

## Применение инъекционных форм вальпроатов при эпилептическом статусе у взрослых и детей

**А.А. Холин**

*Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; отделение психоневрологии №2 ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва*

**Контакты:** Алексей Александрович Холин drkholin@mail.ru

Одной из наиболее актуальных проблем неотложной неврологии является терапия эпилептического статуса (ЭС). Антиэпилептические препараты, применяемые в терапии ЭС, должны удовлетворять следующим критериям: 1) быть удобными в применении; 2) оказывать быстрое действие; 3) иметь длительный антиэпилептический эффект; 4) вызывать минимальное количество побочных явлений со стороны кардиореспираторной и других жизненно важных систем. К сожалению, такие препараты, как бензодиазепины, гидантоины и барбитураты, традиционно применяемые в терапии ЭС, не обладают всеми этими качествами. Многочисленные клинические исследования за последние 15 лет свидетельствуют о том, что такими препаратами являются инъекционные формы вальпроатов. Инъекционная форма вальпроата (Конвулекс) является рациональной альтернативой бензодиазепинам при судорожном ЭС и средством выбора для лечения симптоматического статуса при острых поражениях головного мозга и коме, бессудорожных формах ЭС и в случаях риска угнетения дыхательной и сердечной деятельности. Лечение ЭС можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно в течение 5 мин из расчета 15 мг/кг. Через 30 мин после струйного введения следует начать внутривенную инфузию Конвулекса из расчета 1 мг/кг/ч. Средние суточные дозы инъекционного Конвулекса для взрослых составляют 20 мг/кг, для подростков – 25 мг/кг, для детей – 30 мг/кг.

**Ключевые слова:** эпилептический статус, антиэпилептическая терапия, инъекционные вальпроаты (Конвулекс)

### USE OF INJECTABLE VALPROATE FORMULATIONS IN STATUS EPILEPTICUS IN ADULTS AND CHILDREN

**A.A. Kholin**

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; Psychoneurology Unit Two, Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow*

One of the most actual problems in emergency neurology is therapy of status epilepticus (SE). Antiepileptic drugs used in therapy of SE must be: 1) simple in usage; 2) have rapid action; 3) have prolonged antiepileptic action; 4) demonstrate minimal side effects on cardiorespiratory system and other vital functions. Unfortunately, such drugs traditional used in therapy of SE as benzodiazepines, phenytoin and barbiturates don't fulfill all this four qualities. Numerous clinical investigations of last 15 years demonstrated that such drugs are intravenous valproates. Intravenous form of valproate (Convulex) is rational alternative for benzodiazepines in convulsive SE and drug of choice in treatment of symptomatic status in acute brain disturbances and in patients in coma, at non-convulsive forms of SE and in cases of high risk of depression of cardiorespiratory activity. Treatment of SE could be started from high intravenous rapid dose 15 mg/kg given in 5 minutes. 30 minutes later intravenous infusion therapy 1 mg/kg/hour with Convulex should be done. Moderate doses of intravenous Convulex for adults are 20 mg/kg, for adolescents – 25 mg/kg, and for children – 30 mg/kg.

**Key words:** status epilepticus, antiepileptic treatment, intravenous valproates (Convulex)

#### Введение

Эпилептический статус (ЭС) представляет собой длительный эпилептический приступ или серию приступов продолжительностью более 30 мин. ЭС свидетельствует о катастрофическом течении эпилепсии и является жизнеугрожающим состоянием. Встречаемость ЭС в странах Европы и США составляет 10–20 случаев на 100 000 населения. ЭС более характерен для педиатрической популяции – 41 случай на 100 000 детского населения, с максимальной

частотой у младенцев – 135–156 случаев на 100 000 [10].

Успешное лечение ЭС предполагает использование различных комбинаций лекарственных препаратов и схем их введения при разных стадиях. На начальных стадиях целесообразнее использовать быстродействующие препараты, а на более поздних – препараты, которые не накапливаются в организме и обладают минимумом побочных эффектов. Препараты бензодиазепиновой группы отличаются быстрым действием,

но являются высоколипофильными и способными к кумуляции. Кумуляция бензодиазепинов может вызвать угрожающее жизни нарушение дыхания и сердечной деятельности. Антиэпилептические препараты (АЭП), применяемые в терапии ЭС, должны удовлетворять следующим критериям:

- 1) быть удобными в применении;
- 2) оказывать быстрое действие;
- 3) иметь длительный антиэпилептический эффект;
- 4) вызывать минимальное количество побочных явлений со стороны кардиореспираторной и других жизненно важных систем.

К сожалению, такие препараты, как бензодиазепины, гидантоины и барбитураты, традиционно применяемые в терапии ЭС, не обладают всеми этими качествами.

Актуальной проблемой в лечении ЭС является существование бензодиазепин-резистентных форм заболевания. По обобщенным данным мировой литературы, около 20–30 % случаев ЭС являются бензодиазепин-резистентными [4, 7, 26]. Наряду с резистентностью к препаратам бензодиазепиновой группы угрозу представляют случаи аггравации опасных для жизни тонико-вегетативных приступов с апноэ и брадиаритмией под влиянием инъекций диазепама [4].

#### Опыт применения инъекционных вальпроатов за рубежом

Вальпроевая кислота и ее соли (вальпроаты) применяются как препараты широкого спектра действия и являются средством выбора для лечения эпилепсии по всему миру уже более полувека. Потребность применения препарата в острых клинических ситуациях (ЭС), а также проблемы с его пероральным введением явились предпосылками для разработки форм вальпроатов для внутривенного (в/в) введения.

Вальпроаты обладают многогранным патогенетическим механизмом действия на эпилептогенез: повышают синтез и высвобождение гамма-аминомасляной кислоты и препятствуют распространению патологического возбуждения; уменьшают пароксизмальные разряды нейронов за счет блокады вольтаж-зависимых  $\text{Na}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов; снижают высвобождение бета-гидроксимасляной кислоты и препятствуют генерации возбуждения, вызванного активацией N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов глутамата. Вальпроаты соответствуют требованиям, предъявляемым к противоэпилептическим средствам для купирования ЭС: быстрое проникновение в головной мозг и создание эффективной терапевтической концентрации (в течение 1–3 мин); немедленное начало действия (до 1 мин); продолжительный период действия (в течение 24–48 ч) в зависимости от способа в/в введения (струйно, капельно); отсутствие угнетения сознания, дыхания

и гемодинамики; безопасность и удобство применения, а также низкий потенциал аггравации приступов.

Впервые в 1996 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) разрешило применение в/в формы вальпроевой кислоты в ситуациях, когда клинические факторы затрудняют или делают невозможным пероральное введение препарата. В изначальной оригинальной инструкции указывалось, что препарат следует вводить в течение 60 мин со скоростью 20 мг/мин, и в случаях, если общая дозировка превышает 250 мг, ее рекомендуется вводить в виде нескольких доз. Несмотря на то, что безопасность в/в введения вальпроатов была продемонстрирована в исследованиях O. Devinsky et al. (1995), R. E. Ramsay (1997), J. W. Wheless и V. Venkataraman (1998), низкая скорость введения ограничивала применение этих препаратов в неотложных ситуациях, таких как серийные судорожные приступы и ЭС, особенно при необходимости быстрого введения скоропомощного АЭП на фоне неэффективности препарата первого выбора [11, 23, 29].

Таким образом, применение инъекционных вальпроатов при ЭС в 80–90-х годах прошлого века ограничивали рекомендованная низкая скорость введения (20 мг/мин) и максимальная разовая доза – 250 мг. Однако начиная с 1999 г. был проведен ряд клинических исследований, которые доказали безопасность быстрого введения вальпроатов. Так, V. Venkataraman и J. W. Wheless в своем исследовании успешно применяли ударные дозы вальпроатов до 45 мг/кг в условиях быстрого (до 6 мг/кг/мин) введения [27]. При этом авторы сообщают об успешном опыте инфузионной терапии вальпроатами при симптоматических формах ЭС у больных с герпетическим энцефалитом, при оливопонтocerebellарной дегенерации, энцефалите Расмуссена, синдромах ННЕ, MERRF и MELAS [27, 28].

Первый опыт применения вальпроатов при ЭС, резистентном к бензодиазепинам, барбитуратам и фенитоину, осуществил С. А. Novinga. Начальная доза препарата составляла 20 мг/кг с инфузионной титрацией со скоростью 4–6 мг/кг/ч, концентрация в плазме крови достигала 66–92,4 мкг/мл. Вальпроат оказался эффективен у 2 из 3 пациентов [14].

В исследовании D. K. Naritoku и S. Mueed при медленном введении ударных доз вальпроатов (20 и 50 мг/мин) для купирования ЭС отмечался хороший контроль над приступами у 15 из 20 пациентов [19].

По данным M. A. Uberall et al. (2000), эффективность инъекционной формы вальпроатов у детей с рефрактерным ЭС ( $n = 41$ ) составляет 78 % ( $n = 32$ ). При этом применялась инъекционная форма вальпроата с начальной инфузией 20–40 мг/кг в течение 1–5 мин, при необходимости – повторно через 10–15 мин. Затем вводили поддерживающую дозу 5 мг/кг/ч, а через

12 ч — 1 мг/кг каждые 2 ч. Эффективность была наиболее высока при генерализованном тонико-клоническом статусе — 90 %, при статусе абсансов — 80 %. Ни у одного из пациентов с *epilepsia partialis continua* применение вальпроатов не было эффективным [25].

Исследование безопасности и эффективности инъекционных форм вальпроатов у детей и подростков при ЭС и серийных приступах было проведено К.Т. Yu et al. (2003) в Медицинском центре «Харбор UCLA» (Торранс, штат Калифорния, США) [30]. В исследовании принимали участие 40 детей и подростков с ЭС ( $n = 18$ ) и серийными эпилептическими приступами ( $n = 22$ ). Ранее не принимали вальпроаты и получили полную ударную дозу 25 мг/кг 31 из 40 пациентов. Средняя скорость инфузии составляла 2,8 мг/кг/мин (1,9–3,2 мг/кг/мин). У 39 из 40 пациентов время купирования приступов варьировало в пределах 3–11 мин. Концентрация препарата в плазме крови после инфузии составляла 51–138 мкг/мл. У всех 18 пациентов с ЭС отмечался полный контроль над приступами, в том числе у ребенка в возрасте 1 месяца жизни с герпетическим энцефалитом. Также в/в введение вальпроатов успешно купировало резистентный постгипоксический миоклонический статус у 19-летнего пациента, страдающего спиноцеребеллярной атаксией 2-го типа. У 21 (95,5 %) из 22 пациентов с серийными приступами отмечен успешный контроль над ними. Резистентной к вальпроатам оказалась лишь одна 19-летняя пациентка с серийными сложными фокальными приступами, которые в итоге были купированы в/в введением фенитоина [30].

По данным исследования, проведенного С.Н. Reuters и В. Pohlmann-Eden в 2005 г. в Гейдельбергском университете (Германия) и в Эпилептологическом центре «Бетель» (Билефельд, Германия), у 83 (85,6 %) из 97 пациентов с эпилепсией была достигнута терапевтическая ремиссия приступов на фоне в/в терапии вальпроатами. Эффективность при ЭС составила 77,1 % (27 из 35 пациентов), у пациентов с серийными приступами — 85,3 % (29 из 34) и была максимальной у больных с эпилепсией, требовавших перехода от пероральной к парентеральной терапии — 96,0 % (24 из 25 пациентов). Серьезные побочные явления не были зарегистрированы ни у одного пациента. В частности, не отмечались седативный эффект, кардиореспираторные нарушения или гипотензия, часто наблюдающиеся при применении барбитуратов и фенитоина. Побочные явления легкой степени выраженности развивались в 7 (6,9 %) случаях: 3 пациента жаловались на неспецифическое чувство жара с головокружением, 1 пациент — на аллергическую кожную реакцию, 1 — на транзиторную тошноту и рвоту, 1 — на утомление легкой степени и 1 — на транзиторный тремор в руках. Реакции в месте инъекции отсутствовали у всех пациентов [21].

Длительное время сохранялась необходимость разведения препарата для в/в капельного применения. Однако в 2003 г. R.E. Ramsay et al. установили безопасность быстрого (1,5–3,0 мг/кг/мин) введения вальпроатов в дозах до 15 мг/кг с минимальным разведением 1:5 [23]. В 2005 г. N.A. Limdi et al. в исследовании с участием 20 пациентов с частыми и статусными приступами продемонстрировали безопасность быстрой инфузии вальпроата со скоростью 33,3–555 мг/мин (в среднем 200 мг/мин), в отличие от рекомендованной инфузии со скоростью 20 мг/мин; средняя доза вальпроатов составляла 31,5 мг/кг. Эффективность вальпроатов при ЭС у взрослых пациентов ( $n = 63$ ) составляла 63,5 %, при этом быстрое введение дозы хорошо переносилось пациентами [17].

Безопасность вальпроатов при быстром в/в введении ударных доз неразведенного препарата была показана в исследовании N.A. Limdi et al. (2007), проведенном в Бирмингемском центре эпилепсии Алабамского университета (США). Ударную дозу вальпроатов (20 или 30 мг/кг) при скорости 6 или 10 мг/кг/мин получали 40 пациентов. При этом переносимость быстрого введения была хорошей, отмечалось отсутствие серьезных побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, функции печени, а также в месте инъекции. Однако 60,5 % больных (23 из 38 пациентов, получавших препарат через периферическую вену) жаловались на боль или чувство жжения в месте инъекции. Тем не менее, несмотря на то что все пациенты получали препарат в неразведенном виде, случаи серьезного местного раздражения не отмечались, а местная непереносимость не требовала прекращения введения препарата ни у одного из пациентов [16].

В настоящее время инъекционные формы вальпроатов широко распространены в качестве средства выбора для лечения ЭС по всему миру. Большинство исследователей подчеркивают относительную безопасность их применения. Специалисты из Департамента медицины Университета Осло (Норвегия) на основании наблюдения 41 клинического случая ЭС сообщают о 76 % эффективности в/в вальпроатов; лишь оставшимся 10 пациентам потребовался наркоз с применением барбитуратов, пропофола или мидазолама [20]. Индийские исследователи, сравнивая 2 группы по 50 пациентов, доказали практически равную эффективность в/в вальпроата (88 %) и фенитоина (84 %) при рефрактерном к бензодиазепинам ЭС, но при этом переносимость вальпроатов была существенно выше [6]. Тайские исследователи также сообщают о высокой эффективности инъекционного вальпроата в качестве препарата первой группы выбора при лечении ЭС (75 %,  $n = 12$ ) [24]. Китайские исследователи представили данные об эффективности вальпроатов при резистентном к бензодиазепинам

(в/в введение мидазолама) и барбитуратам (внутримышечное введение фенобарбитона) ЭС ( $n = 48$ ) [9], которая составила 87,5 %. L. Lapenta et al. сообщают об эффективности инъекционных вальпроатов у пожилых пациентов в 65 % ( $n = 23$ ) случаев; средний возраст составил 61 год [15].

В большинстве исследований особенно подчеркивается применение инъекционных вальпроатов с отсутствием побочных эффектов, за исключением транзиторной местной гиперестезии во время введения препарата [17, 18, 22, 23]. R. Gilad et al. (2008) сообщают о равной эффективности в/в вальпроатов (87,8 %,  $n = 49$ ) и в/в фенитоина (88 %,  $n = 22$ ) при ЭС, но при этом подчеркивают отсутствие побочных эффектов при применении вальпроатов в отличие от фенитоина (побочные эффекты встречались в 12 % случаев) [13]. В исследовании J.L. DeWolfe et al. среди нежелательных явлений при применении вальпроатов была отмечена транзиторная гипераммониемия, но при этом не наблюдалось нарушения сознания у пациентов, признаков токсической энцефалопатии и нарушения уровня печеночных ферментов [12]. Группа китайских ученых в исследовании, включавшем 137 детей, проведенном в Тайване, сообщила об эффективности вальпроатов в 71 % случаев (средний возраст детей составил  $8 \pm 6,22$  года, средние дозы вальпроатов —  $31,2 \pm 26,45$  мг/кг/сут); побочные эффекты в виде аллергической сыпи отмечены лишь у 1 ребенка [8].

#### Отечественный опыт применения инъекционных вальпроатов

Пальма первенства в отечественных исследованиях по применению инъекционных форм вальпроатов принадлежит В.А. Карлову (2001) [2]. В.А. Карлов продемонстрировал следующие неоспоримые достоинства вальпроатов для в/в введения:

- 1) не угнетают дыхание и сердечную деятельность;
- 2) отсутствие седативных свойств и возможность избежать интубации больного;
- 3) быстрое (3–5 мин) достижение необходимой терапевтической концентрации в плазме крови;
- 4) высокая эффективность (80–90 %), в том числе при неэффективности диазепама и фенитоина;
- 5) отсутствие рецидива приступов в течение 24 ч.

В связи с вышеизложенным В.А. Карлов (2009) рекомендовал модифицировать отечественный протокол терапии ЭС согласно последним Европейским стандартам с назначением на II стадии развернутого ЭС вальпроата (Конвулекс) в виде в/в инфузии в дозе 25 мг/кг со скоростью введения 3–6 мг/кг/мин.

В случаях симптоматического ЭС при острых поражениях головного мозга и у пациентов в коме лечение следует начинать непосредственно с в/в введения вальпроата (Конвулекса). Средние суточные дозы

Конвулекса для взрослых составляют 20 мг/кг, для подростков — 25 мг/кг, для детей — 30 мг/кг.

Лечение можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно, а затем перейти на капельное введение или же с в/в капельного введения до достижения максимальной суточной дозы. При этом для быстрого повышения дозы (для купирования ЭС, серийных судорог) Конвулекс вводится в/в струйно в течение 5 мин из расчета 15 мг/кг. Через 30 мин после струйного введения следует начать в/в инфузию Конвулекса из расчета 1 мг/кг/ч. Для этого содержимое 1 ампулы 500 мг разводят в 500 мл 0,9 % натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы.

В тяжелых случаях большую суточную дозу Конвулекса можно вводить однократно или в 2 приема. Например, суточная доза составляет 2000 мг. При этом сначала вводится 1000 мг Конвулекса (2 ампулы по 500 мг) струйно в течение 5 мин, затем еще 1000 мг можно повторить в коротком временном интервале, исходя из конкретной клинической ситуации. На фоне терапии следует тщательно контролировать уровень ферментов печени и показатели свертывающей системы крови (тромбоциты) [1].

17 декабря 2010 г. в г. Москве на Научно-практической конференции «Актуальные вопросы службы скорой помощи» прозвучал доклад А.М. Сидорова — главного внештатного невролога станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова: «Опыт применения противосудорожного препарата Конвулекс на догоспитальном этапе».

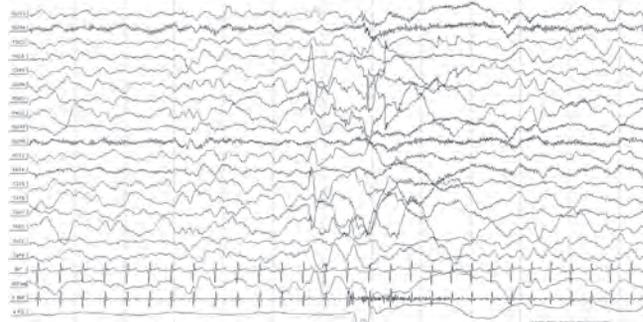
Исследование, целью которого явилась оценка эффективности Конвулекса как препарата первой очереди выбора для купирования ЭС и серийных эпилептических приступов на догоспитальном этапе, было осуществлено в соответствии с реализацией городской целевой программы «Столичное здравоохранение 2008–2010» по разработке и внедрению в практику бригадами скорой медицинской помощи новых современных методик диагностики и лечения urgentных состояний. Объектом исследования были 27 больных в возрасте 27–97 лет с ЭС и/или серийными эпилептическими приступами. Лишь у 6 больных отмечалась в анамнезе эпилепсия, а у 21 пациента приступы возникли на фоне цереброваскулярных заболеваний. В исследовании участвовали специалисты 15 неврологических бригад скорой медицинской помощи. Всем больным Конвулекс вводили в/в в течение 2–5 мин в дозе 500–1000 мг. Положительные результаты исследования отмечены у 20 (74,1 %) из 27 больных: у 17 (63 %) пациентов приступы полностью прекратились, а у 3 (11,1 %) наблюдалось значительное урежение приступов. Только у 7 (25,9 %) пациентов положительного эффекта не наступило. Нежелательные реакции наблюдались у 2 больных (однократная рвота и седация переходящего характера). Хорошая переносимость

отмечена в 92,6 % случаев [3]. В настоящее время в/в лекарственная форма Конвулекса включена в алгоритмы скорой медицинской помощи по г. Москве и другим регионам Российской Федерации.

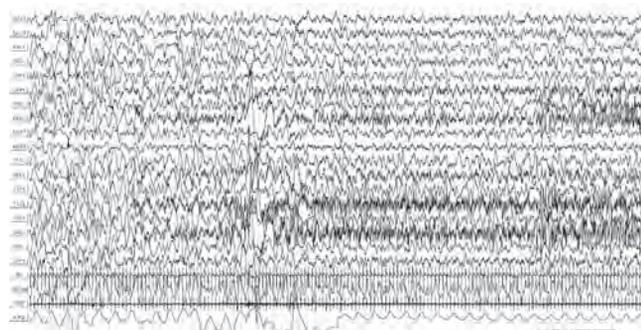
Как было отмечено ранее, актуальной проблемой в лечении ЭС является существование бензодиазепин-резистентных форм, особенно у детей. По данным А.А. Холина, среди 267 наблюдаемых детей младенческого и раннего детского возраста с развитием ЭС у 73 (27 %) пациентов применение бензодиазепинов в качестве препаратов первой линии было неэффективным. Рациональной альтернативой применения бензодиазепинов на первом этапе купирования ЭС младенческого и раннего детского возраста, особенно при статусе злокачественных мигрирующих приступов младенчества и у детей с нарушением бульбарной иннервации и высоким риском угнетения дыхательных и сердечных функций, а также в случаях ЭС, резистентного к бензодиазепинам и барбитуратам, являются в/в формы вальпроатов (Конвулекс) [5]. Наряду с резистентностью к препаратам бензодиазепиновой группы, угрозу представляют случаи аггравации под влиянием инъекций диазепам опасных для жизни тонико-вегетативных приступов с апноэ и брадикардией, в то время как применение Конвулекса способствует разрешению данной проблемы.

### Клиническое наблюдение

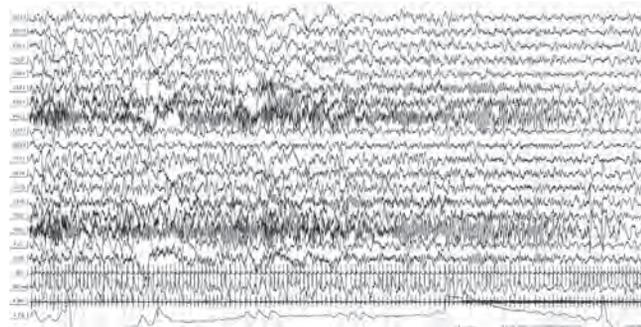
**Пациент Б.**, у которого в возрасте 5 месяцев развился ЭС малых моторных приступов, тонических спазмов и тонико-вегетативных приступов в рамках синдрома Коппола–Дюлака (злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества). На фоне в/в введения реланиума (0,2 мл 0,5 % раствора – 0,15 мг/кг) частичное и временное подавление иктальных паттернов версивных тонических приступов, тонических спазмов правополушарного лобно-височного и левополушарного теменно-височного генеза (рис. 1) сочеталось с аггравацией тонико-вегетативных приступов правополушар-



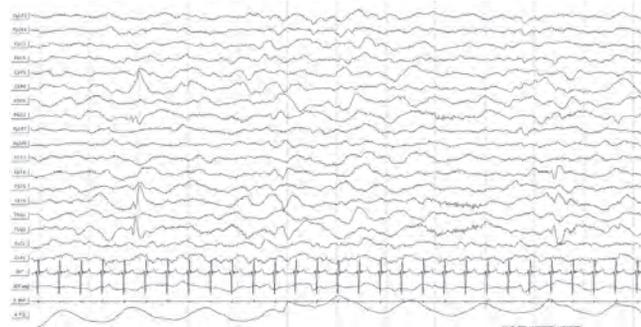
**Рис. 1.** Пациент Б., 5 месяцев. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) иктальный паттерн асимметричного тонического приступа с генезом из левой теменно-височной области. Клинически отмечается движение головы, глаз влево, а затем вправо, отведение правой руки с полуфлексией левой руки и кистевыми автоматизмами, экстензия левой ноги и полуфлексия правой ноги



**Рис. 2.** Пациент Б., 5 месяцев. На ЭЭГ тонико-вегетативный приступ правополушарного затылочно-задневисочного генеза (начало иктального паттерна, скорость записи ЭЭГ 5 мм/с). Отмечено возникновение и развитие пролонгированного иктального паттерна в виде групп острых волн, спайков и быстрых пик-волновых комплексов



**Рис. 3.** Пациент Б., 5 месяцев. На ЭЭГ тонико-вегетативный приступ правополушарного затылочно-задневисочного генеза (продолжение и завершение иктального паттерна, скорость записи ЭЭГ 5 мм/с). Отмечается пролонгированный иктальный паттерн в виде групп острых волн, спайков и быстрых пик-волновых комплексов с последующим замедлением и переходом в продолженное регионально-акцентуированное замедление. На респираторном датчике отмечаются эпизоды диспноэ и апноэ (до 10 с), кроме того, датчик электрокардиографа фиксирует эпизоды брадикардии



**Рис. 4.** Пациент Б., 5 месяцев. На ЭЭГ на фоне инфузионной терапии Конвулексом отмечается урежение и снижение степени выраженности иктальных паттернов в основном субклинического характера (короткие пробеги быстрой низкоамплитудной эпилептиформной активности – *lafa* (low amplitude fast activity) в правой задневисочно-затылочной области), а также снижение индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов, которые носят региональный характер (комплексы пик–волна и острая–медленная волна в правой задневисочно-затылочно-теменной и правой височной областях)

ного затылочно-задневисочного генеза, которые характеризовались более выраженными и жизнеугрожающими явлениями апноэ и брадиаритмии (рис. 2, 3). На фоне инфузионной терапии вальпроатами (Конвулекс) в дозе 6 мг/кг микроструйно с последующим переходом на поддерживающую инфузию Конвулекса из расчета 1 мг/кг/ч отмечено значительное урежение икталных событий, а также уменьшение представленности и амплитуды эпилептиформных разрядов (рис. 4) [5].

### Заключение

Инъекционная форма вальпроата (Конвулекс) сочетает в себе как высокие критерии эффективности, так и благоприятные профили фармакокинетики и безопасности и имеет широкие зарегистрированные показания к применению: лечение ЭС и серийных приступов, различных форм эпилепсии в ситуациях, когда пероральный прием препарата невозможен. Вальпроаты являются рациональной альтернативой

бензодиазепинам при судорожном ЭС и средством выбора для лечения симптоматического ЭС при острых поражениях головного мозга и у пациентов в коме, при бессудорожных формах ЭС и в случаях риска угнетения дыхательной и сердечной деятельности. Следует особо отметить, что вальпроаты предпочтительнее бензодиазепинов на первом этапе купирования ЭС у пациентов младенческого и раннего детского возраста, особенно при статусе злокачественных мигрирующих приступов младенчества и у детей с нарушением бульбарной иннервации и высоким риском угнетения дыхательных и сердечных функций.

Лечение ЭС можно начать с введения ударной дозы вальпроата (Конвулекс) струйно в течение 5 мин из расчета 15 мг/кг. Через 30 мин после струйного введения следует начать в/в инфузию из расчета 1 мг/кг/ч. Средние суточные дозы инъекционных вальпроатов для взрослых составляют 20 мг/кг, для подростков – 25 мг/кг, для детей – 30 мг/кг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Пошаговая терапия эпилептического статуса. Общие рекомендации по дозам и схемам введения. М., 2009. С. 3.
2. Карлов В.А., Андреева О.В. Применение инъекционного депакаина при лечении эпилептического статуса. Рус мед журн 2001;20(9):889–93.
3. Сидоров А.М. Опыт применения противосудорожного препарата конвулекс на догоспитальном этапе. Материалы Научно-практической конференции «Актуальные вопросы службы скорой помощи». М., 2010.
4. Холин А.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов. Журн неврол и психиатр 2010;110(2):1–5.
5. 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(2):5–12.
6. Agarwal P., Kumar N., Chandra R. et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. Seizure 2007;16(6):527–32.
7. Alldredge B.K. Benzodiazepines for initial treatment of status epilepticus. In: Status epilepticus: mechanisms and management. C.G. Wasterlain, D.M. Treiman (eds.). London: The MIT Press, 2006. Pp. 525–37.
8. Chang Y.C., Lin J.J., Wang H.S. et al. Intravenous valproate for seizures in 137 Taiwanese children – valproate naive and non-naive. Acta Neurol Taiwan 2010;19(2):100–6.
9. Chen L., Feng P., Wang J. et al. Intravenous sodium valproate in mainland China for the treatment of diazepam refractory convulsive status epilepticus. J Clin Neurosci 2009;16(4):524–6.
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(4):1029–35.
11. Devinsky O., Leppik I., Willmore L.J. et al. Safety of intravenous valproate. Ann Neurol 1995;38(4):670–4.
12. DeWolfe J.L., Knowlton R.C., Beasley M.T. et al. Hyperammonemia following intravenous valproate loading. Epilepsy Res 2009;85(1):65–71.
13. Gilad R., Izkovitz N., Dabby R. et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. Acta Neurol Scand 2008;118(5):296–300.
14. Hovinga C.A., Chicella M.F., Rose D.F. et al. Use of intravenous valproate in three pediatric patients with nonconvulsive or convulsive status epilepticus. Ann Pharmacother 1999;33(5):579–84.
15. Lapenta L., Morano A., Casciato S. et al. Clinical experience with intravenous valproate as first-line treatment of status epilepticus and seizure clusters in selected populations. Int J Neurosci 2014;124(1):30–6.
16. Limdi N.A., Knowlton R.K., Cofield S.S. et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. Epilepsia 2007;48(3):478–83.
17. Limdi N.A., Shimpi A.V., Faught E. et al. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. Neurology 2005;64(2):353–5.
18. Morton L.D., O'Hara K.A., Coots B.P., Pellock J.M. Safety of rapid intravenous valproate infusion in pediatric patients. Pediatr Neurol 2007;36(2):81–3.
19. Naritoku D.K., Mueed S. Intravenous loading of valproate for epilepsy. Clin Neuropharmacol 1999;22(2):102–6.
20. Olsen K.B., Taubøll 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.
21. Peters C.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(3):164–9.
22. Ramsay R.E., Cantrell D., Collins S.D. et al. Safety and tolerance of rapidly infused Depacon. A randomized trial in subjects with epilepsy. Epilepsy Res 2003;52(3):189–201.
23. Ramsay R.E., Uthman B., Leppik I.E. et al. The tolerability and safety of valproate sodium injection given as an intravenous infusion. J Epilepsy 1997;10(1):187–93.
24. Tiamkao S., Sawanyawisuth K. Predictors and prognosis of status epilepticus treated with intravenous sodium valproate. Epileptic Disord 2009;11(3):228–31.
25. Uberall M.A., Trollmann R., Wunsiedler U., Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric

epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 2000;54(11): 2188–9.

26. Van Ness P.C. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia* 1990;31(1): 61–7.

27. Venkataraman V., Wheless J.W. Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 1999;35(2):147–53.

28. Wheless J.W., Vazquez B.R., Kanner A.M. et al. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology* 2004;63(8):1507–8.

29. Wheless J.W., Venkataraman V. Safety of high intravenous valproate loading in epilepsy patients. *J Epilepsy* 1998;11(6): 319–24.

30. Yu K.T., Mills S., Thompson N., Cunanan C. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia* 2003;44(5):724–6.