

Современная концепция применения инъекционных вальпроатов при эпилептическом статусе

О.Л.Бадалян^{✉1}, А.А.Савенков²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е.Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]epileptolog@mail.ru

Аннотация

Комиссия по классификации и терминологии Международной противозепилептической лиги определяет эпилептический статус (ЭС) как состояние, которое подразумевает длительный эпилептический приступ или серию приступов длительностью более 30 мин без восстановления базисных неврологических функций в интериктальный период. Он считается одним из наиболее опасных, жизнеугрожающих urgentных состояний. Фактором, определяющим прогноз, являются этиология ЭС, своевременность и адекватность проводимых терапевтических мероприятий. Наиболее частой причиной развития ЭС при ранее выявленной эпилепсии является снижение концентрации противозепилептических препаратов в плазме крови вследствие плохой комплаентности. Фармакотерапия ЭС – одна из наиболее актуальных проблем неотложной неврологии. Успешное лечение ЭС предполагает использование максимально эффективных схем терапии в предельно сжатые сроки с минимумом побочных эффектов. Наряду с традиционно используемыми препаратами (бензодиазепины, гидантоины, барбитураты) для купирования судорожного ЭС могут успешно применяться инъекционные формы вальпроата (Конвулекс®), что подтверждается многочисленными зарубежными и отечественными клиническими исследованиями. В случаях симптоматического ЭС, при острых поражениях головного мозга и коме, бессудорожных формах ЭС, а также в ситуациях, связанных с риском угнетения кардиореспираторных функций, применяются инъекционные формы вальпроата.

Ключевые слова: эпилептический статус, Конвулекс.

Для цитирования: Бадалян О.Л., Савенков А.А. Современная концепция применения инъекционных вальпроатов (Конвулекс) при эпилептическом статусе. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 97–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190316

Review

Modern approach to intravenous valproate use in epileptic status treatment

Oganes L. Badalyan^{✉1}, Aleksei A. Savenkov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²M.E.Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow, Russia

[✉]epileptolog@mail.ru

Abstract

Commission on classification and terminology of International League Against Epilepsy defines epileptic status (ES) as a condition that implies a continuous seizure or a series of seizure lasting more than 30 minutes without full recovery of neurological functions in interictal period. It is considered one of the most dangerous life-threatening emergency conditions. ES etiology, timing and adequacy of therapeutic intervention are the main factors that define prognosis. The most frequent cause of ES development in a patient with previously diagnosed epilepsy is a decrease of antiepileptic medication concentration in serum associated with low compliance. ES pharmacotherapy is one of the most challenging issues in acute neurology. ES successful treatment includes the use of the most effective treatment regimen in as short a time as possible with minimal adverse effects. Along with traditionally used medications (benzodiazepines, hydantoins, barbiturates) for convulsive ES treatment injectable forms of valproate (Convulex®) can also be used that is supported by numerous foreign and Russian clinical studies. In a case of symptomatic ES after acute brain injury and coma, non-convulsive ES, and in cases associated with risk of cardiorespiratory function suppression, injectable forms of valproate are used.

Key words: epileptic status, Convulex.

For citation: Badalyan O.L., Savenkov A.A. Modern conception of usage of injectable valproates in status epilepticus. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 97–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190316

Эпилептический статус: дефиниция, эпидемиология, этиология

Классическое определение эпилептического статуса (ЭС) было дано L.Clark и T.Prout еще в 1905 г.: «Status epilepticus – состояние, при котором припадки проявляются с такой частотой, что кома и истощение постоянны между припадками». Комиссия по классификации и терминологии Международной противозепилептической лиги определяет ЭС как состояние, которое подразумевает длительный эпилептический приступ или серию приступов длительностью более 30 мин без восстановления базисных неврологических функций в интериктальный период, т.е. следующий припадок наступает тогда, когда еще остаются нарушения, вызванные предыдущим приступом, в первую очередь подавление сознания. Американское общество эпилепсии (American Epilepsy Society) трактует ЭС как длящуюся 5 мин или более электрографическую активность и/или повторяющуюся судорожную активность без восстановления между приступами [1–5].

ЭС считается одним из наиболее опасных, жизнеугрожающих urgentных состояний, требует безотлагательной медицинской помощи и зачастую свидетельствует о катастрофическом течении эпилепсии. Распространенность среди взрослых в США и западноевропейских странах составляет

10–20 на 100 тыс. жителей, среди детей – 40–41 на 100 тыс. с максимальной частотой у младенцев – 135–156 случаев на 100 тыс. населения [5].

По клиническому течению принято различать компенсированную и резистентную (рефрактерную) формы ЭС. При компенсированных формах после купирования эпилептических припадков восстанавливается сознание и регрессируют респираторные, циркуляторные и метаболические нарушения. Декомпенсированная форма ЭС характеризуется резистентностью к терапии, углублением коматозного состояния, дыхательных и циркуляторных нарушений [6].

Смертность при отсутствии специализированной медицинской помощи составляет до 50%, при ее наличии – 5–12%. По данным D.Lowrence и соавт. (2001 г.), летальные исходы при ЭС у детей до года составляют 17,8%, а у детей до полугода – 24%.

Фактор, определяющий прогноз, в первую очередь – этиология ЭС, которая может рассматриваться как проявление собственно эпилепсии (40% случаев) либо возникать из-за другой острой патологии головного мозга (60% случаев). В этих ситуациях успех зависит от течения основного заболевания, хотя очевидно, что ЭС значительно ухудшает шансы на выживание. Возможно развитие ЭС и как дебюта эпилепсии [1–4].

Наиболее частой причиной развития ЭС при ранее выявленной эпилепсии считается снижение концентрации противоэпилептических препаратов (ПЭП) в плазме крови вследствие плохой комплаентности. У детей причиной симптоматического ЭС чаще всего являются инфекционные поражения головного мозга и его оболочек, аномалии развития центральной нервной системы, нейродегенеративные заболевания, метаболические нарушения, гипоксически-ишемические энцефалопатии [3].

Крайне опасным является продолжительный ЭС генерализованных тонико-клонических приступов, который может привести к необратимым структурным изменениям в коре головного мозга.

Также очевидно, что прогноз ЭС зависит от своевременности и адекватности проводимых терапевтических мероприятий. Весомый вклад в этой области был сделан в СССР в конце 1960-х годов. Была разработана стратегия ургентной терапии ЭС, которая позволила снизить летальность почти в 3 раза [1–3].

По данным профессора В.А.Карлова, летальность среди больных с судорожным ЭС, лечившихся в больницах Москвы без реанимационных отделений, составила 19%, тогда как при госпитализации в реанимационные отделения – лишь 6%.

Нейрофизиология

По авторитетному мнению В.А.Карлова, более 50 лет занимающегося данной проблемой, ЭС характеризуется глубокой депрессией системы противоэпилептической защиты с сохранением возможности только активного подавления каждого эпилептического припадка, но не предупреждения следующего, а также тотальной несостоятельностью системы противоэпилептической защиты с прекращением каждого припадка пассивным способом, т.е. в связи с истощением энергетических ресурсов [1–4].

Фармакотерапия

Успешное лечение ЭС предполагает использование максимально эффективных схем терапии в предельно сжатые сроки с минимумом побочных эффектов. Тактика ведения зависит от периода ЭС. На начальных этапах, в раннем периоде ЭС (0–30 мин), обычно применяют быстродействующие препараты, а на более поздних – лекарства, не обладающие накопительными свойствами.

Согласно международным рекомендациям производные бензодиазепинов являются препаратами выбора при ЭС, однако их эффективность составляет только примерно 1/2 случаев. Бензодиазепины отличаются быстрым действием, но считаются высоколипофильными и способными к кумуляции [7].

В период установившегося ЭС (30–90 мин) применяются инъекционные формы ПЭП, при рефрактерном ЭС (более 90 мин) – препараты общей анестезии.

При ЭС у взрослых в качестве препарата выбора используется лоразепам (4–8 мг) или диазепам (10 мг) внутривенно с последующим внутривенным введением фенитоина из расчета 18 мг/кг массы тела. При возобновлении приступов через 10 мин после первой инъекции рекомендовано повторное внутривенное введение 4–8 мг лоразепама или 10 мг диазепама.

По обобщенным данным, 20–30% ЭС являются бензодиазепинорезистентными. Наряду с резистентностью отдельную проблему представляют приступы с апноэ и брадикардией, которые могут быть результатом действия бензодиазепинов.

ПЭП для лечения ЭС должны соответствовать следующим критериям:

- простота применения (по возможности внутривенно);
- быстрый и стойкий противоэпилептический эффект;
- минимум кардиореспираторных и других побочных явлений;

- отсутствие лекарственных взаимодействий;
- удобство перехода на пероральные формы.

Применение вальпроевой кислоты в лечении эпилепсии

Противоэпилептический эффект вальпроевой кислоты и ее солей известен медицинской науке с 1963 г. Эти препараты ингибируют фермент ГАМК-трансферазу и повышают синтез и высвобождение γ -аминомасляной кислоты, а также блокируют вольтажзависимые ионные каналы [8].

Вальпроаты и на сегодняшний день остаются одними из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения эпилепсии. Солидным международным наблюдательным исследованием J.Jedrzejczak и соавт. (2008 г.) с участием 1989 больных было установлено, что при некоторых формах эпилепсии вальпроаты являются препаратами практически единственного или преимущественного выбора, поскольку другие ПЭП могут аггравировать припадки или усугублять когнитивные и психические нарушения.

Международный опыт применения инъекционных вальпроатов при ЭС

С 1996 г. в США Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) разрешило применение инъекционных форм вальпроатов в ситуациях, когда другие пути их введения затруднительны.

Приоритет применения вальпроатов при ЭС, резистентном к бензодиазепинам, барбитурату и фенитоину, принадлежит С.Hovinga [9].

В 2006 г. J.Larch и E.Trinka был опубликован обзор мировой научной литературы, посвященный эффективности препарата при различных формах ЭС, в котором проанализировали результаты 20 исследований (13 ретроспективных и 7 проспективных) с участием 553 пациентов (взрослых и детей). По сводным данным купирование эпилептических припадков в первые 20 мин после введения вальпроата достигалось у 2/3 больных.

В настоящее время инъекционные формы вальпроата с успехом применяются по всему миру.

Российские данные по использованию инъекционных вальпроатов при ЭС

С 2006 г. в нашей стране зарегистрирована инъекционная форма вальпроата – Конвулекс® (Gerot Pharmazeutika, Австрия). Ампулы содержат готовый к применению раствор для внутривенного введения – 500 мг действующего вещества (вальпроат натрия) в 5 мл раствора.

Пальма первенства в отечественных исследованиях по применению инъекционных форм вальпроатов принадлежит В.А.Карлову (2001 г.) [10]. В.А.Карлов продемонстрировал следующие неоспоримые достоинства вальпроатов для внутривенного введения:

- 1) не угнетают дыхание и сердечную деятельность;
- 2) отсутствие седативных свойств и возможность избежать интубации больного;
- 3) быстрое (3–5 мин) достижение необходимой терапевтической концентрации в плазме крови;
- 4) высокая эффективность (80–90%), в том числе при неэффективности диазепама и фенитоина;
- 5) отсутствие рецидива приступов в течение 24 ч.

В связи с изложенным В.А.Карлов (2009 г.) рекомендовал модифицировать отечественный протокол терапии ЭС согласно последним Европейским стандартам с назначением на II стадии развернутого ЭС вальпроата (Конвулекс®) в виде внутривенной инфузии в дозе 25 мг/кг со скоростью введения 3–6 мг/кг/мин. В случаях симптоматического ЭС при острых поражениях головного мозга и у пациентов в коме лечение следует начинать непосредственно с внутривенного введения вальпроата (Конвулекса). Средние суточные дозы Конвулекса для взрослых составляют 20 мг/кг,

для подростков – 25 мг/кг, для детей – 30 мг/кг. Лечение можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно, а затем перейти на капельное введение или же с внутривенного капельного введения до достижения максимальной суточной дозы. При этом для быстрого повышения дозы (для купирования ЭС, серийных судорог) Конвулекс® вводится внутривенно струйно в течение 5 мин из расчета 15 мг/кг. Через 30 мин после струйного введения следует начать внутривенную инфузию Конвулекса из расчета 1 мг/кг/ч. Для этого содержимое 1 ампулы 500 мг разводят в 500 мл 0,9% натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Как отмечалось ранее, большую проблему представляют бензодиазепинорезистентные ЭС, особенно в детском возрасте. По данным А.А.Холина и соавт., среди 267 детей с развитием ЭС у 73 (27%) применение бензодиазепинов было неэффективным, и рациональной альтернативой явилось применение Конвулекса. Особый интерес представляет клинический опыт применения Конвулекса у детей с самой тяжелой формой эпилепсии – мигрирующим мультифокальным ЭС при злокачественных парциальных приступах младенчества. Была показана существенная положительная динамика в виде снижения частоты статусных приступов, в целом более 75% [9].

По результатам международных и отечественных исследований была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость инъекционных форм вальпроата (Конвулекс®), что определяет широкое применение данного ПЭП в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литературы/References

1. Карлов В.А. Эпилептический статус. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010; с. 483–511.
[Karlov V.A. Epilepticheskii status. Epilepsiia u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin. Moscow: Meditsina, 2010; s. 483–511 (in Russian).]
2. Карлов В.А., Андреева О.В. Современные представления об эпилептическом статусе и возможности терапии с использованием инъекционной формы вальпроата (Конвулекса). Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 11: 7–11.

[Karlov V.A., Andreeva O.V. Sovremennye predstavleniia ob epilepticheskom statuse i vozmozhnosti terapii s ispol'zovaniem in'ektsionnoi formy val'proata (Konvuleks). Zhurn. neurologii i psikhiiatrii. 2010; 11: 7–11 (in Russian).]

3. Лебедева А.В., Карлов В.А., Сидоров А.М. и др. Опыт применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4 (1S): 53–9.
[Lebedeva A.V., Karlov V.A., Sidorov A.M. et al. Opyt primeneniia in'ektsionnoi formy val'proevoi kisloty (konvuleks) u bol'nykh s seriynymi epilepticheskimi pristupami i epilepticheskim statusom na dogospital'nom etape. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2012; 4 (1S): 53–9 (in Russian).]
4. Лебедева А.В., Хомутов В.Е. и др. Неконвульсивные приступы и неконвульсивный эпилептический статус. Новые возможности терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 4 (2): 28–33.
[Lebedeva A.V., Khomutov V.E. et al. Nekonvulsivnye pristupy i nekonvulsivnyi epilepticheskii status. Novye vozmozhnosti terapii. Epilepsiia i parokszizmal'nye sostoiianiia. 2012; 4 (2): 28–33 (in Russian).]
5. DeLorenzo RJ, Hauser WA., Towne AR et al. A prospectivt, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996; 46: 1029–35.
6. Федин А.И. Применение вальпроевой кислоты при эпилептическом статусе. Клин. фармакология. 2011.
[Fedin A.I. Primenenie val'proevoi kisloty pri epilepticheskom statuse. Klin. farmakologiya. 2011 (in Russian).]
7. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from workshop at first London Colloquium on Status Epilepticus.
8. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Авакян Г.Н. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности производных вальпроевой кислоты: опыт применения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (2): 39–44.
[Badalian O.L., Burd S.G., Avakian G.N. et al. Sravnitel'naia otsenka effektivnosti i bezopasnosti proizvodnykh val'proevoi kisloty: opyt primeneniia. Epilepsiia i parokszizmal'nye sostoiianiia. 2014; 6 (2): 39–44 (in Russian).]
9. Холин А.А., Ильина Е.С. и др. Злокачественные мигрирующие приступы младенчества. Опыт применения инъекционной формы конвулекса при младенческом эпилептическом статусе (наблюдение из практики). Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 110 (2): 5–12.
[Kholin A.A., Il'ina E.S. et al. Zlokachestvennye migriruiushchie pristupy mladenchestva. Opyt primeneniia in'ektsionnoi formy konvuleksa pri mladencheskom epilepticheskom statuse (nabludenie iz praktiki). Zhurn. neurologii i psikhiiatrii. 2010; 110 (2): 5–12 (in Russian).]
10. Карлов В.А., Андреева О.В. Применение инъекционного депакина при лечении эпилептического статуса. Рус. мед. журн. 2001; 20 (9): 889–93.
[Karlov V.A., Andreeva O.V. Primenenie in'ektsionnogo depakina pri lechenii epilepticheskogo statusa. Rus. med. zhurn. 2001; 20 (9): 889–93 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бадалян Оганес Леонович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: epileptolog@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6733-0491>

Савенков Алексей Анатольевич – канд. мед. наук, зав. межкрупным отделением пароксизмальных состояний №1 ГБУЗ «ГКБ им. М.Е.Жадкевича». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9452-227X>

Oganis L. Badalyan – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: epileptolog@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6733-0491>

Aleksei A. Savenkov – Cand. Sci. (Med.), M.E.Zhadkevich City Clinical Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9452-227X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019