

А.С. Котов • Ю.В. Токарева

Генерализованный судорожный эпилептический статус: классификация, патогенез, терапия

Учебное пособие

Семиология
Фаза компенсации
Фаза декомпенсации
Резистентный статус
Антиэпилептические препараты
Судорожный приступ
Педиатрическая практика
Электроэнцефалография
Эксайтотоксичность
Эпилептический
статус

Москва • 2017



МОНИКИ
1775

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»
Факультет усовершенствования врачей

«Утверждаю»
Декан факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского
д-р мед. наук, профессор О.Ю. Александрова
Протокол заседания ученого совета № 4 от 01.11.2016

А.С. Котов, Ю.В. Токарева

**Генерализованный судорожный
эпилептический статус: классификация,
патогенез, терапия**

Учебное пособие

Москва
2017

В учебном пособии с современных позиций рассмотрены вопросы клиники, классификации, диагностики эпилептического статуса, а также даны рекомендации по его лечению у взрослых и детей.

Пособие предназначено для неврологов, психиатров, реаниматологов и врачей других специальностей, работающих с больными эпилепсией.

Авторы:

А.С. Котов – д-р мед. наук, заведующий детским неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Ю.В. Токарева – мл. науч. сотр. детского неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Рецензенты:

А.А. Холин – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ю.А. Белова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Введение

Эпилептический статус (ЭС) – распространенное проявление различных форм эпилепсий. Ежегодная частота встречаемости варьирует в разных популяциях от 9,9 до 41 на 100 тыс. населения. Велика вероятность занижения статистических показателей в связи с необращением за медицинской помощью или смертью пациента до установления диагноза.

Определение

Ранее ЭС определяли как «состояние, характеризующееся достаточно продолжительным эпилептическим припадком или припадками, повторяющимися с настолько короткими интервалами, что наступает продолжительное и фиксированное эпилептическое состояние». В связи с тем что в определении статуса не указывались временные рамки, необходимые для диагностики и лечения ЭС, возникла необходимость его пересмотра.

В 2015 г. Комиссия по классификации и терминологии эпилепсии (Commission on Classification of Epilepsies) Международной лиги по борьбе с эпилепсией (The International League Against Epilepsy) поручила оперативной группе пересмотреть концепции, определения и классификацию ЭС. Предложенное новое определение звучит следующим образом: «Эпилептический статус – это состояние, ставшее результатом недостаточности механизмов, отвечающих за прекращение приступов, или результатом действия механизмов, вызывающих аномально длительные приступы (после времени t_1). Это состояние, способное привести к длительным последствиям (после времени t_2), включающим повреждение или гибель нейронов, изменения нейрональных сетей, в зависимости от типа и длительности приступов».

Данное определение содержит две точки на временном отрезке. Первая – длительность приступа при достижении момента времени t_1 , при котором приступ рассматривается как «продолженная эпилептическая активность». Вторая – t_2 – момент времени, при достижении которого есть риск долгосрочных последствий.

В случае судорожного (тонико-клонического) ЭС вычисление обоих моментов времени (t_1 – 5 минут, t_2 – 30 минут) основано на экспериментах с животными и клинических исследованиях. Полученные данные неполные, вышеописанные моменты времени стоит рассматривать лишь как наиболее точные на сегодняшний день. Научные данные для других форм ЭС уточняются.

Классификация

В 2015 г. приняты 4 оси классификации ЭС: семиология, этиология, электроэнцефалографические (ЭЭГ) корреляции и возраст.

Семиология

Семиология (ось 1) перечисляет различные формы ЭС, разделяя их на состояния, вовлекающие (судорожный, миоклонический, фокальный моторный, тонический и гиперкинетический ЭС) и не вовлекающие двигательную сферу – с развитием комы или без нее.

Классификация эпилептического статуса по семиологии

А. С явными двигательными проявлениями:

А.1. Судорожный:

А.1.а. Генерализованный судорожный

А.1.б. Фокальный с генерализацией

А.1.с. Неустановленный (фокальный/генерализованный)

А.2. Миоклонический:

А.2.а. С комой

А.2.б. Без комы

А.3. Фокальный моторный:

А.3.а. Повторные фокальные моторные приступы (джексоновская эпилепсия)

А.3.б. *Epilepsia partialis continua*

А.3.с. Адверсивный

А.3.д. Окулоклонический

А.3.е. Иктальный парез (фокальный ингибиторный статус)

А.4. Тонический

А.5. Гиперкинетический

В. Без явных двигательных проявлений:

В.1. С комой (в том числе «трудноуловимый» эпилептический статус)

В.2. Без комы:

В.2.а. Генерализованный:

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:

В.2.б.а. Без нарушения сознания (аура с вегетативными, сенсорными, зрительными, обонятельными, вкусовыми, эмоциональными, психическими, экспериментальными или слуховыми симптомами)

- В.2.b.b. Афатический
- В.2.b.c. С нарушением сознания
- В.2.c. Неустановленный (фокальный/генерализованный):
- В.2.c.a. Вегетативный

Этиология

Этиология (ось 2) – субкатегория, отражающая причины приступов. При наличии установленной причины ЭС считается симптоматическим. Согласно этой оси, ЭС можно разделить на следующие подвиды:

1) симптоматические:

- острые (инсульт, интоксикация, малярия, энцефалит и др.);
- отдаленные (посттравматический, постэнцефалитический, постинсультный и др.);
- прогрессирующие (опухоль головного мозга, болезнь Лафора и другие прогрессирующие миоклонические эпилепсии, деменция и др.);
- другие установленные причины;

2) криптогенные (причина развития ЭС не ясна).

Термины «идиопатический» и «генетический» не применяются к этиологии, лежащей в основе ЭС. При идиопатических или генетических эпилептических синдромах причины статуса и причины заболевания различны, ЭС при этих синдромах могут вызвать некоторые метаболические, токсические или внутренние факторы (депривация сна и др.). К примеру, у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией, которая относится к идиопатическим или генетическим синдромам, ЭС может быть симптоматическим из-за неправильного приема противосудорожных препаратов, резкого прекращения терапии или передозировки лекарственных веществ. Термин «криптогенная» в данной классификации используется в его первоначальном значении – «причина неизвестна».

Развитие генерализованного судорожного ЭС зависит от возраста пациента, истории эпилепсии и наличия эпизодов ЭС в анамнезе. У взрослых развитие ЭС чаще всего связано с отдаленными причинами, у пациентов с длительным анамнезом эпилепсии причиной ЭС обычно служит прекращение приема антиэпилептических препаратов. Травмы головы, нейроинфекции и нарушения мозгового кровообращения – типичные причины развития статуса *de novo*. У детей более 40% случаев ЭС составляют пролонгированные фебрильные приступы.

Электроэнцефалографические корреляции

ЭЭГ-корреляции (ось 3) отражают последние рекомендации описания ЭЭГ:

- 1) локализация: генерализованная, латерализованная, билатеральная независимая, мультифокальная;
- 2) название паттерна: периодические разряды, ритмичная дельта-активность, пик-волновые комплексы, острая-медленная волна;
- 3) морфология: острота, количество фаз (например, трехфазные волны), абсолютная и относительная амплитуда, полярность;
- 4) представленность во времени: распространенность, частота, длительность разрядов, количество за единицу времени, начало (внезапное или постепенное), динамика изменений (нарастающие, флуктуирующие или статичные разряды);
- 5) модуляция (стимул-индуцированная или спонтанная);
- 6) реактивность (изменение под действием вмешательств, лекарств).

Ни один из иктальных ЭЭГ-паттернов любого типа ЭС не является специфическим. Эпилептиформные разряды считаются отличительным признаком, но с увеличением продолжительности ЭС могут преобладать изменения ЭЭГ и ритмические неэпилептиформные паттерны. Схожие ЭЭГ-паттерны, например, трехфазные волны, могут быть записаны при различных патологических состояниях, что приводит к существенной путанице в источниках литературы. Несмотря на большое количество мышечных и двигательных артефактов, ограничивающих клиническое значение исследования при ЭЭГ-записи судорожных форм ЭС, такое исследование является незаменимым в диагностике несудорожных форм ЭС, так как клинические признаки данных форм часто тонкие и неспецифические. Достижения электрофизиологических методов расширяют функциональные возможности использования ЭЭГ в аварийных ситуациях и позволяют лучше разграничить высокодинамичные изменения ЭЭГ-паттернов. В настоящее время нет доказательной базы ЭЭГ-критериев ЭС.

Возраст

По возрасту (ось 4) пациентов разделяют на 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).

Патогенез

Большинство судорожных приступов имеют небольшую продолжительность, их моторные проявления заканчиваются в течение 2 минут. Согласно данным W.H. Theodore и соавт. [10], длительность тонико-клонических судорог составляет в среднем 62,2 секунды. Как было показано в работах В.А. Карлова, существуют механизмы, способные остановить судорожный приступ в течение короткого времени, в качестве механизма активного подавления припадка при ЭС выступает медленная активность [4]. Кроме того, для многих пациентов характерен рефрактерный период, составляющий минуты, часы или дни, во время которого повторение приступов невозможно. Однако в некоторых случаях останавливающие приступ механизмы не срабатывают, и иктальная активность персистирует или интермиттирует в течение длительного времени.

К нейрональным ингибиторным механизмам, способным внести свой вклад в прекращение приступов, относятся:

- кальцийзависимые калиевые потоки;
- блокада NMDA-рецепторов ионами магния;
- ингибиторный эффект аденозина, опиоидных пептидов и гамма-аминомасляной кислоты.

Приступная активность при генерализованном судорожном приступе обуславливает нарушения метаболизма, представляющие угрозу для жизни пациента. Учитывая патофизиологические изменения, возникающие во время ЭС, выделяют фазу компенсации (первые 30 минут) и фазу декомпенсации (после 30 минут).

Во время фазы компенсации происходит массивный выброс катехоламинов, приводящий к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений и глюкозы крови. При длительных судорогах развивается стойкая гипертермия, ведущая к повреждению головного мозга и ухудшающая прогноз. Могут возникать аритмии, в том числе и фатальные. Кроме того, часто развивается ацидоз, у 25% больных рН артериальной крови падает ниже 7,0. Ацидоз у таких больных в основном связан с образованием лактата, но также вероятно связь с повышением уровня CO_2 в крови, что может вести к жизнеугрожающему угнетению сознания. Ацидоз повышает риск аритмий и гипотензии и в сочетании с сердечно-сосудистыми осложнениями может стать причиной отека легких. Активность вегетативной нервной системы ведет к потливости, усилению бронхиальной секреции, саливации, рвоте. Однако в целом метаболические нарушения на этом

этапе компенсированы за счет усиления мозгового кровотока, и риск поражения мозга невысок.

Во время фазы декомпенсации нарушаются компенсаторные механизмы, приводящие к прогрессирующему снижению артериального давления и гипоксии, что, в свою очередь, приводит к недостаточному кровоснабжению головного мозга, а также к сердечной недостаточности. Повреждение головного мозга при ЭС обусловлено гипоперфузией и метаболическими нарушениями, но главную роль играет эксайтотоксичность. Она вызвана как электрической приступной активностью, так и повторной деполаризацией нейронов, происходящей во время непрерывных судорог. Электрическая активность приводит к постепенно увеличивающемуся притоку кальция в пораженные нейроны, что запускает процессы апоптоза, вследствие чего происходит гибель нейронов в различных областях головного мозга. Повышенное внутричерепное давление при «позднем» статусе, усугубленное системной гипотензией, может привести к отеку мозга.

Нарушения не ограничиваются метаболизмом мозга. Вследствие легочной гипертензии и отека легких давление в легочной артерии превышает осмотическое давление крови, что ведет к повреждению легочных капилляров. Сердечный выброс падает в связи со снижением сократимости левого желудочка и падением ударного объема, что служит причиной развития сердечной недостаточности.

В целом, эпилептический статус ведет к гипертермии, лактат-ацидозу, гипогликемии, гипонатриемии, гипо- и гиперкалиемии. Может развиваться острый тубулярный некроз, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При тяжелых судорогах почечную недостаточность может усугубить рабдомиолиз. Чем дольше длится статус, тем больше риск повреждения головного мозга. Таким образом, во время статуса наиболее важно прекращение с помощью антиэпилептических препаратов двигательной и электрической приступной активности.

Клинические проявления

Генерализованный судорожный ЭС характеризуется пароксизмальной или перманентной двигательной активностью. Она может быть тонической, клонической или тонико-клонической, симметричной или асимметричной, хорошо заметной или слабой, но всегда ассоциируется с выраженным нарушением сознания и двусторонними (часто асимметричными) иктальными разрядами на ЭЭГ.

Стадия ЭС, которую обычно называют «клинически выраженный генерализованный судорожный эпилептический статус», чаще всего начинается с серии дискретных генерализованных приступов, характеризующихся тонической, клонической или тонико-клонической двигательной активностью, сопровождающейся эпилептиформными разрядами на ЭЭГ, изменяющимися в ходе судорог. На данной стадии статуса клонические судороги внезапно прекращаются, что совпадает с завершением приступа на ЭЭГ.

Как правило, в межприступном периоде к пациенту частично возвращается сознание, однако если больной не находится в состоянии активного бодрствования без какой-либо остаточной спутанности и/или других неврологических симптомов, следует считать, что генерализованный судорожный ЭС у него продолжается. Если на данной стадии больной не получает лечения или оно неадекватно, двигательные проявления, несмотря на персистирование ЭС, становятся все более стертыми.

Во время следующей фазы генерализованного судорожного ЭС – «генерализованный судорожный эпилептический статус со стертыми клиническими проявлениями» – у пациента выявляются лишь единичные сокращения мышц пальцев, передней брюшной стенки, лица или низстагмодные движения глазных яблок.

В случае если статус продолжается, двигательная активность у пациента не выявляется вообще, несмотря на персистирование эпилептиформных разрядов на ЭЭГ. Эта – терминальная – стадия генерализованного судорожного ЭС носит название «электрический генерализованный судорожный эпилептический статус».

Таким образом, эволюция нелеченого (или неадекватно леченого) генерализованного судорожного ЭС идет от клинически выраженного генерализованного судорожного ЭС к генерализованному судорожному ЭС со стертыми клиническими проявлениями и завершается электрическим генерализованным судорожным ЭС. Однако у некоторых пациентов с тяжелой энцефалопатией (например, аноксической энцефалопатией) стадии генерализованного судорожного ЭС со стертыми клиническими проявлениями предшествуют лишь 1–2 (а иногда и ни одного) генерализованных эпилептических приступа.

Интериктальная симптоматика зависит от стадии генерализованного судорожного ЭС. Дискретные приступы обычно эволюционируют от начальной фазы тонического напряжения мышц к их клоническим сокращениям, нарастающим по амплитуде и снижающимся по часто-

те, которые затем проходят быстро и полностью. После этого пациент находится в коматозном состоянии и неподвижен. Если это действительно интериктальный период, на ЭЭГ фиксируется низкоамплитудная активность, не содержащая эпилептиформных разрядов. В случае дискретного генерализованного приступа пациент постепенно выходит из комы, параллельно этому нормализуется активность на ЭЭГ. Однако даже если пациент приходит в себя, а на ЭЭГ продолжает персистировать эпилептиформная активность, недопустимо констатировать прекращение генерализованного судорожного ЭС. В классических случаях двигательная активность при генерализованном судорожном ЭС эволюционирует от клинически выраженной до стертой, при этом электроэнцефалографические и клинические нарушения носят перманентный характер.

Диагностика

Рекомендации по ЭЭГ-мониторингу:

1. Использование ЭЭГ обычно требуется для определения эффективности терапии ЭС.
2. Непрерывный мониторинг ЭЭГ должен быть начат в течение 1 часа от начала ЭС.
3. Продолжительность ЭЭГ-мониторинга у коматозных пациентов должна составлять не менее 48 часов, чтобы исключить бессудорожные приступы.
4. Специалисты, читающие ЭЭГ в условиях интенсивной терапии, должны иметь специальную подготовку в интерпретации ЭЭГ, в том числе умение анализировать «сырую» электроэнцефалограмму, а также дифференцировать артефакты.

Лечение

Лечение генерализованного судорожного эпилептического статуса начинается с фазы **стабилизации** (0–5 минут), которая включает в себя стандартную первоначальную первую помощь при приступах.

К фазе **начальной терапии** следует переходить при длительности приступа более 5 минут, завершать эту фазу – к 20-й минуте, когда будет очевиден ответ (или отсутствие ответа) начальной терапии. В качестве препаратов выбора начальной терапии рекомендуются бензодиазепины (в частности, мидазолам внутримышечно, лоразепам или диазепам внутривенно) с учетом их эффективности, безопасности и переносимости

(уровень доказательности А). Важно отметить, что фенobarбитал также считается эффективным и хорошо переносимым препаратом, но из-за более медленной скорости введения по сравнению с тремя рекомендованными бензодиазепинами он позиционируется в качестве альтернативной первоначальной терапии и не является препаратом выбора.

Для добольтничных рекомендаций или в случае недоступности трех вариантов бензодиазепинов первой линии обосновано начало альтернативной терапии ректальным диазепамом, интраназальным и защечным мидазоломом (уровень доказательности В). Первоначальная терапия должна быть введена в виде одной адекватной полной дозы, а не разбита на несколько меньших приемов. Начальные методы лечения не следует назначать дважды, за исключением внутривенных форм лоразепама и диазепама, которые могут быть 1 раз повторены в полных дозах (уровень доказательности А).

Терапия второй линии должна начинаться при длительности приступа, достигшей 20 минут, и завершаться к 40-й минуте, когда ответ (или отсутствие ответа) становится очевидным. Приемлемые варианты включают фосфенитоин (уровень U), вальпроевую кислоту (уровень В) и леветирацетам (уровень U). Нет четких доказательств преимущества какого-либо из этих средств.

Терапию третьей линии следует начинать, когда длительность приступа достигает 40 минут. Здесь нет никаких определенных рекомендаций для выбора терапии (уровень U). По сравнению с первоначальной терапией вторая и третья линии часто менее эффективны (для взрослых уровень доказательности А, для детей уровень доказательности С).

Если вторая линия терапии не может остановить судороги, тактика лечения должна включать повторение второй линии или применение анестезирующих препаратов, таких как тиопентал натрия, мидазолам, фенobarбитал или пропофол (все с непрерывным контролем ЭЭГ). Данная схема не рассматривает лечение рефрактерного эпилептического статуса.

В приложении дан алгоритм терапии судорожного эпилептического статуса. Представленный алгоритм не возрастспецифичен, так как патофизиологические повреждения, вызываемые продолжительными судорогами (эпилептическим статусом), и воздействие на нейронные рецепторы противосудорожных препаратов одинаковы для детей и взрослых, что позволяет выработать единый подход для всех пациентов старше новорожденных.

Резистентный эпилептический статус

В большинстве случаев после выполнения начальных противоэпилептических процедур по данным ЭЭГ и/или клинического осмотра статус будет сохраняться. В этом случае ЭС считается резистентным и рекомендуется немедленно начинать дополнительные меры – прежде всего, рассмотреть повторное введение препаратов. Нет данных, позволяющих предположить, что осторожное ожидание безопаснее, чем более агрессивная терапия. Следовательно, рекомендуется немедленно приступать к дополнительному лечению в сочетании с интенсивной терапией, как описано в приложении.

Если на первом этапе терапия терпит неудачу, показано непрерывное вливание антиэпилептических препаратов для подавления судорог. Использование вальпроевой кислоты, леветирацетама и фенитоина/фосфенитоина болюсно также можно рассматривать, если они не были введены ранее. Наиболее часто в качестве непрерывной инфузии рекомендуется применять мидазолам, пропофол и фенобарбитал, в некоторых странах также используется тиопентал натрия. Дозирование и особенности этих препаратов описаны в таблице.

В настоящее время нет достаточного количества данных, позволяющих сделать выводы о предпочтительности применения какого-либо из препаратов. В случае с пропофолом необходимо рассматривать его профиль безопасности, так как возможно развитие инфузионного синдрома этого препарата. Клинически данный синдром проявляется сердечно-сосудистой недостаточностью, рабдомиолизом, липемией. Из двух других соединений мидазолам может вызывать меньшую гипотензию, поскольку не содержит растворителей (пропиленгликоля), и может быть более предпочтительным в некоторых клинических ситуациях. Пентобарбитал, с одной стороны, имеет более высокую скорость купирования резистентного ЭС, чем мидазолам, с другой стороны – больше побочных эффектов. Использование непрерывной инфузии антиэпилептических препаратов часто требует искусственной вентиляции легких и мониторинга сердечно-сосудистой системы, может возникнуть необходимость в применении вазопрессоров.

Интенсивность и продолжительность терапии

В настоящее время нет данных для создания стандартизированной схемы интенсивности и длительности лечения резистентного ЭС. Интенсивность лечения обычно определяется результатами ЭЭГ, а не уровнем концентрации препаратов в сыворотке крови.

Рекомендованное лечение резистентного эпилептического статуса

| Препарат | Начальная доза | Доза продолженной инфузионной терапии | Побочные эффекты | Примечание |
|------------------|--|--|---|---|
| Мидазолам | 0,2 мг/кг; вводить со скоростью инфузии 2 мг/мин | 0,05–2 мг/кг/ч непрерывной инфузии, при возобновлении ЭС – 0,1–0,2 мг/кг болюсно, увеличение непрерывной скорости инфузии на 0,05–0,1 мг/кг/ч каждые 3–4 часа | Угнетение дыхания, снижение артериального давления | Возможно развитие тахифилаксии (после длительного использования), активные метаболиты выводятся почками, короткая продолжительность действия, не содержит пропиленгликоль |
| Пентобарбитал | 5–15 мг/кг, можно дать дополнительные 5–10 мг/кг; вводить со скоростью инфузии ≤ 50 мг/мин | 0,5–5 мг/кг/ч непрерывной инфузии, при возобновлении ЭС – 5 мг/кг болюсно, увеличение непрерывной скорости инфузии 0,5–1 мг/кг/ч каждые 12 часов | Угнетение дыхания, снижение артериального давления, угнетение сердечной деятельности, парез кишечника, в высоких дозах – угнетение неврологического статуса | Требуется искусственная вентиляция легких, внутривенная форма содержит пропиленгликоль |
| Пропофол | 20 мкг/кг/мин с 1–2 мг/кг нагрузочной дозы | 30–200 мкг/кг/мин непрерывной инфузии, следует соблюдать осторожность при введении высоких доз (> 80 мкг/кг/мин) в течение длительных периодов времени (> 48 часов); у детей соблюдать осторожность при дозах > 65 мкг/кг/мин, противопоказан у детей раннего возраста; при возобновлении ЭС – увеличение непрерывной скорости инфузии на 5–10 мкг/кг/мин каждые 5 минут или на 1 мг/кг болюса плюс непрерывная инфузия титрования | Гипотония, угнетение дыхания, сердечная недостаточность, рабдомиолиз, метаболический ацидоз, почечная недостаточность | Требуется искусственная вентиляция легких, необходимо настроить ежедневное потребление калорий (1,1 ккал/мл) |
| Тиопентал натрия | 2–7 мг/кг, вводить со скоростью инфузии ≤ 50 мг/мин | 0,5–5 мг/кг/ч непрерывной инфузии, при возобновлении ЭС – 1–2 мг/кг болюсно, увеличение непрерывной скорости инфузии на 0,5–1 мг/кг/ч каждые 12 часов | Гипотония, угнетение дыхания, сердечная недостаточность | Требуется искусственная вентиляция легких, метаболизируется до пентобарбитала |

ЭС – эпилептический статус

Рекомендовано продолжать ЭЭГ-контроль в течение 24–48 часов с последующим постепенным прекращением непрерывной инфузии антиэпилептических препаратов. Следует помнить о возможности развития рецидивирующего резистентного ЭС при первоначальном прекращении непрерывного вливания антиэпилептических препаратов. В таком случае необходимо вернуться к прежним или перейти к более высоким дозам непрерывного вливания антиэпилептических препаратов в течение дополнительного периода времени, с добавлением или без добавления другого препарата.

Альтернативные методы терапии

Агрессивное медикаментозное лечение должно быть продолжено до тех пор, пока не будет определена его эффективность. Целесообразно проводить длительную терапию у молодых соматически неотягощенных пациентов, а также в отсутствие внутричерепных поражений, предполагающих плохой прогноз (например, корковый ламинарный некроз).

Несмотря на то что зарегистрировано много сообщений относительно новых методов вмешательств для лечения резистентного ЭС, в настоящее время нет рандомизированных исследований или убедительных доказательств необходимости раннего начала этих мероприятий. Тем не менее необходимо учитывать существование альтернативных средств и рассматривать возможность их использования в индивидуальной клинической ситуации.

Выделяют следующие альтернативные средства и методы для лечения резистентного ЭС:

- кетамин (способ применения – внутривенно капельно, потенциально нейротоксичен);
- кортикостероиды – при энцефалитах Расмуссена и энцефалопатии Хашимото);
- ингаляционные анестетики (характеризуются высокой частотой осложнений);
- иммуномодуляция (иммуноглобулин) – при энцефалите Расмуссена, Кожевниковской эпилепсии;
- стимуляция вагуса – при катастрофической эпилепсии у детей раннего возраста;
- кетогенная диета – при синдроме Ландау – Клеффнера (преимущественно педиатрическая практика);

- гипотермия (зарегистрированы единичные случаи применения);
- электросудорожная терапия (зарегистрированы единичные случаи применения);
- транскраниальная магнитная стимуляция – при Кожевниковской эпилепсии.

Особенности педиатрической практики

Нет никаких доказательств того, что дети иначе реагируют на лечение ЭС, чем взрослые. Тем не менее для оптимизации терапии ЭС следует учитывать фармакокинетические различия между детьми и взрослыми, риск побочных эффектов (например, синдром инфузии пропофола) и синдром специфического лечения. Маленькие дети, страдающие эпилепсией, в случае развития пиридоксинзависимых судорог должны получать пиридоксин внутривенно.

Существует некоторая настороженность относительно возможной гепатотоксичности вальпроевой кислоты у детей младшего возраста (< 2 лет), особенно с метаболическими или митохондриальными расстройствами. Описана серия подобных случаев с использованием диазепама в виде непрерывной инфузии с дозами в диапазоне от 0,01 до 0,03 мкг/кг/мин для управления резистентным ЭС, но эта схема не нашла широкого применения в современной практике.

Заключение

Эпилептический статус в настоящее время следует классифицировать по семиологии, этиологии, ЭЭГ-корреляциям и возрасту пациента. Ключевую роль в диагностике данного состояния играет ЭЭГ-мониторинг, начатый в максимально короткий срок от момента начала приступа.

Подход к терапии судорожного ЭС не является возрастспецифичным и основан на временных особенностях течения патологического состояния: лечение начинается с фазы стабилизации (0–5 минут), при продолжительности приступа более 5 минут приступают к фазе начальной терапии (бензодиазепины). Терапия второй линии должна начинаться при длительности приступа, достигшей 20 минут, и завершаться к 40-й минуте, когда следует начинать терапию третьей линии. Если ЭС сохраняется после вышеуказанной терапии, он считается резистентным, в этом случае рекомендуется рассмотреть повторное введение препаратов и альтернативные методы лечения.

Алгоритм лечения судорожного эпилептического статуса

1. Фаза стабилизации (0–5 минут)

Мероприятия, проводимые на догоспитальном этапе врачами скорой помощи:

- стабилизация пациента (оценить проходимость дыхательных путей, дыхание, кровообращение);
- оценка времени от начала приступа и общего состояния пациента;
- оценка оксигенации, подача кислорода через маску, при необходимости – интубация;
- установка ЭЭГ-мониторинга;
- оценка уровня глюкозы, при показателях менее 60 мг/дл (3,31 ммоль/л) рекомендовано введение следующих веществ: взрослым – 100 мг тиамина, затем 50 мл 50% глюкозы внутривенно; детям старше 2 лет – 2 мл/кг 25% глюкозы внутривенно; детям младше 2 лет – 4 мл/кг 12,5% глюкозы внутривенно;
- налаживание венозного доступа, контроль электролитов, показателей общего анализа крови, при необходимости – уровня антиконвульсантов.

В случае если приступ прекратился, рекомендовано наблюдение, при необходимости – симптоматическая терапия. Если приступ продолжается, совершается переход к фазе начальной терапии.

2. Фаза начальной терапии (5–20 минут)

Выберите одну из нижеперечисленных эквивалентных схем терапии:

- мидазолам внутримышечно (10 мг для веса > 40 кг, 5 мг для веса 13–40 кг, разовая доза);
- лоразепам внутривенно (0,1 мг/кг на прием (максимум 4 мг), можно 1 раз повторить дозу);
- диазепам внутривенно (0,15–0,2 мг/кг на прием (максимум 10 мг), можно 1 раз повторить дозу).

Если ни один из 3 вышеописанных вариантов не доступен, выберите один из следующих:

- фенobarбитал внутривенно (15 мг/кг, разовая доза);
- диазепам ректально (0,2–0,5 мг/кг на прием (максимум 20 мг), разовая доза, уровень доказательности В);
- интраназальный или щечный мидазолам (уровень доказательности В).

3. Фаза терапии второй линии (20–40 минут)

Выберите одну из нижеперечисленных схем терапии второй линии:

- фосфенитоин внутривенно (20 мг/кг (максимум 1500 мг, дозы указываются в пересчете на фенитоин), разовая доза, уровень доказательности U);
- вальпроевая кислота внутривенно (40 мг/кг (максимум 3000 мг), разовая доза, уровень доказательности B);
- леветирацетам внутривенно (60 мг/кг (максимум 4500 мг), разовая доза, уровень доказательности U).

Если ни один из вышеописанных вариантов не доступен, попробуйте (если не давался ранее) фенобарбитал внутривенно (15 мг/кг, разовая доза, уровень доказательности B).

В случае если приступ прекратился, рекомендовано наблюдение, при необходимости – симптоматическая терапия. Если приступ продолжается, совершается переход к фазе терапии третьей линии.

4. Фаза терапии третьей линии (40–60 минут)

Рекомендован повтор второй линии терапии или препараты для наркоза – тиопентал натрия, мидазолам, пропофол, пентобарбитал под контролем ЭЭГ.

Литература

1. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. М.: Бином, 2016.
2. Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Никифоров А.С. Эпилепсия и ее лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии): руководство для врачей. 2-е изд, испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.
4. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
5. Котов А.С. Генерализованный судорожный эпилептический статус // РМЖ. 2015. Т. 23, № 12. С. 651–655.
6. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Генерализованный судорожный эпилептический статус: учебное пособие. М.: Изд-во МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2010.
7. Brophy G.M., Bell R., Claassen J., Alldredge B., Bleck T.P., Glauser T., Laroche S.M., Riviello J.J. Jr., Shutter L., Sperling M.R., Treiman D.M., Vespa P.M.; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus // Neurocrit. Care. 2012. Vol. 17(1). P. 3–23. doi: 10.1007/s12028-012-9695-z.
8. Claassen J., Hirsch L.J., Emerson R.G., Mayer S.A. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review // Epilepsia. 2002. Vol. 43(2). P. 146–153.
9. Glauser T., Shinnar S., Gloss D., Alldredge B., Arya R., Bainbridge J., Bare M., Bleck T., Dodson W.E., Garrity L., Jagoda A., Lowenstein D., Pellock J., Riviello J., Sloan E., Treiman D.M. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society // Epilepsy Curr. 2016. Vol. 16(1). P. 48–61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
10. Theodore W.H., Porter R.J., Albert P., Kelley K., Bromfield E., Devinsky O., Sato S. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis // Neurology. 1994. Vol. 44(8). P. 1403–7.
11. Trinka E., Cock H., Hesdorffer D., Rossetti A.O., Scheffer I.E., Shinnar S., Shorvon S., Lowenstein D.H. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus // Epilepsia. 2015. Vol. 56(10). P. 1515–1523. doi: 10.1111/epi.13121.

Тестовые вопросы

- 1. Ключевые временные отрезки t_1 и t_2 для генерализованного судорожного эпилептического статуса составляют соответственно:**
 - а) 3 и 30 минут
 - б) 5 и 30 минут
 - в) 5 и 30 секунд
 - г) 3 и 45 минут

- 2. Сколько осей выделяют в новой классификации эпилептического статуса, принятой в 2015 г.?**
 - а) 2
 - б) 3
 - в) 4
 - г) 5

- 3. На какие две основные группы принято подразделять эпилептические статусы по семиологии?**
 - а) судорожные и бессудорожные
 - б) с потерей сознания и без потери сознания
 - в) фокальные и генерализованные
 - г) с явными двигательными проявлениями и без таковых

- 4. На какие группы делят эпилептические статусы по этиологии?**
 - а) симптоматические и криптогенные
 - б) идиопатические, симптоматические, криптогенные
 - в) идиопатические и криптогенные
 - г) идиопатические, криптогенные, симптоматические, генетические

- 5. Рекомендованная продолжительность электроэнцефалографического мониторинга у коматозных пациентов составляет:**
 - а) не менее 12 часов
 - б) не менее 24 часов
 - в) не менее 36 часов
 - г) не менее 48 часов

6. Временные рамки фазы стабилизации при терапии эпилептического статуса составляют:

- а) 0–5 минут
- б) 0–10 минут
- в) 5–20 минут
- г) 20–40 минут

7. Временные рамки фазы терапии эпилептического статуса второй линии составляют:

- а) 0–5 минут
- б) 0–10 минут
- в) 5–20 минут
- г) 20–40 минут

8. Сколько линий терапии рекомендуется для купирования эпилептического статуса?

- а) 2
- б) 3
- в) 4
- г) 5

9. Применение какого препарата может осложниться синдромом инфузии?

- а) тиопентал натрия
- б) пентобарбитал
- в) пропофол
- г) фосфенитоин

10. Следует ли оценивать уровень глюкозы в плазме крови в первые минуты эпилептического статуса?

- а) да, у детей
- б) да, у взрослых
- в) да, у детей и взрослых
- г) не следует

Ответы

1 – б; 2 – в; 3 – г; 4 – а; 5 – г; 6 – а; 7 – г; 8 – в; 9 – в; 10 – в.

Содержание

| | |
|--|----|
| Введение | 3 |
| Определение..... | 3 |
| Классификация..... | 4 |
| Семиология..... | 4 |
| Этиология..... | 5 |
| Электроэнцефалографические корреляции | 6 |
| Возраст..... | 6 |
| Патогенез | 7 |
| Клинические проявления..... | 8 |
| Диагностика..... | 10 |
| Лечение | 10 |
| Резистентный эпилептический статус | 12 |
| Интенсивность и продолжительность терапии..... | 12 |
| Альтернативные методы терапии | 14 |
| Особенности педиатрической практики | 15 |
| Заключение..... | 15 |
| Приложение | 16 |
| Литература | 18 |
| Тестовые вопросы..... | 19 |

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

Котов Алексей Сергеевич
Токарева Юлия Владимировна

Генерализованный судорожный эпилептический статус: классификация, патогенез, терапия

Учебное пособие

Редактор: Л.Ю. Заранкина
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-356-3



9 785985 113563 >

Подписано в печать 27.03.2017. Тираж 200 экз. Заказ № 09/17.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



МОНИКИ
1775

ISBN 978-5-98511-356-3



9 785985 113563 >