

## Материалы докладов Российской школы по детской неврологии и смежным специальностям в рамках Балтийского конгресса по детской неврологии

Санкт-Петербург, 10–11 июня 2014 г.

В Санкт-Петербурге 10–11 июня 2014 г. состоялся Балтийский конгресс по детской неврологии, в котором приняли участие ведущие российские специалисты в данной области. Проф. Е.Д. Белоусова (ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва) посвятила свой доклад проблемам комплаентности и преемственности терапии у детей с эпилепсией; проф. П.Н. Власов (ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва) – особенностям ведения беременных женщин и молодых мам с эпилепсией; проф. М.Я. Киссин (ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург) – проблемам лечения эпилепсии и аффективных расстройств; проф. А.И. Федин (ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва) – особенностям ведения пациентов с эпилептическим статусом (ЭС) и их последующей терапии.

### Особенности решения проблем комплаентности и преемственности терапии у детей с эпилепсией предпубертативного и подросткового возраста. Ювенильная миоклоническая эпилепсия (Е.Д. Белоусова)

Почти половина детей с эпилепсией, достигнув подросткового возраста, перейдут во взрослую клинику (Camfield C.S. et al., 2007). Среди этих пациентов будут подростки как с нормальным интеллектом (юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ), юношеская абсансная эпилепсия и др.), так и с умственной отсталостью (синдром Леннокса–Гастро, эпилептические энцефалопатии и др.). Этот переход создает множество проблем для невролога или эпилептолога, консультирующего взрослых пациентов, поскольку отсутствует сам факт передачи пациента – встреча двух врачей, бывшего и будущего. Отсутствуют и специально обученные медицинские сестры, которые могли бы облегчить данный переход. К тому же многие пациенты испытывают страх перед неизвестным, изменением места консультаций, потерей уже установившихся взаимоотношений, а также страх ухудшения качества оказываемой помощи (Jurasek L. et al., 2010). В педиатрической практике пациенты наблюдаются в мультидисциплинарной клинике, их консультируют самые разные специалисты. Наблюдается своеобразная гиперопека со стороны врача и родителей. К тому же раньше беседовали с врачом и обо всем заботились

родители, а повзрослевшие пациенты стесняются ходить на прием в сопровождении взрослых. В попытках обрести самостоятельность подростки могут вообще не приходить на прием к врачу. Поскольку беседы в детстве проводились в основном с родителями, подростки плохо себе представляют свою болезнь и впадают в крайности. Одни начинают считать себя здоровыми, другие, наоборот, инвалидами. Многие подростки хуже понимают неврологическую терминологию, чем взрослые (Sheila A., 2013).

В сочетании с психологическими проблемами, характерными для подростков, это приводит к отсутствию комплаентности. Известно, что 60 % подростков не комплаентны, но хуже всего обстоят дела у пациентов данной возрастной группы с интеллектуальной недостаточностью (Singh S.P., 2009).

Решением проблемы перехода из детской практики во взрослую может стать наблюдение у частнопрактикующего врача.

Многие специалисты говорят о необходимости создания переходных клиник для подростков или организации образовательных мероприятий для данной возрастной группы. Переход – это не один момент, а определенный процесс (Khan A. et al., 2013). В международной практике переход могут осуществлять эпилептологические сестры. Необходимо участие и других специалистов, например социальных работников и пр. Важно, чтобы при переходе из детской практики во взрослую у пациентов сохранялась подобранная антиэпилептическая терапия. При необходимости в связи с изменением массы тела можно проводить контроль дозировок.

### Ведение пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией на примере разбора клинического случая

*Пациент Д., 13 лет. Обратился с жалобами на единственный генерализованный тонико-клонический приступ, возникший утром после пробуждения (в постели). При осмотре: неврологический статус и интеллект в норме.*

*Электроэнцефалография (ЭЭГ) без патологии, на магнитно-резонансной томографии головного мозга – mega cisterna magna. Если рутинная ЭЭГ не выявляет эпилептиформных нарушений, то видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна с обязательным соблюдением правильного протокола фотостимуляции и гипервенти-*

ляции помогает уточнить диагноз. У данного пациента во время проведения видео-ЭЭГ-мониторинга были выявлены короткие генерализованные спайк-волновые разряды.

Можем ли мы в данной ситуации говорить о наличии у пациента эпилепсии? Да, у данного пациента мы можем говорить об эпилепсии, так как для постановки диагноза необходимо наличие хотя бы одного эпилептического приступа. Неотъемлемой частью заболевания является наличие стойких нарушений в головном мозге, которые увеличивают возможность приступов в будущем (Fisher R.S. et al., 2005). Если единственный эпилептический приступ возникает в нормальном головном мозге, этого недостаточно для того, чтобы диагностировать эпилепсию. Если он возникает в мозге, который способен и в дальнейшем генерировать судороги, то это уже эпилепсия (Fisher R.S. et al., 2005). В данной ситуации о возможности мозга генерировать эпилептические приступы и в дальнейшем свидетельствуют эпилептиформные разряды на ЭЭГ.

Будем ли мы лечить такого пациента? Да, скорее всего, будем, так как рецидив генерализованных тонико-клонических судорог очень вероятен, и пациент может получить травму во время приступа. Важна заинтересованность родителей в лечении подростка.

Какой антиэпилептический препарат (АЭП) лучше выбрать для лечения этого пациента? У юношей и мужчин с ЮМЭ самым эффективным препаратом является вальпроат. Прекращение приступов достигается у 82–90 % пациентов (Crespel A. et al., 2013).

Какую суточную дозу вальпроата следует назначить данному пациенту (вес 40 кг)? Точная доза зависит от формы препарата (порошок или таблетки) и его переносимости: стартовой может быть доза около 20 мг/кг, в дальнейшем при необходимости дозу можно повысить. Средние суточные дозы вальпроата для взрослых при ЮМЭ составляют 1000–2000 мг. При инициальной монотерапии вальпроатом, если он не оказывает позитивного эффекта в средних дозах, наращивание до токсических доз (появление побочных эффектов) не приводит к сокращению приступов (Crespel A. et al., 2013).

В соответствии с Рекомендациями Международной противоэпилептической лиги (Glauser T. et al., 2013), наиболее высокий класс доказательности по эффективности в качестве стартовой монотерапии у детей с впервые выявленной ЮМЭ из всех АЭП имеется только у топирамата и вальпроата по причине того, что на момент разработки этих Рекомендаций (период до 31.03.12) были опубликованы результаты только одного рандомизированного клинического исследования. В Рекомендациях отдельно указывается на то, что карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, тиагабин и вигабатрин обладают потенциалом аггравации абсансов, миоклоний, а в некоторых слу-

чаях — и генерализованных тонико-клонических приступов. Кроме того, упоминается о способности ламотриджина к аггравации приступов непосредственно при ЮМЭ. В то же время следует отметить, что сохраняется удручающий дефицит новых научных данных в отношении лечения генерализованных форм и синдромов эпилепсии у детей, которые были бы получены в рамках рандомизированного клинического исследования со сбалансированным дизайном.

Аггравация ЮМЭ при применении ламотриджина может иметь 2 сценария: 1) дозозависимая аггравация в конце титрации — в этом случае аггравация может исчезнуть при уменьшении дозы препарата на 25–50 %; 2) через несколько месяцев лечения происходит развитие миоклонического статуса — в этой ситуации показана полная отмена препарата (Krauss G.L. et al., 2003). Топирамат может быть альтернативой вальпроату, особенно у пациентов с избыточным весом. Возможно, он более эффективен, чем ламотриджин, и сопоставим с вальпроатом, но хуже переносится (исследование SANAD) (Marson A.G. et al., 2007).

Дополнительно к Рекомендациям практический интерес могут представлять результаты недавно проведенного опроса 45 экспертов-эпилептологов (Kasteleijn-Nolst Trenité D.G. et al., 2013). Характеризуя оптимальный подход к ведению пациентов с ЮМЭ, авторы указывают на то, что начинать терапию у таких пациентов следует с низких суточных доз АЭП: вальпроат — от 500 до 1000 мг, ламотриджин — 100 мг, левитирацетам — от 500 до 1000 мг, топирамат — от 50 до 100 мг. В случае возникновения клинических проблем до принятия решения об отмене/смене АЭП у пациента следует повторить ЭЭГ и провести мониторинг концентрации препарата в крови. Опрошенные эксперты сообщили, что пациенты мужского пола получают лечение преимущественно вальпроатом, при этом около трети врачей назначают вальпроат с приемом однократно в сутки. У пациенток круг вопросов, которые с ними обсуждает врач, должен обязательно включать разъяснение важности адекватной контрацепции и возможного влияния во время беременности приема АЭП на формирующийся плод. Если пациентка, принимающая вальпроат, планирует беременность, то при наличии терапевтически обоснованной возможности следует предпринять попытку снижения его дозы или отмены. Отменять терапию АЭП можно только при выполнении следующих условий: 1) отсутствие приступов у пациента на протяжении 5 лет; 2) нормальная ЭЭГ; 3) низкий риск повторных генерализованных тонико-клонических судорог.

#### **Вопросы подготовки и ведения беременных и молодых мам с эпилепсией (П.Н. Власов)**

Проблемы, связанные с беременностью у больных эпилепсией женщин, многогранны. Актуальность

их возрастает в связи с доступностью информации, внедрением новых АЭП, существенно улучшающих качество жизни больных, возможностью неинвазивно отслеживать комплекс объективных показателей развития беременности. Все это приводит к тому, что все большее число женщин, больных эпилепсией, стремится иметь детей.

По данным А. Herzog et al. (1986), до 35 % пациенток с височной эпилепсией имеют ановуляторные циклы, от 40 до 60 % страдают от аменореи, олигоменореи, удлиненного (> 32 дней) или укороченного (< 26 дней) менструального цикла. Почти каждая пятая женщина имеет синдром поликистозных яичников, а каждая десятая – гипогонадизм. Еще 4 % женщин преждевременно вступают в период менопаузы, а у 1–2 % возможно развитие гиперпролактинемии.

Все это ведет к тому, что epileптолог должен грамотно собирать акушерско-гинекологический анамнез. Совместная терапия, подобранная epileптологом и гинекологом-эндокринологом, существенно улучшает результаты терапии и прогноз.

Вопросы ведения беременности у больных эпилепсией включают специфику лекарственного протокола, прогноз рождения здорового ребенка, вероятность развития у него эпилепсии, профилактику возможных осложнений у матери и ребенка. Эпилепсия является заболеванием, при котором прием АЭП жизненно необходим, поэтому пациентка должна готовиться к беременности! Только в случае длительной медикаментозной ремиссии (с учетом формы эпилепсии/эпилептического синдрома) возможна постановка вопроса об отмене терапии, а при смене терапии следует в течение 6–9 мес отследить эффективность нового лечения.

Во время беременности стоит отдать предпочтение монотерапии, использовать минимальные дозы препаратов и пролонгированные формы. Главная задача – исключить возникновение генерализованных судорожных приступов. И хотя в лечении эпилепсии препарат выбора – тот, который наиболее эффективен, это не значит, что он безопасен. И наоборот – АЭП с наименьшим тератогенным потенциалом может быть неэффективным в терапии эпилепсии.

Что касается особенностей родовспоможения, то эпилепсия не является противопоказанием для родов естественным путем. Медикаментозное ведение родов и их обезболивание при эпилепсии не отличается от обычного. Кесарево сечение может быть показано только при плохо контролируемой эпилепсии: при учащении эпилептических приступов в предродовом периоде или развитии ЭС. Все остальные показания находятся в компетенции акушера.

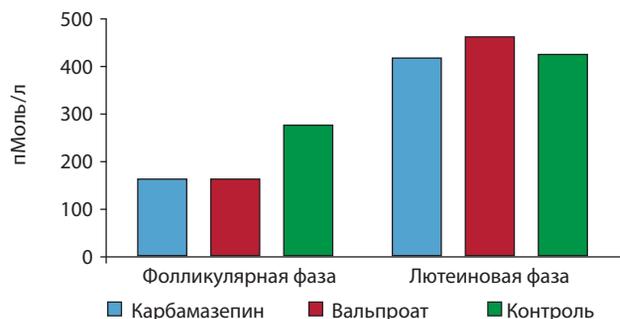
В связи с риском обострения эпилепсии в послеродовом периоде настоятельно рекомендуется соблюдение регулярного приема АЭП и режима отдыха. Снижение потребности в АЭП после родов обуслов-

ливает возможность их передозировки вплоть до развития интоксикации (относительное повышение концентрации АЭП вследствие снижения общей массы тела роженицы, кровопотери при родах, изменения абсорбции препаратов).

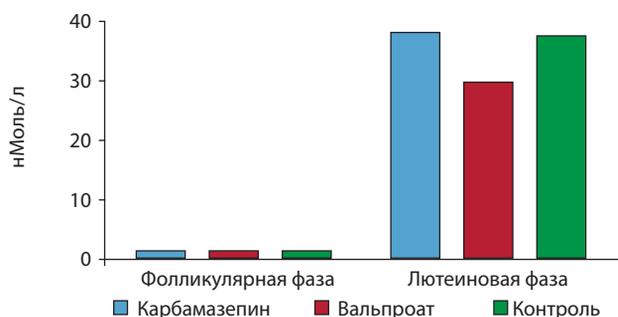
При сохраняющихся парциальных приступах рекомендуется постоянное нахождение с роженицей родственников. Кормление грудью необходимо осуществлять в положении лежа. Все другие манипуляции: купание, пеленание и др. должны проводиться также в присутствии родственников. Отказ от грудного вскармливания новорожденного совершенно не обоснован, так как во время беременности АЭП поступают в кровь ребенка обычно в большем количестве, чем с молоком матери.

Современные рекомендации все же предполагают (Harden C.L. et al., 2009), что применение АЭП в первом триместре беременности повышает риск врожденных мальформаций (уровень доказательности не установлен). Для снижения риска врожденных мальформаций следует избегать назначения политерапии АЭП в первом триместре беременности (уровень В). Если это возможно, также следует избегать применения вальпроевой кислоты в составе политерапии (уровень С) и монотерапии (уровень В) в первом триместре беременности. Также не рекомендовано назначение фенитоина, карбамазепина и фенобарбитала в связи с высоким риском врожденных расщеплений неба (фенитоин), заднего участка неба (карбамазепин) и кардиальных мальформаций (фенобарбитал) (уровень С). Данных для суждения о тератогенном потенциале новых АЭП пока недостаточно (Harden C.L. et al., 2009).

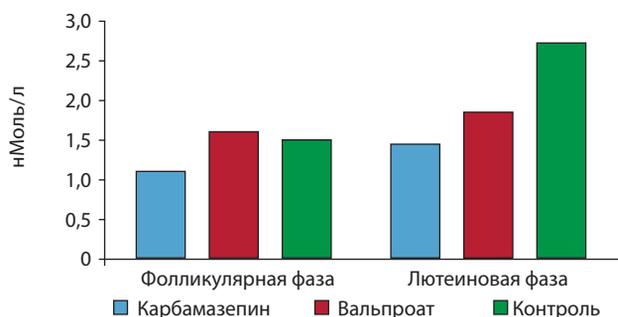
После родов можно рассматривать новую концепцию терапии. Например, среди всех АЭП в грудном молоке меньше всего накапливаются препараты вальпроевой кислоты (3 %). Помимо этого данные препараты обладают наиболее широким спектром действия, высокой эффективностью: ремиссия через 6 мес терапии была достигнута, по данным J. Jedrzejczak et al. (2008), у 83,7 % детей и 72,7 % взрослых, по данным Е.Д. Белоусовой (2009) – у 73,9 % пациентов в России. Вальпроаты обладают хорошей переносимостью и безопасностью. В рамках вопроса лекарственной терапии у женщин вальпроаты могут применяться в пубертатном периоде, однако при исходно высокой массе тела пациентки и нарушении менструального цикла они назначаются с осторожностью. Вальпроаты хорошо сочетаются с комбинированными оральными контрацептивами и, по нашим данным, не индуцируют развитие синдрома поликистозных яичников по сравнению с карбамазепинами (Власов П.Н. и др., 2001) (рис. 1–3). При подготовке к беременности следует обсудить с пациенткой возможность тератогенного влияния и негативного влияния на когнитивный по-



**Рис. 1.** Концентрации эстрадиола при приеме карбамазепина и вальпроовой кислоты в различные фазы менструального цикла (медикаментозная ремиссия) (Власов П.Н. и др., 2001)



**Рис. 2.** Концентрации прогестерона при приеме карбамазепина и вальпроовой кислоты в различные фазы менструального цикла (медикаментозная ремиссия) (Власов П.Н. и др., 2001)



**Рис. 3.** Концентрации тестостерона при приеме карбамазепина и вальпроовой кислоты в различные фазы менструального цикла (медикаментозная ремиссия) (Власов П.Н. и др., 2001)

тенциал. В период грудного вскармливания и при наступлении менопаузы вальпроаты безопасны.

### Лечение эпилепсии и аффективных расстройств (М.Я. Киссин)

В структуре коморбидных психических расстройств у обследованных больных эпилепсией ( $n = 6812$ ) аффективные расстройства (18 %) стоят на втором месте после изменений личности (45 %). Депрессия у пациентов с эпилепсией часто проявляется симптомами, которые могут быть расценены как побочные эффекты АЭП или проявления эпилепсии (Dudra-Jastrzebska M. et al., 2007).

В половине случаев у пациентов с эпилепсией депрессия проявляется атипично (Dudra-Jastrzebska M. et al., 2007). В 1995 г. D. Blumer et al. предложили термин «интериктальное аффективное расстройство» (interictal mood disorder), для которого характерны следующие симптомы: анергия, инсомния, раздражительность, боль, тревога, фобии, депрессивное или эйфорическое настроение. Его выявляют примерно у трети (34 %) пациентов с эпилепсией. У каждого пациента наблюдается в среднем 5 симптомов.

Тема коморбидности эпилепсии и аффективных расстройств вызывает возрастающий интерес (Rodin G.M. et al., 2005; Kanner A.M., 2006; Baxendale S.A. et al., 2005; Jones J.E. et al., 2005; Gilliam F.G., 2005). Полученные данные подтверждают концепцию о том, что больные эпилепсией с большей степенью вероятности подвержены дисфункциональным аффективным эпизодам, чем люди в общей популяции. F. Gilliam (2002) рассматривает депрессию как реакцию на болезнь, а N. Ferrati (1983) — как следствие антиэпилептической терапии. Депрессия в анамнезе у больных эпилепсией встречается в 7 раз чаще, а у пациентов с парциальными приступами в 17 раз чаще (Forsgren L., 1990). Это связывают с нарушением общих нейроанатомических образований (Gilliam F., 2000), а также общих нейротрансмиттерных систем (Jobe P., 1999).

Пациенты с аффективными расстройствами имеют повышенный риск развития эпилепсии. Больные эпилепсией имеют повышенную вероятность возникновения аффективных нарушений. Существование этой двунаправленной взаимосвязи не означает, что депрессия вызывает эпилепсию или наоборот. Она предполагает наличие общих патогенетических механизмов развития обоих заболеваний, что облегчает развитие одного заболевания в присутствии другого (Agoub M. et al., 2004; Barry J.J. et al., 2001; Ettinger A. et al., 2004; Harden C.L. et al., 2002; Hermann B.P. et al., 2000; Kanner A.M., 2005).

Ятрогенные процессы часто связаны с симптомами депрессии, которые индуцируются АЭП, например примидоном, фенобарбиталом, фелбаматом, вигабатрином, топираматом и леветирацетамом (Kanner A.M. et al., 2003). Причиной развития депрессии при эпилепсии также может являться перенесенная нейрохирургическая операция по лечению данного заболевания. У 30 % пациентов после передней темпоральной лобэктомии развивается клиника депрессии в течение 6 мес после операции. Тяжесть депрессивных симптомов характеризуется значительной вариабельностью, вплоть до попыток суицида (Savard G. et al., 1998).

Основным направлением терапевтической тактики в отношении отдельных аффективных компонентов самого приступа и тесно связанных с ним постприступных эмоциональных нарушений является адекват-

ное назначение противосудорожных препаратов, обладающих тимолептическим эффектом (карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат (Депакин), ламотриджин). Препарат прегабалин целесообразно использовать при наличии тревожного компонента в структуре аффективных нарушений. Топирамат следует применять с осторожностью, поскольку существуют отдельные сообщения о развитии депрессивной симптоматики. При применении леветирацетама существует вероятность усиления аффективных нарушений. Необходимо помнить о возможности развития привыкания и синдрома отмены при назначении клоназепама, альпразолама. А барбитураты, гидантоины, этосуксимид по возможности вовсе не следует использовать.

В настоящее время к нормотимическим препаратам относят соли лития, производные карбамазепина, окскарбазепин, вальпроаты (Депакин), топирамат, ламотриджин, атипичные антипсихотики (оланзапин, кветиапин, рисперидон) и блокаторы кальциевых каналов.

Показанием к терапии нормотимиками считают наличие в течение 2 лет как минимум 2 обострений аффективной или аффективно-бредовой структуры в рамках следующих диагностических категорий: шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, хронические расстройства настроения — циклотимия, дистимия.

К преимуществам применения вальпроатов в целях профилактики и лечения биполярных аффективных нарушений относят их значительно большую эффективность по сравнению с солями лития в терапии смешанных аффективных состояний, в первую очередь — гневливых маний. При биполярных аффективных расстройствах с быстрой сменой фаз (более 3–4 в год), которые не поддаются контролю с помощью препаратов лития, и для профилактики депрессивных состояний у больных с монополярным типом течения с преобладанием депрессивных фаз больше подходят вальпроаты. Особенно эффективны вальпроаты для профилактики аффективных расстройств у больных эпилепсией с органическим поражением головного мозга (воспалительного, травматического, сосудистого генеза), у больных, страдающих алкоголизмом, пациентов пожилого возраста, в дебюте заболевания, а также при тяжелом и длительном его течении.

#### **Особенности ведения пациентов с эпилептическим статусом и их последующая терапия (А.И. Федин)**

ЭС — это патологическое состояние, характеризующееся повторяющимися приступами, в промежутке между которыми определяется нарушение сознания различной степени и изменения на ЭЭГ. ЭС должен рассматриваться как критическое состояние, которое нуждается в быстром и интенсивном лечении в целях

предотвращения необратимого повреждения нейронов головного мозга и системных осложнений.

Распространенность ЭС в Европе и США остается стабильной и составляет 10–20 случаев на 100 000 населения (Rosenow F., 2007). Почти 5 % взрослых больных и 20 % детей, страдающих эпилепсией, имели в анамнезе ЭС. В 26 % случаев ЭС возникает у детей первого года жизни, в 43 % — в первые 2 года, в 54 % — в первые 3 года (Shinnar S. et al., 1997). В педиатрической популяции встречаемость ЭС составляет 41 на 100 000 детского населения (DeLorenzo R.J. et al., 1996), но максимальная частота встречаемости ЭС отмечается у детей грудного возраста — 135–156 случаев на 100 000.

В нашей стране обязательна формулировка диагнозов в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (раздел G 41). Выделяют ЭС *grand mal* (судорожных припадков), тонико-клонический ЭС, ЭС *petit mal* (малых припадков), сложный парциальный ЭС (приступы с изменением сознания, часто с эпилептическими автоматизмами). Также сюда входят G 41.8 (другой уточненный ЭС (моторные фокальные приступы без вторичной генерализации, унилатеральные приступы — гемиклонический, гемиклоническо-гемиплегический, односторонний тонико-клонический)) и G 41.9 (неуточненный ЭС).

Самая распространенная форма ЭС — ЭС генерализованных тонико-клонических приступов. Наиболее часто встречаются вторично-генерализованные тонико-клонические приступы с фокальным началом. Они характеризуются наиболее тяжелым течением, возможны нарушения витальных функций.

К формам бессудорожного ЭС (БЭС) относят парциальные приступы (простые и сложные), абсансы (типичные и атипичные), вегетативные приступы и, наконец, электрический ЭС медленноволнового сна (Карлов В.А., 2007). Заподозрить БЭС помогут изменения сознания или его очаговые эквиваленты: изменение положения глазных яблок, нистагм, вегетативные проявления (гипергидроз, тахикардия, изменения цвета кожных покровов). Характерны спайковые проявления при проведении ЭЭГ-мониторинга и положительный эффект от терапии антиконвульсантами, который выражается в нормализации ЭЭГ и исчезновении клинической симптоматики. БЭС во взрослом возрасте, как правило, более однообразен, чем в детском (Meierkorda H. et al., 2010). Установлено, что при острых повреждениях мозга БЭС повышает вероятность летального исхода на 46 % (Meierkorda H. et al., 2010).

В раннем детском возрасте до половины всех случаев ЭС составляет острый симптоматический ЭС (48 %), в трети случаев речь идет о фебрильном ЭС (34 %), также регистрируется ЭС при прогрессирующих энцефалопатиях (7 %), криптогенный (6 %) и отсроченный симптоматический ЭС (5 %).

ЭС у детей в структуре гемиконвульсивно-гемиплегического синдрома характеризуется тяжелым продолжительным статусом генерализованных судорожных приступов с отчетливым односторонним преобладанием и возникает чаще всего на фоне лихорадки. Дебют заболевания варьирует от 5 месяцев до 4 лет, в 85 % случаев – в возрасте до 2 лет. После окончания статуса отмечается длительная гемиплегия, возникающая на стороне преобладания судорог. Прогноз достаточно неблагоприятный, так как спустя несколько лет после эпизода ЭС у 75 % детей развивается резистентная к лечению симптоматическая фокальная эпилепсия. Медикаментозная ремиссия достигается примерно у трети больных.

ЭС миоклонических приступов проявляется неконтролируемыми частыми, практически непрерывными миоклоническими подергиваниями, более выраженными в дистальных отделах конечностей, и чаще сопровождается явлениями сомнолентности, чем полной утратой сознания. Заболевание коварное, возникает исподволь и может продолжаться в течение нескольких дней, месяцев и даже лет. Почти всегда сопровождается когнитивным дефектом у ребенка. Именно прогрессирующее снижение когнитивных функций у детей с миоклоническим статусом является одним из вариантов эпилептической энцефалопатии.

Облигатным признаком ЭС служит нарушение сознания в межприступном периоде. ЭС генерализованных тонико-клонических приступов наиболее часто сопровождается комой. При сложных парциальных приступах и бессудорожном ЭС характерны оглушение, спутанность сознания (психический ступор), амбулаторный автоматизм или психомоторное возбуждение. Прекоматозный уровень нарушения сознания наиболее часто проявляется оглушением и сопором.

По состоянию при ЭС общих и церебральных гомеостатических систем можно выделить 2 фазы течения: компенсация и декомпенсация. В стадии компенсации отмечается адаптивное их функционирование, обеспечивающее удовлетворение повышенных энергетических затрат, обусловленных интенсивной эпилептической активностью и чрезмерной мышечной деятельностью.

В стадии декомпенсации часто выявляются эксайтотоксикоз, аксональные повреждения и митохондриальная дисфункция, нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, иммунные нарушения с появлением антител к глутаматным рецепторам. Наравне с этим возможен ряд системных проявлений, например нарушения дыхания (циклический синдром апноэ – гипервентиляция, синдром периферических нарушений дыхания, центральных респираторных расстройств, осложнений со стороны трахеобронхального тракта и легких), кардиоваскулярный синдром

(тахикардия, аритмия, артериальная гипер- и гипотензия), нарушения функции почек (острая миоглобиновая нефропатия, ишемическая почка), нарушения со стороны мышечной системы (рабдомиолиз), гомеостаза (метаболический ацидоз, гипертермия). Могут возникать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и псевдовоспалительный синдром.

### Лечение эпилептического статуса

Интенсивная терапия при ЭС включает активную противоэпилептическую терапию с купированием клинической и электрической эпилептической активности и ЭЭГ-мониторинг.

В качестве препаратов первой линии при ЭС рекомендуют введение лоразепама (4–8 мг) или диазепама (10 мг) внутривенно (в/в) с последующим в/в введением 18 мг/кг фенитоина. Диазепам применяется в виде в/в инъекций 0,25 мг/кг (10–20 мг), пик его максимальной концентрации наступает через 3–15 мин. В начале действия концентрация препарата выше в структурах ствола мозга по сравнению с серым веществом и гиппокампом. Его действие на ЭЭГ сопровождается генерализованной низкочастотной бета-активностью с веретенами сна. В нашей стране диазепам при ЭС стали применять с 1973 г. (Боголепов Н.К. и др., 1973).

При ЭС сложных фокальных приступов возможно в/в введение вальпроевой кислоты, леветирацетама или фенобарбитала. К сожалению, в нашей стране пока отсутствуют другие препараты первой линии, кроме бензодиазепинов. Поэтому интерес представляют публикации по применению препаратов вальпроевой кислоты в качестве инициальной терапии ЭС.

Препараты вальпроевой кислоты являются лекарственными средствами первой очереди выбора в связи с широким спектром терапевтической активности, быстрым клиническим эффектом и хорошей переносимостью. Первым и наиболее широко применяемым препаратом вальпроевой кислоты является Депакин, основу которого составляет вальпроат натрия. С 1991 г. в нашей стране при ЭС используется инъекционная форма Депакина (Карлов В.А. и др., 2001).

Высокая эффективность вальпроатов при ЭС была подтверждена в систематическом обзоре клинических данных по его применению E. Trinka (2014). Общая частота ответа на лечение при в/в введении вальпроата тогда составила 70,9 % (601 из 848 пациентов; 95 % доверительный интервал (ДИ) 67,8–73,9). Наиболее часто использованная доза составляла от 15 до 45 мг/кг при введении сначала болюсно (6 мг/кг/мин), а затем инфузионно (1–3 мг/кг/ч). Эффективность у детей была несколько выше (81,3 %; 104/128; 95 % ДИ 74,5–88), чем у взрослых (68,5 %; 207/302; 95 % ДИ 63,3–73,8) (Trinka E. et al., 2014).

Частота нежелательных эффектов составляет менее 10 %. Выявлена хорошая переносимость со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем даже при использовании вальпроата в высоких дозах и с быстрой инфузией (до 30 и 10 мг/кг/мин соответственно). Наиболее частые нежелательные явления: головокружение, тромбоцитопения, гипотензия легкой степени, которые не зависели от скорости инфузии (Trinka E. et al., 2014).

В соответствии с инструкцией, рекомендуется в/в болюсное введение дозы 15 мг/кг в течение 5 мин; затем в/в инфузия 1 мг/кг/ч Депакина, стандартная доза – 20–30 мг/кг/сут. Необходимо вводить от 15 до 45 мг/кг при введении сначала болюсно (6 мг/кг/мин), затем инфузионно (1–3 мг/кг/ч). При замещающей терапии – в/в введение ранее применявшейся дозы в течение суток в виде 4 инфузий по 1 ч (в каждой инфузии 1/4 суточной дозы).

Учитывая низкую частоту встречаемости клинически значимых нежелательных явлений, быстроту достижения терапевтического эффекта, а также то, что отсутствие моментального купирования эпилептической активности при ЭС может иметь серьезные или даже фатальные последствия, анализ соотношения пользы и риска отчетливо свидетельствует в пользу обоснованности применения вальпроатов в раннем и последующем лечении ЭС.

Европейский протокол лечения ЭС у взрослых рекомендует непрерывную перфузию вальпроатов в дозе 2 мг/кг/ч в течение 2–48 ч (дозы свыше 4800 мг в течение более 24 ч не вызывают побочных действий) или фенобарбитал в/в 10 мг/кг с максимальной скоростью 100 мг/мин. При рефрактерном ЭС рекомендуют тиопентал натрия в/в 100–250 мг за 20 с, затем 50 мг каждые 2–3 мин до контроля над приступами, затем непрерывную инфузию до достижения дозы, необходимой для подавления вспышек на ЭЭГ (обычно 3–5 мг/кг/ч), или пропофол в/в 2 мг/кг повторно. Затем при необходимости непрерывная перфузия 5–10 мг/ч с постепенным снижением дозы.

Тиопентал натрия обычно применяется (в 10 % растворе в/в) при длительно некупирующемся ЭС. Терапевтическая доза составляет 10 мг/кг со скоростью введения 100 мг/мин (обычно для взрослых 600–800 мг). Он наиболее эффективен при статусах тонико-клонических и парциальных приступов, обладает быстрым и продолжительным действием, но вызывает угнетение дыхания и гипотензию.

Пропофол используют для поддержания наркоза капельно 4–12 мг/кг/ч, детям старше 8 лет – 2,5 мг/кг/ч. При резистентном ЭС рекомендована доза 8,2–11,0 мг/кг/ч (в среднем 9,5 мг/кг/ч). Его применение возможно при судорожном и бессудорожном ЭС, но также необходима респираторная поддержка.

После 2007 г. стали появляться первые публикации по применению при ЭС у детей и взрослых леветирацетама. Он обладает широким спектром противоэпилептической активности. Эффект на фоне применения леветирацетама наступает несколько отсрочено, примерно через 20 мин после в/в введения. Первоначальная доза при ЭС обычно составляет 2000–3000 мг в течение 15 мин, максимальная доза в сутки – 4000 мг при весе 70 кг (57 мг/кг), оптимальная доза – 60 мг/кг. Он не вызывает угнетение дыхания и гипотензию.

Примерно в это же время стали появляться публикации по применению лакосамида. Он показан при генерализованных и комплексных парциальных формах ЭС. Первоначальная доза при ЭС обычно составляет 200–400 мг в/в со скоростью 14–18 мг/мин (в среднем 5 мин), нет угнетения дыхания и гипотензии.

У больных эпилепсией для поддержания постоянной концентрации в крови АЭП в качестве замещающей фармакотерапии рекомендуется введение через назогастральный зонд АЭП в дозе, превышающей в 1,5–2 раза принимаемую суточную дозу. В этом случае удобной для применения через зонд является лекарственная форма Депакина хроносфера.

При резистентном ЭС может быть рекомендована иммунотерапия. В этих целях используют метилпреднизолон в суточной дозе 1000 мг в течение 3–5 дней. Также практикуют и метод гипотермии – общее охлаждение до 30–31 °С в течение 48–120 ч под прикрытием бензодиазепинов или барбитуратов.

К методам интенсивной терапии ЭС относятся обеспечение адекватной оксигенации и сердечно-дыхательных функций, купирование клинической и электрической эпилептической активности и снижение острой интракраниальной гипертензии. Сюда входят коррекция гомеостаза, регуляция углеводного обмена, устранение электролитных расстройств, коррекция избыточной гипергидратации и нормализация температуры.

Важное место при ЭС занимают окислительный стресс и антиоксидантная терапия. В ряде работ выявлено, что при ЭС увеличивается перекисное окисление липидов, снижается прооксидантная активность ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза) и неферментативных соединений, действие которых направлено на нейтрализацию высокотоксичных активных форм кислорода. Установлено, что судорожные эпилептические приступы значительно повреждают селективно чувствительные отделы мозга (в частности, миндалевидный комплекс и гиппокамп), чем бессудорожные приступы (например, абсансы).

Рекомендуют следующие суточные дозы антиоксидантов при ЭС: мексидол по 500 мг первые 5 дней, затем по 200 мг 10 дней; реамберин – 400 мл 1,5 % раствора

10 дней; цитофлавин по 10 мл в/в на 200 мл физиологического раствора 10 дней; альфа-липоевая кислота — 600 мг в 200 мл физиологического раствора 10 дней.

#### **Постстатусный период**

В течение недели после купирования ЭС необходимо назначение поддерживающей дозы препарата, применявшегося для его лечения. При купировании ЭС вальпроатом суточная поддерживающая доза Депакина хроносфера составляет в зависимости от воз-

раста 20–30 мг/кг. Очень важно продолжить адекватную терапию, в противном случае могут развиваться тяжелый астенический симптомокомплекс, острые (сновидные, онейроидные, делириозные состояния) или длительные психические нарушения вплоть до выраженного нарушения когнитивных функций. Наряду с этим возможны соматические осложнения или обострение хронических заболеваний, равно как и появление очаговой неврологической симптоматики.