

Гладов Б.П., Подгорная О.А., Власов П.Н.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Эпилептический статус: анализ рефрактерных случаев

Цель исследования — анализ рефрактерных случаев эпилептического статуса (ЭС).

Пациенты и методы. Комплексно с использованием длительного электроэнцефалографического мониторинга обследовано 15 пациентов с рефрактерным ЭС (все женщины) в возрасте от 21 года до 62 лет. Оценивалась эффективность схем лечения внутривенными формами противоэпилептических препаратов (ПЭП): диазепама (ДЗП); вальпроовой кислоты (ВК); левитирацетама (ЛЕВ); лакосамида и их комбинаций — на догоспитальном и госпитальном этапе, а также осложнения терапии ЭС, отмеченные только при введении средств для внутривенного наркоза (пропофол, тиопентал натрия).

Результаты и обсуждение. У 2 (13,3%) пациенток с острым симптоматическим статусом был зарегистрирован летальный исход вследствие полиорганной недостаточности, не связанной непосредственно с ЭС. В остальных 13 случаях ЭС купирован. Предварительные данные позволяют предположить целесообразность назначения ВК уже на догоспитальном этапе. Одновременное применение ВК и ДЗП существенно повышает эффективность терапии ЭС. При остром симптоматическом ЭС следует в первые часы назначать максимально допустимые дозы ПЭП с использованием всего доступного терапевтического арсенала.

Ключевые слова: эпилептический статус; фокальная эпилепсия; острый симптоматический статус; рефрактерный эпилептический статус; левитирацетам; лакосамид; вальпроовая кислота; диазепам.

Контакты: Борис Павлович Гладов; gladovboris@gmail.com

Для ссылки: Гладов БП, Подгорная ОА, Власов ПН. Эпилептический статус: анализ рефрактерных случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(спецвыпуск 1):35–37.

Status epilepticus: Analysis of refractory cases

Gladov B.P., Podgornaya O.A., Vlasov P.N.

*Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473*

Objective: to analyze refractory status epilepticus (SE) cases.

Patients and methods. Fifteen female patients aged 21 to 62 years with refractory SE were comprehensively examined using long-term electroencephalography monitoring. The investigators evaluated the efficiency of treatment regimens with intravenous antiepileptic drugs (AEDs), such as diazepam (DZP); valproic acid (VPA); levetiracetam; and lacosamide and their combinations, at the prehospital and hospital stages, as well as SE therapy complications noted only in the intravenous administration of narcotics (propofol, sodium thiopental).

Results and discussion. A fatal outcome due to multiple organ dysfunction indirectly related to SE was recorded in 2 (13.3%) patients with acute symptomatic status. SE was abolished in the other 13 cases. The preliminary findings may suggest that it is appropriate to prescribe VPA just at the prehospital stage. The co-administration of VPA and DZP substantially enhances the efficiency of SE therapy. The maximum acceptable doses of AEDs using the whole available therapeutic arsenal should be administered within the first hours of acute symptomatic SE.

Keywords: status epilepticus; partial epilepsy; acute symptomatic status; refractory status epilepticus; levetiracetam; lacosamide; valproic acid; diazepam.

Contact: Boris Pavlovich Gladov; gladovboris@gmail.com

For reference: Gladov BP, Podgornaya OA, Vlasov PN. Status epilepticus: Analysis of refractory cases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue 1):35–37.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-35-37>

Введение

Эпилептический статус (ЭС) — одна из острых проблем в эпилептологии. Распространенность ЭС составляет от 15 до 20 случаев на 100 тыс. населения [1, 2], а смертность достигает 50%. ЭС может развиваться при остром поражении ЦНС, а также как осложнение любой формы эпилепсии или ее дебюта. В соответствии с эффективностью проводимой терапии выделяют рефрактерный и суперрефрактерный ЭС. В ситуации, когда статус развился на фоне

острого церебрального процесса метаболической, токсической, структурной, инфекционной или воспалительной природы либо при обострении хронического процесса, он квалифицируется как острый симптоматический ЭС [3].

Рефрактерный ЭС определяется как ЭС, продолжающийся вопреки лечению бензодиазепинами и одним противоэпилептическим препаратом (ПЭП) [4]; суперрефрактерный ЭС продолжается или рецидивировал в течение 24 ч и более после назначения внутривенного наркоза, включая

Таблица 1. Суточные дозы ПЭП при лечении ЭС

ПЭП	Монотерапия	Политерапия
ВК	1500 мг/сут	1000–3000 мг/сут
ЛЕВ	2000–3000 мг/сут	1500–2000 мг/сут
ДЗП	–	20–40 мг/сут
ЛСМ	–	400 мг/сут
Тиопентал натрия	–	1000–2000 мг/сут
Пропофол	–	400–800 мг/сут

Таблица 2. Зависимость исходов ЭС от терапии на догоспитальном этапе

Терапия на догоспитальном этапе	Число рефрактерных ЭС	Число суперрефрактерных ЭС
ДЗП	2	4
ВК	3	0
ВК+ДЗП	3	1

случаи повторного развития ЭС после снижения дозировки или отмены препаратов для общей анестезии [5].

В последние годы в России появилось три ПЭП: вальпроевая кислота (ВК); леветирацетам (ЛЕВ); лакосамид (ЛСМ) – для внутривенного использования, которые успешно применяются в терапии ЭС [6].

Цель исследования – анализ рефрактерных случаев ЭС.

Пациенты и методы. Обследовано 15 пациентов с ЭС (все женщины), в возрасте от 21 года до 62 лет. ЭС в трех случаях был острым симптоматическим (субарахноидальное кровоизлияние – 1, черепно-мозговая травма – 2), в остальных 12 случаях он выступал как осложнение эпилепсии (симптоматическая эпилепсия – 9, криптогенная – 3). Регистрировалась эпилептиформная активность по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ): лобная (n=4), лобно-височная (n=5), височно-теменная (n=1), полушарно-латерализованная (n=2), генерализованная (n=3). Провоцирующими факторами ЭС были: сочетание наследственности по эпилепсии и очаговых изменений головного мозга (n=3), декомпенсация соматической патологии (n=2), нарушение режима приема ПЭП (пропуск или снижение дозы; n=3; самостоятельная полная отмена ПЭП; n=3), ятрогения (n=1). Суперрефрактерный ЭС развился практически в половине случаев (n=7). Также у 7 пациентов ЭС регистрировался ранее. Терапия на догоспитальном этапе включала: диазепам (ДЗП; n=6), ВК (n=3), комбинацию ДЗП+ВПК (n=4). В двух случаях ЭС развился в стационаре; соответственно внутривенные формы ПЭП данные пациенты на догоспитальном этапе не получали. Исходная терапия проводилась:

карбамазепином (КБЗ; n=1), фенобарбиталом (ФБ; n=1), топираматом (ТПМ; n=5), ЛЕВ (n=1); ранее не получали ПЭП все пациенты с острым симптоматическим ЭС. Направления терапии ЭС были следующими: добавление к базовому ПЭП внутривенной формы ПЭП (ДЗП, ВК, ЛСМ, ЛЕВ) и средства для внутривенного наркоза (пропофол, тиопентал натрия) в режиме политерапии (табл. 1).

Результаты. У 2 (13,3%) пациентов с острым симптоматическим статусом был зарегистрирован летальный исход вследствие полиорганной недостаточности, не связанной непосредственно с ЭС. В остальных 13 случаях ЭС купирован. Длительность статуса составляла от 3 до 120 ч. Во время лечения в комбинации с пропофолом у 6 больных и в комбинации с тиопенталом натрия у 2 больных отмечалось угнетение дыхания, что привело к более длительному восстановлению.

Обсуждение. Нарушения комплаентности лечения остаются ведущей причиной провокации ЭС. Несмотря на достижения в терапии эпилепсии, сохраняется недостаток информированности/взаимопонимания в отношениях врач – пациент, что снижает приверженность пациента терапии, а в редких случаях врачебные ошибки приводят к ятрогении. В одном из проанализированных наблюдений пациентка была проконсультирована дистанционно специалистом из другой страны. При наличии миоклонических приступов в анамнезе ей был назначен КБЗ, что привело к отягощению и учащению припадков и послужило провоцирующим фактором развития ЭС.

Стоит отметить высокий риск ЭС при симптоматической фокальной (лобной, лобно-височной) эпилепсии (60%), что, вероятно, связано с ролью орбито-фронтальной коры в системе противозипилептической защиты [7].

Анализ терапии ЭС в настоящем исследовании показал преобладание назначения монотерапии ДЗП на догоспитальном этапе. При сравнении случаев рефрактерного и суперрефрактерного ЭС выявляется двукратное преобладание развития суперрефрактерного ЭС при стартовой терапии ДЗП. Использование комбинации ВК+ДЗП на раннем этапе оказалось более благоприятным в плане дальнейшего течения ЭС: при назначении ВК для внутривенного введения развития в дальнейшем суперрефрактерного ЭС ни в одном из случаев зарегистрировано не было (табл. 2). Результаты эффективного применения комбинации ВК+ДЗП в эксперименте и клинической практике публиковались ранее [8, 9].

Летальный исход наблюдался только при острых симптоматических ЭС (n=2) как результат выраженной полиорганной недостаточности, а не прогрессирования ЭС. В случае успешного купирования острого симптоматического ЭС для его терапии уже в первые часы были использованы максимально допустимые дозы ПЭП и применен весь доступный арсенал ПЭП до этапа введения внутривенного наркоза. Все нежелательные эффекты терапии ЭС (аспения, нарушение дыхания, в том числе синдром Ундины) возникали только в случаях применения препаратов для наркоза [10]. К сожалению, довольно часто особенности терапии такого угрожающего жизни состояния, как ЭС, зависят от наличия/отсутствия ПЭП в медузрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond,

Virginia. *Neurology*. Apr 1996;46(4):1029-35. doi: 10.1212/WNL.46.4.1029

2. Rosenow F, Hamer HM, Knake S.

The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl. 8:82-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01359.x

3. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
4. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2011;10:922-30. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70187-9
5. Shorvon S, Ferlisi M. The Treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(10):2802-18. doi: 10.1093/brain/awr215
6. Власов ПН. Внутривенные формы противоэпилептических препаратов в России. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1S):48-53 [Vlasov PN. Intravenous Antiepileptic Drugs in Russia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1S):48-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1S-48-53
7. Karlov VA. Mechanisms of Brain Antiepileptic Defense, (abstr). 20th International Epilepsy Congress, Oslo, Norway. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 2:47.
8. Rossetti F, de Araujo Furtado M, Pak T, et al. Combined diazepam and HDAC inhibitor treatment protects against seizures and neuronal damage caused by soman exposure. *Neurotoxicology*. 2012 Jun;33(3):500-11. doi: 10.1016/j.neuro.2012.02.010
9. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Medicina; 2010. 720 p.].
10. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014 Feb 25;82(8):656-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000000009

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.