

пины (реланиум, мидазолам) оказывали по большей части лишь временный эффект ($n=12$; 63,2%) либо были полностью неэффективны ($n=7$; 36,8%). Хороший результат отмечен при введении гаммаоксидата в дозе 100–150 мг/кг со скоростью 400 мг/мин у 7 больных с гемиконвульсивным (3) и вторично-генерализованным тонико-клоническим статусом (4), резистентным к бензодиазепинам. Временный регресс достигнут у 6 детей, уменьшение клинико-электроэнцефалографических приступных явлений — у 1.

У 3 пациентов с ЗМПМ ЭС купирован внутривенным введением вальпроата (конвулекс), особенно выраженный эффект наблюдался при тонико-вегетативных приступах с эпизодами апноэ с аггравацией на фоне применения бензодиазепинов [12]. Рекомендуются дозы конвулекса — 25 мг/кг в виде быстрой внутривенной инфузии в течение 5 мин, после чего осуществляется поддерживающая инфузия 2 мг/кг/ч.

Заключение. ЗМПМ — третий тип младенческой эпилептической энцефалопатии наряду с ранними энцефалопатиями с супрессивно-взрывным паттерном (синдромы Айкарди и Отахара) и синдромом Веста, при котором кора головного мозга более склонна к генерации эпилептического возбуждения, мигрирующего из одной области коры в другую, без четкой межрегиональной организации. Данное состояние обусловлено возрастными особенностями мла-

денческого мозга с гипервозбудимостью коры на определенном эволюционном этапе [1, 13].

Определения синдрома в международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов пока нет. Учитывая, что термин «злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества» характеризует данную форму эпилепсии скорее как симптомокомплекс, предложено название «злокачественная эпилепсия младенчества с мигрирующими мультифокальными приступами», возможно, более полно отражающее суть заболевания. В честь ученых, впервые описавших данную форму эпилепсии (G. Coppola) и давших его наиболее подробную клиническую и нейрофизиологическую характеристику (O. Dulac), правомерно было бы назвать заболевание «синдромом Копполы—Дюлака» («Coppola—Dulac syndrome») [14].

В лечении ЭС инъекционные вальпроаты являются рациональной альтернативой препаратам бензодиазепиновой группы [15]. Нарушения бульбарной иннервации, повышенный риск осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с ЭС являются относительным противопоказанием к применению бензодиазепинов и дополнительным показанием к назначению конвулекса, особенно при тонико-вегетативных приступах, сопровождающихся апноэ с брадиаритмией [12].

ЛИТЕРАТУРА

- Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy. In: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf. Eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4rd ed. John Libbey, 2005;73–6.
- Coppola G. et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995;36(10):1017–24.
- Gerard F., Kaminska A., Plouin P. et al. Focal seizures versus focal epilepsy in infancy: a challenging distinction. *Epileptic Dis* 1999;1:135–9.
- Okuda K., Yasuhara A., Kamei A. et al. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2000;22(1):56–9.
- Veneselli E., Perrone M.V., Di Rocco M. et al. Malignant migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res* 2001;46(1):27–32.
- Marsh E., Melamed S.E., Barron T. et al. Migrating partial seizures in infancy: expanding the phenotype of a rare seizure syndrome. *Epilepsia* 2005;46(4):568–72.
- Холин А.А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010;54 с.
- Холин А.А., Ильина Е.С., Колпакич Л.М. и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Клиническое наблюдение 6 случаев. *Рус журн дет неврол* 2007;2(2):25–38.
- Холин А.А., Лемешко И.Д., Ильина Е.С. и др. Клиническая характеристика злокачественных мигрирующих парциальных приступов младенчества. *Кремль мед клин вестн* 2010;4:19–23.
- Panayiotopoulos C.P. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Oxford: Bladon Medical Publishing, 2002;36–49.
- Perez J., Chiron C., Musial C. et al. Stiripentol: efficacy and tolerability in epileptic children. *Epilepsia* 1999;40:1618–26.
- Холин А.А., Ильина Е.С., Лемешко И.Д. и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Опыт применения инъекционной формы конвулекса при младенческом эпилептическом статусе (наблюдение из практики). *Журн неврол и психиатр* 2010;110:5–12.
- Ohtahara Sh., Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression — burst. *J Clin Neurophysiol* 2003;20/6:398–407.
- Kholin A.A. Malignant migrating partial seizures in infancy or Coppola—Dulac syndrome. *Materials of 29th International Epilepsy Congress*, Rome 2011;716.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010;720 с.

В.А. Карлов¹, А.В. Лебедева², А.М. Сидоров³, В.Л. Бараташвили³, В.Е. Хомутов⁴

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ, ²Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, ³Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова, ⁴Межкрупное отделение пароксизмальных состояний № 2 ГКБ № 12, Москва

Опыт применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе

Цель исследования – оценка эффективности инъекционной формы вальпроата (конвулекс) у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом (ЭС) на догоспитальном этапе.

Пациенты и методы. Обследовано 32 взрослых пациента – 17 (53%) мужчин и 15 (47%) женщин. Большинство пациентов были старше 40 лет (средний возраст – 54,7±9,4 года). С целью уточнения необходимой дозы препарата оценивали массу тела пациента, которая в среднем составила 76,8±1,9 кг, т. е. преобладали пациенты, которым было необходимо введение более 500 мг конвулекса для достижения терапевтического эффекта.

Результаты исследования. Достоверно оценить тип приступа не представлялось возможным, так как бригада скорой медицинской помощи (СМП), как правило, наблюдала пациента уже с развившимся приступом, а данные анамнеза не всегда были достоверны, поэтому оценивали тип судорог и тип приступа. В большинстве случаев наблюдались судорожные одиночные приступы (тонические и/или клонические судороги) и/или серийные приступы – у 12 (37,5%) и 14 (43,7%) больных соответственно, ЭС зафиксирован у 6 (8,8%) пациентов. Преобладали генерализованные приступы (без четкого фокального начала) – у 24 (75%) больных; в то время как у 8 (25%) пациентов отмечались парциальные приступы (латерализация начала приступа, фокальное начало). По характеру судорог приступы можно было разделить на три типа: тонико-клонический – у 22 (68,8%) больных, клонический – у 7 (21,9%) и тонический – у 3 (9,3%).

Анализ эффективности внутривенного введения инъекционной формы вальпроата (конвулекс) в группе больных с ЭС и эпилептическими приступами показал, что в 68,8% случаев удалось добиться полного прекращения приступов, еще у 9,4% пациентов частота приступов уменьшилась. В 7 случаях (21,8%) приступы сохранялись, что потребовало дополнительного введения лекарственных средств.

Заключение. Инъекционная форма вальпроовой кислоты (конвулекс) обладает высокой эффективностью и может использоваться как препарат первого выбора для купирования ЭС и серийных приступов, обусловленных как эпилепсией, так и другими заболеваниями головного мозга, на догоспитальном этапе. Конвулекс удобен в применении (готовый раствор), особенно в условиях работы СМП. Готовая к применению форма обеспечивает возможность болюсного введения в течение нескольких минут, препарат не влияет на гемодинамические показатели, что особенно важно для пациентов пожилого возраста и детей. Применение конвулекса позволяет избежать угнетения функции дыхания и не влияет на уровень сознания пациента.

Ключевые слова: серийные эпилептические приступы, эпилептический статус, вальпроат (конвулекс), инъекционная форма.

Контакты: Анна Валерьяновна Лебедева av_lebedeva@mail.ru

Experience in using injectable valproic acid (convulex) in patients with serial epileptic seizures and status epilepticus at the prehospital stage

V.A. Karlov¹, A.V. Lebedeva², A.M. Sidorov³, V.L. Baratashvili³, V.E. Khomutov⁴

¹Department of Nervous Diseases, Therapeutic Faculty, Moscow State University of Medicine and Dentistry; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ³A.S. Puchkov First-Aid Station; ⁴Interdistrict Paroxysmal States Department Two, City Clinical Hospital Twelve, Moscow

Objective: to evaluate the efficacy of injectable valproate (convulex) in patients with serial epileptic seizures and status epilepticus (SE) at the prehospital stage.

Patients and methods. Thirty-two adult patients, including 17 (53%) men and 15 (47%) women, were examined. Most patients were aged over 40 years (mean age 54.7±9.4 years). To define the required dose of the drug, the authors estimated the patient's weight that averaged 76.8±1.9 kg, i.e. there was a preponderance of patients who needed convulex, more than 500 mg, to achieve a therapeutic effect.

Results. It was impossible to reliably and validly evaluate the type of a seizure as the medical emergency team (MET) generally observed the patient with a just evolving seizure and the medical history data were not always valid therefore the type of convulsions and the type of a seizure were evaluated. In most cases, solitary convulsive attacks (tonic and/or clonic convulsions) and/or serial seizures were observed in 12 (37.5%) and 14 (43.7%) patients, respectively; SE was recorded in 6 (8.8%) patients. Generalized seizures (without a clear focal onset) were prevalent in 24 (75%) patients while 8 (25%) patients were found to have partial seizures (seizure onset lateralization, a focal onset). According to the pattern of convulsions, seizures may be classified into three types: tonic-clonic, clonic, and tonic in 22 (68.8%), 7 (21.9%), and 3 (9.3%) patients, respectively. Analysis of the efficacy of intravenously injectable valproate (convulex) in the group of patients with SE and epileptic seizures indicated that complete cessation of seizures could be achieved in 68.8%, their rate decreased in other 9.4% of the patients. Seizures were preserved in 7 (21.8%) cases, which required additional administration of drugs.

Conclusion. Injectable valproic acid (convulex) has a high efficacy and may be preclinically used as the drug of choice to arrest SE and serial seizures caused by both epilepsy and other diseases of the brain. Convulex is easy-to-use (a ready-to-use solution), particularly in the work of MET. The ready-to-use formulation allows for its bolus administration within minutes, the drug does not affect hemodynamic parameters, which is particularly important for elderly patients and children. The administration of convulex makes it possible to prevent respiratory depression and fails to affect the level of patient consciousness.

Key words: serial epileptic seizures, status epilepticus, valproate (convulex), injectable formulation.

Contact: Anna Valeryanovna Lebedeva av_lebedeva@mail.ru

Проблема разработки и применения новых методов лечения и лекарственных средств при серийных приступах и эпилептическом статусе (ЭС) остается актуальной, несмо-

тря на значительный прогресс в лечении эпилепсии [1–4]. Заболеваемость ЭС остается стабильной 10–20/100 000 в Европе и США [5–7]. В России показатели заболеваемо-

сти ЭС в основном базируются на данных, предоставляемых скорой медицинской помощью (СМП).

По определению комиссии по классификации и терминологии Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), ЭС — это повторяющиеся припадки, характеризующиеся значительной продолжительностью или частотой, без восстановления базисных неврологических функций в интервалах между приступами [8].

Этиология ЭС у взрослых разнообразна. В первую очередь необходимо различать ЭС у больных эпилепсией и так называемый симптоматический ЭС. Наиболее часто ЭС у больных эпилепсией связывают с отсутствием комплаентности в период терапии и самостоятельной отменой противоэпилептических препаратов — ПЭП (25% случаев), их низкой концентрацией в плазме крови (38%) [9].

Первое место среди случаев симптоматического ЭС у взрослых занимают цереброваскулярные заболевания (23%), частой причиной ЭС являются и изолированные соматогенные (симптоматические) воздействия (19–24%), метаболические расстройства (10–13%), аноксические или гипоксические (10–12%), злоупотребление алкоголем и отмена лекарственных средств (10–15%), инфекционные заболевания (8%) [10–12].

Как было показано одним из нас (В.А. Карлов, 1974, 2003), более 40 лет занимающимся изучением ЭС, это состояние качественно отличается от эпилептического припадка и характеризуется глубокой депрессией системы противоэпилептической защиты с сохранением возможности только активного подавления каждого эпилептического припадка, но не предупреждения следующего; а также тотальной несостоятельностью системы противоэпилептической защиты с прекращением каждого припадка только пассивным способом, т. е. в связи с истощением механизма энергетических ресурсов [2]. Облигатным признаком ЭС является нарушение сознания в периодах между приступами, при этом возможно развитие комы или докоматозных фаз нарушения сознания — повышенной сонливости, оглушения или сопора [2].

Нейрофизиологические процессы, инициирующие ЭС, схожи с теми, что участвуют в развитии изолированных приступов. Нарушение «прерывания» активности приступа может быть обусловлено изменениями ГАМК-рецепторов, структуры Na-K-АТФ-азной системы, мембранными дефектами с аномалиями ионного транспорта либо иными нарушениями ГАМК-ергического функционирования. Чрезмерная нейрональная активность вызывает интранейрональное (особенно интрамитохондриальное) накопление кальция. При достижении определенного порога, после которого наступает дисфункция депонирования и транспорта кальция, нарушается клеточный метаболизм с последующим «подключением» липолиза и протеолиза, что приводит к мембранному повреждению, рецепторной дисфункции и клеточному некрозу [6].

В рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (2010) обобщены все публикации, посвященные ЭС с 1966 по 2009 г. [13, 14]. Согласно международным рекомендациям по лечению ЭС, препаратами выбора являются бензодиазепины, однако контроль над приступами удается достичь лишь в 50–65% случаев [13].

При ЭС у взрослых в качестве первой линии ПЭП должны применяться лоразепам (4–8 мг) или диазепам (10 мг) внутривенно с последующим внутривенным введением 18 мг/кг фенитоина. При возобновлении приступов

через 10 мин после первой инъекции рекомендовано повторное внутривенное введение 4–8 мг лоразепама или 10 мг диазепама. Подобная схема предложена и в Европейском консенсусе по лечению ЭС 2007 г. [14]. В нашей стране применение диазепама при ЭС внедрено в 70-х годах прошлого столетия [15].

В последнее время альтернативой бензодиазепинам являются вальпроаты. Опубликовано большое количество исследований, касающихся применения вальпроатов как при инициальном (раннем) ЭС, так и при развернутой и рефрактерной его форме при отсутствии эффекта от бензодиазепинов и барбитуратов [14, 16–18]. В зарубежной литературе одним из препаратов выбора считается фенитоин, однако в России нет инъекционной формы фенитоина, как и большинства препаратов, используемых за рубежом. Еще в 80-х годах прошлого столетия появились исследования, посвященные применению вальпроатов при серийных приступах и ЭС [19–21], был показан высокий потенциал вальпроата как препарата выбора, а в последние годы проведены исследования по применению вальпроата для внутривенного введения при большинстве типов приступов и ЭС [17, 18, 22]. В зарубежной литературе фенитоин наряду с бензодиазепинами является «золотым стандартом» лечения серийных приступов и ЭС. В рандомизированном исследовании, посвященном лечению ЭС [22], показаны его сопоставимые с внутривенным вальпроатом эффективность и переносимость.

Российские ученые внесли весомый вклад в изучение проблемы ЭС. Основоположником разработки этапной помощи больным с ЭС явился один из нас (В.А. Карлов, 1969). Многие годы автор совершенствует методологические подходы к лечению таких пациентов [1–4]. В 2010 г. опубликован обзор литературы, который содержит последние данные о применении вальпроатов у больных с ЭС и серийными приступами [9]. Эффективность лечения как серийных приступов, так и ЭС зависит от сроков его начала и реально действенна в реанимационных отделениях или блоках интенсивной терапии. Основными принципами лечения ЭС являются: экстренный характер; госпитализация в реанимационное отделение; интенсивность, нацеленная на купирование полисистемных расстройств; этапность; комплексность. Система лечения больных с ЭС предусматривает проведение мероприятий на месте, в машине скорой помощи, в реанимационном отделении [4].

Первый этап оказания помощи при ЭС начинается уже на месте, когда больного осматривает врач СМП, при этом весьма существенно, помимо квалификации врача, и лекарственное обеспечение бригады СМП. Врач должен установить причины развития ЭС, исключить тяжелое повреждение головного мозга в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ), инсульта, нейроинфекции, т. е. исключить симптоматический статус для адекватного оказания помощи пациенту. В этом случае очень важно купировать ЭС без побочных эффектов, в первую очередь без угнетения дыхания и сознания, которые возникают при введении бензодиазепинов. Выбор препарата для купирования ЭС остается за врачом.

С 2008 г. в России зарегистрирована инъекционная форма оригинального препарата вальпроевой кислоты — конвулекс (Gerot Pharmazeutika, Австрия). Эффективность конвулекса изучена при всех формах эпилепсии и всех типах приступов, при этом отмечена хорошая переносимость препарата. Ампулы конвулекса содержат готовый к применению раствор для внут-

ривенного введения: 500 мг действующего вещества (вальпроат натрия) в 5 мл раствора. Конвулекс — единственный доступный в России вальпроат для внутривенного введения.

Вальпроевая кислота ингибирует фермент ГАМК-трансферазу и повышает содержание ГАМК в ЦНС. ГАМК препятствует возникновению пре- и постсинаптических разрядов и предотвращает распространение судорожной активности в ЦНС. Кроме того, в механизме действия препарата существенная роль принадлежит воздействию вальпроевой кислоты на рецепторы ГАМК типа А, а также влиянию на вольтаж-зависимые Na-каналы. По другой гипотезе, она действует на участки постсинаптических рецепторов, имитируя или усиливая тормозящий эффект ГАМК. Возможное прямое влияние конвулекса на активность мембран связано с изменениями проводимости калия. Кроме того, препарат улучшает психическое состояние и настроение, обладает антиаритмической активностью, что немаловажно, так как, по мнению одного из ведущих специалистов по изучению ЭС (Shorvon, 2011), цель лечения ЭС — не только прекращение и предотвращение повторения приступов, но и одновременная кардиореспираторная поддержка, в том числе посредством антиаритмической терапии. В этом отношении основными преимуществами вальпроата являются, вероятнее всего, отсутствие кардиоваскулярной депрессии и лекарственно-индуцированной гипотензии, низкий уровень взаимодействия и локального раздражения в месте инъекции (при внутривенном введении).

Цель исследования — оценка эффективности инъекционной формы вальпроата (конвулекс) у больных с эпилептическими приступами и ЭС на догоспитальном этапе.

Пациенты и методы. В исследование включено 32 взрослых пациента — 17 (53%) мужчин и 15 (47%) женщин, в основном старше 40 лет (средний возраст — 54,7±9,4 года). Все больные удовлетворяли критериям включения/исключения. Критерии включения: ЭС, серийные эпилептические приступы, генерализованные — миоклонические, тонические, тонико-клонические; парциальные — вторично-генерализованные припадки. Критерии исключения: повышенная чувствительность к вальпроевой кислоте, выраженные нарушения функции печени, почек, поджелудочной железы, порфирия, геморрагический диатез, беременность.

У всех больных оценивали неврологический статус, уровень сознания, тип приступов, соматический статус, включая артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), число дыхательных движений (ЧДД) в минуту, на момент приезда врача и на момент купирования эпилептического приступа или ЭС, а также уровень гликемии, время до наступления эффекта введенного препарата и ряд других параметров (см. протокол исследования).

Протокол исследования

- Информированное согласие больного (дата, № наряда, № подстанции).
- Пол, возраст.
- Масса тела (в кг).
- Характер приступов: генерализованные, парциальные.
- Длительность приступов (в мин) до прибытия бригады СМП.

- Анамнез заболевания (эпилепсия, ЧМТ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), нейроинфекция и т. п.).
- Прием ПЭП (регулярный, нерегулярный, неизвестно).
- Состояние сознания по шкале комы Глазго (в баллах) до и после терапии.
- АД, ЧСС, ЧДД, ЭКГ, глюкометрия.
- Лечение, проведенное бригадой СМП.
- Доза конвулекса, время введения (в мин).
- Результат (урежение приступов, прекращение приступов, нет эффекта).
- Время наступления эффекта (в мин).
- Другая терапия.
- Нежелательные реакции: угнетение дыхания, снижение АД, аритмия, угнетение сознания, кома, аггравация приступов и др.
- Степень выраженности нежелательной реакции (легкая, средняя, тяжелая).
- Удобство применения конвулекса (да, нет).
- Результат вызова (оставлен на месте, госпитализация, смерть).

Метод применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс). Препарат вводили внутривенно, доза варьировалась от 500 до 1000 мг с учетом массы тела пациента. При проведении исследования принимали во внимание следующие параметры: максимальная суточная доза препарата не должна превышать 2500—3000 мг; средняя суточная доза у взрослых и пожилых больных — 20 мг/кг; у подростков — 25 мг/кг; у детей — 30 мг/кг. В качестве инфузионного растворителя использовали изотонический раствор NaCl, раствор глюкозы 5%, раствор Рингера. Препарат вводили в качестве препарата первой очереди выбора при купировании эпилептических приступов или ЭС.

Результаты исследования. Для уточнения необходимой дозы препарата оценивали массу тела пациента, которая в среднем составила 76,8±1,9 кг, что обусловило преобладание пациентов, которым было необходимо введение более 500 мг конвулекса для достижения ожидаемого терапевтического эффекта. По инструкции вальпроат (конвулекс) для внутривенного введения нельзя вводить быстрее, чем за 2—3 мин, чтобы избежать местных побочных реакций (может возникать ощущение жжения), однако при urgentных состояниях в ряде случаев препарат вводили быстрее. У 30 (94%) пациентов препарат вводили в течение 1—6 мин (в среднем — около 4 мин); у 1 (3%) — 30 мин, еще у 1 (3%) — 60 мин. Оценить достоверно тип приступа не всегда возможно, так как бригада СМП, как правило, наблюдала пациента уже с развившимся приступом, а данные анамнеза могли быть недостоверными, поэтому оценивали тип судорог и, соответственно, тип приступа. Преобладали пациенты с судорожными одиночными (тоническими и/или клоническими судорогами) и/или серийными приступами — 12 (37,5%) и 14 (43,7%) соответственно, ЭС зафиксирован у 6 (8,8%) больных. В большинстве случаев наблюдались генерализованные приступы (без четкого фокального начала) — 24 (75%); в то же время у четверти больных отмечались парциальные приступы (пациенты, у которых была выявлена латерализация начала приступа, фокальное нача-

ло) – 8 (25%). По характеру судороги были тонико-клонические у 22 (68,8%) пациентов, клонические у 7 (21,9%), тонические у 3 (9,3%). К сожалению, четко определить тип приступа не удалось. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Важнейшей задачей врача на догоспитальном этапе является максимально точное определение возможной причины развития эпилептического приступа или ЭС с целью оказания квалифицированной медицинской помощи в стационаре. Врач должен госпитализировать больного в многопрофильный стационар, так как в случае выявления у пациента острого инсульта его направят в нейрореанимацию, в случае ЧМТ – в нейрохирургическое или реанимационное отделение. Не менее важны сбор анамнеза и оценка неврологического статуса. При выявлении возможной причины развития ЭС и эпилептических приступов по данным анамнеза на первое место вышли хронический алкоголизм – у 8 (25%) больных, в равных процентах случаев встречались ОНМК – у 6 (18,8%) и ЧМТ 6 (18,8%), эпилепсия – у 5 (15,6%); в 6 (18,8%) случаях причина не установлена, в анамнезе у этих больных имелись указания на цереброваскулярные заболевания, гипертоническую болезнь, первичное или метастатическое поражение головного мозга объемным процессом. В нескольких случаях отмечалось сочетание разных вариантов патологии (например, перенесенная ЧМТ и хронический алкоголизм).

Оценка предшествующего лечения ПЭП показала, что 8 (25%) из 32 пациентов получали терапию препаратами карбамазепина (в том числе по поводу эпилепсии посттравматического генеза), 1 (3,1%) – ламотриджином (по поводу эпилепсии), 1 (3,1%) – вальпроатом (также по поводу эпилепсии). Регулярность приема препаратов неизвестна.

Для определения влияния инъекционной формы вальпроата (конвулекс) на уровень сознания проанализирована балльная оценка уровня сознания и тяжести состояния пациента по шкале комы Глазго: максимальная оценка – 15 баллов (сознание) и минимальная – менее 4 баллов (кома).

Уровень сознания – важный показатель тяжести состояния, который определяет тактику ведения пациента.

Уровень сознания, оцененный по шкале комы Глазго, до внутривенного введения конвулекса составлял от 3 до 15 баллов (в среднем – $10,5 \pm 1,5$ балла); после введения препарата – также от 3 до 15 баллов, но среднее значение возросло до $12,7 \pm 1,2$ балла ($p < 0,01$).

Кроме наблюдения за наступлением эффекта в виде купирования приступа, регистрировали ЧДД, пульс, уровень систолического и диастолического АД, глюкозы в капиллярной крови как до, так и после введения препарата. До применения конвулекса средняя ЧДД по группе в целом составляла $18,5 \pm 0,7$ в минуту; после его введения она снизилась до $16,3 \pm 1,2$ в минуту; ЧСС – соответственно $85,2 \pm 0,5$ и $68,2 \pm 0,5$ уд/мин; систолическое АД – $167,7 \pm 9,2$ и $81,4 \pm 6,9$ мм рт. ст. диастолическое АД – $132 \pm 7,2$ и $71,2 \pm 5,4$ мм рт. ст. На фоне внутривенного применения конвулекса не отмечено значительных колебаний уровня глюкозы в капиллярной крови: до введения препарата он составлял $6,3 \pm 0,7$ ммоль/л, после введения – $6,2 \pm 0,8$ ммоль/л. Основные показатели представлены в табл. 2.

Как показал анализ гемодинамических параметров до и после внутривенного введения конвулекса, у боль-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ($n=32$)

Параметр	Показатель
М/ж	17/15
Средний возраст, годы	$54,7 \pm 9,4$
Средняя масса тела, кг	$76,8 \pm 1,9$
Припадки:	
судорожные	12 (37,5)
серийные	14 (43,7)
ЭС	6 (18,8)
генерализованные	24 (75,0)
парциальные	8 (25,0)
тонико-клонические	22 (68,8)
клонические	7 (21,9)
тонические	3 (9,3)
Продолжительность припадка до начала лечения, мин	10–180

Примечание. Здесь и в табл. 3: в скобках – показатели в процентах.

Таблица 2. Показатели состояния пациентов до и после внутривенного введения инъекционной формы вальпроата (конвулекс)

Параметры	До лечения	После лечения
ЧДД в минуту	$18,5 \pm 0,7$	$16,3 \pm 1,2$
ЧСС, уд/мин	$85,2 \pm 0,5$	$68,2 \pm 0,5^*$
АД, мм рт. ст.:		
систолическое	$167,7 \pm 9,2$	$132 \pm 7,2^*$
диастолическое	$81,4 \pm 6,9$	$71,2 \pm 5,4$
Уровень сознания (шкала комы Глазго), баллы	$10,5 \pm 1,5$	$12,7 \pm 1,2^*$
Средний уровень глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л	$6,3 \pm 0,7$	$6,2 \pm 0,8$

Примечание. * – $p < 0,01$.

ных не отмечалось ухудшения показателей гемодинамики, более того, выявлено достоверное снижение систолического АД и приближение его к нормальным показателям, то же касается и ЧСС. Наиболее важным показателем тяжести состояния больного, как уже говорилось выше, является оценка по шкале комы Глазго. После введения конвулекса отмечалось достоверное увеличение этого параметра (см. табл. 2).

Эффективность любого ПЭП определяется его влиянием на частоту приступов. Идеальный вариант – это прекращение приступов. В нашем исследовании оценивались несколько вариантов исхода введения конвулекса: полное купирование приступа или значительное уменьшение частоты приступов, серийности припадков. В противном случае терапия считалась неэффективной.

Учитывая то, что средняя доза конвулекса при введении составила 10 мг/кг массы тела, полного прекращения приступов удалось добиться у 22 (68,8%) из 32 пациентов, в то время как у 3 (9,4%) больных наблюдалась значительная

Таблица 3. Эффективность внутривенного введения вальпроата (конвулекс) на догоспитальном этапе

Лечение	Эффективность лечения, n=25 (78,1)		Приступы не купированы, n=7 (21,8)
	приступы купированы	снижение частоты приступов	
Конвулекс, внутривенное введение, доза – 10 мг/кг	22 (68,8)	3 (9,4)	7 (21,8)

Таблица 4. Характеристика пациентов, у которых внутривенное введение вальпроата (конвулекс) в качестве первого препарата оказалось неэффективным

Возраст, годы	Масса тела, кг	Анамнез	Тип приступов	Время от начала приступа до приезда СМП, мин	Доза конвулекса, мг
72	70	АГ	ЭС	45	1000 × 2 раза
56	60	Хронический алкоголизм	Серийные тонико-клонические	10	1000
30	52	ЧМТ	Клонические	20	500
71	60	ОНМК	ЭС, клонические	15	500
55	75	ЧМТ, ОНМК	ЭС, тонико-клонические	20	1000
80	60	ОНМК	Серийные, тонико-клонические	30	500
51	60	Опухоль головного мозга	Клонические	25	500

редукция частоты припадков. Среднее время до наступления эффекта – $8,1 \pm 0,5$ мин. У 7 (21,8%) пациентов терапия оказалась неэффективной. При анализе данных анамнеза у этих больных оказалось, что 3 из них ранее перенесли инсульт, 2 – тяжелую ЧМТ, 1 страдал хроническим алкоголизмом, у 1 наблюдалось кризовое течение артериальной гипертензии (АГ), у 1 диагностирована опухоль головного мозга; кроме того, 1 из этих 7 пациентов перенес инсульт и ЧМТ. У 3 из 7 пациентов этой группы был поставлен диагноз ЭС, у 2 отмечались серии тонико-клонических приступов, еще у 2 – пролонгированный клонический судорожный приступ. Оценка эффективности внутривенного введения конвулекса представлена в табл. 3.

Таким образом, при анализе эффективности внутривенного введения инъекционной формы вальпроата (конвулекс) у больных с ЭС и эпилептическими приступами в 68,8% случаев удалось добиться полного прекращения приступов, еще у 9,4% пациентов частота приступов уменьшилась. В 7 (21,8%) случаях приступы сохранялись, что потребовало дополнительного введения лекарственных средств. Эти случаи проанализированы отдельно. В табл. 4 представлена характеристика этих пациентов.

При анализе случаев неэффективности лечения видно, что в эту группу попали пациенты с ЭС, обусловленным инсультом, в 1 случае имелось сочетание инсульта и ЧМТ. Время до приезда СМП к пациенту превышало 20 мин после начала приступа, что также неблагоприятно в прогностическом плане.

Переносимость любого препарата – важный показатель, так как даже в случае его высокой эффективности, но при наличии непереносимых побочных эффектов ценность терапии значительно снижается. Переносимость вальпроата для внутривенного введения (конвулекс) оценивали исходя из частоты и характера появления нежела-

тельных реакций. При применении конвулекса в дозе 500–1000 мг побочные реакции отсутствовали у 28 (87,5%) из 32 пациентов, у 2 (6,2%) больных отмечались нежелательные эффекты: у одного в виде седации, у другого в виде однократной рвоты. Вероятно, подобные эффекты обусловлены быстрым (<3 мин) внутривенным введением 1000 мг препарата. Еще у 2 пациентов данные о переносимости терапии получить не удалось.

Заключение. Инъекционная форма вальпроевой кислоты (конвулекс) отличается высокой эффективностью и может считаться препаратом первого ряда для купирования ЭС и серийных приступов, обусловленных как эпилепсией, так и другими заболеваниями головного мозга. Конвулекс удобен в применении (готовый раствор), что позволяет использовать его в ситуациях, требующих быстрого и простого применения препарата, особенно в условиях работы СМП. Готовая к применению форма обеспечивает возможность болюсного введения в течение нескольких минут, препарат не влияет на гемодинамические показатели, что существенно у пациентов пожилого возраста и детей, не угнетает функцию дыхания, не влияет на уровень сознания пациента. Инъекционная форма вальпроата (конвулекс) может быть препаратом выбора для купирования эпилептических приступов и ЭС на догоспитальном этапе.

Алгоритм введения инъекционной формы вальпроата при ЭС в зависимости от клинического состояния, предложенный В.А. Карловым [9]:

1. Первая доза вальпроата – от 4 до 16 мг/кг массы тела (у большинства больных (74%) – от 15 до 16 мг/кг) вводится струйно в течение 3–10 мин. Затем вводится поддерживающая доза в виде непрерывной инфузии 0,5–4 мг/кг массы тела в час в течение от 2 ч до 10 дней [23].

2. Диапазон первой дозы вальпроата может быть 16–30 мг/кг массы тела. Суточная доза 3000 мг вводится медленно в течение 12 мин [24].

3. Вальпроат вводится внутривенно капельно 20–30 мг/кг массы тела со скоростью 0,3–0,5 мг/кг/мин [24].

Во всех случаях необходимо определить максимальную суточную дозу из расчета массы тела. Средние суточные дозы: взрослые – 20 мг/кг, подростки – 25 мг/кг, дети – 30 мг/кг. Лечение можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно, а затем перейти на капельное

введение или же с внутривенного капельного введения до достижения максимальной суточной дозы необходимо: для быстрого повышения концентрации в крови (купирование ЭС, серийных приступов) вальпроат (конвулекс) вводится внутривенно струйно в течение 3–5 мин из расчета 15 мг/кг, внутривенную инфузию конвулекса начинают через 30 мин после струйного введения из расчета 1 мг/кг в час. Для этого содержимое ампулы 500 мг разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, в тяжелых случаях большую суточную дозу конвулекса можно вводить 1 или 2 раза в сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус: решенное и нерешенное. Неврол журн 2000;5(3):4–8.
2. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус. М.: Медпресс-информ, 2003;166 с.
3. Карлов В.А. Судорожный и бессудорожный эпилептический статус. М., 2007;81 с.
4. Карлов В.А. Судорожный и бессудорожный эпилептический статус. Эпилепсия. СПб., 2010;521–59.
5. Coeysaer A., Jallon P., Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). Neurology 2000;55:693–97.
6. DeLorenzo R.J., Hauser W.A., Towne A.R. et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996;46:1029–35.
7. Knake S., Rosenow F., Vescovi M. et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: prospective, population-based study. Epilepsia 2001;42:714–18.
8. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981;22:489–501.
9. Карлов В.А., Андреева О.В. Современные представления об эпилептическом статусе и возможности терапии с использованием инъекционной формы вальпроата (конвулекса). Журн неврол и психиатр 2010;11:7–11.
10. DeLorenzo R.J., Hauser W.A., Towne A.R. et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996;46:1029–35.
11. DeLorenzo R.J., Waterhouse E.J., Towne A.R. et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia 1998;39:833–40.
12. DeLorenzo R.J. Clinical syndromes and epidemiology of status epilepticus. In: H.Luders, S.Noachtar (eds.). Epileptic seizures pathophysiology and clinical semiology. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;697–710.
13. Meierkord H., Boon P., Engelsens B. et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol 2009;17:348–55.
14. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. Epilepsia 2008;49(7):1277–85.
15. Боголепов Н.К., Бурд Г.С., Федин А.И. Лечение суксеном эпилептического статуса. Журн невропатол и психиатр 1971;3:3–11.
16. Knake S., Hamer H.M., Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. Epilepsy Behav 2009;15:10–4.
17. Larch J., Trinka E. Intravenous valproate in status epilepticus. A systematic review of the evidence. Epilepsia 2006;47:39–46.
18. Olsen K.B., Tauboll E., Gjerstad L. Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. Acta Neurol Scand Suppl 2007;187:51–4.
19. Bryson S., Verma N., Scott P. et al. Pharmacokinetics of valproic acid in young and elderly subjects. Br J Clin Pharmacol 1983;16:104–5.
20. Loiseau J., Jean-Marie P. Clinical Experience with New Drugs: Antiepileptic Drugs in Europe. Epilepsia 1999;40(6):3–8.
21. Devinsky O., Leppik I., Willmore L. et al. Safety of intravenous valproate. Ann Neurol 1995;38:670–4.
22. Agarwal P., Kumar N., Chandra R. et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. Seizure 2007;16:527–32.
23. Peters C.A.N., Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus – experience in 102 adult patients. Seizure 2005;14:164–9.
24. Ramsay R.E., Lowe M.L., Detolledo J.C. et al. Safety of high doses of intravenous valproic acid. Neurology 1999;52:(Suppl. 2).