

**Красноярская государственная медицинская академия
Кафедра анестезиологии и реаниматологии №1
ФПК и ППС КрасГМА
Красноярская Краевая клиническая больница**

*Эпилептический статус (этиология, патогенез,
алгоритм неотложной помощи на догоспитальном
этапе и в условиях многопрофильной больницы)*

(Методические рекомендации)

Составители: зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии №1 ФПК и ППС
КрасГМА, д.м.н., профессор И.П.Назаров, ассистент кафедры анестезиологии и
реаниматологии №1 ФПК и ППС КрасГМА к.м.н. Е.М. Титова

г. Красноярск

2005

Введение

Под эпилептическим статусом (ЭС) понимают "стойкое эпилептическое состояние" с повторяющимися или непрерывными приступами, которые продолжаются более 5 минут, или между которыми больной не может полностью достичь своего нормального психического и неврологического состояния [Карлов В.А., 2002]. Восстановление сознания в межприступный период является основным критерием отличия между эписпусом и серией эпилеприпадков.

Если эпилептический статус длится более 30 мин, не купируется противосудорожными препаратами первой и второй линии, он относится к категории рефрактерных.

Эпидемиология ЭС в России недостаточно изучена. За рубежом наиболее часто цитируются данные двух больших проспективных исследований: по данным исследования EPSTAR ЭС возникает у 10 на 100 тыс. населения Швейцарии ежегодно (исследовались франкоговорящие жители Швейцарии, представители только белой расы; из исследования были исключены случаи постаноксического эписпуса). Проспективное исследование Медицинского колледжа Виржинии показало, что распространенность ЭС достигает 41 тыс. на 100 тыс. населения ежегодно, причем летальность, в среднем, колеблется от нескольких процентов до 50% [Hauser, WA., 1990]. В Ричмондской группе (штат Виржиния) летальность составила около 22%, причем наиболее тяжелый прогноз был при эписпусе вследствие аноксических повреждений мозга, при рефрактерных судорожных статусах (продолжительностью более 1 часа). В Швейцарской группе процент летальности составил 7,6%, ввиду того, что в исследование не были включены аноксические повреждения мозга.

Существует зависимость распространенности ЭС от возраста. Наиболее часто ЭС возникает в возрасте до 2 лет и после 65 лет. Считается, что примерно у 1/3 пациентов с эпилепсией заболевание манифестирует с ЭС. По разным данным, от 5% до 15% взрослых больных с диагностированной эпилепсией имеют хотя бы 1 ЭС в анамнезе, у детей эта цифра около 10-25%; 0,5 – 1 % больных эпилепсией переживают ЭС ежегодно.

Основными причинами развития эписпуса считают следующие:

○ эпилепсия (как правило, нарушение регулярности приема или отмена антиэпилептических препаратов) – истинный эпистатус и

симптоматические виды эпистатуса:

○ при черепно-мозговой травме

○ при опухоли или другом объемном образовании мозга

○ при воспалительных заболеваниях мозга и его оболочек

○ при остром нарушении мозгового кровообращения

○ при рубцово-спаечных процессах, ведущих к нарушению церебральной ликвородинамики

○ при дисметаболических состояниях (алкогольная абстиненция, диабет, порфирия, острая надпочечниковая или тиреоидная недостаточность, уремия, эклампсия, острая гипогликемия и др.)

○ при острых отравлениях

○ при общих инфекциях, особенно с тяжелой интоксикацией и гипертермией.

В основе эпистатуса лежит непрерывная (или прерывистая, но часто повторяющаяся) пароксизмальная электрическая активность нейронов головного мозга. В зависимости от степени вовлечения разных отделов мозга в эту активность (иными словами, в зависимости от степени генерализации припадков), характер эпистатуса может быть различным. Эпилептологи считают, что существует столько же форм эпистатуса, сколько существует типов эпилептических приступов. Однако наиболее значимыми в практике нейрореанимационных отделений являются:

Статус генерализованных конвульсивных эпилептических приступов (клонических, тонико-клонических). Это наиболее распространенная форма эпистатуса, протекающая наиболее драматично, определяющая основную летальность при ЭС. Клиническая диагностика судорожного эпистатуса не представляет сложностей, однако нельзя забывать, что у части пациентов, например на фоне медседации, миорелаксации, двигательная активность может быть минимальной или вообще не определяться визуально. Наличие характерной ЭЭГ картины в совокупности с наличием нарушения сознания позволяют выбрать правильную тактику терапии.

Статус генерализованных бессудорожных припадков. По данным разных авторов, частота регистрации статуса неконвульсивных припадков у коматозных больных составляет в среднем около 8%.

Неконвульсивные припадки могут быть проявлением широкого спектра клинических состояний, включая кому, афазию, делирий, галлюцинации, паранойю, стереотипные действия, патологические вегетативные синдромы. Неконвульсивные припадки могут быть генерализованными (абсансы), фокальными (парциальными) простыми – без утраты сознания и сложными – с утратой сознания.

В нейрореанимационное отделение госпитализируются все больные с нарушением сознания по типу комы, сопора или прогрессирующим углублением расстройства сознания.

Статус генерализованных миоклонических припадков чаще возникает у детей раннего возраста или подростков с миоклонической энцефалопатией (синдром Уэста, синдром Леннокса-Гасто, синдром Лафоры), либо является проявлением postanоксической и /или посттравматической, либо метаболической энцефалопатии и может развиваться в любом возрасте. Статус миоклонических припадков в раннем детском возрасте, как правило, протекает с нарушением сознания, у взрослых нарушения сознания может не быть. При миоклоническом статусе показанием для перевода в нейрореанимационное отделение служат развившиеся на его фоне нарушения витальных функций, необходимость мониторинга.

Статус сложных парциальных припадков диагностируется, если есть указание в анамнезе на изначально парциальный (фокальный) характер эпилептических припадков до развития статуса. При статусе сложных парциальных припадков может отмечаться асимметрия клинической (двигательной, чувствительной, вегетативной) симптоматики, на ЭЭГ может регистрироваться фокальная эпиактивность с вторичной генерализацией.

Наиболее опасен, ввиду выраженности системного ответа, статус больших эпилептических припадков. В начальной фазе судорожного эпистатуса на фоне апноэ, генерализованного мышечного спазма отмечается подъем артериального давления, гипергликемия, гиперлактатемия, ацидоз. В межприступный период

развивается компенсаторная гипервентиляция. Как гипоксия, так и гипокапния провоцируют эпилептичность мозга, поддерживая порочный круг. Для эпистатуса *grand mal* характерны изменения периферической крови в виде лейкоцитоза, нейтрофилеза, развитие гипертермических реакций, что может послужить причиной диагностических ошибок. Также характерным для эпистатуса считается развитие нарушений системы гемостаза, вплоть до ДВС - синдрома [Савин А.А., 1995]. Выраженность электролитных расстройств поддерживается гипервентиляцией, гипертермией, нарушением глотания, что быстро приводит к эксикозу, гипернатриемии, особенно в наиболее уязвимых группах больных (дети, пожилые), провоцируя и поддерживая отек мозга. Вследствие утраты глоточного рефлекса, гиперсаливации и регургитации реальна опасность развития верхне-обструктивной дыхательной недостаточности. Кроме того, опасность для жизни представляют сердечно-сосудистые нарушения. По данным Tigarán S., 2003, у 40% больных с рефрактерным эпистатусом на фоне высокой частоты сердечных сокращений развивается депрессия сегмента ST на ЭЭГ, что свидетельствует об ишемии миокарда, высоком риске внезапной сердечной смерти. Кроме того, тяжелый рабдомиолиз, миоглобинурия могут приводить к острой почечной недостаточности.

Таким образом, при эпистатусе развивается полиорганная недостаточность, с вовлечением в патологический процесс всех органов и систем.

Тактика на догоспитальном этапе (бригада скорой помощи).

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей (удалить зубные протезы, слизь из полости рта)
2. Обеспечение периферического венозного доступа (при нестабильной гемодинамике – в две вены)

Фармакологические препараты:

В/в струйно: Sol. Thiamini chloridi 5% - 2 ml (100 mg)¹

Sol Glucosae 40% - 20-40-60 ml взрослым;

¹ Старт с тиамин – взрослым больным с алкоголизмом, истощенным больным с дефицитом питания – для профилактики энцефалопатии Вернике (офтальмоплегия, атаксия, нарушение сознания вплоть до комы, может развиваться Корсаковский психоз). Статус неонатальных судорог снимается последовательным в/в медленным струйным введением растворов глюкозы, глюконата кальция 100-200 мг/кг, магния сульфата 25-50 мг/кг (0,2-0,4 мэкв/кг), Sol. Pyridoxini hydrochloridi 5% - 100 мг, затем диазепам в/в (или лоразепам, мидазолам). За рубежом препаратом выбора при неонатальном эпистатусе является фенobarбитал (в/в форма), который в России отсутствует.

детям – Sol Glucosae 10% p-p 2-4-8 мл/кг ²

Диазепам 0,5% 0,25 - 0,4 мг/кг в/в, возможно повторить через 10 мин или титровать со скоростью 0,1-0,2 мг/кг/ч или Мидазолам (дормикум) 0,2-0,4 мг/кг болюсом, затем титрование 0,1-0,2 мг/кг/час или Лоразепам (мерлит, лорафен) болюс 0,1 мг/кг, введение повторяется через каждые 3 мин до суммарной дозы 8 мг (для взрослого больного)

При неэффективности бензодиазепинов – введение тиопентала натрия болюсом 3-5 мг/кг струйно, затем при необходимости интубация трахеи.

3. Обеспечение адекватной вентиляции (не вентилировать больного маской! т.к. нельзя исключить травму шейного отдела позвоночника, даже у больного с эпилепсией в анамнезе), при недостаточной оксигенации или обильной саливации, продолжающемся эписпадусе перевод на ИВЛ (не переразгибать шею, желательна назотрахеальная интубация, т.к. невозможно исключить травму шейного отдела позвоночника).

4. Обеспечение адекватной оксигенации (либо подача кислорода через носовые конюли, либо интубация трахеи при низкой сатурации и неэффективности введения противосудорожных препаратов)

Условия интубации:

- прием Селлика
- атропин 0,1% - 0,01 мг/кг в/в
- тиопентал натрия 3-5 мг/кг
- фентанил 2-5 мкг/кг
- дитилин 1-2 мг/кг. Не использовать миорелаксанты, если интубация

проводится не специализированной реанимационной бригадой.

5. Стабилизация гемодинамики: использование 0,9% раствора NaCl или (лучше) плазмалита, не показаны растворы глюкозы любой концентрации! ³ При

² В неонатальном периоде не рекомендуется в/в введение в периферическую вену растворов глюкозы с концентрацией выше 12,5 %. Детям раннего возраста возможно однократное болюсное введение 20% раствора глюкозы.

высоком артериальном давлении – а₂ - адrenoагонисты центрального действия (клонидин, клофелин) в дозе 100-200 мкг; при падении АД – инотропная поддержка.

6. При признаках дислокации головного мозга (анизокория, децеребральная или декортикационная ригидность, синдром Кушинга – брадикардия, артериальная гипертензия, нарастание дыхательных расстройств) – перевод больного на ИВЛ, введение болюсом маннитола 20% - 0,25-0,5 мг/кг в течение 15-20 мин, одновременно вводится 10 мг 1% раствора фуросемида.

7. Транспортировка больного в ближайшее лечебное учреждение, располагающее возможностью проведения ИВЛ.

8. *Необходимо по возможности выяснить анамнез на месте: страдал ли больной эпилепсией, злоупотреблял ли алкоголем, барбитуратами, наркотиками, заболевания - сахарный диабет, онкологические заболевания, артериальная гипертензия, предшествующие инсульты и т.д.*

Тактика на госпитальном этапе.

В приемном отделении

При сохраняющемся эпистатусе больной сразу переводится в отделение реанимации, где решаются задачи жизнеобеспечения (катетеризация центральной вены, стабилизация гемодинамики, обеспечение адекватной вентиляции и оксигенации), необходимые лечебно-диагностические манипуляции.

При стабилизации состояния на догоспитальном этапе первичная диагностика проводится в условиях приемного отделения: оптимально проведение входящей КТ; при невозможности – ЭхоЭГ, осмотр нейрохирурга, невролога.

Диагностические манипуляции, необходимый объем исследований.

1. Забор биохимических анализов крови (сахар, К, Na, Mg, Ca, трансаминазы, аммиак, кетоновые тела, общий белок, остаточный азот, мочевина, креатинин)

2. Забор крови на общий развернутый анализ с подсчетом формулы крови, количества тромбоцитов, гематокрита.

³ Допустимо однократное болюсное введение раствора глюкозы (см.п.2) с лечебно-диагностической целью (исключение гипогликемической комы). Продолжение инфузии растворов глюкозы провоцирует развитие и нарастание отека мозга, вторичное повреждение нейронов.

3. Анализ крови на этанол
4. Анализ крови на ургентную коагулограмму (АПТВ, ПО, ТВ, фибриноген)
5. Анализ мочи на ацетон.
6. Газы крови, осмолярность крови.
7. ЭКГ
8. Рентгенография черепа
9. Рентгенография грудной клетки
10. ЭЭГ
11. ЭхоЭГ
12. КТ головного мозга (по возможности)
13. Люмбальная пункция (ЛП) – нежелательно проведение люмбальной пункции ранее 12 часов после утраты сознания, в связи с необходимостью проведения дифференциального диагноза между субарахноидальным кровоизлиянием и путевой кровью (достоверный критерий – обнаружение ксантохромии надосадочной части ликвора). Также нежелательно проведение люмбальной пункции до проведения КТ головного мозга или ЭхоЭг; абсолютно противопоказана ЛП при наличии клинических признаков дислокации головного мозга (см. выше) (угроза вклинения головного мозга).

Дальнейшая тактика ведения больного предполагает при обнаружении внутричерепного объема (гематома, субарахноидальное кровоизлияние при оценке по шкале Хант-Хесса I-III), либо острой окклюзионной гидроцефалии, либо ишемического инсульта или ЧМТ с критическим подъемом внутричерепного давления (выше 25 мм рт ст) проведение нейрохирургической коррекции – эвакуацию крови из полости черепа, проведение дренирования желудочков мозга, то есть перевод больного в операционную.

Фармакологические препараты:

В условиях приемного отделения для проведения диагностических манипуляций необходима дополнительная седация и при необходимости анальгезия больного. Рекомендуется при условии некупируемого эпистатуса ввести болюсом (если не введено ранее) или продолжить титрование бензодиазепинов короткого действия (мидазолам, лоразепам), анальгезия

проводится по принципу анальгетической лестницы: НПВП (при отсутствии кровотечений)- кетонал или ксефокам в/в, ненаркотические анальгетики (трамал, стадол), наркотические анальгетики (фентанил или промедол) в соответствии с характером и объемом диагностических манипуляций, характером выявленных повреждений.

При отсутствии показаний к нейрохирургическому вмешательству больного переводят в реанимационное отделение, где продолжается проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Реанимационное отделение

1. Положение больного – головной конец кровати должен быть приподнят на 30 градусов.

2. Продолжение ИВЛ в режиме нормовентиляции $PaCO_2$ 35мм рт ст, PaO_2 98 мм рт ст, SaO_2 не <95% (в условиях рефрактерного эпистатуса это обеспечит коррекцию метаболических расстройств, лечение и профилактику нарастания отека мозга, защиту верхних дыхательных путей от аспирации). Необходимым условием проведения ИВЛ является отсутствие «борьбы» больного с аппаратом, обеспечение полной синхронизации ИВЛ, что в случае рефрактерного статуса, достигается, наряду с титрованием бензодиазепинов, использованием недополяризирующих миорелаксантов (ардуан). При условии купирования эпистатуса на догоспитальном этапе и отсутствии эпилептической активности на ЭЭГ возможен перевод больного на вспомогательную вентиляцию. Не допустима ранняя экстубация больного с сохраняющимся изменением уровня сознания или сохраняющейся статусной ЭЭГ.

3. Обеспечение нормоволемии с целью поддержания оптимального перфузионного давления мозга

- ЦВД 6-8 см вод.ст.
- Поддержание диуреза не менее 0,5 мл/кг/час
- Симптом Гведела («белого пятна») не более 1 сек.
- Гематокрит в пределах 30%
- Гемоглобин 100-120 г/л

4. Поддержание стабильной гемодинамики (использование инотропной поддержки или, при избыточно повышенном АД a_2 - адrenoагонистов центрального действия – клофелина или β -блокаторов) Не стараться «нормализовать» артериальное давление! Помнить, что церебральное перфузионное давление = среднее артериальное давление – внутричерепное давление. Если известен анамнез, поддерживать среднее АД на 10-15% выше нормального для больного с целью поддержания перфузионного давления мозга не ниже 70 мм рт ст.

5. Поддержание осмолярности в пределах 290-310 мосм/л, не более 320 мосм/л. Помнить, что расчетная осмолярность не соответствует истинной, особенно при отравлениях, тяжелой интоксикации, эндокринных комах.

6. При признаках дислокации головного мозга, в условиях нормосмии введение болюсом маннитола 20% - 0,25 мг/кг в течение 15-20 мин, можно повторить в той же дозе через 30-40 мин.

7. Борьба с гипертермией – использование НПВП (ксефокам, кетонал), одновременно решая задачу аналгезии. Не допускать мышечной дрожи, при появлении озноба, вегетативных реакций – нейровегетативная блокада (дроперидол – детям 100 -200 мкг/кг, взрослым 0,25% р-ра 2,5-5 мг). Не использовать нейролептики изолированно, только в сочетании с бензодиазепинами или барбитуратами.

8. Не допускать гипергликемии выше 7 ммоль/л (за исключением больных сахарным диабетом – допустимый уровень при СД – 9 ммоль/л), при необходимости использовать простой инсулин.

9. Мониторинг ЭКГ, ЭЭГ, при необходимости обеспечение исследования вызванных потенциалов мозга (зрительных, слуховых, соматосенсорных, соматомоторных), УЗДГ сонных и позвоночных артерий.

Дифференциально-диагностические и терапевтические алгоритмы:

▪ В первую очередь исключаются и коррегируются метаболические состояния, которые могут протекать с эпистатусом: гипогликемическая кома и гипергликемические состояния (*кетонацидотическая и некетонацидотическая*

гиперосмолярная кома) – лечение в соответствии с алгоритмом терапии эндокринных ком.

▪ *Гипонатриемия* – может быть проявлением синдрома повышенной секреции антидиуретического гормона или церебрального синдрома солевого истощения, выявляется при исследовании электролитов сыворотки крови. Коррекция проводится гиперосмолярным раствором NaCl (3% или 10%) Дефицит натрия плазмы высчитывается по формуле:

$$\text{Деф. Na}^+ (\text{ммоль/л}) = (142 - \text{Na}^+ \text{ плазмы}) \times \text{МТ (масса тела)} \times 0,2 (\text{коэффициент}).$$

кроме того, необходимо восполнение физиологической потребности в натрии, которая суммируется с расчетной величиной. Необходимо помнить, что 1 мл 10% NaCl = 1 ммоль⁴

Скорость коррекции Na у истощенных больных, больных с алкоголизмом и неврологической патологией не должна быть больше 1-2 мэкв/л/час⁵ до тех пор, пока концентрация натрия не достигнет 125-130 мэкв/л (ммоль/л). Не нужно стремиться к быстрой «нормализации» Na у этой группы больных.

Тактика коррекции Na проводится в соответствии с уровнем волемии.

При малом ЦВД – в/в вводится 3% р-р NaCl до повышения уровня натрия в сыворотке до 125-130 мэкв/л.

Нормальный ЦВД – старт с введения диуретиков (фуросемид), затем в/в 3% р-р NaCl (при тяжелом состоянии) или изотонического р-р NaCl (при состоянии средней тяжести, а также при отсутствии клинической симптоматики).

Повышенный ЦВД (исключить сердечную недостаточность!)– диуретики (фуросемид) до повышения содержания натрия в сыворотке до 125-130 мэкв/л.

Важно знать, что при превышении скорости титрования растворов, содержащих повышенную концентрацию натрия, особенно у истощенных пациентов, может развиваться так называемый «центральный понтинный миелинолиз». Это грозное ятрогенное осложнение, характеризующееся поражением структур моста мозга, развитием locked-in синдрома, экстрапирамидных нарушений, тетрапареза, отсроченными нарушениями

⁴ Коррекция гипонатриемии 10% раствором хлорида натрия

V(Объем) 10% NaCl (мл)=(142 – Na⁺ плазмы) x МТ (масса тела) x 0,12 (коэффициент)

⁵ Для одновалентных элементов мэкв/л =ммоль/л

витальных функций, повторным углублением расстройства сознания вплоть до комы.

Гипокалиемия, гипомагниемия, гипохлоремия, другие электролитные нарушения – коррекция проводится в соответствии с алгоритмами коррекции водно – электролитных нарушений. Необходимо помнить, что при абстинентных состояниях патогенетически обосновано включение в комплекс интенсивной терапии в/в введения магнeзии сульфата (2-4 мл 25% раствора)

- *Отравления* - этиловым или метиловым спиртом, суррогатами алкоголя, передозировка наркотических веществ – антидотная терапия, детоксикационные мероприятия, инфузионная терапия.

- *Черепно-мозговая травма* – исключить внутричерепную гематому, травматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК), при необходимости оперативное вмешательство (эвакуация гематомы, инвазивный контроль ВЧД).

- *Инсульты* – дифференциальная диагностика характера НМК - ишемический или геморрагический (КТ, люмбальная пункция), нейрохирургическая тактика – ранняя эвакуация внутричерепной гематомы, инвазивный контроль ВЧД.

- *Нетравматическое САК* – ведение больных по протоколу САК – КТ головного мозга, селективная церебральная ангиография, раннее нейрохирургическое вмешательство (в первые 3-е суток) при оценке по шкале Хант-Хесса не выше IV, затем назначение Triple-H-терапии (управляемая артериальная гипертензия, гипervолемическая гемодилюция, нимотоп по схеме).

- При выявлении менингита проводится эмпирическая антибактериальная терапия, при гнойном менингите назначается короткий (4 сут) курс дексаметазона, при люмбальной пункции обязателен бак/посев.

- При выявлении абсцесса мозга – рациональная антибиотикотерапия (в/в 3 антибактериальных препарата, закрывая всю микрофлору, включая анаэробы), при возможности нейрохирургического вмешательства (стабилизация состояния, наличие плотной капсулы, доступное расположение) – хирургическое удаление абсцесса

- При выявлении клинических и лабораторных признаков энцефалита – терапия в соответствии с протоколом (при герпетическом энцефалите –

ацикловир, при клещевом энцефалите – противоклещевой гаммаглобулин и РНКаза, при микст – инфекции - клещевой боррелиоз и клещевой энцефалит – дополнительно доксициклин)

- При выявлении опухоли мозга обосновано с целью коррекции ВЧД плановое назначение дексаметазона для терапии отека мозга (один из редких случаев обоснованного применения глюкокортикостероидов в нейрореаниматологии) на этапе подготовки к оперативному лечению, симптоматическая терапия.

- Определение в крови повышенного уровня трансаминаз, аммиака, удлинение протромбинового времени, наличие прогрессирующего нарушения уровня сознания, серийных эпилептических приступов вплоть до эписпатуса, указание в анамнезе на прием аспирина, определяемое при осмотре быстрое нарастание размеров печени является патогномичным для синдрома Рейе. Это острая жировая дистрофия печени в сочетании с тяжелой печеночной энцефалопатией, клинический исход которой зависит от своевременности проведения детоксикационных мероприятий (дискретный плазмообмен в объеме до 1,5-2 ОЦП). Заболеванию подвержены в основном дети раннего возраста, но описаны случаи синдрома Рейе и у взрослых.

Дальнейшая тактика фармакологической коррекции эписпатуса определяется характером выявленной патологии.

Фармакологическая терапия симптоматических форм эписпатуса.

При выявлении электролитных нарушений и/или нарушений обмена глюкозы, как правило, достаточно их коррекции, противосудорожная терапия заключается в одно-двукратном болюсном введении бензодиазепинов.

При абстинентных формах эписпатуса (алкоголизм, наркомания, токсикомания) противосудорожная терапия проводится по общим правилам - старт с бензодиазепинов короткого действия болюсом, затем их титрование. Однако, учитывая наличие выраженных вегетативных проявлений, «букет» сопутствующих заболеваний (как правило, тяжелое поражение печени, других органов), чаще монотерапия противосудорожными препаратами малоэффективна. Для коррекции вегетативных нарушений рекомендуется дополнительное

назначение нейролептиков (дроперидол, галоперидол) или α_2 - адреноагонистов (клонидин, клофелин). В случае развития рефрактерного статуса у этой группы больных возможно сочетание бензодиазепинов, барбитуратов и нейролептиков. В этой комбинации возможна коррекция (снижение) дозировок, т.к. препараты действуют синергично. Изолированное назначение нейролептиков не рекомендуется. Также в качестве альтернативной схемы (вторая линия) может быть использовано назначение внутривенной формы депакина (помнить о гепатотоксичном эффекте препарата!) или флунитразепама (рогипнола) либо их сочетание. В качестве третьей линии, для терапии рефрактерного эписатуса, возможно проведение тотальной внутривенной анестезии барбитуратами (тиопентал натрия, гексенал, пентобарбитал), либо пропофолом.

При выявлении ЧМТ, геморрагического инсульта, САК противосудорожная терапия назначается индивидуально, приоритетным является решение вопроса о необходимости нейрохирургического вмешательства.

При определении внутричерепной геморрагии или травматического САК крайне важна своевременная нейрохирургическая коррекция. Эвакуация внутричерепной гематомы, декомпрессия мозга, проведение инвазивного мониторинга ВЧД позволяют контролировать внутричерепное давление, поддерживая адекватным церебральное перфузионное давление, что само по себе является основным аспектом, определяющим нейропротективный и противосудорожный эффект. При сохраняющемся статусе эпилептиформных приступов (возможно не проявляющимся мышечными сокращениями, но зафиксированном при ЭЭГ – мониторинге) необходимо продолжение титрования бензодиазепинов короткого действия, либо депакина (стартовая доза болюс 15 -25 мг/кг медленно, в течение 3-5 мин, затем титрование 1 мг/кг/час до дозы 30-40 мг/кг/сут). Известно, что за рубежом стандартом противосудорожной терапии при ЧМТ считается использование в/в формы фенитоина. Поскольку в России такой формы препарата нет, в наших условиях для терапии травматического эписатуса в качестве стартовой терапии лучше всего использовать бензодиазепины короткого действия. В качестве резерва описано использование топирамата при травматическом рефрактерном эписатусе, но отсутствие в/в формы препарата

является серьезным препятствием к клиническому использованию в отделениях ОРИТ.

Необходимо отметить, что на основании данных Кокрановского обзора признано эффективным плановое, с первых суток, энтеральное назначение противосудорожных препаратов (карбамазепин (финлепсин, тегретол), или дифенин (фенитоин, фосфенитоин), или фенобарбитал) с целью профилактики ранних судорог после тяжелой ЧМТ. В то же время доказано, что профилактическое назначение противосудорожных препаратов не снижает риск развития поздней эпилепсии, не влияет на уровень летальности и неврологический исход. Если потеря сознания при травме была кратковременной, нет признаков гематомы, внутримозговых повреждений и очаговых симптомов, то лечение не требуется. При ушибе мозга, продолжительной потере сознания и гематоме большинство специалистов профилактически назначают фенитоин в течение 1 нед. Насыщающая доза — 15 мг/кг (взрослым 1000 мг) в течение первых 24 ч, поддерживающая доза — 5 мг/кг/сут (взрослым 300—400 мг/сут). Препарат вводят внутрь через назогастральный зонд. Желательно определение содержания фенитоина в сыворотке. Последние данные показывают, что если у больных не было эпилептических припадков, то длительность профилактической противосудорожной терапии не должна превышать одной недели. При возникновении немедленных припадков или высоком риске посттравматической эпилепсии проводят 1—3-месячный курс. При развитии посттравматической эпилепсии тщательно подбирают схему противосудорожной терапии, включающую один или несколько препаратов. Хотя фенитоин наиболее эффективен в остром периоде черепно-мозговой травмы, для длительного применения он менее пригоден. Нельзя резко отменять противосудорожные средства (это может спровоцировать припадки); их отменяют постепенно, в течение 2—3 мес.

Выявление воспалительных заболеваний ЦНС с клиникой эпилепсии требует обязательного назначения в/в противосудорожных препаратов. Причем, если при менингитах на фоне адекватной антибиотикотерапии, удается, как правило, купировать эпилепсию в пределах 1-2 суток, терапия вирусных заболеваний ЦНС – энцефалитов, менингоэнцефалитов наиболее сложна, плохо поддается

противосудорожной терапии. Эпистатус при герпетическом энцефалите может быть абсолютно рефрактерным к противосудорожной терапии. На фоне ИВЛ, поддержания гомеостаза герпетический ЭС может продолжаться до развития постнекротических внутримозговых кист с постепенным урежением припадков и трансформацией их в хроническую форму.

Синдром Рейе требует ургентного проведения детоксикационных мероприятий. Противосудорожная терапия проводится титрованием бензодиазепинов короткого действия.

Терапия эпистатуса у больных эпилепсией

Согласно рекомендациям Американской рабочей группы по изучению эпилептического статуса, 1993, **стандартная схема** лечения генерализованного судорожного эпистатуса заключается в последовательном внутривенном введении:

1. Лоразепам до максимальной дозы 8 мг,
2. Фенитоин в дозе 15-20 мг/кг.
3. Фенобарбитал в дозе 10-30 мг/кг,
4. Общий барбитуровый наркоз пентобарбитал 12 мг/кг со скоростью введения 5 мг/кг/час или тиопентал 3-5 мг/кг болюс с последующим титрованием 1-3 мг/кг/час

Альтернативная схема

1. Диазепам до 20 мг в/в или клоназепам до 0,025 мг в/в,
2. Фосфенитоин 15-20 мг в/в или депакин в/в 20-25 мг/кг с последующим титрованием 1-2 мг/кг/час
3. Мидазолам (дормикум) 0,15-0,2 мг/кг с последующим титрованием 0,1-0,4 мг/кг/час
4. Пропофол (диприван, рекофол) 2 мг/кг с последующим титрованием 6-12 мг/кг/час

Каждый последующий шаг осуществляется при неэффективности предыдущего. При неэффективности противосудорожной терапии первой и второй линии эпистатус считается рефрактерным, требуется в/в введение либо

мидазолама, либо фенobarбитала. При неэффективности терапии препаратами третьей линии в течение 1 часа больной вводится в состояние тотальной внутривенной анестезии либо барбитуратами, либо пропофолом.

В российских условиях, ввиду отсутствия внутривенных форм фенobarбитала, фенитоина, фосфенитоина, лоразепама, клоназепама, терапевтический выбор ограничен. Из вышеперечисленных препаратов в России в настоящее время доступны в/в формы диазепама, мидазолама и депакина, в качестве резервного препарата из группы бензодиазепинов может быть использован флунизепам (рогипнол), обладающий хорошим противосудорожным действием.

Эквивалентные дозы бензодиазепинов: 1 мг флунизепам = 2 мг лоразепама = 10 мг диазепама = 10 мг мидазолама [Царенко С.В.].

Схема фармакологической терапии генерализованного судорожного эпистатуса в российских условиях:

1. На догоспитальном этапе или в приемном отделении: диазепам 0,25 - 0,4 мг/кг в/в, можно повторить через 10 мин или титровать со скоростью 0,1-0,2 мг/кг/ч
2. При условии исключения симптоматической природы эпистатуса - депакин 15-20 мг/кг болюс, затем титрование 1-2 мг/кг/час (до дозы 30-40 мг/кг/сут)
3. Мидазолам (дормикум) 0,2-0,4 мг/кг болюс, затем титрование 0,1-0,2 мг/кг/час или флунизепам (рогипнол) 0,015-0,03 мг/кг
4. Тиопентал 3-5 мг/кг болюс, затем титровать 5-8 мг/кг/ч или гексенал вводят в дозе 6-8 мг/кг болюсно, затем 8-10 мг/кг/ч или бриетал 1-3 мг/кг, затем – 2-4 мг/кг/ч или пропофол 1,5-2,5 мг/кг, затем 4-12 мг/кг/час

При идиопатическом эпистатусе применение в/в формы депакина несомненно наиболее эффективно, терапевтическая концентрация в крови достигается за 3 мин., что позволяет быстро купировать эпистатус, в том числе рефрактерный. Пациент может быть одномоментно переведен на пероральную форму Депакина Хроно, поскольку парентеральная доза препарата эквивалентна пероральной. Препарат, в отличие от бензодиазепинов, фенитоина не вызывает артериальной гипотензии, не угнетает дыхательный центр, не влияет на внутрисердечную

проводимость. Противопоказанием к применению является острая и хроническая печеночная недостаточность.

Критерии эффективности этапов терапии: исчезновение клинических и биоэлектрических признаков судорожной активности в течение 20 мин и отсутствие рецидива в последующие 40 мин.

Отсутствие этих признаков является показанием для перехода к следующему этапу противосудорожной терапии.

Критерии отмены противосудорожной терапии. Однозначных критериев нет. Необходим мониторинг ЭЭГ. По разным данным, изменение режимов противосудорожной терапии возможно при отсутствии клинических и биоэлектрических признаков судорожной активности в течение не менее 48 часов, при условии подбора энтеральной противосудорожной терапии. Недопустима резкая отмена в/в противосудорожной терапии, до создания в крови устойчивой концентрации постоянного энтерального противосудорожного препарата.

При подборе энтеральной терапии необходимо помнить о взаимодействии, фармакологической совместимости и противопоказаниях к назначению противосудорожных препаратов.

- *Карбамзепин (тегралол, финлепсин) индуцирует микросомальные ферменты печени. При одновременном назначении снижает концентрацию депакина, барбитуратов, поэтому для достижения клинической эффективности требуются более высокие дозы этих препаратов (тем самым усиливается токсический эффект этих препаратов). Непредсказуем эффект при взаимодействии с дифенином (фенитоин). Не назначается при нарушении внутрисердечной проводимости (АВ блокадах). Не назначается при подозрении на порфирию. Средняя доза 15-30 мг/кг*
- *Топирамат (топамакс) не изменяет концентрацию противосудорожных препаратов. Средняя доза для взрослых 200-600 мг/сут в два приема, детям 0,5-1 мг/кг/сут. Терапевтическая концентрация в крови достигается в течение 2 недель. Препарат высоко эффективен при парциальной, в том числе посттравматической эпилепсии. Есть данные о токсическом влиянии на гемопоэз.*

- Депакин повышает концентрацию карбамазепина в крови, это может способствовать усилению побочных эффектов карбамазепина. Не назначается детям до 2 лет, при нарушении свертываемости крови, при подозрении на порфирию. Средняя доза 30-40 мг/кг/сут
- Барбитураты. Индуцируют микросомальные ферменты печени. Не назначаются при миастении и миастеноподобных синдромах, подозрении на порфирию. Фенобарбитал 3-5 мг/кг/сут; бензонал 4-6 мг/кг/сут, тиопентал, гексенал, бриетал – дозы и способ введения см выше.
- Бензодиазепины. Диазепам. При быстром введении угнетает дыхание, вызывает артериальную гипотонию. При биотрансформации диазепам в организме образуются три активных метаболита, поэтому возможны индивидуальные колебания длительности эффектов препарата. Так как метаболиты диазепам выводятся с желчью, то они могут опять всасываться из кишечника в кровь и вызывать повторный седативный эффект (так называемый феномен «рикошета»). Мидазолам (дормикум) как все бензодиазепины, угнетает дыхание, снижает артериальное давление. Преимущество в более предсказуемом эффекте, поскольку имеется только один активный метаболит. Длительность действия при внутривенном введении 60-90 мин. Флунитразепам (рогипнол) обладает продолжительным (до 4 часов) действием. Используется как резервный препарат. Бензодиазепины не назначаются при подозрении на порфирию.
- Гидантоины (фенитоин) Обладает нелинейной фармакокинетикой. Вызывает аритмии, противопоказан при АВ блокадах II-III ст, синдроме слабости синусового узла (СССУ), при порфирии. Вызывает аллергические кожные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, мегалобластную анемию, волчаночноподобный синдром. Средняя доза 5-8 мг/сут.

Фармакокинетика АЭП.

Таблица 1

Препарат	Средняя доза мг/кг/сут	Концентрация в крови (ug/ml)	Период полураспада (ч)	Пик концентрации и в крови (ч)	Свободная фракция в крови (%)
Дифенин	5 - 8	10 - 30	24	6	10
Карбамазепин	15-30	8 - 12	12	4	30 - 40
Вальпроаты	30 - 70	60 -120	8	1	10 - 20
Фенобарбитал	3-5	15 - 40	96	8	50
Клоназепам	0.15 - 0.25	0.02 -0.08	30	1	50

Терапия статуса генерализованных бессудорожных припадков– препарат выбора депакин, дозы и способ применения указаны выше. Противопоказано назначение карбамазепина и фенитоина при абсансах!

Терапия статуса генерализованных миоклонических припадков

Противопоказано назначение карбамазепина и фенитоина при миоклонических припадках! Провоцируют и утяжеляют течение миоклонических припадков!

Препарат выбора - внутривенная форма депакина с последующим титрованием (см. выше); при купировании эписатуса перевод больного на энтеральную форму – депакин хроно.

При неэффективности показано сочетанное применение внутривенной формы депакина и бензодиазепинов (мидазолама, флунитрозепама, либо энтерально, через назогастральный зонд клоназепама (ривотрил) 0,01-0,03 мг/кг/сут детям, взрослым 0,2-0,3 мг/кг/сут в 3 приема. Необходимо помнить, что к препарату быстро развивается тахифилаксия. В качестве альтернативной схемы вместо клоназепама возможно назначение нитразепама (радедорм) совместно с депакином. В качестве дополнительной терапии при миоклоническом статусе у взрослых рекомендованы высокие дозы пирарцетама от 7200 мг/сут в 2-3 приема с постепенным увеличением дозы каждые 3-4 дня на 4800 мг/сут. до 20 000 мг/сут.

Терапия статуса сложных парциальных припадков проводится по принципам, изложенным для судорожного ЭС.