

doi: 10.17116/jnevro2015111591?-

Случаи нестандартного подхода в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса

В.А. КАРЛОВ*, П.Н. ВЛАСОВ, Б.П. ГЛАДОВ, Е.Г. КАМЕЛЬКОВА

Кафедра нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва

Cases of non-standard approach to treatment of super-refractory status epilepticus

V.A. KARLOV, P.N. VLASOV, B.P. GLADOV, E.G. KAMELKOVA

Evdokimov Moscow State University of Dentistry, Moscow

Авторы предполагают, что при суперрефрактерности, вероятно существуют иные патофизиологические механизмы развития статуса, при которых недостаточно эффективны стандартные схемы терапии. На примере 2 клинических наблюдений проанализировали эффективность комплексной терапии суперрефрактерного бессудорожного и миоклонического статусов, с использованием вальпроата для внутривенного введения, центрального анестетика (тиопентал натрия, пропофол), леветирацетам и кортексина. Предварительные результаты позволяют считать, что в этих случаях кортексин и леветирацетам в добавление к стандартной схеме терапии могут оказаться для больных жизненно важными препаратами.

Ключевые слова: суперрефрактерный, судорожный, бессудорожный, миоклонический эпилептический статус, терапия, препарат для внутривенного введения, вальпроевая кислота, леветирацетам, кортексин.

We assume that super-refractoriness is probably characterized by the specific pathophysiological mechanisms of status epilepticus development and can't be treated using standard treatment schemes. By the example of two clinical cases, we have analyzed the efficacy of complex treatment of super-refractory nonconvulsive and myoclonic status using intravenous valproate, central anesthetics (thiopental sodium, propofol), levetiracetam and cortexin. Preliminary results suggest that cortexin and levetiracetam as add-on to standard treatment may be vitally important drugs for the patients.

Keywords: super-refractory, convulsive, nonconvulsive, myoclonic status epilepticus, treatment, intravenous medication, valproic acid, levetiracetam, cortexin.

Статус генерализованных судорожных приступов представляет серьезную угрозу для жизни пациента. Статусы миоклонических и фокальных приступов, бессудорожный статус, серийные и кластерные эпилептические приступы также являются факторами риска летального исхода. На практике следует разделять острый симптоматический эпилептический статус в ситуации, когда он развивается на фоне острого (или обострения хронического) церебрального поражения и неконтролируемое учащение приступов при декомпенсации уже существующей эпилепсии — собственно эпилептический статус (ЭС). ЭС представляет собой качественно новое патологическое состояние [1]. По данным А. Rossetti и D. Lowenstein [2] «ЭС занимает 2-е место среди всех urgentных неврологических состояний с частотой возникновения 10—40 на 100 000 населения, в 23—43% является рефрактерным с летальным исходом в 10—20%».

Все затяжные судорожные состояния объединяет перманентная эпилептиформная активность нейронов, лежащая в основе патофизиологического каскада нару-

шений. Поэтому первоочередной задачей во всех описанных ситуациях является купирование пароксизмальной нейрональной активности. Последние годы в России в распоряжении неврологов и реаниматологов появилось 4 противоэпилептических препарата (ПЭП) для внутривенного введения: вальпроат в виде лиофилизата — депакин и раствор — конвулекс, а также леветирацетам и лакосамид. Тем самым врачи получили возможность проводить патогенетическую терапию данных urgentных состояний благодаря внутривенным формам вальпроевой кислоты уже на этапе скорой медицинской помощи [3]. В связи с этим выявлялась другая проблема — наличие рефрактерного ЭС практически у всех госпитализируемых пациентов [4].

В патогенезе ЭС существуют механизмы самоподдержания и система противоэпилептической защиты. Среди механизмов самоподдержания имеет значение энергетический резерв организма необходимый для поддержания патологического состояния, исходя из чего было выделено 3 формы выхода из ЭС: компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная [1], что предпола-

гает важность применения препаратов, имеющих нейропротективные свойства и не обладающих проконвульсивным действием. Данными свойствами обладает кортексин, который в дополнение к нейропротективному оказывает антиоксидантное тканеспецифическое и ноотропное воздействия на ЦНС. Это предопределило его использование при суперрефрактерном статусе. В статье представлены 2 случая применения комплекса ПЭП, наряду с которыми был использован отечественный препарат кортексин при суперрефрактерном ЭС.

Наблюдение 1. Больная Ш., 21 года. Диагноз: недифференцированная эпилепсия (имеющая черты идиопатической генерализованной и криптогенной фокальной). Суперрефрактерный статус вторично-генерализованных судорожных приступов развился 05.хх.14, был купирован 08.хх.14. Бессудорожный эпилептический статус возник 09.хх.14, купирован 09.хх.14. Двухсторонняя нижнедолевая пневмония. Гнойный трахеобронхит.

Дебют болезни в 7 лет, последняя коррекция терапии за несколько месяцев до поступления: топирамат 150—150 мг/сут; карбамазепин 100 мг утром и 200 мг вечером, после чего приступы участились и имели тенденцию к серийному течению. За последние несколько месяцев было 3—4 серии приступов, которые самостоятельно купировались, к врачу не обращалась. Чаше возникновение приступов происходит во время менструаций. Приступы 3 видов: вторично-генерализованные судорожные, замирания с тоническими приступами в руках (вытягивает руки вперед), отключения сопровождающиеся «шмыганием» носом.

На момент поступления состояние крайне тяжелое. Ухудшение состояния было отмечено еще 05.хх.14, когда вечером больная пришла домой. Со слов родственников пациентка была вялой, заторможенной, рассказала, что на улице у нее был приступ во время которого она упала и

ударилась головой, но до дома дошла самостоятельно. Дома развились более 20 генерализованных судорожных приступов, между которыми больная в сознание не приходила. Бригадой скорой медицинской помощи было зарегистрировано АД — 160/100 мм рт.ст., ЧСС — 150 в'; сахар крови — 14,6 ммоль/л; SpO₂ — 97%. Была проведена терапия: введены растворы реланиума 6,0 в/в струйно медленно, дексазона 16 мг в/в и магния сульфата 20%—15,0 мл в/в струйно.

Поступила в нейрореанимационное отделение 06.хх.14 в 02.10. Здесь было продолжено введение через зонд топирамата. Карбамазепин был отменен, так как было расценено, что препарат вызвал аггравацию припадков. Был назначен в/в вальпроат в виде конвулекса вначале струйно 1000 мг, затем капельно до 3000 мг/сут; диазепам (реланиум) 40 мг в/в; однократно тиопентал натрия 1000 мг в/в медленно; с целью синхронизации с аппаратом для проведения искусственной вентиляции легких вводился пипекурония бромид (ардуан) 4 мг в/в струйно). Параллельно проводилась симптоматическая терапия.

На ЭЭГ от 05.хх.2014 (1-е сутки ухудшения состояния) регистрировалась генерализованная островолновая эпилептиформная активность, клинически проявляющаяся началом очередного тонико-клонического приступа (**рис. 1**).

На 3-и сутки удалось купировать статус генерализованных судорожных приступов, отменены барбитураты и пациентка пришла в сознание. ЭЭГ, относящаяся к этому времени приведена на **рис. 2**. Однако на следующий день состояние больной вновь ухудшилось — возникла кома, а на ЭЭГ был зарегистрирован бессудорожный эпилептический статус, клинически проявляющийся коматозным состоянием без малейших судорожных проявлений (**рис. 3**).

Учитывая недостаточную эффективность предыдущей терапии и многофакторное повреждающее воздей-

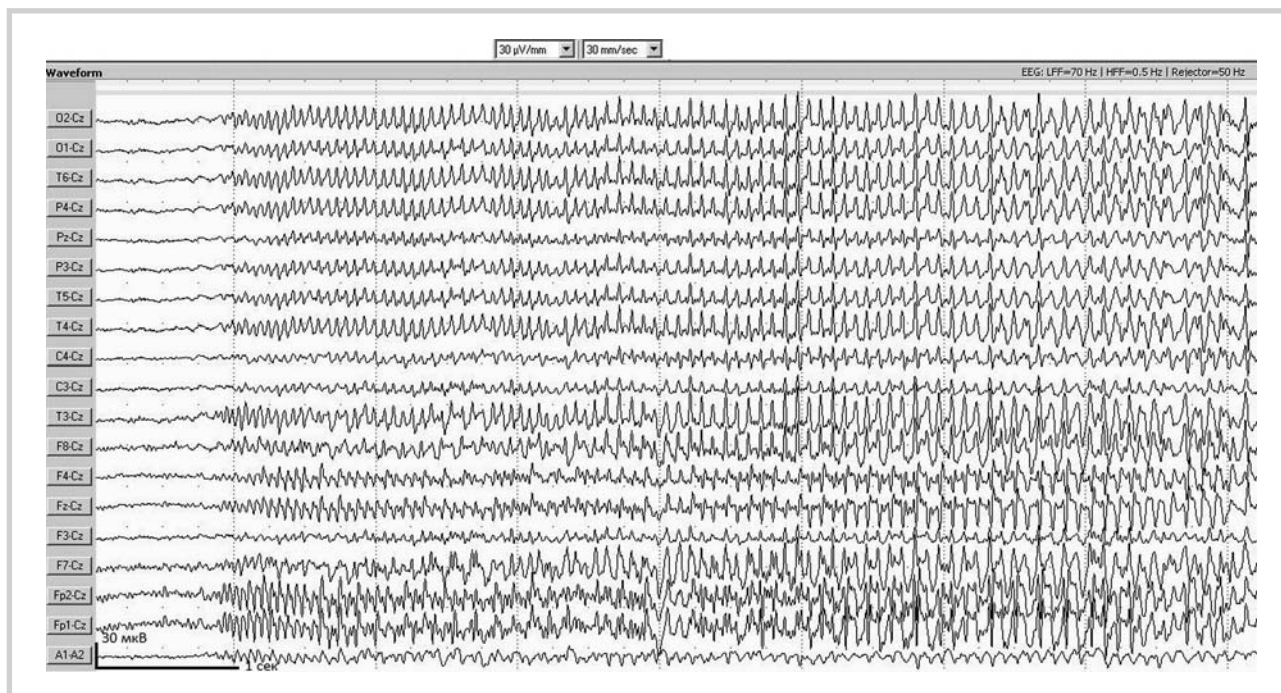


Рис. 1. Фрагмент ЭЭГ больной Ш. (1-е сутки).

Регистрируется генерализованная билатерально-синхронная островолновая эпилептиформная активность в β-диапазоне (до 150 мкВ) с началом в лобно-височных отведениях, проявляющаяся клинически тонико-клоническими судорогами.

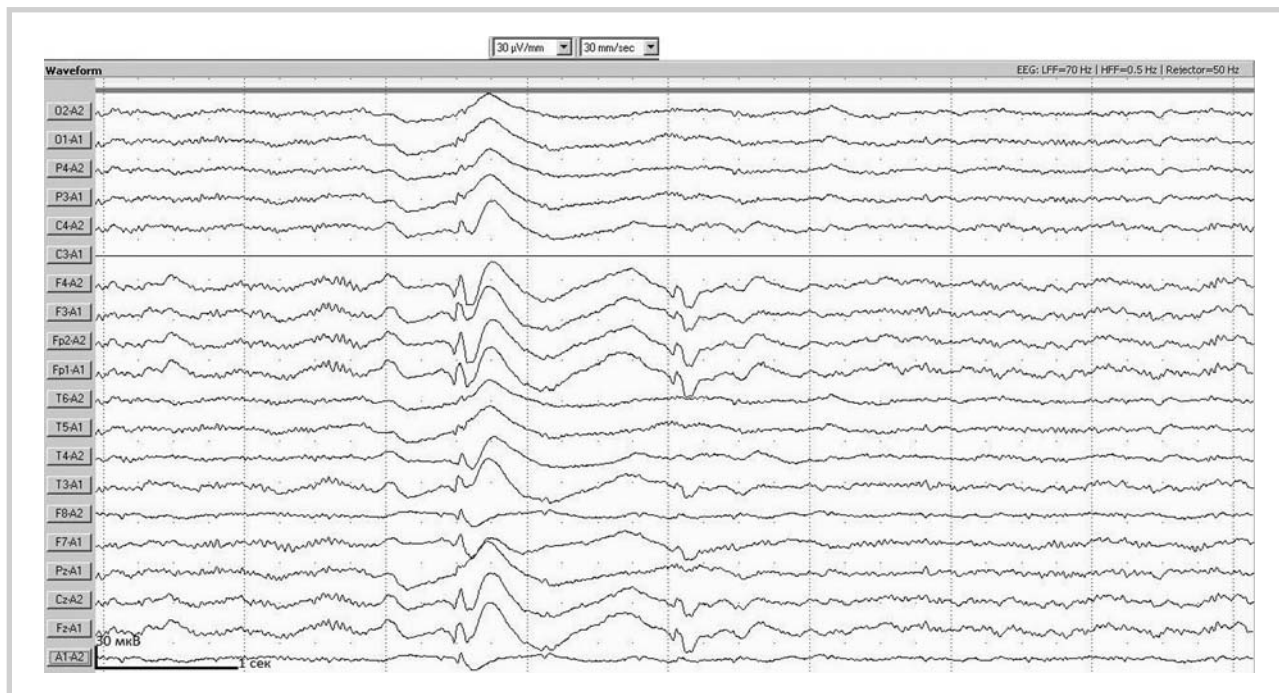


Рис. 2. Фрагмент ЭЭГ больной Ш. (3-и сутки).

На фоне низкоамплитудной активности регистрируются единичные разряды эпилептиформной активности представленные комплексами острая-медленная волна (до 120 мкВ), без клинических проявлений.

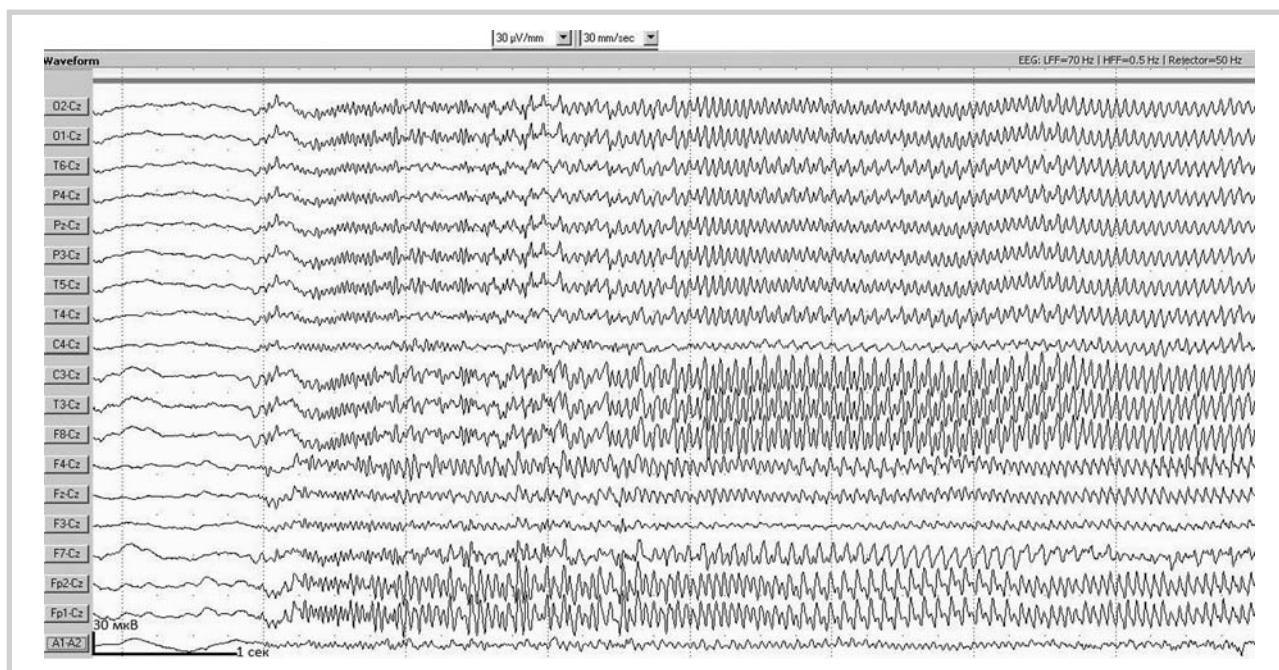


Рис. 3. Фрагмент ЭЭГ больной Ш. (4-е сутки).

Регистрируется генерализованная билатерально-синхронная островковая эпилептиформная активность в β -диапазоне (до 120 мкВ), со снижением уровня сознания до комы, без судорожных проявлений, что соответствует бессудорожному ЭС.

ствие судорожного и бессудорожного ЭС на нейроны головного мозга было решено к топирамату (300 мг через зонд) и вальпроату (в/в 2000 мг/сут) дополнительно ввести левитирацетам в/в 2000 мг/сут, и кортексин в/в 20 мг/сут. В результате проведения такой комплексной терапии бессудорожный статус был купирован в течение 8 ч и на

ЭЭГ было отмечено отсутствие эпилептиформной активности (**рис. 4**).

Таким образом, суперрефрактерный статус удалось купировать на 4-е сутки после поступления больной в нейрореанимационное отделение. Однако пациентка продолжала находиться в реанимационном отделении в

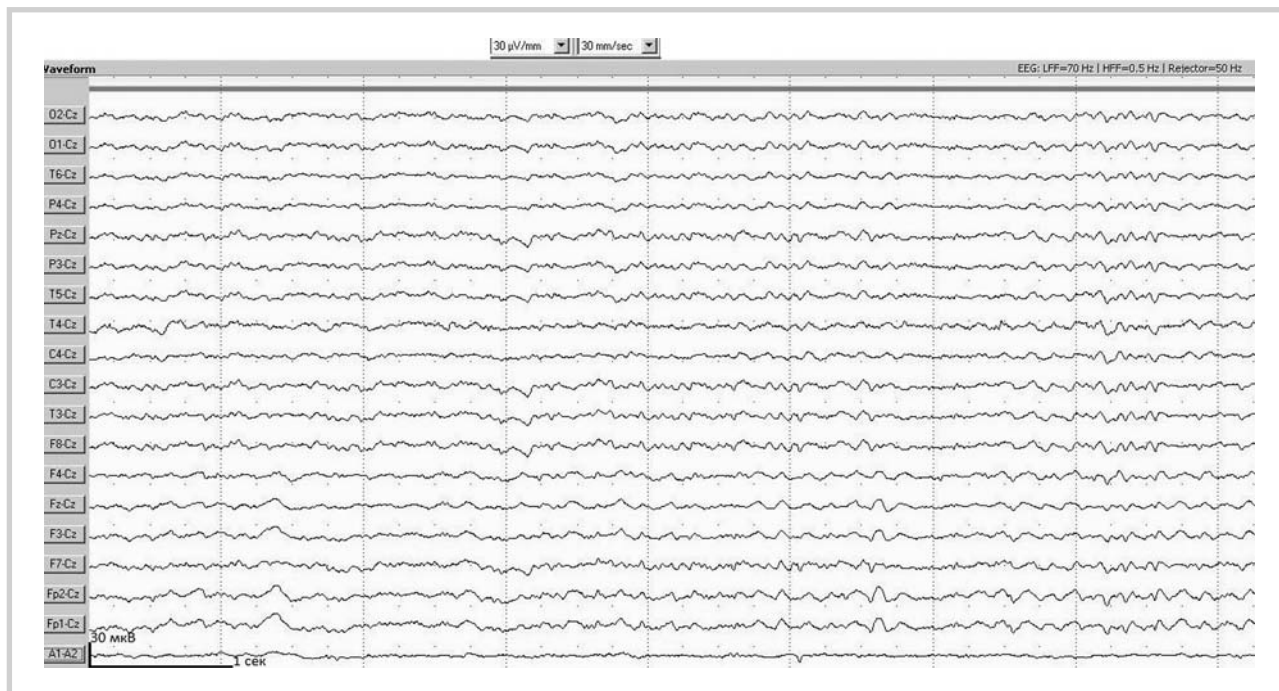


Рис. 4. Фрагмент ЭЭГ больной Ш. (4-е сутки).

Отмечается низкоамплитудная активность с преобладанием β - и θ -ритма (до 25 мкВ), эпилептиформная активность в период отсутствия ЭС (он был купирован).

связи с возникшими у нее осложнениями: двухсторонней нижнедолевой пневмонией, синдромом Ундины, астенический синдромом. Через 5 сут пациентка была переведена в неврологическое отделение, где была продолжена терапия топираматом (рег ос 300 мг/сут), вальпроатом (в/в 1500 мг/сут), леветирацетамом (в/в 2000 мг/сут) и кортексином (в/м 10 мг/сут).

Наблюдение 2. Больная Д., 38 лет. Диагноз: постгипоксическая энцефалопатия. Острый симптоматический суперрефрактерный ЭС миоклонических и бессудорожных приступов от 13.хх.15. Статус был купирован 19.хх.15, рецидив миоклонических и бессудорожных приступов возник 20.хх.15 и он был полностью купирован (клинически 21.хх.15), (подтвержден ЭЭГ— 24.хх.15).

Больная ранее эпилепсией не страдала. Наследственность по эпилепсии не отягощена. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. 05.хх.15 больная поступила в роддом в удовлетворительном состоянии на самостоятельные роды. 10.хх.15 в послеродовом периоде развилось гипотоническое кровотечение. Проведена лапаротомия с ревизией органов брюшной полости, перевязкой маточных и внутренних подвздошных артерий; кровопотеря составила 4000 мл. 11.хх.15 резкое снижение сатурации и артериального давления, была интубирована. Состояние крайне тяжелое. Выполнена релапаротомия, спленэктомия, кровопотеря — 3000 мл.

13.хх.15 у пациентки был зарегистрирован первый острый ЭС миоклонических и бессудорожных приступов.

На ЭЭГ в 1-е сутки развития статуса миоклонических приступов наблюдалась генерализованная эпилептическая активность, повторяющаяся с интервалом 500—750 мс (рис. 5). Сходная картина наблюдалась на протяжении 2—6 суток при проведении терапии: вальпроат в/в 3000 мг/сут; леветирацетам в/в 3000 мг/сут, пропофол

в/в 500 мг/сут. Но при сравнении с рис. 5 отмечалось усиление сигнала более чем в 2 раза (рис. 6).

На 7-е сутки при проведении комплексной терапии вальпроатом в/в 3000 мг/сут, леветирацетамом в/в 3000 мг/сут, пропофолом 500 мг/сут, кортексином в/в 20 мг/сут статус миоклонических приступов был купирован. Однако на 8-е сутки был кратковременный эпизод рецидива миоклонических и бессудорожных приступов. Клинически приступы полностью были купированы на 9-е сутки, что нашло подтверждение на ЭЭГ при длительном мониторинге — на 11-е сутки (рис. 7).

Обсуждение

Представленные 2 наблюдения суперрефрактерного генерализованного судорожного/бессудорожного (первый случай) и симптоматического миоклонического/бессудорожного статусов, развившихся на фоне острого гипоксического поражения головного мозга (второй случай) объединяет то, что для их купирования потребовалось назначение комплекса противоэпилептических препаратов, анестетика центрального действия (тиопентал натрия, пропофол), при неэффективности которых на следующем этапе в схему терапии вводился леветирацетам и кортексин. Введение в терапию данных препаратов позволило оборвать бессудорожный и миоклонический ЭС в обоих наблюдениях в течение 1—3 суток.

Механизмы действия вальпроатов и анестетиков для купирования ЭС и их эффективность достаточно хорошо известны [1, 5, 6]. Введение в схему терапии на третьем этапе леветирацетама и кортексина позволило купировать ЭС вероятно потому, что леветирацетам обладает принципиально иным противоэпилептическим действием [7], а совместное его применение с препаратом, обладающим



Рис. 5. Фрагмент ЭЭГ больной Ш. (1-е сутки).

Наблюдается генерализованная эпилептиформная активность в виде коротких разрядов острых волн и комплексов острая-медленная волна (до 150 мкВ) с высоким индексом (75–80%); клинически — генерализованные миоклонии.

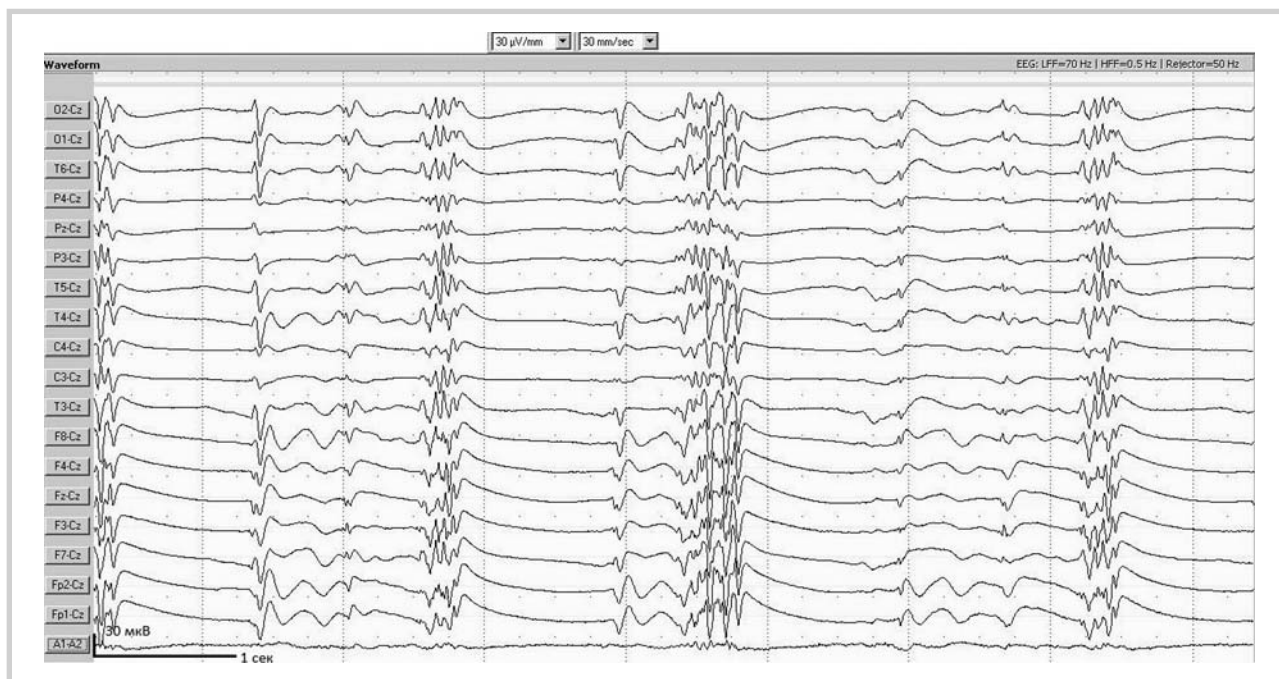


Рис. 6. Фрагмент ЭЭГ больной Д. (2-е сутки).

Видна генерализованная эпилептиформная активность в виде коротких разрядов острых волн и комплексов острая-медленная волна (до 200 мкВ), феноменологически соответствующая паттерну «вспышка—подавление».

тканеспецифическим, нейропротекторным, ноотропным, антиоксидантным действием — кортенсином существенно усилило эффект ПЭП, либо оказало комплексное саногенетическое действие. В проведенных ранее исследованиях было показано, что препарат оказывает защитное

действие на нейроны путем уменьшения энергетических затрат особенно в лобных и височных долях головного мозга, доказанное при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии [8], а также непосредственное влияние на метаболизм нейрона — это клеточ-

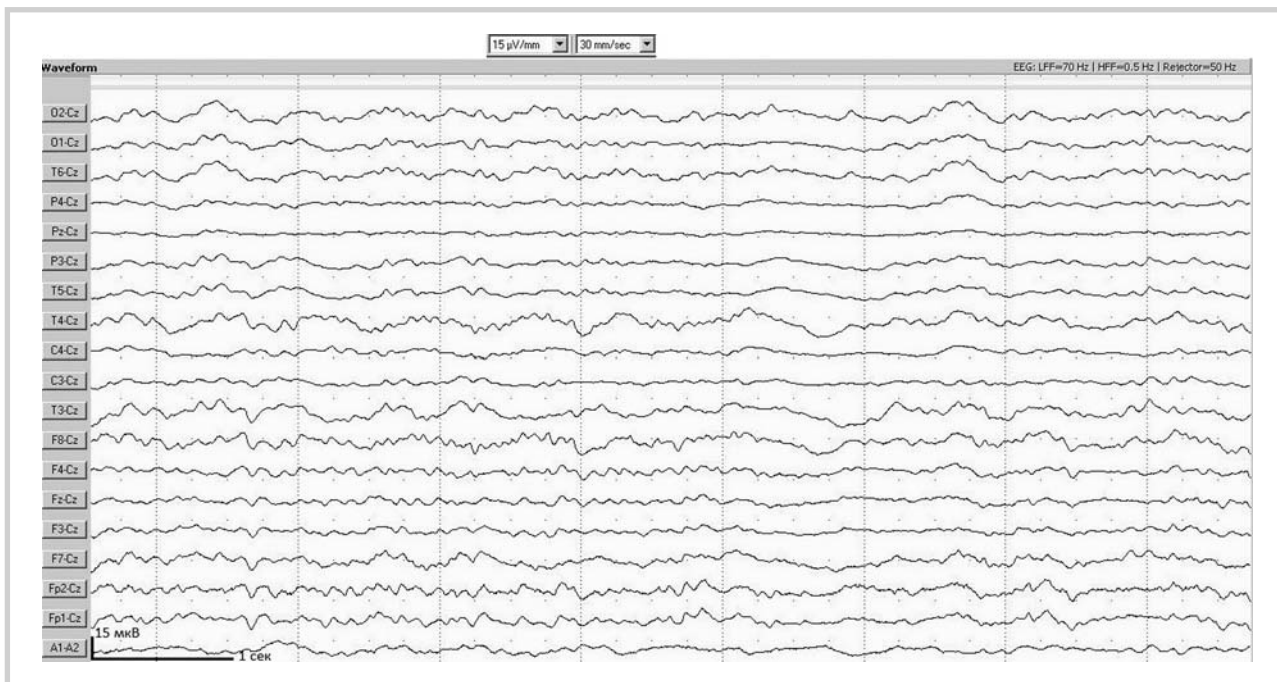


Рис. 7. Фрагмент ЭЭГ больной Д. (11 сутки).

Отмечается дезорганизованная низкоамплитудная биоэлектрическая активность (7–13 Гц, до 20 мкВ); эпилептиформная активность отсутствует.

ный уровень воздействия и изменение регуляции основных нейромедиаторных систем — серотонинергической, дофаминергической, ГАМКергической [9, 10, 11]. Не смотря на то что эти данные были получены при хронической цереброваскулярной недостаточности, вероятно, их можно экстраполировать и на ЭС.

Таким образом, комплексная терапия, включающая вальпроаты, центральный анестетик, леветирацетам и кортексин оказалась эффективной в отношении купирования бессудорожного и миоклонического статусов. При суперрефрактерности, вероятно существуют иные пато-

физиологические механизмы развития/купирования статуса, при которых недостаточно эффективны стандартные схемы лечения. Предварительные результаты позволяют предположить, что в этих случаях кортексин и леветирацетам в добавление к стандартной схеме терапии могут оказаться для больного жизненно важными препаратами. Дальнейшие направления исследований должны включать проверку эффективности леветирацетама и кортексина на начальных этапах развития различных типов ЭС.

Конфликтов интересов нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. *Эпилептический статус. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин*. М.: Медицина; 2010;483-511.
2. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet neurol*. 2011;10:922-930. doi:10.1016/s1474-4422(11)70187-9.
3. Карлов В.А., Лебедева А.В., Степаненко А.Ю., Рудакова И.Г., Власов П.Н., Липатова Л.В., Попугаев К.А., Головтеев А.Л., Гехт А.Б. Возможности применения внутривенных форм противоэпилептических препаратов при эпилептических приступах. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014;4:66-75.
4. Карлов В.А., Жидкова И.А., Власов П.Н., Гладов Б.П., Подгорная О.А., Уханова С.В. Клинический разбор двух случаев рефрактерного эпилептического статуса генерализованных судорожных припадков. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика: спецвыпуск «Эпилепсия»*. 2014;1:25-30.
5. Холин А.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов. *Журнал неврология и психиатрия*. 2010;110:3:55-59.
6. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014;82(8):656-664. doi:10.1212/wnl.0000000000000009.
7. Власов П.Н. Внутривенные формы противоэпилептических препаратов в России. *Неврология нейропсихиатрия психосоматика (Спецвыпуск Эпилепсия)*. 2014; 48-53.
8. Танашан М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А., Коновалов Р.Н., Федин П.А., Гурьев Н.Н., Кетлинская О.С. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011;3:181-187.
9. *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения*. Под ред. Скоромца А.А., Дьяконова М.М. СПб.: Наука; 2007.
10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Дробленков А.В. *Поведенческие эффекты пептидных препаратов кортексина и ноопепта при модуляции систем стресса-антистресса в раннем онтогенезе*. СПб: Наука 2009.
11. Машин В.В., Белова Л.А., Чапанова О.И., Хуснуллина А.Ф., Манасян А.М. Открытое клиническое исследование препарата кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014;114:9:29-32.