

## Современное лечение эпилептического статуса



**Erik Taubøll**  
Department of Neurology  
Oslo University Hospital – Rikshospitalet  
Norway



## Когда это просто приступ, а когда эпилептический статус (ЭС)?

- Нет четкой гранью между приступом и ЭС, тяжело выделить на практике
- Старое определение ЭС: постоянная судорожная активность > 30 минут
- Новое определение ЭС: постоянная судорожная активность > 5 минут

### Или:

- Повторяющиеся приступы
- Без восстановления сознания между п



## Текущее определение ЭС от ILAE, 2015

«Эпилептический статус – это состояние, ставшее результатом недостаточности механизмов отвечающих за прекращение приступов или результатом действия механизмов, вызывающих аномально длительные приступы (после времени t1 ). Это состояние способное привести к длительным последствиям (после времени t2 ), включающих повреждение или гибель нейронов, изменения нейрональных сетей, в зависимости от длительности приступов»

*ILAE, Epilepsia, 2015*



## Операциональные определения ЭС в соответствии с руководством ILAE 2015

T1- время, когда неотложное лечение ЭС должно быть начато, T2- время, когда можно ожидать отдаленных последствий

Тип	T1- время, когда судороги скорее всего перейдут в постоянную судорожную активность	T2- время, когда можно ожидать отдаленных последствий (включая повреждение нейронов, гибель нейронов, изменение нервных сетей и функциональный дефицит)
ЭС генерализованных приступов	5 min	30 min
ЭС сложных парциальных приступов	10 min	>60 min
ЭС абсансов	10–15 min <sup>a</sup>	неизвестно

ЭС абс. - Доказательства для временных рамок ограничены и в дальнейшем могут быть изменены

*Trinka E et al. Epilepsia 2015. ILAE task force*

## Текущее определение ЭС от ILAE, 2015

- Эпилептический статус предложено классифицировать по 4 осям: семиология, этиология, ЭЭГ корреляции и возраст
- В зависимости от семиологии, ЭС делится на состояния, вовлекающие двигательную сферу и не вовлекающие двигательную сферу

### **а) С выраженными/сильными двигательными симптомами:**

1. судорожный ЭС
  - а) генерализованный
  - б) со вторичной генерализацией
  - в) неясно парциальный или генерализованный
2. Миоклонический ЭС
3. Фокальный моторный ЭС  
Включает, помимо прочего:
  - а) Джексоновский
  - б) Кожевниковский
4. Тонический ЭС
5. Гиперкинетический ЭС

### **б) Без выраженных/сильных двигательных симптомов:**

1. Несудорожный ЭС с комой
2. Несудорожный ЭС
  - а. Генерализованный
  - б. Парциальный
  - в. Неясно парциальный или генерализованный, включая автономный ЭС (вегетативный)

*Trinka E et al. Epilepsia 2015.ILAE task force*



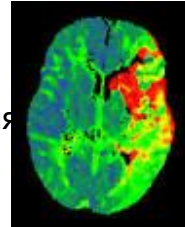
## Нет четкой грани между серийными приступами и ЭС

- Серийные приступы – судорожные или бессудорожные: пациент приходит в себя между приступами
- Если частота приступов большая/мало времени между приступами или пациент не приспособлен к данному характеру приступов – расценивайте это как ЭС и лечите соответственно



## Наиболее частые дифференциальные диагнозы

- Транзиторная ишемическая атака/ ОНМК
- Сахарный диабет (гипо-, гипергликемия)
- Интоксикация/наркотики
- Метаболическая энцефалопатия
- Энцефалит
- Нарушения сознания после ЧМТ



**NB: Психогенные неэпилептические приступы**



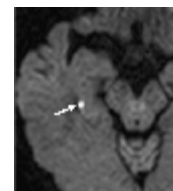
## Редкие дифференциальные диагнозы

### Бессудорожные:

- Акинетические (кататония, мутизм, синдром «запертого человека»)
- Атонические (периодический паралич, катаплексия)
- Вертиго
- Психические (энцефалопатия, расстройства сна, транзиторная глобальная амнезия, самостимуляция, расстройства контроля над побуждениями)

### Судорожные:

- Тремор
- Дистония/спазм
- Клонус
- Синдром периодических движений конечностей
- Миоклонус
- Другие



MR-DWI image of TGA



## Наиболее частые причины ЭС

- Отмена АЭП
- Инсульт
- Метаболические нарушения
- Гипоксия/ишемия
- Травма головы
- Опухоль
- Инфекции
- Алкоголь/наркотики



**Причины и частота значительно отличаются в различных возрастных группах!**



## Осложнения ЭС

- Дыхательные осложнения
  - Аспирационная пневмония
- Цереброваскулярные осложнения
  - Нарушения ритма
  - Гипертония/гипотония
- Гипоксия
- Электролитные нарушения
- Полиорганная недостаточность
- Отек мозга
- Эксайтотоксичность



**Все эти осложнения могут вызывать вторичное повреждение мозга**



## Смертность



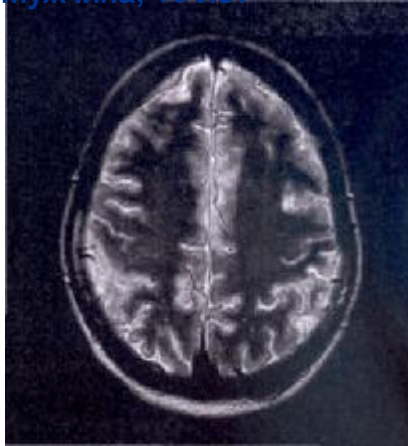
- Зависит от
  - Вызвавшей причины
    - Без сопутствующей патологии 2-3%
    - С сопутствующей патологией 25-30%
  - Времени до окончания ЭС
  - Осложнений
- Генерализованный тонико-клонический ЭС во время беременности повышает риск гибели плода

## Смертность при СЭ – вне зависимости от причины

Смертность – все пациенты	%
Aminoff og Simon, 1980	2,5
Oxbury og Whitty, 1971	8,3
Scholtes et al., 1994	11
Lowenstein og Alldredge, 1993	14.5
Rowan og Scott, 1970	21
Пациенты, введенные в барбитуратный наркоз	%
Osorio og Reed, 1989	16
Yaffe og Lowenstein, 1993	53

## Смертность: пролонгированный ЭС опасен для мозга!

3 месяца в ЭС, различные типы приступов, включая ГТК.  
Мужчина, 19 лет



Oslo universitetssykehus



## Опасен ли бессудорожный или фокальный ЭС ?

Коротко: Да, скорее всего

Мало информации, но некоторые современные публикации говорят об этом

Пример: Power et al, Seizure 2015

- 48 бессудорожных ЭС у 39 пациентов
- 3 из 48 (6,3%) умерли
- 4 из 48 (8,5%) - серьезные последствия  
(но смерть и последствия во многом были связаны с вызвавшей причиной)
- Когнитивные последствия у 7 из 47 (14,9%)  
(3 связаны с вызвавшей причиной. Влияние АЭП?)

Тем не менее: скорее всего, когнитивные последствия могут связаны с бессудорожным ЭС

Oslo universitetssykehus



## Заболеваемость и смертность – можно ли предсказать?

### Шкала выраженности эпилептического статуса (STESS)

Основана на: 1) уровень сознания, 2) тип приступа при ЭС

3) возраст 4) предыдущая история приступов

### Эпидемиологическая шкала смертности при эпилептическом статусе (EMSE)

Учитывает три (этиология, возраст, сопутствующая патология) или четыре (+ЭЭГ) параметра



Исследования показывают более

высокую точность EMSE (*Kang BS et al. Crit Care 2016*)



## Почему надо начинать лечение ЭС раньше?

- У пациентов без серьезной сопутствующей патологии, смертность возрасла с 2 до 50% при генерализованном тонико-клоническом ЭС длительностью больше 4 часов (*Scholtes et al. 1994*)
- Менее выраженная связь была выявлена между длительностью ЭС и смертность в нескольких других исследованиях
- ЭС длительность больше 1 часа - это независимый фактор риска смерти (*Waterhouse E. Curr Treat Op Neurol, 2002*)





## Начальная оценка и лечение

### Быстро оцените:

1. Эпилепсия ли это?
2. Если да, то почему у пациента начался ЭС?
3. Какие анализы и обследования нужно провести в условиях реанимации?
4. Какое начальное лечение?



## Основные группы лекарств

1. Бензодиазепины
2. АЭП
3. Наркоз



## Бензодиазепины

- **Диазепам** 10-20 мг в/в, возможно повторное введение до общей дозы 20-40 мг (более высокие дозы возможны, особенно, если вы знаете пациента)
  - В случае затруднения в/в доступа, возможно ректальное введение
- Альтернатива:
  - **Мидазолам** буккально, болюсно 10-20 мг
  - **Мидалозам** в/м, 10 мг (многообещающе)
  - **Лоразепам** 4 мг в/в, (не зарегистрирован в Норвегии)



## Мидазолам буккально или Диазепам ректально

- Мало качественных сравнительных исследований

*Nakken & Lossius 2011, Acta Neurol Scand*

- 80 приступов, длительность > 5 минут
- **Цель:** купирование приступов в течение 10 минут и отсутствие их,

по крайней мере, 2 часа

- **Результаты:**

- Успешность 83% для диазепама, 74% для мидазолама
- Время до эффекта на непрерывные приступы: 5 минут для диазепама, 2,8 минуты для мидазолама
- Нет разницы во времени при серийных приступах, бессудорожном ЭС



## Мидазолам буккально или Диазепам ректально

*McIntyre J et al. Lancet 2005;366.205-10*

- Мультицентровое, рандомизированное исследование (дети)
- 219 случаев у 177 детей, средний возраст 3 года
- Средняя доза 0.5 мг/кг у обоих лекарств
- Цель: купирование приступов > 10 минут и отсутствие судорог затем более 1 часа
- Результаты:
  - Успешность 56% для мидазолама, 27% для диазепама
  - Время действия 10 минут у мидазолама, 15 минут у диазепама

Серьезная проблема с этим исследованием: никто никогда не видел такую низкую эффективность у диазепама при ректальном введении



## Мидазолам буккально или Диазепам ректально

### Мидазолам буккально

#### Достоинства

- Путь введения
- Хороший результат при введении опытным персоналом

#### Недостатки

- Сложнее для введения нетренированным персоналом/семьей
- Сложно ввести необходимую дозу
- Не разрешено в Норвегии для взрослых (>18 лет)
- Высокий риск привыкания, злоупотребления
- Должен вводиться только, если диагноз точно установлен (проблема: психогенные неэпилептические приступы)

### Диазепам ректально

#### Достоинства

- Легко вводить без дополнительного обучения
- Необученный персонал/семья вводит с таким же уровнем успешности, как и обученный персонал при введении буккально Мидазолама
- Простая упаковка
- Доступность

#### Недостатки

- Социальные проблемы с путем введения

Победитель: ?



## Мидазолам внутримышечно – исследование RAMPART

- RAMPART (быстрое противосудорожное лечение до прибытия в госпиталь):
- Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование
- 10 мг в/м мидазолам против 4 мг в/в лоразепам
- Догоспитальное лечение ЭС парамедиками
- Примерно 1000 случаев

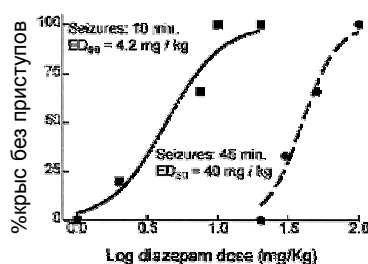
### Выводы:

У взрослых и детей > 40 кг:  
10 в/м мидазолам также эффективно как в/в лоразепам

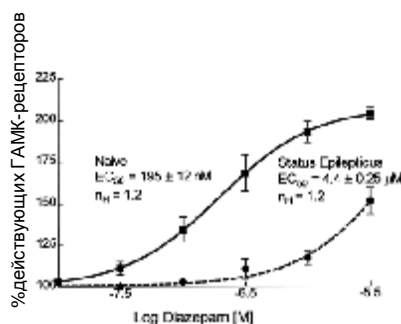
*Epilepsia 2011, 2013, + diff publications*



## Почему диазепам теряет эффективность со временем во время ЭС



↓Эффективности в модели ЭС  
> 30 минут

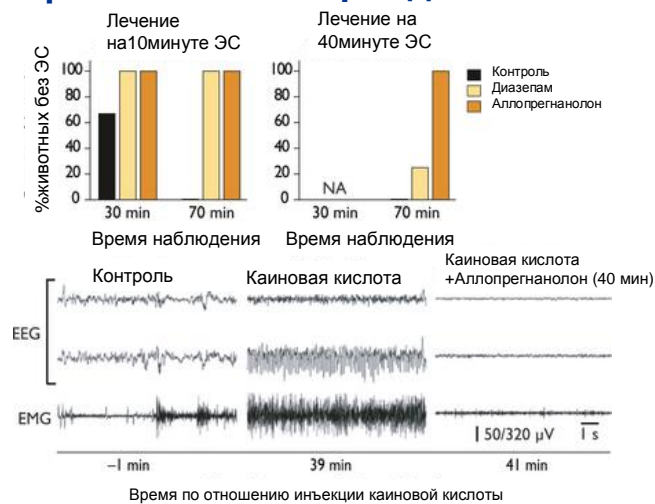


Функциональная пластичность  
рецепторов ГАМК при ЭС

*Kapur & Macdonald, J Neurosci 1997*  
*Mazaratti et al, Brain Res 1998*



## Нейроактивные стероиды в лечении ЭС



Rogawski M et al. *Epilepsia* 2013, 54, suppl s6, pp 93-98



## Недостаточность эффекта от бензодиазепинов:

### Варианты

#### Стандартная терапия

1. Фос-фенитоин
2. Вальпроаты
3. Леветирацетам



#### Возможные альтернативы

1. Фенобарбитал?
2. Клоназепам?



## Фос-фенитоин - I

- Фос-фенитоин всегда вводится в эквиваленте фенитоина натрия (FNE)  
1.5 мг фос-фенитоина равна 1 мг FNE  
1 мг фенитоина = 1 мг FNE
- Болюсная доза при ЭС = 15-20 мг FNE/кг  
(подтверждено 15, **мы рекомендуем 20 мг FNE/кг**)
- Скорость введения **50-100 мг FNE/минуту** у взрослых и детей старше 5 лет. Не превышать 150 мг FNE/минуту.



## Фос-фенитоин - II

- После введения болюсной дозы и если приступы остановились, то продолжайте введение поддерживающей дозы 4-5 мг FNE/кг/день  
(эквивалентно 200 мг FNE x 2 раза в день взрослым с весом 75 кг, корректируйте дозу на основании плазменных концентраций в первые дни)
- Вводится внутривенно, внутримышечно или перорально дважды в день, первая доза дается через 6-8 часов после нагрузочной



## Эффекты фенитоина (и фос-фенитоина?) при ЭС могут быть усилены бензодиазепинами

- Эффект фенитоина усиливается до 30% в случае предварительного введения бензодиазепинов



Treiman DM et al. NEJM 1998;339:792-8

## Вальпроаты в/в при ЭС

- Нагрузочная доза 30 мг/кг в течение 10-15 минут (эквивалентно 2400 мг у человека с массой 80 кг)
- Контроль пульса и ЭКГ
- Помните о взаимодействиях (например меропенем)
- Мало острых побочных эффектов
  - Гипотензия, рост МНО, аммиак, тромбоциты
- Осторожность: возможны митохондриопатии  
Очень маленькие дети



Krämer G et al Akt Neurol 2005;32:263-274  
2014. Nevro NEL:  
<http://nevro.legehandboka.no/>

## Вальпроаты в/в при ЭС - II

- После введения болюсной дозы продолжает введение вальпроатов в дозе 100 (-200) мг/час в течение одного дня
- Если у пациента сохраняются подергивания или другие проявления судорог – продолжайте инфузию течение первых часов в дозе 200 мг/час
- Если пациент в сознании, то переходите на пероральный прием, например 600 мг 3 раза в день в течение 1-2 дней с коррекцией под контролем сывороточной концентрации.

Первая доза через 6-8 часов после окончания инфузии  
2014. *Nevro NEL*: <http://nevro.legehandboka.no/>

## Особенно помните о:

- Аммиачная энцефалопатия
- Расстройства свертывания крови/тромбоцитопения
- Панкреатит
- Нарушения печени
- Взаимодействие с другими АЭП/лекарствами
- Возможная митохондриопатия
- Осторожность у очень маленьких детей





## Данные о в/в введении вальпроатов при ЭС в нескольких норвежских госпиталях

### Клинические эффекты вальпроатов, зависят от времени начала лечения

- Длительность ЭС < 3 часов, эффект у 20/21 (95%)
- Длительность ЭС < 3 -24 часов, эффект у 8/13 (62%)
- Длительность ЭС > 24 часов, эффект у 2/5 (40%)
- В двух случаях время между началом ЭС и началом лечения не было указано

KB, Taubøll E, Gjerstad L. Acta Neurol Scand Suppl 2007; 187: 51-4



## Клиническая эффективность вальпроатов в зависимости от болюсной дозы

- 41 ребенок, рефрактерный ЭС
- Эффективность после начальной дозы
  - Доза 20-30 мг/кг: 46.2% (12/26)
  - **Доза 30-40 мг/кг: 73.3% (11/15)**
  - Доза > 40 мг/кг: 40% (4/10)

Uberall M et al. Neurology 2000;54:2188-9



## Фенитоин или вальпроаты

Очень мало сравнительных исследований

### **Agarwal et al, 2007. Seizure**

100 пациентов, бензодиазепин-рефрактерный ЭС, возраст и пол различные, рандомизированное исследование, или вальпроаты 20 мг/кг или фенитоин 20 мг/кг

Вальпроат остановил ЭС у 88%, фенитоин у 84%.  
Одинаковая частота побочных явлений, 8% смертность

### **Alvarez et al, 2011. Epilepsia**

100 пациентов, бензодиазепин-рефрактерный ЭС, вальпроаты, фенитоин, леветирацетам  
Вальпроат остановил ЭС у 74,6%, фенитоин у 58,6% и леветирацетам у 51,7%



### **Tiamkao et al, 2013. BMC Neuro**

37 пациентов получали фенитоин, 17 – вальпроаты.  
Нет разницы



## Леветирацетам для лечения ЭС

- Мало исследований, мало материала
- Значительная вариабельность эффективности леветирацетама
  - 1 исследование: 13 случаев ЭС, 23% (3 пациента) - возможный ответ;
  - 2 исследование: 18 случаев ЭС, эффективность у **100%** (*Knake S et al. 2008*)
- Чаще всего нагрузочная доза 2000-4000 мг в/В
  - Безопасно вводить 4000 мг в/в в течение 15 минут у взрослых
  - Наиболее частая поддерживающая доза 2000-3000 мг/день
- Наша обычная практика: 3000 мг в/в нагрузочная доза.  
Поддерживающая доза 1000 мг 3 раза в день до получения данных о концентрации в плазме



## Какие рефрактерные ЭС отвечают на терапию леветирацетамом?

- Возможно наибольшая эффективность при фокальном ЭС (?)

- *Knake S et al. JNNP 2008;79:588-9*

18 рефрактерных ЭС, все фокальные, везде эффективность

- *Eue S et al. Epilepsy & Behavior 2009;15:467-9*

43 рефрактерных ЭС. Эффективность леветирацетама:

- Простые парциальные:	3/5	(60%)
- Сложные парциальные:	11/18	(61%)
- Миоклонические:	2/2	(100%)
- Бессудорожные:	2/8	(25%)
- ГТК:	0/8	(0%)

- *Berning et al J Neurol 2009;256:1634-42*



## Наша методика - леветирацетам

- Как леветирацетам используется для купирования серийных приступов/ЭС:
- Нагрузочная доза 3000 мг в течение 15-30 минут
- Поддерживающая доза 1000 мг 3 раза в день до получения данных о концентрации в плазме

2014. Nevro NEL: <http://nevro.legehandboka.no/>



## Недостаточность эффекта от фос- фенитоина, вальпроатов или леветирацетама – что дальше?



## Наиболее часто используемые вещества для наркоза

- Барбитураты
- Пропофол
- Мидазолам



## Рефрактерный ЭС – взрослые (I)

<i>Stecker, Epilepsia, 1998</i>	<u>Пентобарбитал</u>	<u>Пропофол</u>
Смертность	4/8	7/8
Контроль приступов	9/11	5/8
Время до контроля над приступом	123+/-33 min	2.6+/-0.75 min*

Нет разницы: гемодинамика, длительность нахождения в реанимации, осложнения

<i>Prasad, Epilepsia, 2001</i>	<u>Мидазолам</u>	<u>Пропофол</u>
Смертность	1/6	8/14
Контроль приступов	4/6	11/14
Низкая ЧСС	0/6	2/14



## Рефрактерный ЭС – взрослые (II)

Систематический обзор, число пациентов 193

	Барбитураты n = 106	Мидазолам n = 54	Пропофол n = 33
Первичный контроль(<6ч)	92%*	80%	73%
Возобновление приступов	12%	51%*	15%
Сохранение приступов	43%	46%	43%
Гипотензия	77%*	30%*	42%
Рефрактерность	3%	2%	8%

Коррекция по паттерну «вспышка-подавление» – нет эффекта на смертность (Claassen, *Epilepsia* 2002 \*p<0.05

**Stecker 1998 и Prasad 2001 показали, однако, увеличение смертности при использовании пропофола**



## Практический вопрос: барбитуратный наркоз или пропофол

### Тиопентал

Влияет на ГАМК-А рецепторы  
Короткодействующий барбитурат  
Быстрое накопление в ЦНС через  
10-15 минут  
Накопление в жировой  
ткани/мышцах

### Самые важные клинические отличия

Очень медленное пробуждение  
Общее подавление ЦНС  
Подавление дыхательной системы  
и сердечно-сосудистой системы  
Подавление миокарда/аритмии  
Бронхо-ларингоспазм  
Гипотензия (>90%)

### Пропофол

Влияет на ГАМК-А рецепторы  
Короткого действия  
Выраженная липофильность,  
накопление в жировой ткани

### Самые важные клинические отличия

Быстрое пробуждение  
(Это достоинство или недостаток в  
лечении ЭС?)  
Мало анестезиологических проблем,  
легко контролировать  
Длительное введение: синдром  
инфузии пропофола!  
Больше рецидивов?  
Смертность??



## ”Синдром инфузии пропофола”

- Длительное лечение пропофолом вызывает метаболический ацидоз, сердечную недостаточность, гипертриглицеридемию, рабдомиолиз, почечную недостаточность
- *Prasad A et al, Epilepsia 2001:* Смертность при использовании пропофола 57%, мидазолама 17%
- *Iyer VN. Crit Care Med 2009:* Смертность при использовании пропофола 10%, ”другие” 0%.
- *Parviainen I et al, Neurol Res 2007*
  - Риск синдрома инфузии пропофола и смертности растет со временем. Предлагается ограничить срок введения профола 48 часами
  - Вероятно больший риск рецидива ЭС, если пропофол отменяется слишком быстро (предлагается снижение дозы в течение 24 часов).



## Выводы I

### Рефрактерный ЭС – какой препарат для наркоза лучше использовать?

- Барбитуратный наркоз или пропофол – сравнимая эффективность (?)
- Наше предложение: пропофол, если ожидается короткое лечение
- Если выбирается пропофол – пробуждение должно производиться медленно
  - Снижайте дозу пропофола, например, на 5% от полной дозы каждый час (20 часов)
  - Переходите от пропофола к барбитуратам, если наркоз понадобится на более чем 48 часов, для избегания синдрома инфузии пропофола



## Начало, длительность и прекращение наркоза при ЭС

- Нет консенсуса по длительности наркоза
- Предлагается 24 часа в глубоком наркозе (паттерн «вспышка-подавление» на ЭЭГ)
- паттерн «вспышка-подавление» не обязателен, но является целью на практике
- Убедитесь в достаточно высокой концентрации АЭП перед выводом из наркоза
- При длительно текущем ЭС - рассмотрите возможность гормональной терапии или иммунотерапии



## Важные факторы при сохраняющемся ЭС

- Что поддерживает ЭС?
  - Сопутствующая патология
  - Инфекция
  - Слишком быстрый вывод из наркоза
  - Другие сопутствующие препараты



## «Супер рефрактерный» эпилептический статус

Когда терапия первой, второй и третьей линии неэффективна – что тогда?





## Клиническая дилемма – кого нужно лечить и как долго?

### Пациент 1

- Юноша, 17 лет, эпилепсия с 13 лет. Лечение: клоназепам, леветирацетам, пирацетам
- Поступил в госпиталь из-за ГТК ЭС, нет эффекта от бензодиазепинов, вальпроатов, фос-фенитоина
- Начальное лечение пропофолом, повторное возникновение ЭС при выходе из наркоза, переведен на барбитураты
- В течение следующих 4-6 недель пробовался фос-фенитоин, фенobarбитал, вальпроаты, топирамат, магний, пиридоксин, хлоралгидрат, лидокаин, стимуляции блуждающего нерва, стероиды, кетамин
- **Терапия завершена через 6 недель, смерть, при вскрытии нет явной причины**



## Клиническая дилемма – кого нужно лечить и как долго?

### Пациент 1

- Юноша, 17 лет, эпилепсия с 13 лет. Лечение: клоназепам, леветирацетам, пирацетам
- Поступил в госпиталь из-за ГТК ЭС, нет эффекта от бензодиазепинов, вальпроатов, фос-фенитоина
- Начальное лечение пропофолом, повторное возникновение ЭС при выходе из наркоза, переведен на барбитураты
- В течение следующих 4-6 недель пробовался фос-фенитоин, фенobarбитал, вальпроаты, топирамат, магний, пиридоксин, хлоралгидрат, лидокаин, стимуляции блуждающего нерва, стероиды, кетамин
- **Терапия завершена через 6 недель, смерть, при вскрытии нет явной причины**

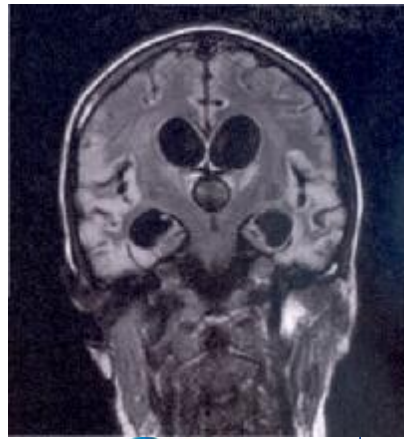
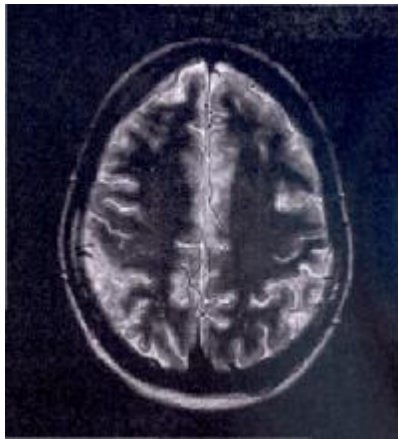
### Пациент 2

- Мужчина, 25 лет, эпилепсия с детства
- Поступил в госпиталь после серии приступов с переходом в ГТК ЭС, нет эффекта от бензодиазепинов или фос-фенитоина
- Начальное лечение пропофолом, повторное возникновение ЭС при выходе из наркоза, переведен на барбитураты
- Фос-фенитоин, фенobarбитал, топирамат, стероиды, вальпроаты в высоких дозах
- Несколько раз в глубоком наркозе барбитуратами, мидазоламом, кетамин
- Высокая доза вальпроатов второй раз, приступы остановились
- **Покинул госпиталь через 3 месяца в хорошем состоянии, жил дома, без серьезных последствий, кроме нейропатии**



## Пролонгированный ЭС опасен для мозга!

3 месяца в ЭС, 19 лет, мужчина, ранее здоровый!



## Когда «традиционное» лечение неудачно – как далеко мы должны идти?

- Сколько попыток лечения должно проводиться?
- Какие альтернативные методы лечения должны быть использованы?
- Как долго должно проводиться лечение?
- Как этично поступать в отношении пациентов, их семей и других пациентов, требующих лечения в реанимации?



## Некоторые альтернативные способы лечения рефрактерного ЭС

- Фенитоин
- Фенобарбитал
- Вальпроаты
- Леветирацетам
  
- Топирамат
- Лакосамид
  
- Хлоралгидроат?
- Хлорметаизол?
- Карбамазепин?
- Окскарбазепин?
- Фелбамат?
- Ламотриджин? Зонисамид?
- Бриварацетам? Карисбамат?
- Габапентин??
- ++++++



### Другие альтернативы

Кетамин  
Лидокаин  
Магний  
Галотан/Изофлуран?  
Гипотермия?

ЭСТ  
Стимуляция блуждающего нерва/глубокая стимуляция мозга/транскраниальная магнитная стимуляция  
Кетогенная диета?  
Иммунотерапия?  
Оперативное лечение

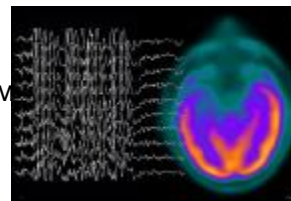
Oslo universitetssykehus  
полифармакорезистентность

## Топирамат – альтернатива?

- Механизм действия, отличный от других АЭП и большинства препаратов для наркоза
- Несколько случаев, особенно у детей, когда топирамат был эффективен

*Synowiec et al. Epi Res 2012; 98: 232-7*

- 35 взрослых, генерализованный и парциальный ЭС
- 100 мг каждые 4-6 часов
- Без нагрузочной дозы
- Кумулятивный эффект при резистентном
  - 4/35 (11%) через день
  - 10/35 (29%) через два дня
  - 14/35 (40%) через три дня



## Наши предложения по топирамату

- Топирамат при лечении серийных приступов или ЭС:
- Начать с 300 мг 3 раза в день через назогастральный зонд
- Затем: обычно 200 мг 2 раза в день до получения данных о концентрации в плазме

2014. Nevro NEL: <http://nevro.legehandboka.no/>



## Лакосамид (Вимпат) может быть решением?

### Да

- *Höfler et al. Epilepsia 2011*
  - 48 пациентов, 17 статус абсансов, 31 ЭС (бессудорожный 10, судорожный 11, другие парциальные 10)
  - Средняя нагрузочная доза 200 мг (200-400) (максимум 200 при СА)
  - СА/ЭС прекратился у **88%** (42/48), без серьезных побочных эффектов
- *Kellinghaus C et al. Acta Neurol Scand 2011*
  - 39 пациентов, 6 ГТК, 33 фокальный ЭС
  - Лечение лакосамидом начато в среднем через 30 часов после начала ЭС
  - Нагрузочная доза 400 мг в/в за 5 минут
  - ЭС прекратился у 17 (**44%**)



### Нет

- *Goodwin H et al. Neurocrit Care 2011*
  - 9 пациентов, резистентный ЭС. Лечение лакосамидом начато в среднем через 2 дня после начала ЭС
  - Нагрузочная доза 200 мг в/в, затем 200 мг в/в каждые 12 часов
  - **Ни у одного** не было эффекта, у 2 развился ангионевротический отек



## Наши предложения по лакосамиду

- Как лакосамид используется для лечения серийных приступов/ЭС:
  - Нагрузочная доза 400 мг за 10-20 минут в/в
  - Затем 200 мг 2 раза в день до получения информации о концентрации в плазме



2014. *Nevro NEL*: <http://nevro.legehandboka.no/>



## Почему такая большая разница в эффекте препаратов при ЭС?

*Fernandez & Franck. Ann Pharmacother 2011; 45: 1445-9*

«Весомым фактором может быть предвзятость исследователей, так как авторы больших исследований подтвердили компенсации от производителей некоторых препаратов, в частности гонорары, гранты на исследования и компенсации расходов на транспорт». «Никаких других сообщений в этом обзоре о конфликте интересов».



*The murder of Ms Justitia,  
Marijke van Eeckhout. UIB*



## Новейшие АЭП при суперрефрактерном ЭС

- Суперрефрактерность: ЭС продолжается 24 часа или более после начала наркоза
  - Общее число публикаций (2012): 23. Топирамат 10 (60 случаев), леветирацетам 8 (35 случаев), прегабалин 1 (2 случая), лакосамид 2 (10 случаев)
  - Контроль ЭС:

Топирамат	62 % (37/60)
Лакосамид	10 % (1/10)
Леветирацетам	46% (17/35)
Прегабалин	0 % (0/2)
- Внимание! Нельзя напрямую сравнивать результаты!!

**Вывод: никакого нового "волшебного оружия"**

*Shorvon & Ferlisi. Brain 2012*

 Oslo universitetssykehus



## Лечение АЭП другими препаратами (не АЭП)

### Обычно используются в процессе наркоза

- Кетамин
- Лидокаин
- Магний
- Ингаляционные анестетики
- Гипотермия

### полифармакорезистентность

- Блокаторы кальциевых каналов

### Альтернативы наркоза

- Стимуляция блуждающего нерва/глубокая стимуляция мозга/транскраниальная магнитная стимуляция
- ЭСТ
- Кетогенная диета
- Иммунотерапия?
- Оперативное лечение?



 Oslo universitetssykehus



## Магний внутривенно

- "Препарат выбора" при эклампсии
- Есть сообщения об эффективности при ЭС у пациентов с порфирией и митохондриальными заболеваниями
- Есть сообщения об эффективности при резистентном ЭС неясной этиологии
- Механизм: блокада NMDA-рецепторов
- Легко вводить, мало побочных эффектов
- Предполагаемая скорость инфузии 2-6 г/час, цель – концентрация Mg в плазме 1.7 ммол/л
- *Recommended by: Shorvon & Ferlisi, Brain 2011; 2012, and discussed at the London/Innsbruck Colloquium on SE, 2011, (Oxford), Visser et al. J Neurol 2011 (Mitochondrial cases)*

 Oslo universitetssykehus



## Кетамин

- Блокада NMDA-рецепторов
- Опробован в нескольких малых и средних исследованиях
- Многообещающие результаты
- Наш опыт: смешанный/положительный

### Наше мнение: Кетамин должен быть испробован при резистентном ЭС

- Нет консенсуса при использовании: нагрузочная доза от 0,3 до 3 мг/кг (мы пробовали 2 мг/кг)
- Введение 0,3-8 мг/кг/час. Не бойтесь титрации до дозы, по крайней мере, 5-6 мг/кг/час.

*Shorvon og Ferlisi 2012; Synowiec et al Epilepsy Res 2013; Kramer, Neurocritical Care 2012; Ubogu et al, Epilepsy & Behav 2012; Sheth & Gidal, Neurology 1998; Mewasingh et al. Seizure 2003*



 Oslo universitetssykehus



## Гипотермия

### Патофизиология

- Гипотермия подавляет судорожную активность в различных экспериментальных моделях
- Снижает степень повреждения мозга от приступов, гипоксии, сердечной недостаточности

### Клинический опыт при рефрактерном ЭС

- Больше опыта у детей
- Типичные схемы: 31-35°C (другие использовали 30-31°C и даже 25-30°C)
  - 4 пациента, нет эффекта от бензодиазепинов и барбитуратов. У всех получен эффект, но 2 вскоре умерли

Достоинства: простота и относительная безопасность

Недостатки: пациент должен быть в наркозе, осложнения от наркоза/гипотермии

### Конференция в Лондоне по ЭС, 2008/11: "Гипотермия – вариант

для лечения"  
Corry JJ et al. *Neurocrit Care* 2008;9:189-97  
Choijski J et al. *Crit Care Med* 1984;12:367-72  
Shorvon S et al. *Epilepsia* 2008;49:1277-85



## Кетогенная диета

- Несколько случаев, когда кетогенная диета и модифицированная диета Аткинса, в том числе у взрослых, имела эффект
- Эффективен при синдроме эпилепсии, индуцированном фебрильной инфекцией?? (Nabbout R et al, 2010)
- Обычно эффективность достигается через 1-3 дня после достижения кетоза
- Наш опыт: использовался у 3 взрослых, нет эффекта; у 4 детей, неубедительный результат/без эффекта
- **Наше мнение**: может быть использовано как дополнительная терапия параллельно с другими препаратами. Если нет эффекта через 3 дня, то лечение должно быть остановлено





## Иммунотуодулирующая терапия - I

- Аутоиммунный ответ играет важную роль в некоторых случаях рефрактерного ЭС
- В основном эффект иммуномодуляторов при рефрактерном ЭС не доказан
- Но: Некоторые формы рефрактерного ЭС связаны с аутоиммунным ответом:
  - Энцефалит Расмуссенна
  - Энцефалит Хашимото
  - Анти-NMDA-рецепторный энцефалит
  - Лимбический энцефалит с различными антителами, например анти-GAD, GABA<sub>B</sub>, VGKC, LGI-1



## Иммунотуодулирующая терапия - II

- Помните, что изменения в плазме влияют на концентрацию различных препаратов, в том числе многих АЭП
- Иммуноглобулины в двойном слепом рандомизированном исследовании взрослых и детей: нет эффекта (*van Rijekevorsel-Harmant et al. Int J Clin Lab Res 1994*)
- Эффект стероидов описан только в некоторых случаях на малых группах пациентов
- Эффект ритуксимаба у одного пациента с энцефалитом Расмуссенна и резистентным ЭС

**Наш опыт:** Несколько раз пробовали лечение стероидами без результата также использовали при появлении отеков. Иммуноглобулины пробовали несколько раз, тяжело оценить эффект

**Наше мнение:** Нужно чаще использовать. Несколько проблем  
Должна использоваться при подозрении на аутоиммунные расстройства, определении антител, лимбическом энцефалите, энцефалите Расмуссенна



## Лидокаин

- Одно исследование (Pascual et al. *Epilepsia* 1988;29:584-9):
  - 42 случая ЭС у 36 пациентов
  - В 74% прекращение ЭС после одной дозы лидокаина
  - Но: 60% рецидива
  - Много респондеров при втором введении, но короткий эффект
  - 3 из 7 без приступов после отмены постоянной инфузии
- Предлагаемая схема:
  - Нагрузочная доза: 1,5-2 мг/кг за 2 минуты; и/или инфузия 3-5 мг/кг/час
  - (нагрузочная доза до 5 мг/кг и инфузия до 6 мг/кг/час также использовались)
- Наш опыт: использовали несколько раз. Не было длительного эффекта
- Наше мнение: может быть использована при резистентном ЭС
  - Легкость введения, мало побочных эффектов, быстрый, немедленный эффект



## Ингаляционный наркоз – изофлуран/дефлуран/галотан

- Изофлуран наиболее эффективен
- Останавливает приступы и ЭС у практически 100%
- Но: рецидив приступов после отмены лечения у 60-100%
- Может вызывать серьезные гемодинамические нарушения
- Итальянское общество против эпилепсии: Изофлуран 0.8-2% до появления паттерна «волна-подавление» попробовать отменять каждые 12-24 часа
- Наше мнение: не подходит для лечения резистентного ЭС. Если используется, то он должен использоваться перед использованием других препаратов. Сложно длительно использовать на практике (газ)

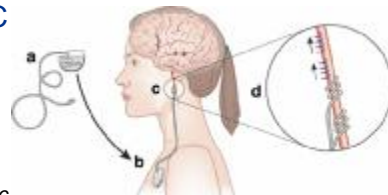


## Стимуляция блуждающего нерва

- Может снизить тенденцию к развитию ЭС у пациентов с труднокурабельной эпилепсией
- Наилучший эффект у детей?
- В случаях, когда использовалась стимуляция блуждающего нерва, во время индуцированной комы, эффект развивался в течение 1 недели

Наше мнение: Случайность.

Не является частью лечения ЭС



*Robakis TK, Hirsch L.J. Neurocrit Care 2008;4:35-46.*  
*Shahwan A et al. Epilepsia 2009;50:1220-8.*  
*De Herdt V et al. Eur J Paediatr Neurol 2009;13:286-9.*

Oslo universitetssykehus



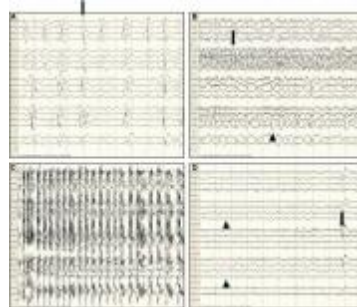
## Электросудорожная терапия

Сообщено о нескольких случаях и проведены малые исследования, которые показали возможный положительный эффект

*i.e. Kamel H et al. Neurocrit Care 2010;12:204-10*

- 3 пациента с резистентным ЭС, возможным энцефалитом
- ЭСТ проводилась через 6-8 недель после начала АЭП
- Обычная схема: снижение/отмена АЭП
- 4 процедуры ЭСТ в течение 5 дней, 1 пациент получил 2х4 ЭСТ
- ЭС окончился после ЭСТ у 2/3

**Наш опыт: пробовали однократно.  
Очень сложно! Неэтично (?)**



A, B. до ЭСТ.  
C. вызванный ЭСТ.  
D. 1 неделя спустя ЭСТ

Oslo universitetssykehus



## ”Полифармакорезистентность”

- Резистентный ЭС по определению фармакорезистентный
- Необходимо ли дополнительное лечение, чтобы предотвратить развитие полифармакорезистентности?
- Ингибиторы Р-гликопротеина могут предотвращать фармакорезистентность
  - Верапамил повышает концентрацию АЭП в мозгу (у крыс)
  - Тариквидар повышает концентрацию АЭП в эпилептогенном очаге и понижает частоту приступов (у крыс)
- Должен ли использоваться верапамил или тариквидар как дополнительное лечение при резистентном ЭС?
- **Наш опыт:** Использовали несколько раз, без эффекта на резистентный ЭС. Возможно нужны высокие дозы. Вызывает гемодинамические проблемы

**Наше мнение:** не часть лечения резистентного ЭС



## Предполагаемые подходы к терапии АЭП при рефрактерном ЭС

### Основные советы

- Политерапия максимум двумя АЭП
- Высокие дозы
- Избегайте частой смены
- Предпочтение АЭП с низким взаимодействием с другими препаратами
- Предпочтение АЭП с предсказуемыми фармакокинетическими свойствами
- Предпочтение АЭП без почечной и печеночной токсичности
- Избегайте ГАМК-ергических АЭП (?могут потерять эффект со временем)

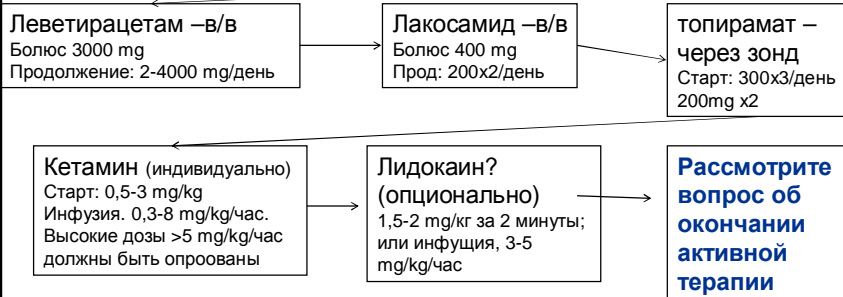


- *Shorvon & Ferlisi. Brain 2012*



## Предполагаемый алгоритм терапии – резистентный ЭС

Резистентный ЭС  
(пробовали фенитоин/фенобарбитал/вальпроаты и/или клоназепам. Наркоз с барбитуратами, пропофолом, мидазоламом)



**Возможно индивидуальное применение:** Магний, Гипотермия или иммуномодуляторы (иммуноглобулины, ритуксимаб), стероиды (также при отеках), кетогенная диета??

**Менее подходящее:** стимуляция блуждающего нерва (у детей?)??, пиридоксин, ингаляционный наркоз, ЭСТ, хлоралгидрат, зонисамид, бриварацетам, верапамил



## Заключение: Основной вопрос, имея столько возможностей – когда же пора остановиться?

Наш основной вопрос по прежнему не  
решен

- Сколько попыток лечения должно проводиться?
- Какие альтернативные методы лечения должны быть использованы?
- Как долго должно проводиться лечение?
- Как этично поступать в отношении пациентов, их семей и других



## ЭТИЧНОСТЬ

**Как далеко мы должны идти? Сколько программ лечения должно быть опробовано? Когда прекратить лечение?**

Предлагаемое чтение: *Stippen D et al. Круглый стол по этике: Лечение в реанимации без срока – как мы можем себе это позволить? Critical Care 2010; 14:222*

- Что правильно по отношению к пациенту?
- Что правильно по отношению к семье?
- Что правильно по отношению к другим пациентам, нуждающимся в лечении в реанимации?

Если нет обширного повреждения мозга на МРТ – нет временного ограничения?



## Спасибо за внимание



*Kahriman M et al. Epilepsia 2003;44:1353-6*

## **Effekt av TPM i barn med refraktær SE**

- Tre pasienter
- Alder 4.5 mndr, 34 mndr, 11 år
- 1 GTK SE, 2 partiell SE
- TPM startet med 2-3 mg/kg/dag
- Titrert til 5-6 mg/kg/dag innen 2-3 dager
- SE stoppet hos alle 3 innen 24 timer med 5-6 mg/kg/dag



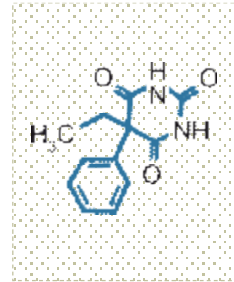
## **Fos-phenytoin - II**

- Infusion rate 50- 100 mg FNE/min for adults and children over 5 years. Not exceeding 150 mg FNE/min.
- For smaller children not above 3 mg PE / kg / minute or ~ 100 mg FNE/minute
- Monitor BT and ECG



## Phenobarbital

- Standard loading dose is 15-20 mg/kg i.v.
- 1-4 mg/kg/hour for maintenance
- Problem: sedation, respiratory depression
- May need intubation (But in England it goes okay!!)



### Effective:

Response rate in SE 58.2% with 15 mg/kg

PB

(Treiman DM et al. 1998)



## Lacosamide – II

*Grosso S et al. Eur J Paediatr Neurol 2014 Apr 24*

- 11 children, mean age 9.4 yrs
- Mean bolus dose 8.6 mg/kg
- SE resolved in 5 (45%)

*Cherry et al. Neurocrit Care 2012; 16: 294-8*

- 27 patients, 13 SE (7 ncse, 4 focal motor, 2 GTC), 14 isolated seizures.
- For SE, mean loading dose 178 mg; maint. dose 326 mg/day
- SE: 5/13 seizure control within 11 h

*Mnatsakanyan L et al. Seizure 2012; 12:198-201*

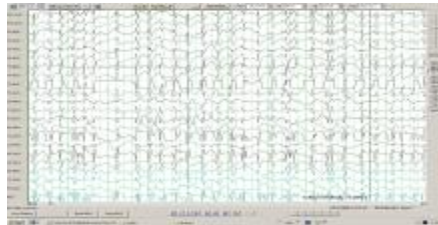
- 10 patients, NCSE. Loading dose 200-300 mg.
- Maintenance dose 100-200 mg/12 h.
- SE resolved in 7/10





## Continuation of ketamine treatment

- No consensus
- We have tried: loading dose 2 mg/kg (maybe a bit high – BT increase)
- Followed usually by 4-6 mg/kg/hour
- Other suggestions: Loading dose between 0,3 og 3 mg/kg
- Infusion rate 0,3-8 mg/kg/hour.



From our patient

