афатический

В.2.б.с. – с нарушением сознания

В.2.с. – не известно фокальный или генерализованный БЭС

Протокол лечения генерализованного судорожного ЭС у взрослых.

Этапы терапии	Препарат и дозы	Примечание
1-й этап терапии (5-30 мин)	<i>Диазепам:</i> 10 мг внутривенно болюсно при скорости введения 5 мг/мин	при не эффективности – повторное введение через 10 минут.
2-й этап терапии (30-60 мин)	<i>Вальпроевая кислота:</i> в/в инфузия 25 мг/кг при скорости введения 5-10 мг/кг/мин <i>*Леветирацетам</i> в/в инфузия 30 мг/кг при скорости введения 300 – 500 мг/мин <i>*Лакосамид</i> в/в инфузия 5 мг/кг при скорости введения 40-80 мг/мин	*- возможно использование если применение вальпроевой кислоты противопоказано, не доступно или неэффективно с обоснованием назначения в медицинских документах
3-й этап терапии – (резистентный статус)	<i>Тиопенал натрия:</i> 100 – 250 мг в/в болюсно в течение 20 секунд, затем – 50 мг болюсно каждые 3 минуты до достижения контроля над судорожным синдромом, с дальнейшей непрерывной инфузией поддерживающей дозы (3-5 мг/кг/ч) обеспечивающей ЭЭГ-паттерн «вспышка-подавление» <i>Пропофол:</i> 2 мг/кг в/в болюсно, (при необходимости – повторное введение), затем – непрерывная инфузия, начиная с 5-10 мг/кг/ч с постепенным снижением дозы до поддерживающей 1-3 мг/кг/ч, обеспечивающей ЭЭГ-паттерн «вспышка-подавление»; <i>Мидазолам:</i> 0,2 мг/кг в/в болюсно, со скоростью не превышающей 4 мг/мин, затем – непрерывная в/в инфузия со снижением дозы, под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка-подавление» – не всегда достигается (обычно 0,05-0,4 мг/кг/ч).	Если в первые 12 ч. удалось установить контроль над ЭС, дозу препарата необходимо медленно снижать на протяжении следующих 12 ч. Если судорожный синдром возобновился – снова вводят препарат на протяжении 12 ч., с последующей постепенной отменой. Этот цикл может повторяться каждые 24 ч. до достижения контроля над ЭС.

Литература

1. Неврология: национальное руководство / по ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н. Скворцовой В.И., Гехт А.Б. – М. ГЭОТАР – Медиа. – 2018. – 880 с.
2. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Второе издание. / В.А. Карлов // БИНОМ-Пресс. – 2019. – 896 с.
3. Panayiotopoulos, C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment / C.P Panayiotopoulos // Springer Healthcare. – 2010. – p.627.
4. Blume, W.T. Report of the ILAE task force on classification and terminology / W.T. Blume, H.O. Lfiders, L. Mizrachi et al. // Epilepsia. – 2001. – 42. – p. 1212-1218.
5. Trinka, E. A definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE task force on classification of status epilepticus / E. Trinka, H. Cock, D. Hesdorffer et al. // Epilepsia. – 2015. – 56 (10). – p. 1515 -1523
6. Базилевич, С.Н. Эпилептическая псевдодеменция / С.Н. Базилевич, И.В. Литвиненко, С.В. Перстнев // Неврологический журнал. – 2014. – № 3 (19). – С. 50-57.
7. Giovannini, G. Neuroimaging alterations related to status epilepticus in an adult populations: definition of MRI findings and clinical-EEG correlation / G. Giovannini, G. Kuchukhidze, M. McCoy et al. // Epilepsia. – 2018. – 59 (S2). – p. 120 -127.
8. Yamamoto, S. Identification of non-convulsive status epilepticus with bradylalia using arterial spin-labeling magnetic resonance imaging / S. Yamamoto, T.Mutoh, Y. Tatewaki et al. // Acute Med. Surg. – 2019. – 6 (1). – p. 73-77.
9. Hirsch, L.J. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version / L. Hirsch, S. LaRoche, N. Gaspard et al. // J Clin Neurophys. – 2013. – 30. – 1-27.
10. Leitingner, M. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus—approach to clinical application / M. Leitingner, S. Beniczky, A. Rohrer et al. // Epilepsy Behav: E&B. – 2015. – 49. - 158-163.
11. Одинак, М.М. Сравнительный анализ эффективности противосудорожных препаратов при эпилептическом статусе / М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, И.А. Вознюк, Д.В. Свистов, М.Ю. Прокудин, С.Н. Базилевич, Б.В. Мартынов // Скорая медицинская помощь. – 2015. – Том 16, № 1. – С. 42 – 48.
12. Meierkord, H. EFNS guideline on the management of status epilepticus. / Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P et al. // Eur J Neurol. – 2010; 17(3). – p. 348-55.
13. Prasad, M. Anticonvulsant therapy for status epilepticus / M. Prasad, P. Krishnan, R. Sequeira, K. Al-Roomi // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – 10 (9): CD003723.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

14. Glauser, T. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society / Glauser T, Shinnar S, Gloss D. et al. // *Epilepsy Currents*. – 2016. – Vol. 16 (1). – p. 48-61.
15. NICE / *Epilepsies: diagnosis and management* // Clinical guideline, 137. – 11.01.2012, last updated, April 2018.
16. Интенсивной терапии: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М. ГЭОТАР – Медиа. 2009. – 960 с.
17. Базилевич, С.Н. Эпилептический статус: реальность 2017 / Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е., Истомин В.В., Аверьянов Д.А. // В сборнике: Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения, сборник статей и тезисов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова, под ред. И.В. Литвиненко. – 2017. – С. 11-16.
18. Alldredge, B.K. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus // B.K. Alldredge, A. M. Gelb, S. M. Isaacs, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – P. 631 – 637.
19. Leppik, I.E. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus / Leppik, IE, Derivan AT, Homan RW et al. // *JAMA.* – 1983. – 249. – p. 1452-1454.
20. Prensky, A. L. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizures activity / A. L. Prensky, M. C. Raff, M. J. Moore, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1967. – Vol. 276. – P. 779 – 784.
21. Brigo, F. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials / Brigo, F., Bragazzi, N.L., Bacigaluppi, S., Nardone, R., and Trinka, E. // *Epilepsy Behav: E&B.* – 2016. – 64. – p. 29–36.
22. Silbergleit, R. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus / Silbergleit R, Durskalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W N // *Engl J Med.* – 2012. – 366. – p. 591– 600.
23. Brigo, F. A common reference-based indirect comparison meta-analysis of buccal versus intranasal midazolam for early status epilepticus. Brigo, F., Nardone, R., Tezzon, F., and Trinka, E. // *CNS Drugs.* – 2015. – 56. – p. 345-54.
24. Brigo, F. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis / Brigo, F., Nardone, R., Tezzon, F., and Trinka, E. // *Epilepsy Behav: E&B.* – 2015. – 49. – p. 325–336.
25. Agarwal, P. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus / P. Agarwal, N. Kumar, R. Chandra, et al. // *Seizure.* – 2007. – Vol. 16. – p. 527 – 532.
26. Malamiri, R.A. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomized trial / R.A. Malamiri, M. Ghaempanah, N. Khosroshahi // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2012. – Vol. 16, N. 5. – p. 536 – 541.
27. Карлов, В. А. Опыт применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе / В. А. Карлов, А. В. Лебедева, А. М. Сидоров, и соавт. // Москва, 2011.
28. Brigo, F. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus / F. Brigo, N. Bragazzi, R. Nardone, E. Trinka // *Epilepsy Behav.* – 2016. – Vol. 64, Pt. A. – P. 110-115.
29. McTague, A. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: Experience from a children's hospital / A. McTague, R. Kneen, R. Kumar, et al. // *Seizures.* – 2012. – Vol. 21. – P. 529 – 534.
30. Chakravarthi, S. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus/ S. Chakravarthi, M.K. Goyal, M. Modi, et al. // *J. Clin. Neurosci.* – 2015. – Vol. 22, N. 6. – P. 959-963.
31. Brigo, F. Intravenous Brivaracetam in the treatment of status epilepticus: a systematic review / F. Brigo, S. Lattanzi, R. Nardone, E. Trinka // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33 (8). – P. 771-781.
32. Santamarina, E. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: a multicenter registry / E. Santamarina, B. Parejo Carbonell, J. Sala et al. // *Epilepsia.* – 2019. – Vol. 60 (8). – P. 1593-1601.
33. Kellinghaus, C. Intravenous lacosamide or phenytoin for treatment of refractory status epilepticus./ Kellinghaus C., Berning S., Stugbauer F. // *Acta Neurol Scand.* – 2014. – Vol. 129, N. 5. – P. 294-299.
34. Perrenoud, M. Intravenous lacosamide in status epilepticus: correlation between loading dose, serum levels, and clinical response / Perrenoud M., Andrii P., Alvarez V., et al. // *Epilepsy Res.* – 2017. – Vol. 135. – P. 38-42.
35. Misra, U.K. A randomized controlled trial of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus / U.K. Misra, D. Dubey, J. Kalita // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, Issue 5.
36. Strzelczyk, A. Lacosamid in status epilepticus: systematic review of current evidence / Strzelczyk, A. Zolner JP, Willems LM et al. // *Epilepsia.* – 2017. – 58 (6). –p. 933-950.
37. Reznik, M.E. Comparison of intravenous anesthetic agents for the treatment of refractory status epilepticus / M.E. Reznik, K. Berger, J. Claassen// *J. Clin. Med.* – 2016. – Vol. 5, N 5. – P. 54.
38. Hwang, W. S. Propofol infusion syndrome in refractory status epilepticus / W. S. Hwang, H. M. Gwak, Dae-Won Seo // *Journal of Epilepsy Research.* – 2013. – Vol.3, N.1 – P.21 – 27.
39. Lampin, M. E. Use of midazolam for refractory status epilepticus in children / M. E. Lampin, Dorkenoo A., Lamblin M. D., et al. // *Rev. Neurol.* – 2010. – Vol. 166. – P. 648 – 652.
40. Claassen, J. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. / Claassen, J., Hirsch, L.J., Emerson, R.G., and Mayer, S.A. // *Epilepsia.* – 2002. – 43. – p. 146–153.
41. Ferlisi, M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy / Ferlisi, M. , Shorvon, S. // *Brain.* – 2012. – 135. – p. 2314–2328.
42. Shorvon, S. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol / Shorvon, S., Ferlisi, M. // *Brain.* – 2011. – 134. – p. 2802–2818.
43. Ferguson M. Calculating the risk benefit equation for aggressive treatment of non-convulsive status epilepticus / Ferguson, M., Bianchi MT, Sutter R. et al. // *Neurocrit Care.* – 2012.
44. Карлов, В.А. Эпилептический статус бессудорожных припадков / В.А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – 5. – с 92-98.
45. Соколова, Е.Ю. Бессудорожный эпилептический статус / Е.Ю. Соколова, И.А. Савин, А.Ю. Луюнин // Вопросы нейрохирургии. – 2011. – № 2. – С. 72-76.
46. Brigo, F. Perampanel in the treatment of status epilepticus: a systematic review of the literature / F. Brigo, S. Lattanzi, A. Rohracher et al. // *Epilepsy Behav.* – 2018. – Vol. 86. – P. 179-186.