

ПРОЕКТ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилептического статуса у детей

Авторы:

Карлов В.А., Гехт А.Б., Авакян Г.Н., Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Холин А.А.

Содержание

- 10.1. Сокращения
- 10.2. Определение
- 10.3. МКБ-шифры
- 10.4. Причины
- 10.5. Патогенез
- 10.6. Классификация
- 10.7. Терапия
- Литература

10.1. Сокращения

РЭС — резистентный эпилептический статус

СРЭС — суперрезистентный эпилептический статус

ЭС — эпилептический статус

10.2. Определение

Эпилептический статус — состояние, при котором каждый последующий припадок возникает раньше, чем больной полностью вышел из предыдущего приступа, т.е. у него сохраняются выраженные нарушения сознания, гемодинамики, дыхания или гомеостаза.

Для практических целей следует считать, что более 3-х генерализованных судорожных приступов, возникающих в течение 24 часов, являются состоянием, угрожающим по развитию эпилептического статуса.

Имеется столько видов эпилептического статуса, сколько существует типов эпилептических приступов. Кроме того, выделен «электрический эпилептический статус», регистрируемый во время сна при полисомнографической записи, характеризующийся только непрерывной эпилептической активностью на ЭЭГ.

Серийные эпилептические припадки отличаются от эпистатуса только тем, что в паузах между припадками (или их сериями) состояние больного относительно нормализуется, сознание в той или иной мере восстанавливается, а прогрессивного нарушения работы органов и систем не наблюдается. Серийные эпиприпадки, однако,

могут трансформироваться в эпилептический статус, и грань между ними не всегда может быть четко очерчена.

10.3. МКБ-шифры

G41.0 Эпилептический статус *grand mal* (судорожных припадков)

G41.1 Эпилептический статус *petit mal* (малых припадков)

G41.2 Сложный парциальный эпилептический статус

G41.8 Другой уточненный эпилептический статус

G41.9 Эпилептический статус неуточненный

10.4. Причины

Факторы риска развития эпилептического статуса:

- органическое поражение ЦНС различной этиологии;
- фармакорезистентная эпилепсия;
- неадекватная терапия или невыполнение пациентом условий лечения эпилепсии;
- снижение дозировки, замена или отмена противоэпилептического препарата, относительное уменьшение дозы вследствие значительного увеличения массы тела, изменение режима дозирования таких препаратов как барбитураты и бензодиазепины;
- нарушения режима (депривация сна, алкоголизация и др.), соматические и инфекционные заболевания, беременность;
- внезапная отмена седативных и наркотических препаратов у больных, длительно их принимающих, передозировка медикаментов (антидепрессанты, фенотиазины и др.).

10.5. Патогенез

При ЭС судорожный синдром инициирует развитие жизнеугрожающих расстройств (Карлов В.А. 1974, 2010).

Основные синдромологические проявления судорожного ЭС (Карлов В.А., 2003, 2010)

Синдром нарушения сознания:

- оглушение;
- возбуждение;

— сопор;

— кома.

Судорожный синдром.

Синдром нарушения дыхания:

— циклический синдром апноэ—гипервентиляция;

— синдром периферических нарушений дыхания;

— синдром центральных респираторных расстройств;

— осложнения со стороны трахеобронхиального тракта и легких.

Кардиоваскулярный синдром:

— тахикардия, аритмия;

— артериальная гипертензия;

— артериальная гипотензия.

Мышечные расстройства:

— рабдомиолиз.

Нарушения функции почек:

— оструя миоглобиновая нефропатия;

— ишемическая почка

Синдромы нарушений гомеостаза:

— метаболический ацидоз;

— гипертермия;

— ДВС-синдром;

— изменения белой крови;

— псевдовоспалительный синдром.

Нарушения системы адаптации:

— дезадаптивный синдром.

Одно из главных расстройств — нарушение дыхания циклического типа: апноэ во время эпилептического приступа, гиперапноэ (гипервентиляция) в послесудорожной стадии пароксизма. Последствия очевидны: гипоксемия и гиперкарния, сменяющаяся гипокапнией. Гипоксемия, так и гипервентиляция обладают стимулирующим эффектом на эпилептическую активность и, таким образом, являются факторами самоподдержания ЭС.

При запоздалой госпитализации больных развивается окклюзия верхних дыхательных путей слюной и продуктами бронхиальной секреции со всеми вытекающими последствиями.

Большая нагрузка приходится на сердечно-сосудистую систему, что проявляется повышением АД, тахикардией, дефицитом пульса и другими нарушениями. Обнаружена

связанная с приступами пароксизмальная тахисистолия, которая может вдвое и более превосходить частоту пульса. Этот феномен может наблюдаться у больных, находящихся на ИВЛ, мышечных релаксантах и медикаментозном контроле АД, так что действия таких факторов, как чрезмерная мышечная нагрузка, изменение влияния с барорецепторов, практически полностью исключаются. Таким образом, ведущая роль церебральных эпилептических механизмов очевидна.

Генерализованный тонико-клонический приступ, как правило, сопровождается повышением АД, поэтому при эпилептическом статусе регистрируется его стойкое повышение, что в ряде случаев создает диагностическую проблему в отношении квалификации происхождения ЭС. При затяжном течении ЭС возникает угроза декомпенсированного падения АД и даже коллапса. Обычными изменениями на ЭКГ бывают деформация зубца *R*, смещение сегмента *ST*, изменения формы зубца *T*.

Потенциально серьезные расстройства возникают и со стороны гомеостаза, важнейшими из которых являются метаболический ацидоз и гипертермия.

10.6. Классификация

В условиях ургентной ситуации основополагающим для прогноза и адекватной интенсивной терапии ЭС становится вопрос: служит ли ЭС проявлением острой патологии мозга или эпилепсии как таковой независимо от ее классификационной принадлежности. Соответственно этому необходимо различать: собственно ЭС при эпилепсии; симптоматический ЭС — при текущих церебральных процессах (Карлов В.А., 2010).

Естественно, что в последнем случае наряду с лечением ЭС требуется адекватная терапия основного заболевания, и летальность определяется, главным образом, основным заболеванием, хотя присоединение ЭС существенно ухудшает прогноз. Например, ЭС при ишемическом инсульте увеличивает риск летального исхода в 3–8 раз.

Классификация эпилептического статуса по периодам течения:

- предстатус (0–10 мин с момента начала приступов);
- начальный эпилептический статус (10–30 мин);
- развернутый эпилептический статус (31–60 мин);
- рефрактерный (стойкий) эпилептический статус (свыше 60 мин);
- суперрезистентный эпилептический статус.

Этиологическая классификация эпилептического статуса (Shinnar S. et al., 1997):

1. Криптогенный ЭС
2. Острый симптоматический (острые расстройства метаболизма, острый период травмы, инсульта, менингоэнцефалита)
3. Отсроченный симптоматический (на фоне хронического поражения ЦНС, при симптоматических формах эпилепсии)
4. Фебрильный (длительные атипичные фебрильные судороги)
5. ЭС при прогрессирующих энцефалопатиях (ЭС при нейродегенерациях)

Возраст-зависимая классификация эпилептического статуса (Shorvon S.D., 1994 с добавлениями Холин А.А., 2010):

I. Эпилептический статус неонатального периода

- неонатальный ЭС;
- ЭС при эпилептических синдромах новорожденных:
 - а) миоклонический ЭС при ранней миоклонической энцефалопатии,
 - б) ЭС серийных тонических спазмов и малых моторных приступов при синдроме Отахара и Марканда—Блюме—Отахара.

II. Эпилептический статус, возникающий у младенцев и детей раннего возраста

- ЭС при злокачественных мигрирующих парциальных приступах младенчества;
- ЭС серийных инфантильных спазмов (при синдроме Веста и схожих формах);
- фебрильный ЭС;
- ЭС при фокальных формах эпилепсии детского возраста;
- ЭС при синдроме Леннокса—Гасто и схожих формах:
- ЭС атипичных абсансов;
- ЭС миоклонических приступов;
- ЭС тонических и тонико-вегетативных приступов;
- ЭС при миоклонически—астатической эпилепсии;
- электрический статус в фазе медленно-волнового сна;
- приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау—Клеффнера).

III. Эпилептический статус у детей старшего возраста и взрослых

- ЭС тонико-клонических и клонико-тонико-клонических приступов;
- ЭС клонических приступов;
- ЭС тонических приступов;

- миоклонический ЭС;
- ЭС абсансов;
- ЭС простых фокальных приступов при *Epilepsia partialis continua*;
- ЭС сложных фокальных приступов;
- ЭС у больных, находящихся в коме;
- специфические формы ЭС у больных с задержкой умственного развития.

IV. Эпилептический статус, возникающий только во взрослом возрасте

- ЭС абсансов de novo с поздним дебютом.

Несмотря на многообразие типов ЭС, наибольшее практическое значение имеют главным образом его разновидности: ЭС судорожных приступов, парциальных приступов, миоклоний, абсансов и электрического ЭС сна.

Бессудорожный эпилептический статус встречается значительно реже, чем генерализованный тонико-клонический статус и составляет 5–20% всех, случаев эпилептического статуса. В настоящее время бессудорожный ЭС — актуальная проблема, так как часто не диагностируется вовремя, в связи с чем, его лечение начинается поздно, или вообще не диагностируется.

К категории бессудорожного ЭС относят статус абсансов (типичных и атипичных), статус сложных парциальных приступов (психомоторный статус, лимбический статус), статус простых парциальных сенсорных приступов (*aura continua*).

Классификация статуса абсансов представлена следующим образом (Panayiotopoulos 1997):

Статус типичных абсансов

Статус идиопатических типичных абсансов:

- фантомные абсансы и генерализованные тонико-клонические приступы — периодальная миоклония с абсансами;
- миоклония век с абсансами;
- ювенильная абсансная эпилепсия;
- ювенильная миоклоническая эпилепсия;
- скотосенситивная идиопатическая генерализованная эпилепсия с катамениальным статусом абсансов;
- фотосенситивная идиопатическая генерализованная эпилепсия с абсансами;
- другие неуточненные и неклассифицируемые эпилепсии.

Криптогенный или симптоматический статус абсансов (типичных):

- скотосенситвная криптогенная (симптоматическая) генерализованная эпилепсия с катамениальным статусом абсансов;
- статус абсансов любой доли.

Криптогенный или симптоматический статус атипичных абсансов:

- синдром Леннокса—Гасто;
- другие криптогенные (симптоматические) генерализованные эпилепсии.

Ситуационно-обусловленный статус абсансов:

- прием лекарственных препаратов (большие нейролептики) или отмена препаратов (диазепам);
- электролитные и другие метаболические нарушения;
- индуцированный GABA_B-агонистами статус абсансов у лиц с эпилептическими приступами (ламиктал);
- выраженная церебральная гипоксия и кома.

Кардинальным общим симптомом для всех случаев статуса абсансов служит измененное состояние сознания при том, что пациент обычно сохраняет реактивность. В первую очередь страдают память и высшие когнитивные функции: абстрактное мышление, вычисления, самоосознавание (Guberman et al., 1986; Agathonikou et al., 1998; Panayiotopoulos, 2002). Степень тяжести этих симптомов варьирует от едва уловимых до крайне тяжелых. Чаще встречаются промежуточные варианты. Легкая степень нарушения сознания проявляется замедлением реакции, нарушениями поведения и мышления.

Умеренное и тяжелое нарушение сознания проявляется спутанностью, глобальной дезориентацией, неадекватным поведением различной степени.

Статус парциальных сенсорных приступов (*aura continua*)

Очаговый сенсорный статус чрезвычайно редок.

С клинической точки зрения ЭС простых сенсорных приступов может быть разделен на 4 под типа (Van Ness et al., 1997):

- соматосенсорный (дизестезия);
- с вовлечением специальных органов чувств (зрительный, слуховой, вкусовой, обонятельный анализаторы);
- с преимущественно вегетативными симптомами;
- с психическими симптомами.

Также описан редкий синдром эпилептической гемикрании, которая длится от 30 минут до 1 часа и поэтому может рассматриваться как вариант ЭС (Isler et al., 1984;

Andermann и Lugaresi, 1987). Как редкий вариант бессудорожного эпилептического статуса описан абдоминальный ЭС у детей.

Основные клинические проявления ЭС с преимущественно вегетативными симптомами представлены абдоминальными ощущениями, апноэ, аритмиями (брadiаритмии, тахиаритмии, асистолия), болями в грудной клетке, сердцебиением, цианозом, эритемой, гиперемией, генитальными ощущениями, гипервентиляцией, лакримацией, миозом или мидриазом, иногда гиппусом, дрожью, потоотделением, пиломо-торными феноменами, рвотой, недержанием мочи и кала.

Статус простых сенсорных приступов может при развитии нарушений сознания трансформироваться в статус сложных парциальных приступов.

Статус психомоторных приступов (статус сложных парциальных приступов)

Критерии диагностики статуса сложных парциальных приступов (психомоторного статуса) включают:

- повторные сложные парциальные приступы без полного восстановления сознания между ними или «эпилептическое сумеречное состояние» с циклической сменой полной и частичной ареактивности, длиющиеся более 30 минут;
- иктальная ЭЭГ с повторяющимися эпилептическими разрядами, характерными для единичного сложного парциального приступа;
- заметный эффект внутривенного введения АЭП на клинические и электрографические проявления статуса.

Психомоторный (лимбический) эпилептический статус — это эпилептическое состояние длительностью 30 минут и более с широким спектром клинических проявлений, включая слабо выраженные признаки — хотя бы временное нарушение поведения, сложные полимодальные галлюцинации, психозоподобное состояние, хотя бы временные изменения сознания.

Типично для статуса психомоторных приступов чередование нарастания-спада расстройств сознания, в сочетании с беспокойством, иногда с испугом, возбуждением, ретроспекциями, иллюзиями и галлюцинациями. Бывают автоматизмы. Такое состояние существенно отличается от более-менее монотонного снижения уровня сознания с замедлением мышления при статусе типичных абсансов.

Для диагностики бессудорожного ЭС должны быть выявлены 2 принципиальных признака:

- клинически очевидные изменения уровня сознания и поведения, которые отличаются от обычного состояния больного;

— эпилептическая активность на ЭЭГ.

Клинические проявления психомоторного ЭС многообразны и появляются в различных комбинациях, но наиболее часто они проявляются сумеречным состоянием сознания и сложными полимодальными галлюцинациями.

Бессудорожный ЭС может сопровождаться широким спектром электроэнцефалографических изменений (Kaplan, 1999). На скальповой ЭЭГ разряды наиболее часто представлены ритмичной тета- и/или дельта-активностью (Wieser et al., 1985), но могут быть и другие частотные диапазоны (Bauer et al., 2000). В большинстве случаев частота активности не превышает 3 Гц (Granner и Lee, 1994). Иктальные ЭЭГ-разряды могут быть как генерализованными (69%), так и диффузными с очаговым преобладанием (18%). Исключительно очаговые разряды встречаются редко (13%). Эпилептическая активность, как и клинические проявления, может флюктуировать как во времени (Petsche et al., 1979; Wieser, 1993), так и по пространственному распространению (Wieser, 1980; Wieser et al., 1994).

Другие типы статуса парциальных приступов

1. *Статус очаговых двигательных приступов (epilepsia partialis continua, синдром Кожевникова)*

2. *Гемиконвульсивный статус* практически вариант очагового двигательного статуса, но течение его более тяжелое и потенциально фатальное с преимущественно клоническими судорогами половины тела. У детей этот вид статуса может входить в структуру особого эпилептического синдрома — гемиконвульсивно-гемиплегического синдрома.

Термин «гемиконвульсивно-гемиплегический синдром» впервые применен Gastaut (1957) для описания следующей последовательности симптомов: односторонние или преимущественно односторонние клонические судороги (обычно длительные), возникающие в первые 2 года жизни, после которых незамедлительно развивается вялая гемиплегия (обычно постоянная) на той же стороне, что и судороги.

Термин «гемиконвульсии-гемиплегия-эпилепсия» или ННЕ-синдром (Hemiconvulsion—Hemiplegia—Epilepsy синдром) использовался для описания полной формы синдрома, которая характеризуется последующим развитием фокальной эпилепсии, обычно в сроки от 1 года до нескольких лет после инициального гемиконвульсивно-гемиплегического эпизода. Возникающая фокальная эпилепсия может быть височной, экстратемпоральной или мультифокальной (Roger et al., 1972; 1982; Chauvel et al., 1991; Chauvel и Dravet, 2002)

Этот синдром манифестирует внезапными, продолжительными гемиклоническими судорогами. Обычно они возникают у детей в возрасте от 5 месяцев до 4 лет с пиком в возрасте около 2 лет. Почти во всех случаях судороги возникают на фоне фебрильной лихорадки, причина которой часто остается неизвестной (Aicardi и Chevrie, 1983).

В отсутствие лечения судороги могут продолжаться несколько часов в виде преимущественно односторонних клонических сокращений, аритмичных и асинхронных.

При длительном течении судороги могут распространяться на противоположную сторону или менять свою сторонность.

Нарушение сознания непостоянное и встречается не во всех случаях.

У части детей наблюдается девиация головы, глаз, которая иногда предшествует началу судорог. Вегетативные симптомы (цианоз, гиперсаливация и др.) могут присоединяться к судорогам по мере развития эпизода.

Сразу же после судорог возникает выраженная гемиплегия. Если судороги меняли свою сторонность, то обычно гемиплегия развивается на стороне, которая была вовлечена в судороги последней. Дальнейшее течение гемиплегии может варьировать.

У части детей гемиплегия становится спастической и сохраняется навсегда, а в других случаях она постепенно исчезает, оставляя едва заметный гемипарез.

От Тоддовского паралича гемиплегия отличается своей длительностью, которая составляет минимум 7 дней. Этот срок установлен во многом произвольно (Dravet, 2003).

Более чем в 80% случаев гемиплегия имеет постоянный характер. В отличие от врожденной гемиплегии постоянно вовлечены мышцы лица, наблюдается афазия в случаях левополушарного поражения.

Почти в 80% случаев в сроки от 1 до 3 лет развивается фокальная эпилепсия и формируется ННЕ-синдром. Приступы носят парциальный или вторично-генерализованный характер. Нередко встречаются эпизоды ЭС. Кроме эпилептических приступов у большинства детей имеют место снижение когнитивных функций разной выраженности.

Продолжительные клонические судороги с выраженной латерализацией обычно встречаются в структуре заболеваний с фебрильной лихорадкой. Значительное число острых церебральных повреждений может быть связано с возникновением гемиконвульсивно-гемиплегического синдрома: менингиты, черепно-мозговые травмы, кровоизлияния (симптоматический ННЕ-синдром). Во многих случаях очевидной причины выявить не удается, и такие случаи могут представлять собой пролонгированные ФС, которые в остальном не отличаются от обычных. Дифференциальная диагностика ННЕ-синдрома направлена на выяснение его причины.

Эпилептические разряды при инициальном гемиконвульсивном эпизоде представлены высокоамплитудными ритмичными медленными волнами 2–3 Гц, которые могут быть односторонними, но чаще захватывают оба полушария с большей или меньшей степенью асимметрии. Амплитуда выше над полушарием противоположным стороне судорог. Высокоамплитудные пики или острые волны и ритм вовлечения ограничены обычно задними отделами контралатерального судорогам полушария и перемежаются с медленными волнами. Иногда, особенно в конце приступа, пики и медленные волны могут чередоваться как истинные комплексы пик-волна. Начальный иктальный разряд обычно локализуется над задними отделами полушария, но быстро распространяется на другие отделы. Строгой связи между разрядами на ЭЭГ и клоническими сокращениями мышц нет.

Приступ обычно прекращается внезапно и быстро. На постиктальной ЭЭГ медленные волны и эпилептические феномены сменяются кратковременным угнетением активности, а затем медленными волнами, которые имеют большую амплитуду над пораженным полушарием и чередуются с короткими эпизодами электроугнетения. Над противоположным полушарием восстанавливаются базовые ритмы с примесью медленных волн (Gastaut et al., 1957).

Внутривенное введение бензодиазепина прекращает приступ и отчетливо выявляет межполушарную асимметрию: над полушарием, контралатеральном судорогам, эпилептические разряды удерживаются дольше, а над «здоровым» полушарием возникает обильная бета-активность.

В остром периоде, непосредственно после окончания приступа, компьютерная томография может выявлять отек-набухание «ответственного» полушария. В более позднем периоде выявляется гемиатрофия (Chauvel et al., 1991). У некоторых детей выявляется склероз гиппокампа (Arzimanoglou и Dravet, 2003).

Прогноз гемиконвульсивно-гемиплегического синдрома во многом зависит от терапии продолжительного инициального эпизода. Чем быстрее был прекращен приступ, тем меньше шансов на развитие глубокой гемиплегии и последующей эпилепсии. Профилактика фебрильных приступов может снизить частоту повторных атак, но не влияет на развитие фокальной эпилепсии в дальнейшем.

В случае возникновения эпилепсии большинство пациентов имеет не один вид приступов. При унифокальной эпилепсии преимущественно эпилептические очаги формируются в супрасильвиевых отделах коры, тогда как при мультифокальной эпилепсии чаще поражаются теменные отделы.

3. Гемиклонический статус представлен исключительно клоническими судорогами, которые сопровождаются обширными пиками над пораженным полушарием.

4. Адверсивный статус чаще встречается у пожилых больных с цереброваскулярными расстройствами и представлен адверсивными атаками, быстро следующими друг за другом. Эпилептическая активность сначала исходит из пораженной любой доли и позже распространяется на все полушарие (Celesia et al., 1972; Roger et al., 1978; Takahashi, 1990).

Тонический статус встречается редко, в основном у подростков с синдромом Леннокса—Гасто. Он характеризуется повторными короткими двусторонними тоническими спазмами, которые электрографически сопровождаются генерализованными синхронными «пробежками» быстрых пиков или очень быстрых полипиков (Gastaut, 1967). Длительность тонического статуса может достигать 3 недель.

Миоклонический статус представлен массивными повторяющимися миоклониями, которые могут длиться часами и сутками. Этот тип статуса очень редок у больных с первично генерализованной эпилепсией и в основном встречается у детей с синдромом Леннокса—Гасто (Roger, 1967; Storm van Leeuwen, 1969; Gastaut, 1983).

10.7. Терапия

Эффективность лечения в значительной степени зависит от сроков его начала и реально действенна в нейрореанимационных (реанимационных) отделениях или, по меньшей мере, в блоках интенсивной терапии.

Принципы лечения: экстренная госпитализация в реанимационные отделения, интенсивность терапии, нацеленной на купирование полисистемных расстройств, ее этапность, комплексность. В сущности направление лечения такое же, как и при других неотложных состояниях.

Терапия на месте (дома, на улице) преследует цели предупредить или устраниить возможность механической асфиксии вследствие западения языка или аспирации рвотных масс, поддержать сердечную деятельность и, наконец, если возможно, блокировать судороги. С этой целью необходимо освободить полость рта от инородных тел и рвотных масс, ввести воздуховод и применить средства первой очереди выбора при эпилептическом статусе — конвулекс или депакин для парентерального введения или диазепам.

В машине «скорой помощи» задачами лечения являются дальнейшее улучшение дыхательной и сердечной деятельности, в частности освобождение верхних дыхательных

путей от аспирированных масс, временное или стойкое устранение судорожного синдрома. В случаях симптоматического ЭС — применение соответствующих средств терапии основного заболевания. Вводят воздуховод (если это не было сделано на месте) и через него с помощью электроотсоса удаляют продукты аспирации из верхних дыхательных путей. При необходимости проводят интубацию, позволяющую осуществить полноценный дренаж трахеи.

Если судороги возобновились, то следует повторно ввести инъекционный вальпроат (депакин или конвулекс) или диазепам.

На догоспитальном этапе при тяжелом ЭС и задержке доставки больного в стационар можно внутримышечно ввести тиопентал натрия. Содержимое флакона (1 г) растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят примерно 1 мл на 10 кг массы тела.

Всех больных, у которых в машине «скорой помощи» не удалось ликвидировать судороги или устраниТЬ нарушение сознания, направляют в нейрореанимационные отделения, в блоки интенсивной терапии многопрофильных больниц.

В табл. 10.1 представлены уровни доказательности препаратов, используемых для купирования эпилептического статуса

Таблица 10.1. Рекомендации по лечению ЭС.

Название антиэпилептическог о препарата	Класс/ур овень доказательност и	источники
Неотложная терапия		
Лоразепам	Класс I, уровень А	Alldredge B.K., 2001; Treiman D.M. et al., 1998; Litt B. et al., 1998; Leppik I.E. et al., 1983; Treiman D.M., Walker M.C. 2006; Appleton R. et al., 1995; Walker J.E. et al., 1979; Cock H.R., Schapira A.H., 2002; Crawford T.O., Mitchell W.G., Snodgrass S.R., 1987; Kapur J., 2002; Treiman D.M., 2007; Prasad K., Krishnan P.R., Al-Roomi K., Sequeira R., 2007; Giang D.W., McBride M.C., 1988; Labar D.R., Ali A., Root J., 1994; Sreenath T.G. et al., 2010; Qureshi A. et al., 2002.

Мидазолам	Класс I, уровень A	Silbergbeit R. et al. 2012; McMullan J. et al., 2010; Nakken K.O., Lossius M.I., 2011; Baysun S. et al., 2005; Lahat E. et al., 2000; McIntyre J. et al., 2005; Scott R.C., Besag F.M., Neville B.G., 1999; Mahmoudian T., Zadeh M.M., 2004; Yoshikawa H. et al., 2000; Brevoord J.C. et al., 2005; Koul R.L. et al., 1997.
Диазепам	Класс IIa, уровень A	Treiman D.M., 2007; Treiman D.M., Walker M.C., 2006; Cock H.R., Schapira A.H., 2000; Giang D.W., McBride M.C., 1988; Sreenath T.G. et al., 2010; Qureshi A. et al., 2002 McMullan J. et al., 2010; Nakken K.O., Lossius M.I., 2011; Baysun S. et al., 2005; Lahat E. et al., 2000; McIntyre J. et al., 2005; Scott R.C., Besag F.M., Neville B.G., 1999; Mahmoudian T., Zadeh M.M., 2004; Brevoord J.C. et al., 2005; Cock H.R., Schapira A.H., 2002; Giang D.W., McBride M.C., 1988; Nicol C.F., Tutton J.C., Smith B.H., 1969; Parsonage M.J., Norris J.W., 1967; Dieckmann R.A., 1994; McMorris S., McWilliam P.K., 1969; Lombroso C.T., 1966; Shaner D.M. et al., 1988
Фенитоин/ фосфенитоин	Класс IIb, уровень A	Treiman D.M. et al., 1998; Treiman D.M., Walker M.C., 2006; Prasad K., Krishnan P.R., Al-Roomi K., Sequeira R., 2007; Sugai K., 2007; Gilad R. et al., 2008; Misra U.K., Kalita J., Patel R., 2006; Prasad K., 2005; Swisher C.B., 2011
Фенобарби- тал	Класс IIb, уровень A	Treiman D.M. et al. 1998; Treiman D.M., Walker M.C., 2006; Shaner D.M. et al., 1988
Вальпроат натрия	Класс IIb, уровень A	Gilad R. et al., 2008; Misra U.K., Kalita J., Patel R., 2006; Limdi N.A. et al., 2005; Giroud M., 1993; Peters C.N., Pohlmann-Eden B., 2005
Левитирац- етам	Класс IIb, уровень C	Swisher C.B., 2011; Berning S. et al., 2012; Eue S. et al., 2009; Beyenburg S., Reuber M., Maraite N., 2009; Ruegg S. et al., 2008; Rupprecht S. et al., 2007; Fattouch J. et al., 2010; Abend N.S. et al., 2009;

Срочное лечение*

Вальпроат натрия	Класс IIa, уровень A	Misra U.K., Kalita J., Patel R., 2006; Limdi N.A. et al., 2005; Giroud M., 1993; Peters C.N., Pohlmann-Eden B., 2005; Yu K.T. et al., 2003; Agarwal P. et al., 2007; Alvarez V. et al., 2011; Chen L. et al. 2009; Olsen K.B., Tauboll E., Gjerstad L., 2007; Sinha S., Naritoku D.K., 2000
Фенитоин/ фосфенитоин	Класс IIa, уровень B	Treiman D.M. et al., 1998; Treiman D.M., Walker M.C., 2006; Sreenath T.G. et al., 2010; Brevoord J.C. et al., 2005; Shaner D.M. et al., 1988; Sugai K., 2007; Misra U.K., Kalita J., Patel R., 2006; Swisher C.B. et al., 2011; Agarwal P. et al., 2007; Alvarez V. et al., 2011; Chin R.F. et al., 2008
Мидазолам (непрерывная инфузия)	Класс IIb, уровень B	Yoshikawa H. et al., 2000
Фенобарбита	Класс IIb, уровень C	Crawford T.O. et al., 1998; Lowenstein D.H., Aminoff M.J., Simon R.P., 1988
Левитирацетам	Класс IIb, уровень C	Swisher C.B. et al., 2011; Berning S. et al., 2009; Beyenburg S., Reuber M., Maraite N., 2009; Ruegg S. et al., 2008; Rupprecht S. et al., 2007; Abend N.S. et al., 2009; Alvarez Vet al., 2011; Moddel G. et al., 2009; Gamez-Leyva G. et al., 2009
Рефрактерное лечение		
Мидазолам	Класс IIa, уровень B	Claassen J. et al., 2001; Yoshikawa H. et al., 2000; Brevoord J.C. et al., 2005; Koul R.L. et al., 1997; Singhi S. et al., 2000; Ozdemir D. et al., 2005; Prasad A. et al., 2001; Ulvi H. et al., 2002; Rivera R. et al., 1993; Kumar A., Bleck T.P., 1992; Koul R. et al., 2002; Igartua J. et al., 1999; Morrison G., Gibbons E., Whitehouse W.P., 2006
Пропофол	Класс IIb,	Rossetti A.O. et al., 2004; Claassen J. et al.,

	уровень В	2002; Stecker M.M. et al., 1998; Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B., 2005; Rossetti A.O. et al., 2011; Prasad A. et al., 2001; Cornfield D.N. et al., 2002; Fong J.J. et al., 2008; Parviainen I. et al., 2006; van Gestel J.P. et al., 2005; Iyer V.N., Hoel R., Rabinstein A.A., 2009
Фенобарби тал/тиопентал	Класс IIb, уровень В	Rossetti A.O. et al., 2004; Krishnamurthy K.B., Drislane F.W. et al., 1999; Rashkin M.C., Youngs C., Penovich P., 1987; Van Ness P.C., 1990; Yaffe K., Lowenstein D.H., 1993; Stecker M.M. et al., 1998; Claassen J. et al., 2002; Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B., 2005; Rossetti A.O. et al., 2011; Brevoord J.C. et al., 2005; Sugai K., 2007; Lowenstein D.H., Aminoff M.J., Simon R.P., 1988; van Gestel J.P. et al., 2005; Krishnamurthy K.B., Drislane F.W., 1996; ter Maaten J.C. et al., 1998; Partinen M., Kovanen J., Nilsson E., 1981
Вальпроат натрия	Класс IIa, уровень В	Limdi N.A. et al., 2005; Giroud M., 1993; Yu K.T. et al., 2003; Sinha S., Naritoku D.K., 2000; Tripathi M. et al., 2010; Mehta V., Singh P., Singh S., 2007; Uberall M.A. et al., 2000;
Левитирац етам	Класс IIb, уровень С	Rossetti A.O. et al., 2006; Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B., 2005; Beyenburg S., Reuber M., Maraite N., 2009; Ruegg S. et al., 2008; Rupprecht S. et al., 2007; Abend N.S. et al., 2009; Moddel G. et al., 2009; Gamez-Leyva G. et al., 2009; Tripathi M. et al., 2010; Knake S. et al., 2008; Patel N.C. et al., 2006; Gallentine W.B., Hunnicutt A.S., Husain A.M., 2009
Фенитоин/ фосфенитоин	Класс IIb, уровень С	Osorio I., Reed R.C., 1989; Miyahara A. et al., 2009;
Лакозамид	Класс IIb, уровень С	Albers J.M. et al., 2011; Goodwin H. et al., 2011; Kellinghaus C. et al., 2011
Топирамат	Класс IIb, уровень С	Towne A.R. et al., 2003

Фенобарби Класс ІІв, Crawford T.O. et al., 1988
тал уровень С

*Срочное лечение преследует две цели. Для пациентов, которые ответили на первую ступень терапии и у которых ЭС разрешился, цель — быстрое достижение терапевтического уровня АЭП и продолжение дозирования для поддерживающей терапии. Для пациентов, которые не ответили на экстренную терапию (первая линия), цель срочной терапии (вторая линия) — купировать ЭС.

Лечение в период предстатуса:

— обеспечение проходимости дыхательных путей;
— оксигенотерапия;
— диазепам внутривенно 0,25 мг/кг, скорость введения — 2–4 мг/мин. Суммарная доза препарата в сутки не должна превышать 40 мг. Основной побочный эффект — угнетение сознание, дыхания и снижение АД.

Лечение в период раннего статуса:

— диазепам продолжать вводить или начать применять лоразепам (в настоящее время в России не зарегистрирован) в/в по 0,05–0,1 мг/кг со скоростью 2 мг/мин 1 или 2 раза с интервалом в 20 мин, суммарно не более 4 мг; *побочные эффекты: развитие толерантности после 1–2 инъекций; редко — угнетение дыхания, артериальная гипотензия;*
— вальпроаты депакин (в 4 мл 400 мг) в/в струйно 400–800 мг или в/в капельно из расчета 25 мг/кг, конвулекс в ампулах (5 мл 500 г) или фенитоин (в 5 мл 250 мг) в/в в изотоническом растворе натрия хлорида 5–20 мг/мл. Дозировка 15–20 мг/кг со скоростью 25 мг/мин. Возможно повторное введение препарата каждые 6 часов в дозе 5 мг/кг в/в или перорально через зонд. *Побочные эффекты: остановка сердца, артериальная гипотензия, флебосклероз.*

Возможно введение оксибутират ацетона (ГОМК) (в 1 мл 20 % раствора — 200 мг) внутривенно, 100–150 мг/кг со скоростью 400 мг/мин. *Побочный эффект: гипокалиемия.*

Лечение в период развернутого статуса:

— диазепам, лоразепам, фосфенитоин;
— фенобарбитал (в 1 мл 200 мг) в/в. Дозировка детям до 1 года — 20 мг/кг, далее — 15 мг/кг со скоростью до 100 мг/минуту. Разовая доза не должна превышать максимальную возрастную или быть более 1000 мг. Возможно введение препарата каждые 8 часов в дозе 3–5 мг/кг в сутки перорально через зонд. Способствует снижению потребности мозга в кислороде.

Побочные эффекты: снижение сократительной способности миокарда, угнетение дыхания, угнетение сознания, артериальная гипотензия.

— левитирацетам (5 мл 500 мг) для инъекционного введения — в 0,9% растворе Рингера или 5% растворе декстрозы, в/в капельно в течение 15–60 минут;

— лакозамид (20 мл, 10 мг/мл), может применяться без разведения, в/в капельно в течение 15–60 мин.

Лечение в период рефрактерного статуса:

— интубация с переводом на искусственную вентиляцию легких;
— введение тиопентала натрия (в 1 мл 2,5 % раствора 25 мг) в/в в средней дозировке 100–250 мг в течение 20 секунд. При отсутствии эффекта — введение препарата в дозе 50 мг в/в каждые 3 минуты до купирования приступов. Далее поддерживающая доза в среднем 3–5 мг/кг в/в каждый час. Суммарная доза препарата не должна превышать 1 г. Продолжительность наркоза составляет 12–24 часов.

Осложнения: снижение сократительной способности миокарда, тяжелое угнетение дыхания, артериальная гипотензия, токсический гепатит и панкреатит, анафилактический шок;

— после ликвидации эпилептического статуса и при восстановлении сознания переходят на пероральный прием необходимых антиэпилептических препаратов.

Антиэпилептические препараты, применяемые при эпилептическом статусе

Диазепам (валиум, реланиум, сибазон) — средство первой очереди выбора. Вводят взрослым по 10–20 мг внутривенно со скоростью 2,5 мг/мин, детям по 0,2–0,3 мг/кг. При необходимости через 10–20 минут препарат может быть введен повторно.

Возможно также капельное введение диазепама. Эффективно также применение 5–10 мл специального раствора для ректального введения.

Преимущество: диазепам эффективен при всех видах эпилептического статуса.

Недостатки: короткая длительность действия, гипотензия, риск депрессии дыхания, сердечной деятельности при быстром введении и у детей.

За рубежом в настоящее время широко применяется другой бензодиазепин — **лоразепам**. Лоразепам в отличие от диазепама обладает медленным метаболизмом, вводится внутривенно из расчета 0,07 мг/кг, инъекция при необходимости может быть повторена (у взрослых) через 10 минут. У детей используются болюсные формы 0,1 мг/кг. Обычно эффект длится около 12 часов. Дальнейшее введение противопоказано из-за острого нарастания толерантности.

Еще один бензодиазепин, применяемый за рубежом, — **мидазолам**, который, по некоторым данным, даже при внутримышечном введении купирует ЭС быстрее, чем диазепам при внутривенном. Это дает большие преимущества. То же следует сказать и о препаратах, предназначенных для ректального введения (в частности, о диазепаме, мидазоламе), так как они могут быть применены в любой обстановке лицами, не имеющими специальной подготовки.

Депакин — препарат, не имеющий противопоказаний для парентерального введения. В зависимости от особенностей случая 2–4 ампулы, каждая из которых содержит 400 мг сухого препарата, растворяют прилагаемым раствором и вводят внутривенно струйно. В дальнейшем может быть использовано капельное введение (Карлов В.А., Андреева О.В., 2001).

Конвулекс — наиболее удобная инъекционная форма валпроевой кислоты, так как он содержит готовый к применению раствор для внутривенного введения; в ампуле объемом 5 мл находится 500 мг действующего вещества.

В отличие от бензодиазепинов препараты валпроевой кислоты не влияют на гемодинамику и дыхание, поэтому могут применяться внутривенно и при необходимости струйно у пациентов любого возраста. Кроме того, они не вызывают седации, поэтому их применение не грозит усугублением расстройств сознания. Они обладают оптимальным периодом полужизни — 9–12 часов.

Наличие тонико-вегетативных приступов при таких эпилептических синдромах младенческого и раннего детского возраста, как злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества и других формах эпилепсии в сочетании с нарушениями бульбарной иннервации, а также при синдроме Леннокса—Гасто, служит относительным противопоказанием к введению бензодиазепинов, так как нередко приводит к агрессии тонических приступов и нарастанию дыхательных нарушений. В таких ситуациях перспективным методом служит применение именно инъекционных вальпроатов (Холин А.А., 2010).

Леветирацетам (кеppra). Один флакон 5 мл содержит 500 мг действующего вещества, применяется внутривенно капельно или струйно в дозе 1000–3000 мг/сут у взрослых; у детей — 30–40 мг/сут на 1 кг массы тела. Используется с разведением в растворе Рингера или 5% растворе декстрозы. Наибольший эффект предположителен при миоклоническом статусе; препарат предпочтителен у пожилых людей, так как он с другими лекарствами не взаимодействует.

Лакозамид (вимпат). Выпускается в ампулах 20 мл, действующее вещество — 10 мг/мл. Может применяться без разведения, вводится в/в капельно в течение 15–60 минут.

Фенитоин (дифенин) является средством следующей очереди выбора и широко применяется за рубежом. Ампулы по 5 мл, содержащие 250 мг препарата в растворе пропиленгликоля. Вводят внутривенно из расчета 15–18 мг/кг со скоростью не более 50 мг/мин, обычная доза 1000 мг; детям — 20 мг/кг со скоростью не более 0,25 мг/мин. Повторное введение возможно не раньше чем через сутки только при мониторировании уровня препарата в крови (не более 30 мкг/мл).

Преимущества: эффективен при тонико-клоническом и парциальном эпилептическом статусе; обладает пролонгированным эффектом. Не обладает угнетающим влиянием на ЦНС и дыхание. Может применяться длительно.

Недостатки: замедленное начало действия, нелинейная фармакокинетика. Возможны замедление и нарушения ритма сердца, вследствие чего обязательно мониторирование ЭКГ; не может быть применен у больных с атриовентрикулярной блокадой II–III степени, при синдроме слабости синусного узла, в первые 3 месяца после инфаркта миокарда. *Фенитоин абсолютно противопоказан при порфирии, заболеваниях костного мозга и у больных с аллергией к препарату.* В России ампульная форма фенитоина не зарегистрирована.

Тиопентал натрия (тиопентон) — средство следующей очереди выбора; 100–250 мг препарата вводят внутривенно в течение 20 секунд, далее по 50 мг каждые 2–3 минуты до прекращения приступов, обычно 3–5 мг/кг в час.

Может быть также применен **фенобарбитал натрия** в дозе 20 мг/кг со скоростью введения не более 100 мг/мин. При ЭС младенцев, не связанном с метаболическими расстройствами, фенобарбитал считается средством первой очереди выбора.

Преимущества: высокоэффективное действие; потенциально церебропротективный препарат. Уменьшает внутричерепное давление.

Недостатки: сильная тенденция к аккумуляции, редукция церебрального кровотока. Возможно развитие толерантности. Противопоказан при порфирии.

Пропофол. Вначале вводят по 40 мг каждые 40 секунд (взрослым) и далее для поддержания наркоза капельно или болюсно. Скорость введения при капельном введении 4–12 мг/кг, детям старше 8 лет — 2,5 мг/кг.

Преимущество: высокоэффективен при резистентном эпилептическом статусе.

Недостатки: возможны кратковременная остановка дыхания, отек легких, опистотонус.

В табл. 10.2 представленные инициальные дозы, темпы титрации, альтернативные рекомендации по дозированию, основные побочные эффекты антиэпилептических препаратов, которые используются для купирования ЭС.

Таблица 10.2. Дозирование антиэпилептических препаратов при ЭС

Препар	Начальн	Темпы введения и	Основные	Допол
т	ая доза	альтернативные рекомендации по дозированию	побочные эффекты	рекомендаци
М	Диазепа м	0,15 мг/кг в/в до 10 мг на дозу, можно повторять каждые 5 мин	До 5 мг/мин Детям: 2–5 лет 0,5 мг/кг (ректально); 6–11 лет 0,3 мг/кг (ректально), >12 лет 0,2 мг/кг (ректально)	гипотензия, угнетение дыхания
ам	Лоразеп ам	0,1 мг/кг в/в до 4 мг на дозу, можно повтоять каждые 5–10 мин	До 2 мг/мин	гипотензия, угнетение дыхания
ам	мидазол итоин	0,2 мг/кг в/м максимально 10 мг	Дети: 10 мг в/м (>40 кг); 5 мг в/м (13–40 кг); 0,2 мг/кг (интраназально); 0,5 мг/кг (букально)	Активе выводится че Быстрое пер (короткий пе
	фосфен	20 мгРЕ/кг в/в, можно дать дополнительно 5 мг/кг	До 150 мг РЕ/мин, можно дать дополнительную дозу 10 мин после инфузии Дети: до 3 мг/кг/мин	Гипотензия, аритмия
ид	Лакозам	200–400 мг в/в	200 мг в/в до 15 мин. Специального дозирования для детей нет	Удлинение интервала PR, гипотензия

Леветир ацетам	1000– 3000 мг в/в. Дети: 20–60 мг/кг в/в	2–5 мг/кг/мин в/в		Мини взаимодейст препаратами метаболизир
Феноба рбитал	20 мг/кг в/в, можно давать дополнительно 5–10 мг/кг	50–100 мг/мин в/в, можно давать дополнительную дозу через 10 мин после инфузии	Гипотензия, угнетение дыхания	в/в со пропилен гли
Фенито ин	20 мг/кг в/в, можно давать дополнительно 5–10 мг	До 50 мг/мин в/в; можно давать дополнительную дозу через 10 мин после инфузии	аритмии, гипотензия, синдром фиолетовых перчаток	Разво физиологиче в/в содержит гликоль
Топира мат	200–400 мг назогастрально /через рот	300–1600 мг/день через рот (по 2–4 раза в день). Специальных дозировок для детей нет	Метаболиче ский ацидоз	Нет ф введения
Вальпро ат натрия	20–40 мг/кг в/в, можно давать дополнительно 20 мг/кг	3–6 мг/кг/мин, можно давать дополнительную дозу через 10 мин после инфузии. Дети: 1,5–3 мг/кг/мин	гипераммон иемия, панкреатит, тромбоцитопения, гепатотоксичность	Испол осторожност с травматиче повреждение мозга, может препаратором пациентов с глиобластом

Антиконвульсанты при резистентном эпилептическом статусе

Согласно рекомендованному в США протоколу, основанному на учете опыта как США, так и европейских стран, где конкурируют фенобарбитал, тиопентал и пропофол (Litt B. et al., 1998), в качестве средств первой очереди выбора при РЭС рекомендуется

фенобарбитал внутривенно, а при его неэффективности анестетики: тиопентал, пропофол, мидазолам или пентобарбитал (Карлов В.А., 2010). Лечение и отмена инфузионной терапии эпилептического статуса у детей проводится под контролем ЭЭГ.

Таблица 10.3. Рекомендации по дозированию при резистентном эпилептическом статусе

Препарат	Начальная доза	Дозирование при инфузии рекомендации по титрованию по отношению к ЭЭГ	Серьезные нежелательные эффекты	Дополнительные рекомендации
Мидазолам	0,2 мг/кг, скорость инфузии 2 мг/мин	0,05–2 мг/кг/ч продолженная инфузия, выход из ЭС: 0,1–0,2 мг/кг болясно, увеличивая скорость инфузии на 0,05–0,1 мг/кг/ч каждые 3–4 ч	Угнетение дыхания, гипотензия	Тахифилакция после длительного использования
Фенобарбитал	5–15 мг/кг, можно дать дополнительно 5–10 мг/кг, скорость инфузии ≤ 50 мг/мин	0,5–5 мг/кг/ч продолженная инфузия Выход из ЭС: 5 мг/кг болясно, увеличение скорости инфузии по 0,5–1 мг/кг/ч каждые 12 ч	Гипотензия, угнетение дыхания, угнетение сердечной деятельности, кишечная непроходимость, на высоких дозах полная	Активный метаболит, выводится почками, быстрое перераспределение (короткий период), не содержит пропиленгликоль Требуется ИВЛ; в/в

			потеря неврологиче ских функций	
про пофол	Начинат ь с 20 мкг/кг/мин с нагрузочной дозой 1–2 мг/кг	30–200 мкг/кг/мин продолженная инфузия, с осторожностью при использовании высоких доз (> 80 мкг/кг/мин) на длительный период времени (т.е. > 48 ч) Для детей: использовать с осторожностью при дозе > 65 мкг/кг/мин; противопоказан маленьким детям Выход из ЭС: увеличение скорости инфузии на 5–10 мкг/кг/мин каждые 5 мин или 1 мг/кг болясно и титрование при инфузии	Гипот ензия (особенно при нагрузочной дозе у серъезно больных пациентов). Угнет ение дыхания, сердечная недостаточн ость, рабдомиолиз , метаболичес кий ацидоз, почечная недостаочно сть	Требуется ИВЛ. Нужно регулировать каждодневное потребление калорий (1,1 ккал/мл)
тио пентал	2–7 мг/кг, вводить при скорости инфузии ≤ 50 мг/мин	0,5–5 мг/кг/ч Выход из ЭС: 1–2 мг/кг болясно, увеличивая скорость инфузии на 0,5–1 мг/кг/ч каждые 12 ч	Гипот ензия, угнетение дыхания и сердечной деятельност и,	Требует ИВЛ. Метаболиз ируется до фенобарбитала

Хирургическое лечение эпилептического статуса

При фармакорезистентном и жизнеугрожающем ЭС решают вопрос о нейрохирургическом вмешательстве.

Хирургическое лечение ЭС в педиатрии применяют при эпилептических энцефалопатиях младенческого и раннего детского возраста: синдромы Отахара, Веста, Леннокса—Гасто (Guerrini R. et al., 2005). Наиболее показано хирургическое вмешательство детям с фокальными кортикальными дисплазиями и пороками развития одной гемисфера (гемимегалэнцефалия, унилатеральная полимикрогирия, дисгенетическая шизэнцефалия и другие). При очаговых пороках развития применяются различные виды локальных, унилобарных и мультилобарных резекций, но при пороках развития, вовлекающих всю гемисферу, операцией выбора является гемисферэктомия или модификации функциональной гемисферотомии (Tuxhorn I.E. et al., 1997).

Локализация очага в функционально значимой зоне служит относительным противопоказанием к его резекции. В подобных случаях возможна локальная гипотермия эпилептогенного очага.

Имплантация вагостимулятора

Стимуляция блуждающего нерва (VNS-терапия) — широко распространенный метод лечения фармакорезистентных форм эпилепсии в США и Западной Европе. Однако, высокая стоимость метода и необходимость контроля над состоянием датчика ограничивают его применение в России. Данная методика показана при фармакорезистентных формах эпилепсии в случае невозможности хирургического лечения. В частности, это касается синдрома Леннокса—Гасто, при котором с высокой вероятностью наблюдается статус атипичных абсансов и тонических приступов, а также у детей туберозным склерозом и другими резистентными формами эпилепсии (Zamponi N. et al., 2008; Shahwan A. et al., 2009).

Кетогенная диета

При фармакорезистентном ЭС возможно применение кетогенной диеты. Кетогенная диета чаще применяется у детей, чем у взрослых пациентов. Показаниями являются частые и тяжелые фармакорезистентные приступы при невозможности хирургической интервенции. Ряд исследователей отмечал хорошую эффективность этой методики при ЭС в случаях резистентных форм эпилепсии у детей, в том числе при

эпилептических энцефалопатиях младенческого возраста с длительными сериями тонических спазмов (Lefevre F. & Aronson N., 2000; Murphy P., 2005)

Литература

Гузева В.И. Руководство по детской неврологии. — 3 изд. — М.: Мед. информ. агентство, 2009. — 640 с.

Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2010. — 717 с.

Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус. — М.: МЕДпресс информ, 2003. — 166 с.

Карлов В.А., Шелихов В.Н. Клиника и патогенез эпилептического статуса. // Врачебное дело. — 1967. — №2. — С.97–100.

Холин А.А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте: Автореф. ...дисс. докт. мед. наук. — М., 2010. — 54 с.

Abend N.S., Monk H.M., Licht D.J., Dlugos D.J. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. // Pediatr Crit Care Med. — 2009. - №10(4). — P. 505–10.

Agarwal P., Kumar N., Chandra R. et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. // Seizure. — 2007. — Vol. 16(6). — P. 527–32.

Albers J.M., Moddel G., Dittrich R. et al. Intravenous lacosamide: an effective add-on treatment of refractory status epilepticus. // Seizure. — 2011. — Vol. 20(5). — P. 428–30.

Allredge B.K. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. // N Engl J Med. — 2001. — Vol. 345(9). — P. 631–7.

Alvarez V., Januel J.M., Burnand B., Rossetti A.O. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. // Epilepsia. — 2011. — Vol. 52(7). — P. 1292–6.

Appleton R., Sweeney A., Choonara I. et al. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. // Dev Med Child Neurol. — 1995. — Vol. 37(8). — P. 682–8.

Baysun S., Aydin O.F., Atmaca E., Gurer Y.K. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. // Clin Pediatr (Phila). — 2005. — Vol. 44(9). — P. 771–6.

Berning S., Boesebeck F., van Baalen A., Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. // J Neurol. — 2009. — Vol. 256(10). — P. 1634–42.

- Beyenburg S., Reuber M., Maraite N.* Intravenous levetiracetam for epileptic seizure emergencies in older people. // Gerontology. — 2009. — Vol. 55(1). — P. 27–31.
- Brevoord J.C., Joosten K.F., Arts W. F. et al.* Status epilepticus: clinical analysis of a treatment protocol based on midazolam and phenytoin. // J Child Neurol. — 2005. — Vol. 20(6). — P. 476–81.
- Chin R.F., Neville B.G., Peckham C. et al.* Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. // Lancet Neurol. — 2008— №7(8). — P. 696–703.
- Claassen J., Hirsch L.J., Emerson R.G. et al.* Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. // Neurology. — 2001. — Vol. 57(6). — P. 1036–42.
- Claassen J., Hirsch L.J., Emerson R.G., Mayer S.A.* Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. // Epilepsia. — 2002. — Vol. 43(2). — P. 146–53.
- Claassen J., Lokin J.K., Fitzsimmons B.F. et al.* Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. Neurology. 2002;58(1):139–42.
- Cock H.R., Schapira A.H.* A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. // QJM. — 2002. — Vol. 95(4). — P. 225–31.
- Crawford T.O., Mitchell W.G., Fishman L.S., Snodgrass S.R.* Very highdose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. // Neurology. — 1988. — Vol. 38(7). — P. 1035–40.
- Crawford T.O., Mitchell W.G., Snodgrass S.R.* Lorazepam in childhood status epilepticus and serial seizures: effectiveness and tachyphylaxis. // Neurology. — 1987. — Vol. 37(2). — P, 190–5.
- Dieckmann R.A.* Rectal diazepam for prehospital pediatric statusepilepticus. // Ann Emerg Med. — 1994. — Vol. 23(2). — P. 216–24.
- Guerrini R., Holthausen H., Parmeggiani L. et al.* Epilepsy and malformations of the cerebral cortex // In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th edition / Eds. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf — London: John Libbey, 2005. — P. 493–518.
- Eue S., Grumt M., Muller M., Schulze A.* Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. // Epilepsy Behav. — 2009. — Vol. 15(4). — P. 467–9.

Fattouch J., Di Bonaventura C., Casciato S. et al. Intravenous levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. // *Acta Neurol Scand.* — 2010. — Vol. 121(6). — P. 418–21.

Gallentine W.B., Hunnicutt A.S., Husain A.M. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. // *Epilepsy Behav.* — 2009. — Vol. 14(1). — P. 215–8.

Gamez-Leyva G., Aristin J.L., Fernandez E., Pascual J. Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus: a retrospective case series. // *CNS Drugs.* — 2009. — Vol. 23(11). — P. 983–7.

Giang D.W., McBride M.C. Lorazepam versus diazepam for the treatment of status epilepticus. // *Pediatr Neurol.* — 1988— №4(6). — P. 358–61.

Gilad R., Izkowitz N., Dabby R et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. // *Acta Neurol Scand.* — 2008. — Vol. 118(5). — P. 296–300.

Giroud M. Use of injectable valproic acid in status epilepticus: a pilot study. // *Clinical Drug Investig.* — 1993. — №5. — P. 154.

Goodwin H., Hinson H.E., Shermock K.M. et al. 3rd. The use of lacosamide in refractory status epilepticus. // *Neurocrit Care.* — 2011. — Vol. 14(3). — P. 348–53.

Gretchen M. Brophy, Rodney Bell, Jan Claassen et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus _ Springer Science+Business Media, LLC 2012

Igartua J., Silver P., Maytal J., Sagiv M. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. // *Crit Care Med.* — 1999. — Vol. 27(9). — P. 1982–5.

Kapur J. Prehospital treatment of status epilepticus with benzodiazepines is effective and safe. // *Epilepsy Curr.* — 2002. — №2(4). — P. 121–4.

Kellinghaus C., Berning S., Immisch I. et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. // *Acta Neurol Scand.* — 2011. — Vol. 123(2). — P. 137–41.

Knake S., Gruener J., Hattemer K. et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2008. — Vol. 79(5). — P. 588–9.

Koul R., Chacko A., Javed H., Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. // *J Child Neurol.* — 2002. — Vol. 17(12). — P. 908–10.

Koul R.L., Raj Aithala G., Chacko A. et al. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. // *Arch Dis Child.* — 1997. — Vol. 76(5). — P. 445–8.

Krishnamurthy K.B., Drislane F.W. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. // Epilepsia. — 1999. — Vol. 40(6). — P. 759–62.

Krishnamurthy K.B., Drislane F.W. Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. // Epilepsia. — 1996. — Vol. 37(9). — P. 863–7.

Kumar A., Bleck T.P. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. // Crit Care Med. — 1992. — Vol. 20(4). — P. 483–8.

Labar D.R., Ali A., Root J. High-dose intravenous lorazepam for the treatment of refractory status epilepticus. // Neurology. — 1994. — Vol. 44(8). — P. 1400–3.

Lahat E., Goldman M., Barr J et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. // BMJ. — 2000. — Vol. 321(7253). — P. 83–6.

Lefevre F., Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. // Pediatrics. — 2000. — V.105(4). — P. 46.

Leppik I.E., Derivan A.T., Homan R.W. et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. // JAMA. — 1983. — Vol. 249(11). — P. 1452–4.

Limdi N.A., Shimpi A.V., Faught E. et al. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. // Neurology. — 2005. — Vol. 64(2). — P. 353–5.

Litt B., Wityk R.J., Hertz S.H. et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. // Epilepsia. — 1998. — Vol. 39(11). — P. 1194–202.

Lombroso C.T. Treatment of status epilepticus with diazepam. // Neurology. — 1966. — Vol. 16(7). — P. 629–34.

Lowenstein D.H., Aminoff M.J., Simon R.P. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. // Neurology. — 1988. — Vol. 38(3). — P. 395–400.

Mahmoudian T., Zadeh M.M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. // Epilepsy Behav. — 2004. — №5(2). — P. 253–5.

McIntyre J., Robertson S., Norris E. et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. // Lancet. — 2005. — Vol. 366(9481). — P. 205–10.

McMorris S., McWilliam P.K. Status epilepticus in infants and young children treated with parenteral diazepam. // Arch Dis Child. — 1969. — Vol. 44(237). — P. 604–11.

McMullan J., Sasson C., Pancioli A., Silbergelit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. // Acad Emerg Med. — 2010. — Vol. 17(6). — P. 575–82.

Mehta V., Singhi P., Singhi S. Intravenous sodium valproateversus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. // J Child Neurol. — 2007. — Vol. 22(10). — P. 1191–7.

Misra U.K., Kalita J., Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. // Neurology. — 2006. — Vol. 67(2). — P. 340–2.

Miyahara A., Saito Y., Sugai K. et al. Reassessment of phenytoin for treatment of late stage progressive myoclonus epilepsy complicated with status epilepticus. // Epilepsy Res. — 2009. — Vol. 84(2–3). — P. 201–9.

Moddel G., Bunten S., Dobis C. et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2009. — Vol. 80(6). — P. 689–92.

Morrison G., Gibbons E., Whitehouse W.P. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. // Intensive Care Med. — 2006. — Vol. 32(12). — P. 2070–6.

Murphy P. Use of the ketogenic diet as a treatment for epilepsy refractory to drug treatment. // Expert Rev. Neurother. — 2005. — V. 5(6). — P.769–75.

Nakken K.O., Lossius M.I. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. // Acta Neurol Scand. — 2011. — Vol. 124(2). — P. 99–103.

Nicol C.F., Tutton J.C., Smith B.H. Parenteral diazepam in status epilepticus. // Neurology. — 1969. — Vol. 19(4). — P. 332–43.

Osorio I., Reed R.C. Treatment of refractory generalized tonicclonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after highdose phenytoin. // Epilepsia. — 1989. — Vol. 30(4). — P. 464–71.

Ozdemir D., Gulez P., Uran N. et al. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. // Seizure. —2005. — Vol. 14(2). — P. 129–32.

Parsonage M.J., Norris J.W. Use of diazepam in treatment of severe convulsive status epilepticus. // Br Med J. — 1967. — №3(5557). — P. 85–8.

Partinen M., Kovánen J., Nilsson E. Status epilepticus treated by barbiturate anaesthesia with continuous monitoring of cerebral function. // Br Med J (Clin Res Ed). — 1981. — Vol. 282(6263). — P. 520–1.

Patel N.C., Landan I.R., Levin J. et al. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. // Seizure. — 2006. — Vol. 15(3). — P. 137–41.

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. — P. 14(3). — P. 164–9.

Prasad A., Worrall B.B., Bertram E.H., Bleck T.P. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. // Epilepsia. — 2001. — Vol. 42(3). — P. 380–6.

Prasad K., Al-Roomi K., Krishnan P.R., Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. // Cochrane Database Syst Rev. — 2005(4). — CD003723

Prasad K., Krishnan P.R., Al-Roomi K., Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. // Br J Clin Pharmacol. — 2007. — Vol. 63(6). — P. 640–7.

Qureshi A., Wassmer E., Davies P. et al. Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children. // Seizure. — 2002. — Vol. 11(3). — P. 141–4.

Rashkin M.C., Youngs C., Penovich P. Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. // Neurology. — 1987. — Vol. 37(3). — P. 500.

Rivera R., Segnini M., Baltodano A., Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. // Crit Care Med. — 1993. — Vol. 21(7). — P. 991–4.

Rossetti A.O., Hurwitz S., Logroscino G., Bromfield E.B. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2006. — Vol. 77(5). — P. 611–5.

Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. // Arch Neurol. — 2005. — Vol. 62(11). — P. 1698–702.

Rossetti A.O., Milligan T.A., Vulliemoz S. et al. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. // Neurocrit Care. — 2011. — Vol. 14(1). — P. 4–10.

Rossetti A.O., Reichhart M.D., Schaller M.D. et al. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. // Epilepsia. — 2004. — Vol. 45(7). — P. 757–63.

Ruegg S., Naegelin Y., Hardmeier M. et al. Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. // Epilepsy Behav. — 2008. — Vol. 12(3). — P. 477–80.

Rupprecht S., Franke K., Fitzek S. et al. Levetiracetam as a treatment option in non-convulsive status epilepticus. // Epilepsy Res. — 2007. — Vol. 73(3). — P. 238–44.

Scott R.C., Besag F.M., Neville B.G. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. // Lancet. — 1999. — Vol. 353(9153). — P. 623–6.

Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. // Epilepsia. — 2009. — V.50(5). — P. 1220–1228.

Shaner D.M., McCurdy S.A., Herring M.O., Gabor A.J. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. // Neurology. — 1988. — Vol. 38(2). — P. 202–7.

Shinnar S., Pellock J.M., Moshé S.L. et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. // Epilepsia. — 1997. — V.38(8). — P. 907–14

Shorvon S.D. The outcome of tonic-clonic status epilepticus. // Curr. Opin. Neurol. — 1994. — V.7(2). — P. 93–5

Silbergliet R., Durkalski V., Lowenstein D. et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. // N Engl J Med. — 2012. — Vol. 366(7). — P. 591–600.

Singhi S., Murthy A., Singhi P., Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. // J Child Neurol. — 2002. — Vol. 17(2). — P. 106–10.

Sinha S., Naritoku D.K. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. // Neurology. — 2000. — Vol. 55(5). — P. 722–4.

Sreenath T.G., Gupta P., Sharma K.K., Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: a randomized controlled trial. // Eur J Paediatr Neurol. — 2010. — Vol. 14(2). — P. 162–8.

Stecker M.M., Kramer T.H., Raps E.C. et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. // Epilepsia. — 1998. — Vol. 39(1). — P. 18–26.

Sugai K. Treatment of convulsive status epilepticus in infants and young children in Japan. // Acta Neurol Scand Suppl. — 2007. — Vol. 186. — P. 62–70.

Swisher C.B., Doreswamy M., Gingrich K.J. et al. Phenytoin, levetiracetam, and pregabalin in the acute management of refractory status epilepticus in patients with brain tumors. // Neurocrit Care. — 2011. — Vol. 16(1). — P. 109–13.

Towne A.R., Garnett L.K., Waterhouse E.J. et al. The use of topiramate in refractory status epilepticus. — Neurology. — 2003. — Vol. 60(2). — P. 332–4.

Treiman D.M., Meyers P.D., Walton N.Y. et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. // N Engl J Med. — 1998. — Vol. 339(12). — P. 792–8.

Treiman D.M., Meyers P.D., Walton N.Y. et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. // *N Engl J Med.* — 1998. — Vol. 339(12). — P. 792–8.

Treiman D.M., Walker M.C. Treatment of seizure emergencies: convulsive and non-convulsive status epilepticus. // *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 68(Suppl 1). — S.77–82.

Treiman D.M., Walker M.C. Treatment of seizure emergencies: convulsive and non-convulsive status epilepticus. // *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 68(Suppl 1). — S.77–82.

Treiman D.M. Treatment of convulsive status epilepticus. // *Int Rev Neurobiol.* — 2007. — Vol. 81. — P. 273–85.

Tripathi M., Vibha D., Choudhary N. et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. // *Seizure.* — 2010. — Vol. 19(2). — P. 109–11.

Tuxhorn I.E., Holthausen H., Boenigk H-E. Pediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. — London, 1997. — 894 p.

Uberall M.A., Trollmann R., Wunsiedler U., Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. // *Neurology.* — 2000. — Vol. 54(11). — P. 2188–9.

Uges J.W., van Huizen M.D., Engelsman J. et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. // *Epilepsia.* — 2009. — Vol. 50(3). — P. 415–21.

Ulvi H., Yoldas T., Mungen B., Yigiter R. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. // *Neurol Sci.* — 2002. — Vol. 23(4). — P. 177–82.

van Gestel J.P., Blusse van Oud-Alblas H.J., Malingre M. et al. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. // *Neurology.* — 2005. — Vol. 65(4). — P. 591–2.

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

Walker J.E., Homan R.W., Vasko M.R et al. Lorazepam in status epilepticus. // *Ann Neurol.* — 1979. — №6(3). — P. 207–13.

Yaffe K., Lowenstein D.H. Prognostic factors of pentobarbital therapy for refractory generalized status epilepticus. — *Neurology.* — 1993. — Vol. 43(5). — P. 895.

Yoshikawa H., Yamazaki S., Abe T., Oda Y. Midazolam as a firstline agent for status epilepticus in children. // *Brain Dev.* — 2000. — Vol. 22(4). — P. 239–42.

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. — Vol. 44(5). — P. 724–6.

Zamponi N., Rychlicki F., Corpaci L. et al. Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic 1 epilepsy in very young children. // Neurosurg. Rev. — 2008. — V.31(3). — P. 291–7.