

А.А. Холин<sup>1, 2</sup>, Е.С. Ильина<sup>2</sup>, Н.Н. Заваденко<sup>1</sup><sup>1</sup> ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, Москва<sup>2</sup> ГУ «Российская детская клиническая больница» Росздрава, Москва

# Лечение эпилептического статуса в младенческом и раннем детском возрасте

## Контактная информация:

Холин Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117519, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-52, e-mail: DrKholin@mail.ru

Статья поступила: 08.02.2012 г., принята к печати: 12.05.2012 г.

Актуальность проблемы эпилептического статуса (ЭС) у младенцев и детей раннего возраста обусловлена высокой частотой встречаемости, тяжелыми последствиями продолжительных приступов на развивающийся мозг ребенка, атипичными вариантами ЭС в сочетании с особыми возраст-зависимыми формами эпилепсии у детей первого года жизни (младенческими эпилептическими энцефалопатиями), высокой представленностью фармакорезистентных форм и тяжелой инвалидизацией пациентов. В структуре наблюдаемой популяции педиатрических пациентов с выявленными случаями ЭС ( $n = 407$ ) у 267 дебют отмечен до 3-летнего возраста (65,6%), у 147 (36,1%) — в младенческом возрасте. В структуре ЭС в младенческом и раннем детском возрасте 38,6% составляли эпилептические энцефалопатии, 27% — фокальные формы эпилепсии, 15,7% — группа нейродегенераций, 14,2% — острый симптоматический и 4,5% — изолированный фебрильный ЭС. В терапии ЭС у младенцев применялись бензодиазепины — диазепам (0,5 мг/кг per rectum в/м или в/в), мидазолам (0,15–0,4 мг/кг в/в болюсно, поддерживающая инфузия — 1–3 мкг/кг в мин), а также вальпроаты в начальной дозе 10–25 мг/кг, затем поддерживающая инфузия — 1–4 мг/кг в час. При рефрактерном статусе применялись оксидибутират натрия в дозе 100–150 мг/кг со скоростью 400 мг/мин, пропофол (3 мг/кг в/в болюсно, затем инфузия 100 мкг/кг в мин), тиопентал натрия (4 мг/кг в течение 2 мин, затем инфузия 0,2 мг/кг в мин).

**Ключевые слова:** эпилептический статус, эпилептические энцефалопатии, злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества.

**Эпилептический статус (ЭС)** представляет собой длительный эпилептический приступ или серию приступов продолжительностью более получаса. ЭС — жизнеугрожающее состояние, свидетельствующее о катастрофиче-

ском течении эпилепсии. Встречаемость ЭС в педиатрической популяции составляет 41 на 100 000 детского населения, с максимальной частотой именно в младенческой популяции — 135–156 случаев на 100 000 [1, 2].

А.А. Kholin<sup>1, 2</sup>, E.S. Ilina<sup>2</sup>, N.N. Zavadenko<sup>1</sup><sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

## Treatment of status epilepticus in infancy and early childhood

The problem of status epilepticus (SE) in infancy and early childhood is very important due to a high occurrence of SE, serious consequences of prolonged seizures for the child's developing brain, atypical variants of SE accompanying specific age-dependant forms of epilepsy in the first year of life (infantile epileptic encephalopathies), high rate of pharmacoresistant forms and severe disability of patients. Out of the total of 407 pediatric patients with revealed cases of SE 267 children had the SE onset before 3 years of age (65,6%), and 147 patients (36,1%) had SE onset in infancy. In the structure of ES at infancy and early childhood 38,6% of cases were represented by epileptic encephalopathies, 27% — by focal forms of epilepsy, 15,7% — hereditary neurodegenerations, 14,2% — acute symptomatic SE and 4,5% — isolated febrile SE. SE in infancy was treated with benzodiazepines — diazepam (0,5 mg/kg per rectum, i.m. or i.v.), midazolam (0,15–0,4 mg/kg i.v. in bolus, supporting infusion — 1–3 µg/kg/min), and valproates (convulex) in the initial dose of 10–25 mg/kg followed by a supporting infusion of 1–4 mg/kg/hour. The refractory cases of SE were treated with sodium oxybate (100–150 mg/kg with the speed of 400 mg/min), propofol (3 mg/kg i.v. in bolus followed by a supporting infusion — 100 µg/kg/min), sodium thiopental (4 mg/kg followed after 2 minutes by an infusion of 0,2 mg/kg/min).

**Key words:** status epilepticus, epileptic encephalopathies, infancy malignant migrating partial seizures.

Нестабильность гомеостаза, гидрофильность, незрелость церебральных ингибиторных систем (в частности, возбуждающий эффект ГАМК-эргических систем на ранних стадиях онтогенеза) обуславливает высокую частоту судорожных реакций и ЭС у маленьких детей [3–5]. Первенство в определении особенностей детского мозга (гидрофильности) и дефиниции спазмов как особого типа младенческих приступов принадлежит Авиценне. В третьей книге «Канона врачебной науки» Абу Али ибн Сина (Авиценна) пишет: «Спазмы бывают у детей по причине влажности их натуры. Вообще, дети быстро впадают в спазмы вследствие слабости сил их мозга и органов и слабости мышц, но столь же легко выходят из этого состояния, так как печень и сердце у них сильные... Иногда у младенцев после острых лихорадок начинаются нехорошие спазмы, дети редко спасаются от этого» [6].

Эпилептический статус у младенцев недостаточно изучен. Часто он остается нераспознанным из-за редкости у младенцев «классического» ЭС, генерализованных судорожных приступов и преобладания серийных малых моторных приступов и спазмов, миоклонических, атонических приступов, а также бессудорожных форм [5]. Для таких злокачественных младенческих форм эпилепсий, как ранняя миоклоническая энцефалопатия и злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества, ЭС является облигатным состоянием: мозг ребенка постоянно генерирует икctalные (приступные) разряды, дети полностью утрачивают приобретенные навыки и теряют способность к развитию [5, 7, 8].

Длительные и серийные эпилептические приступы и эпилептиформная активность оказывают губительное воздействие на развивающийся мозг ребенка, вызывая развитие ранних эпилептических энцефалопатий [5, 9]. Эпилепсия, осложненная ЭС, протекает в более тяжелой форме, часто приводит к грубой задержке психомоторного развития детей, обуславливает высокий процент фармакорезистентных форм и инвалидизацию пациентов с низким качеством жизни, а также может привести к летальному исходу [10–12].

Целью исследования явилось изучение этиологии эпилептического статуса в младенческом и раннем детском возрасте, разновидностей ЭС с учетом клинко-электроэнцефалографических критериев, а также клинических вариантов его течения для улучшения качества диагностики и оптимизации лечения.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали дети с дебютом эпилептического статуса до 3-летнего возраста ( $n = 267$ ), проходившие обследование и лечение на клинической базе кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, в отделениях психоневрологии № 2 и реанимации и интенсивной терапии Российской детской клинической больницы за период с 1999 по 2011 г.

Методика исследования включала изучение соматического и неврологического статуса, электроэнцефалографические исследования в динамике, видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна, методы нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная визуализация головного мозга), лабораторные методы исследования (клинические анализы мочи, крови; биохимическое исследование крови), определение концентрации антиэпилептических препаратов в крови; консультации окулиста, генетика и других специалистов по показаниям.

Электроэнцефалографические исследования проводились на 21-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Nicolet Bravo» (фирмы «Nicolet»). Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился посредством портативных систем — электроэнцефалографа-регистратора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» АБП (Медиком МТД, Таганрог) и энцефалографов «Нейроскоп» NS425 и NS450 (НПФ «Биола», Москва).

Компьютерная томография проводилась на рентгеновском мультиспиральном компьютерном томографе «LIGHTS SPEED 4 slice» (General Electric, США). Магнитно-резонансная визуализация выполнялась на системе магнитно-резонансного томографа «SIGNA INFINITY 1,5 TL» (General Electric, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе выборки детей из 407 пациентов с наличием ЭС выделена изучаемая группа ( $n = 267$ ) с дебютом ЭС в первые 3 года жизни, что составило 65,6%. При этом у 36,1% детей ( $n = 147$ ) дебют ЭС отмечен на 1-м году жизни [8]. В аналогичном исследовании, согласно данным S. Shinnar и соавт., основанном на наблюдении 394 педиатрических пациентов, в 26% случаев ЭС возник на 1-м году жизни, а в 54% — в первые 3 года [2].

Распределение пациентов по этиологии ЭС дало следующие показатели, отраженные в таблице [8]:

**Таблица.** Этиология эпилептического статуса (ЭС) младенческого и раннего детского возраста ( $n = 267$ )

| Форма / Пациенты                    | До 1 года |      | 1–3 года |      | $p^*$       |
|-------------------------------------|-----------|------|----------|------|-------------|
|                                     | $n$       | %    | $n$      | %    |             |
| Эпилептические энцефалопатии        | 75        | 51   | 28       | 23,3 | $p < 0,001$ |
| Фокальные формы эпилепсии с ЭС      | 25        | 17   | 47       | 39,2 | $p < 0,001$ |
| ЭС при нейродегенеративных болезнях | 23        | 15,6 | 19       | 15,8 | $p > 0,5$   |
| Острый симптоматический ЭС          | 21        | 14,3 | 17       | 14,2 | $p > 0,5$   |
| Изолированный фебрильный ЭС         | 3         | 2,1  | 9        | 7,5  | $p < 0,1$   |
| Итого:                              | 147       | 100  | 120      | 100  | –           |

Примечание. \* — достоверность ( $p$ ) рассчитана по методике таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$ .

В группе ЭС при эпилептических энцефалопатиях ( $n = 103$ ) выделялись подгруппы:

1. Миоклонический эпилептический статус при ранней миоклонической энцефалопатии ( $n = 12$ ) с облигатными признаками в виде множественного фрагментарного миоклонуса, «супрессивно-взрывного» паттерна на ЭЭГ в сочетании с диффузными полипиковыми разрядами.
2. Эпилептический статус при злокачественных мигрирующих парциальных приступах младенчества ( $n = 13$ ) с выраженным полиморфизмом эпилептических приступов и высокой их частотой, протекавших в виде мигрирующего мультифокального ЭС.
3. Эпилептический статус тонических спазмов ( $n = 41$ ) при эпилептических энцефалопатиях младенческого возраста (синдром Отахара, синдром инфантильных спазмов и синдром Марканда–Блуме–Отахара).
4. Эпилептический статус при синдроме Драве ( $n = 9$ ) с клиническими проявлениями в виде ЭС генерализованных тонико-клонических (ГТКП) и гемиконвульсивных приступов, как правило, с фебрильной провокацией, а также с последующим присоединением миоклонического ЭС и в 1/3 случаев — статуса атипичных абсансов.
5. Эпилептический статус атипичных абсансов ( $n = 28$ ) при синдроме Леннокса–Гасто и схожих формах («псевдогенерализованных масках»).

В группе фокальных форм эпилепсии ( $n = 72$ ) отмечались следующие виды ЭС (у одного пациента их могло быть несколько): вторичные ГТКП — 68,1% ( $n = 49$ ), гемиконвульсивные — 36,1% ( $n = 26$ ), серийные малые моторные приступы — 20,8% ( $n = 15$ ), асимметричные тонические приступы — 15,3% ( $n = 11$ ), фарингоскопические приступы — 11,1% ( $n = 8$ ), *epilepsia partialis continua* — 5,6% ( $n = 4$ ), бессудорожный ЭС атипичных абсансов фокального генеза — 9,7% ( $n = 7$ ), комплексный фокальный аутомоторный — 2,8% ( $n = 2$ ), вегетативный — 12,5% ( $n = 9$ ).

В качестве ургентной терапии эпилептического статуса у младенцев и детей младшего школьного возраста применялись препараты бензодиазепинового ряда:

- диазепам в дозе 0,5–0,75 мг/кг *per rectum* и в дозе 0,2–0,5 мг/кг внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в);
- мидазолам (0,15–0,4 мг/кг в/в болюсно, поддерживающая инфузия — 1–3 мкг/кг в мин).

В представленном наблюдении у 73 детей (27,4%) применение бензодиазепинов в качестве препаратов первой линии купирования ЭС было неэффективным. По обобщенным данным мировой литературы, около 20–30% случаев ЭС являются бензодиазепин-резистентными [13, 14].

К сожалению, российские врачи лишены возможности использования при ЭС лоразепама и паральдегида, а также инъекционной формы фенитоина, согласно международному протоколу лечения ЭС, не только из-за отсутствия этих медикаментов, но и разрешения на их применение. В то время как в странах Западной Европы и США препаратом первой очереди выбора при лечении ЭС в 76% случаев является лоразепам, а средством вто-

рой группы выбора в 95% случаев — фенитоин, а отсутствие эффекта от этих двух препаратов служит критерием резистентности ЭС [15].

В представленном исследовании на основании коллегиального решения и информированного согласия дважды были применены гидантоины — фенитоин (20 мг/кг в/в с максимальной скоростью введения 25 мг/мин). Препарат показал частичную эффективность у пациента при ЭС малых моторных приступов при злокачественных мигрирующих парциальных приступах младенчества и хорошую эффективность у другого ребенка при резистентном к бензодиазепинам фокальном статусе тонико-аутомоторных приступов. На основании коллегиального решения и информированного согласия однократно применялся инъекционный Люминал (20 мг/кг в/в, повторно болюсно через 20–30 мин, максимальная доза 100 мг/кг в сут). Препарат показал частичную эффективность у ребенка при ЭС малых моторных приступов при злокачественных мигрирующих парциальных приступах младенчества.

При рефрактерном ЭС (при длительности приступов более 60 мин и отсутствии реакции на бензодиазепины и вальпроаты) успешно применялись:

- $\gamma$ -оксibuтират натрия в дозе 100–150 мг/кг со скоростью 400 мг/мин (рис. 1а и 1б);
- тиопентал натрия (4 мг/кг в течение 2 мин, затем инфузия 0,2 мг/кг в мин; рис. 2а и 2б);
- пропофол (3 мг/кг в/в болюсно, затем инфузия 100 мкг/кг в мин).

Альтернативой применению бензодиазепинов на первом этапе купирования ЭС, а также в случаях резистентного к бензодиазепинам ЭС являлись вальпроаты. При этом инъекционные вальпроаты служат препаратом выбора у детей с угнетением бульбарных функций и угрозой нарушения дыхательной и сердечной деятельности. Так, инъекционные формы вальпроатов (Конвулекс) успешно продемонстрировали эффективность при злокачественных мигрирующих приступах младенчества с существенным снижением приступов и стабилизацией состояния у 3 пациентов, а также были эффективны при эпилептическом статусе резистентных фокальных приступов ( $n = 5$ ), серийных тонических спазмов ( $n = 3$ ) и вторично-генерализованных приступов ( $n = 2$ ).

Вальпроаты показали свою неэффективность при ЭС *epilepsia partialis continua*. Два опыта применения оказались неэффективными, что согласуется с международными данными о неэффективности вальпроатов при данном виде ЭС [16].

Рекомендуемые дозы вальпроатов для лечения ЭС: начальная — 10–25 мг/кг, затем поддерживающая инфузия — 1–4 мг/кг в час.

Безопасность и эффективность применения инъекционных вальпроатов у детей была доказана в исследованиях М.А. Ueberall и соавт.: 78% эффективность при рефрактерном ЭС ( $n = 41$ ) [16]. В исследовании К.Т. Yu и соавт. эффективность вальпроатов составила 95,5% (у 39 из 40 педиатрических пациентов) [17]. С.К. Евтушенко и соавт. также сообщают об успешном применении инъекционного Конвулекса у 22 детей (9 девочек,

**Рис 1а.** Больной Ш., 2-е сутки после рождения. Тяжелое перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС с кровоизлиянием в левый боковой желудочек с явлением тампонады. Бензодиазепин-резистентный эпилептический статус правосторонних фокальных клонических приступов в правой руке, гемифациальный, а также с фарингооральным компонентом. На ЭЭГ — медленные продолженные регулярные 1,5 Гц диффузные пик-, дабл пик- и трипик-волновые разряды с левополушарным центрально-височным акцентом



**Рис 1б.** Больной Ш. На фоне введения натрия оксипрората в дозировке 100 мг/кг наблюдается «затухание» регионального иктального ЭЭГ-паттерна в левой височной области с его прерыванием и редукцией

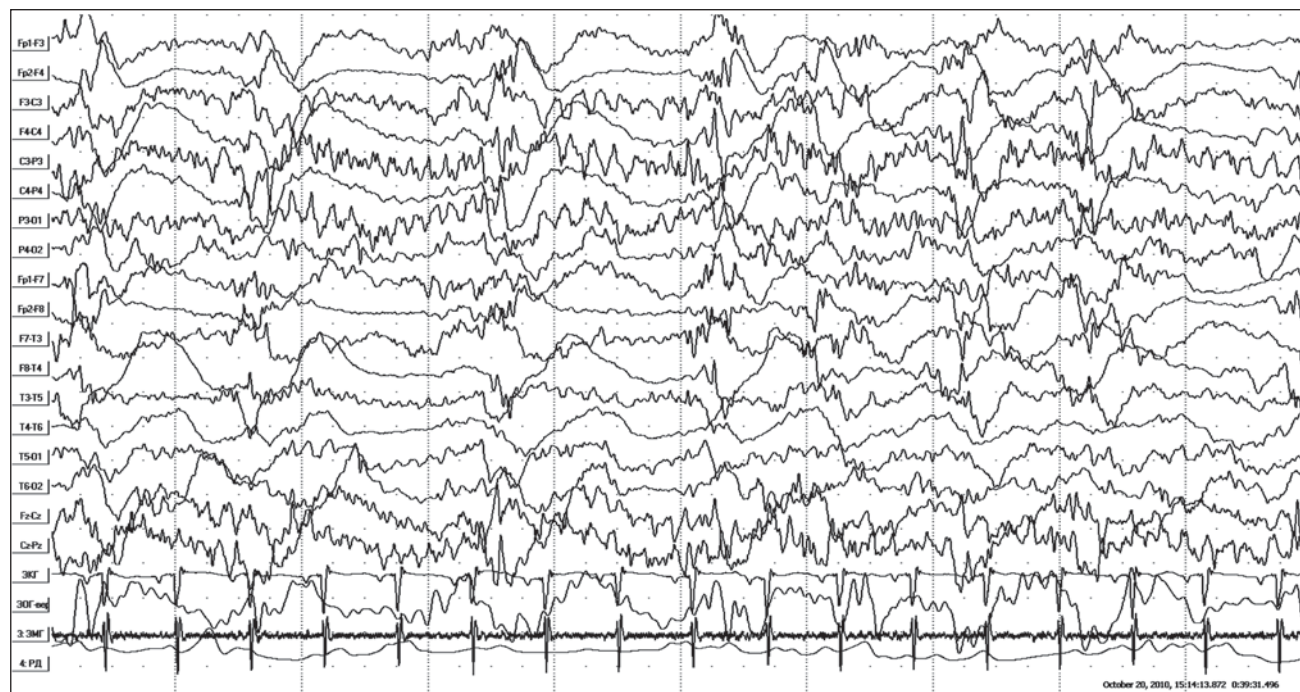


13 мальчиков в возрасте от 17 дней до 12 лет) с частыми эпилептическими приступами с тенденцией к статусному течению. Среди наблюдаемых больных полное прекращение приступов после первого в/в введения препарата отмечено у 3 детей, у 11 — урежение приступов с полным

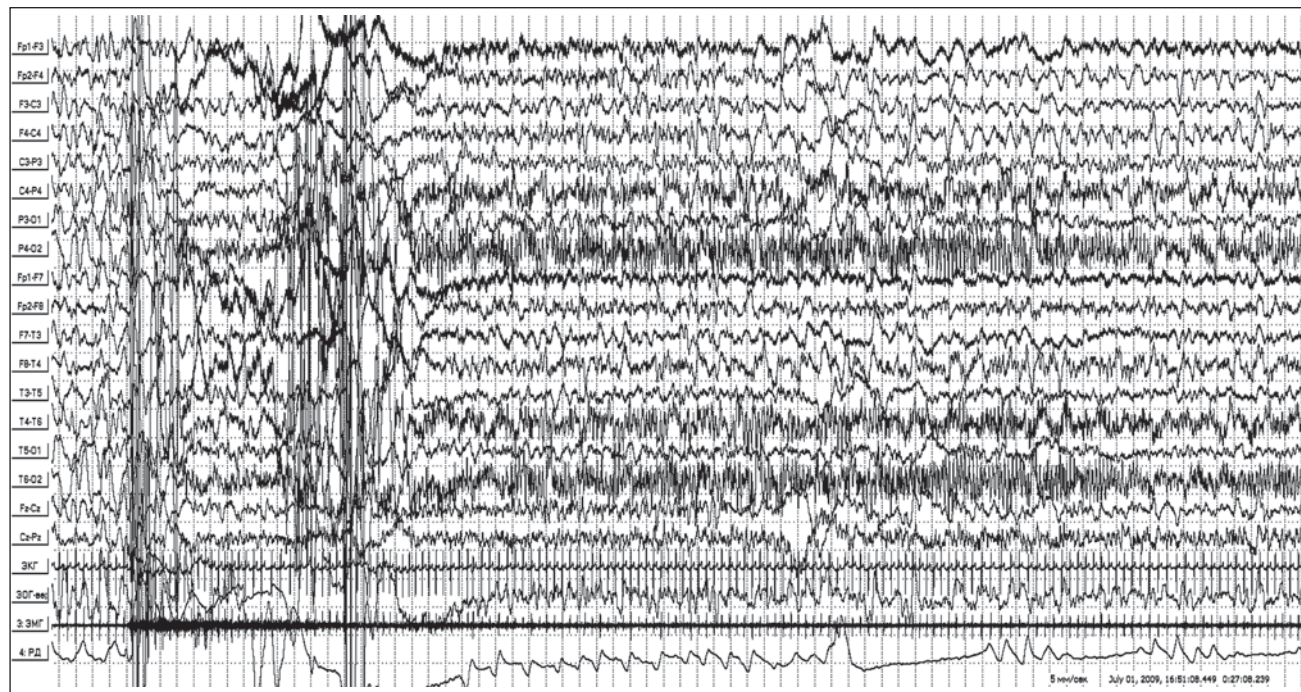
прекращением после 3 сут терапии, у 8 детей частота приступов уменьшилась более чем на 50% [18].

Наличие тонико-вегетативных приступов при синдроме Леннокса-Гастро, злокачественных мигрирующих парциальных приступов младенчества и других фор-

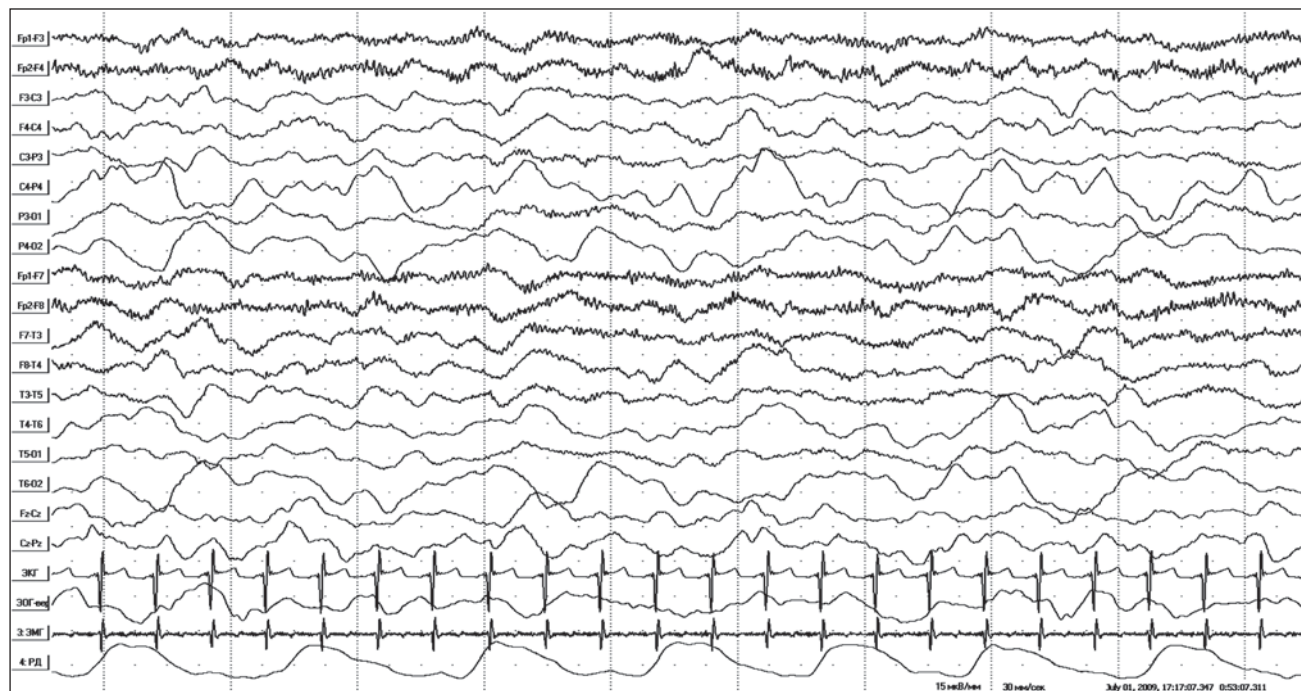
**Рис 2а.** Больная П., 1 год. Микст-форма злокачественных мигрирующих парциальных приступов младенчества и ранней миоклонической энцефалопатии. Бензодиазепин-резистентный статус малых моторных и асимметричных тонических приступов в сочетании с фрагментарным летучим миоклонусом. На представленной эпохе ЭЭГ — сочетание кластерных диффузных полипик-волновых разрядов с межразрядной «частичной аттенуацией» и наложением фокального иктального паттерна в левой центрально-теменной и вертексной области в виде острых волн, спайкой, пилообразной и аркообразной тета- и альфа-подобной иктальной активности



**Рис 3а.** Больной Б., 5 мес. Злокачественные мигрирующие приступы младенчества. Иctalный ЭЭГ-паттерн, тонико-вегетативный приступ правополушарного затылочно-задневисочного генеза статусного характера. Скорость записи ЭЭГ 5 мм/с. Отмечается пролонгированный региональный иctalный паттерн в правой затылочно-задневисочно-теменной области в виде групп острых волн, спайков и быстрых пик-волновых комплексов. На респираторном датчике отмечаются эпизоды диспноэ и апноэ (до 10 с), а также датчик ЭКГ фиксирует эпизоды брадиаритмии. Приступы бензодиазепин-резистентные, носили кластерный характер; на фоне инъекций диазепама отмечается агgravация дыхательных нарушений в структуре приступов



**Рис 3б.** Больной Б. Купирование статуса кластерных тонико-вегетативных приступов на фоне в/в введения вальпроатов (Конвулекс) в дозе 10 мг/кг струйно с последующим переходом на поддерживающую инфузию препаратом из расчета 1 мг/кг в час. На ЭЭГ — продолженное постприступное регионально-акцентированное в правой затылочно-задневисочно-теменной области иррегулярное дельта-замедление



J.S. Goraya и соавт. [21] и B.F. Kirmani и соавт. [22] свидетельствуют об эффективности и безопасности применения в/в леветирacetамa в дозах 25–50 мг/кг у детей с частыми приступами и ЭС, включая формы, резистентные к бензодиазепинам, фенитоину и лидокаину.

D.T. Depositario–Cabascar и соавт. сообщают об успешном и безопасном применении высоких (> 150 мг/кг в сут) доз в/в леветирacetамa у детей с резистентным ЭС [23].

Появляются свидетельства успешного применения лакосамида для купирования ЭС у детей [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности детского организма в виде склонности к отчетным реакциям, нестабильности гомеостаза и незрелости церебральных ингибиторных систем обуславливают высокую частоту судорожных реакций. Эпилептический статус нередко осложняет течение эпилепсии, что характерно для младенческого и раннего детского возраста, особенно при эпилептических энцефалопатиях и симптоматических фокальных формах эпилепсии.

В структуре младенческого ЭС преобладают эпилептические энцефалопатии со специфическими формами ЭС, такими как ЭС тонических спазмов, малых моторных приступов, мигрирующий мультифокальный ЭС при злокачественных мигрирующих парциальных приступах

младенчества. Эпилептические энцефалопатии приводят к губительным последствиям в психомоторном и речевом развитии детей, а также склонны к фармако-резистентности. Бензодиазепин-резистентные формы ЭС составили 27,4% всех случаев ЭС младенческого и раннего детского возраста. Инъекционные формы вальпроатов — рациональная альтернатива бензодиазепинам при ЭС младенческого и раннего детского возраста, особенно у детей с нарушением бульбарной иннервации и высоким риском угнетения дыхательных и сердечных функций.

Раннее выявление младенческого эпилептического статуса и своевременная рациональная терапия способствуют снижению уровня младенческой смертности и процента детской инвалидизации, повышают степень социальной адаптации детей и улучшают качество жизни пациентов и их родителей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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): 1029–1035.
2. Shinnar S., Pellock J.M., Moshe S.L. et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia*. 1997; 38 (8): 907–914.
3. Карлов В.А. Эпилептический статус. Москва: Медицина. 1974. 259 с.
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина. 2010. 720 с.
5. Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (4rd ed.), eds. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. *John Libbey*. 2005. P. 73–76.
6. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки. Книга III. Том I. Часть I. Болезни головы и мозга. Часть II. Болезни нервов. Ташкент: Изд. «Фан». 1979. 832 с.
7. Холин А.А., Ильина Е.С., Колпакчи Л.М. и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Клиническое наблюдение 6 случаев. *Рус. журн. детской неврологии*. 2007; 2 (2): 25–38.
8. Холин А.А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва. 2010. 54 с.
9. Ohtahara Sh., Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression — burst. *J. Clin. Neurophysiol*. 2003; 20 (6): 398–407.
10. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. *UK. Bladon Nedical Publishing. Oxford*. 2002. 278 p.
11. Мухин К.Ю., Холин А.А. Эпилептический статус. Глава 27.2. В кн.: *Клиническая детская неврология. Руководство для врачей* / под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина. 2008. С. 921–933.
12. Холин А.А., Петрухин А.С. Эпилептический статус у младенцев и детей раннего возраста: классификация, диагностика, лечение и прогноз. *Оригинальные статьи докладов Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии»*. Москва. 2009. С. 249–256.
13. Van Ness P.C. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia*. 1990; 31 (1): 61–67.
14. Alldredge B.K. Benzodiazepines for initial treatment of status epilepticus. In: *Status Epilepticus: Mechanisms and Management*. Eds. C.G. Wasterlain, D.M. Treiman. London. The MIT Press. 2006. P. 525–537.
15. Lowenstein D.H. The management of refractory status epilepticus: an update. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl. 1): 35–40.
16. Ueberall M.A., Trollmann R., Wunsiedler U., Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology*. 2000; 54: 2188–2189.
17. Yu K.T., Mills S., Thompson N., Cunanen C. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia*. 2003; 44: 724–726.
18. Евтушенко С.К., Голубева И.Н., Прохорова Л.М. и др. Внутривенная форма Конвулекса как эффективное средство при учащении эпилептических приступов и предстатусных состояниях у младенцев и детей. *Международный неврологический журнал*. 2009; 5 (27): 84–88.
19. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox — Gastaut syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2-rd edition. *John Libbey*. 1992. P. 307–312.
20. 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). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (2): 5–12.
21. Goraya J.S., Khurana D.S., Valencia I. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2008; 38 (3): 177–180.
22. Kirmani B.F., Crisp E.D., Kayani S., Rajab H. Role of intravenous levetiracetam in acute seizure management of children. *Pediatr. Neurol*. 2009; 41 (1): 37–39.
23. Depositario-Cabacar D.T., Peters J.M., Pong A.W. et al. High-dose intravenous levetiracetam for acute seizure exacerbation in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51 (7): 1319–1322.
24. Shiloh-Malawsky Y., Fan Z., Greenwood R., Tennison M. Successful treatment of childhood prolonged refractory status epilepticus with lacosamide. *Seizure*. 2011; 20 (7): 586–588.