

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83623>

Эпилептический статус: реальность 2021

© С.Н. Базилевич, М.Ю. Прокудин, Д.А. Аверьянов, Д.Е. Дыскин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Эпилептический статус является одним из неотложных состояний в неврологии, требующих четких и экстренных мер на любом этапе медицинской помощи. Он занимает второе место среди всех urgentных неврологических состояний. Терапевтический принцип «время–мозг» применим не только для неотложных мероприятий при остром нарушении мозгового кровообращения, но также для купирования эпилептического статуса, так как худший прогноз связан с увеличением длительности приступной активности. Согласно предлагаемым в мире стандартам для лечения эпилептического статуса используются бензодиазепины, внутривенные формы противосудорожных препаратов, общие анестетики. В Российской Федерации использование многих препаратов ограничено в связи с отсутствием их регистрации и в стандартах, недоступностью в медицинских учреждениях. Поскольку не проводилось исследований высокого класса в отношении лечения эпилептического статуса, которые выходят за рамки ранней стадии статуса, большинство из представленных в мире рекомендаций остаются основанными на серии случаев или заключениях экспертов. Преимущества в эффективности противостатусных препаратов, используемых на втором и третьем этапах терапии эпилептического статуса, остаются неясными. Следовательно, при наличии выбора противостатусных лекарств, решение, какой препарат, в какой дозе и в какой последовательности будет использоваться, должен принимать старший и наиболее подготовленный в данном вопросе врач, учитывая особенности каждого пациента. На основании современного международного и личного опыта в работе представлен поэтапный протокол лечения генерализованного судорожного эпилептического статуса, обсуждаются успехи и проблемы оказания помощи пациентам с данной патологией в России. Качество медицинской помощи при эпилептическом статусе может быть значительно улучшено при условии обязательного выполнения медицинским персоналом на всех этапах протокола лечения, эвакуации пациентов с эпилептическим статусом в специализированные центры многопрофильных больниц с возможностью обследования и терапии, включая наличие ЭЭГ-мониторов, нейровизуализационных и лабораторных возможностей, а также доступом к современным противостатусным средствам (1 таблица, библиография: 30 ист.).

Ключевые слова: анестетики; бензодиазепины; противосудорожные препараты; протокол терапии; рефрактерный эпилептический статус; суперрефрактерный эпилептический статус; эпилептический статус.

Как цитировать:

Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Аверьянов Д.А., Дыскин Д.Е. Эпилептический статус: реальность 2021 // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 59–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83623>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83623>

Epileptic status: reality 2021

© Sergey N. Bazilevich, Mikhail Yu. Prokudin, Dmitriy A. Averyanov, Dmitriy E. Dyskin

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Epileptic status is one of the urgent conditions in neurology that requires clear and urgent measures at any stage of medical care. It ranks second among all urgent neurological conditions. The therapeutic principle “time-brain” is applicable not only for urgent measures in acute cerebrovascular accident, but also for the relief of epileptic status, since the worst prognosis is associated with an increase in the duration of seizure activity. According to the standards proposed in the world for the treatment of epileptic status, benzodiazepines, intravenous forms of antiepileptic drugs, and general anesthetics are used. In the Russian Federation, the use of many drugs is limited due to the lack of registration, their lack in standards, and unavailability in hospitals. Due to the lack of studies on the treatment of epileptic status that go beyond the early stage of status, most of the recommendations presented worldwide remain based on case series or expert judgment. The efficacy benefits of anti-status drugs used in the second and third stages of epileptic status therapy remain unclear. Therefore, if there is a choice of anti-status drugs, the decision of which drug, in what dose and in what sequence will be used, should be made by the senior and most trained doctor in this matter, taking into account the characteristics of each patient. Based on modern international and personal experience, the paper presents a step-by-step protocol for the treatment of generalized convulsive epileptic status, discusses the successes and problems of providing care to patients with this pathology in Russia. The quality of medical care in epileptic status can be significantly improved provided that medical personnel at all stages of the treatment protocol are required to evacuate patients with epileptic status to specialized centers of multidisciplinary hospitals with the possibility of examination and therapy, including the availability of EEG monitors, neuroimaging and laboratory capabilities, and also access to modern antiepileptic drugs (1 table, bibliography: 30 refs).

Keywords: anesthetics; antiepileptic drugs; benzodiazepines; epileptic status; refractory epileptic status; superrefractory epileptic status; therapy protocol.

To cite this article:

Bazilevich SN, Prokudin MYu, Averyanov DA, Dyskin DE. Epileptic status: reality 2021. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):59–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83623>

Received: 20.10.2021

Accepted: 02.11.2021

Published: 12.11.2021

Традиционно к очередной Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения», организованной кафедрой нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА), сотрудники кафедры нервных болезней и военной анестезиологии и реаниматологии подготовили статью о современном представлении об эпилептическом статусе с акцентом на диагностическую и лечебную реальность в России. В статье использованы данные за 2019 г. с актуальными изменениями, а также новые данные за 2020–2021 гг.

Эпилептический статус (ЭС) — одно из неотложных состояний в неврологии, требующее четких и экстренных мер на любом этапе медицинской помощи, позволяющих при правильном подходе в большинстве случаев купировать данное состояние без значимых последствий для здоровья пациента. Распространенность ЭС составляет 20–50 случаев на 100 000 населения. Он занимает второе место среди всех urgentных неврологических состояний. Терапевтический принцип «время–мозг» применим не только для неотложных мероприятий при остром нарушении мозгового кровообращения, но также для купирования ЭС, так как худший прогноз связан с увеличением длительности приступной активности. Смертность при генерализованном судорожном ЭС (ГСЭС) при отсутствии специализированной помощи составляет до 50 %, а при адекватном лечении — 5–12 % [1–3].

ЭС — состояние, возникающее либо в результате сбоя механизмов, ответственных за прекращение приступа, либо в результате инициации механизмов, вызывающих аномально длительные приступы (время T1), которое может привести к долгосрочным последствиям (время T2), включающим нейрональное повреждение или гибель нейронов, изменение нейрональных сетей в зависимости от типа и длительности приступов [4]. Разделение на две временные точки имеет совершенно ясный клинический подтекст. T1 — продолжительность приступа, при котором его можно считать «аномально длительным», — время, через которое надо начинать лечить по протоколу; T2 — момент, при достижении которого есть риск повреждений мозговой ткани — показания к выбору более агрессивного лечения, чтобы предотвратить долгосрочные последствия. Эти временные промежутки варьируют в зависимости от типа ЭС. Для ГСЭС T1 и T2 составляют 5 и 30 мин соответственно. Следовательно, идеальное лечение ГСЭС должно быть завершено в промежутке 5–30 мин, чтобы предотвратить долгосрочные последствия.

ЭС по своей сути не является самостоятельным заболеванием. В его основе лежит огромное количество этиологических факторов, а сам он может проявляться практически всеми известными типами приступов, что обуславливает его клиническое многообразие, представленное в современной классификации [4]. Новая диагностическая система классификации вводит 4 оси: семиология, этиология, электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

корреляции и возраст. Различные клинические формы ЭС дифференцируются по двум таксономическим критериям — двигательная активность и нарушение сознания.

Представляемая нами работа является продолжением серии обзорных статей, посвященной диагностике и терапии различных типов ЭС [5, 6]. В связи с этим, чтобы не повторяться, мы не будем подробно останавливаться на классификации, диагностике и основах терапии, а сделаем акцент на новых тенденциях лечения и результатах исследований в терапии ЭС.

Лечение ЭС по-прежнему остается областью с ограниченными доказательствами, полученными из многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований [7]. Связано это в первую очередь с трудностями организации таких исследований у данной когорты больных. Таким образом, для большинства лекарств противостатусного действия эффект с позиций доказательной медицины следует считать неизвестным, хотя за последние годы наметился прогресс.

Согласно предлагаемым в мире стандартам для лечения ЭС используются бензодиазепины (БНЗ) (диазепам, лоразепам, мидозалам); внутривенные формы противэпилептических препаратов (ПЭП) (фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота (ВПК), левитирацетам (ЛЕВ), лакосамид (ЛКС)); общие анестетики (тиопентал натрия, пропофол, мидозалам) [8–11]. В РФ использование многих препаратов ограничено в связи с отсутствием регистрации, отсутствием их в стандартах, недоступностью в медицинских учреждениях.

На сегодняшний день единственным стандартом, разрешающим использование трех противостатусных лекарств (диазепам, вальпроевая кислота, тиопентал натрия) для лечения больных с ЭС, остается приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 468н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе». Документов, регламентирующих оказание специализированной помощи при ЭС в стационаре, нет. Но есть хорошие новости. Во-первых, в 2020 г. вышло в свет второе издание национального руководства по интенсивной терапии [12]. Знаменательно, что глава, посвященная ЭС, написана заново и ее авторы — сотрудники ВМедА. Во-вторых, в 2021 г. готовятся к изданию клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус» (с участием в написании сотрудников ВМедА), в которых на федеральном уровне будет дан алгоритм действия врача в urgentной ситуации.

Но пока эти рекомендации не опубликованы, с учетом бурно развивающейся страховой медицины, отсутствия в инструкциях у большинства используемых препаратов показаний для лечения ЭС, большого количества доступных международных протоколов, но при этом недоступности некоторых противостатусных лекарств в России, во многих федеральных медицинских учреждениях для практикующего врача создаются учебные пособия,

клинические рекомендации и протоколы ведения таких пациентов. В 2017 и 2019 гг. работа на данную тему опубликована сотрудниками ВМедА [5, 6].

Основой терапии ЭС является поэтапный подход использования различных противостатусных препаратов (ПСП).

Препаратами первой линии остаются БНЗ. Их эффективность доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях [13–15]. В России основным представителем на всех этапах медицинской помощи остается раствор диазепама.

В настоящее время в нашей стране нерешенным остается вопрос возможности использования мидазолама как препарата первой линии в лечении ЭС с учетом наличия регистрации раствора для парентерального введения. В двойных слепых рандомизированных исследованиях показана его не меньшая эффективность и лучшая переносимость по сравнению с диазепамом, лоразепамом при внутримышечном, защечном и интраназальном введении, что важно при отсутствии внутривенного доступа, особенно на догоспитальном этапе [16, 17]. При этом данным лекарством не пользуются бригады скорой помощи, его не закупают медицинские учреждения, оказывающие помощь больным с ЭС. Недоступность мидазолама также ограничивает врачей в выборе его в качестве препарата на третьем этапе лечения в случае резистентного ЭС. Хорошей новостью является то, что в России в 2020 г. зарегистрирован мидазолам с защечным способом введения с рекомендацией использования его для купирования ЭС (уровень А).

С учетом возможности повторного введения БНЗ ЭС не будет купирован на первом этапе лечения в среднем у 40 % пациентов.

Второй этап терапии ЭС заключается в применении нагрузочной дозы ПЭП. К таким препаратам, имеющим инфузионные формы и разрешенным к применению в России, относят ВПК, ЛЕВ, ЛКС. При этом ЛЕВ и ЛКС не имеют в инструкции показаний для лечения ЭС и, следовательно, их применение требует проведения врачебной комиссии.

На сегодняшний день нет четких доказательств относительно превосходства одного ПЭП над другим. Мета-анализ эффективности препаратов второй линии показал, что ВПК демонстрирует самую высокую эффективность (75,7 %; 95 % доверительный интервал 63,7–84,8 %), затем следует фенбарбитал (73,6 %; 95 % доверительный интервал 58,3–84,8 %), ЛЕВ (68,5 %; 95 % доверительный интервал 56,2–78,7 %) и фенитоин (50,2 %; 95 % доверительный интервал 34,2–66,1 %) [18]. В другой работе показано незначительное превосходство фенбарбитала над другими ПЭП в отношении прекращения ЭС, в то время как ЛКС и ВПК показали лучшие результаты с точки зрения переносимости [19]. В проведенном R.C. Mundlamuri et al. рандомизированном исследовании оценки эффективности ПЭП второй линии статус был купирован у 68 % пациентов в подгруппе фенитоина, у 68 % в подгруппе

ВПК и у 78 % в подгруппе ЛЕВ [20]. Статистически значимой разницы между подгруппами не отмечено ($p = 0,44$). В прошлом году в журнале «Lancet» были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования трех ПЭП (ВПК, ЛЕВ, фосфенитоин), назначаемых после неэффективности бензодиазепинов [21]. Первая нагрузочная доза составила для ВПК 40 мг/кг (макс. 3000 мг), для ЛЕВ — 60 мг/кг (макс. 4500 мг). Улучшение уровня сознания через 60 мин произошло у 68 пациентов, которым был назначен ЛЕВ (47 %; 95 % CI 39–55 %), у 56 пациентов после введения ВПК (46 %; 95 % доверительный интервал 38–55 %), и у 53 после фосфенитоина (45 %; 95 % доверительный интервал 36–54 %). Показатели частоты нежелательных явлений были одинаковыми во всех группах. Следует обратить внимание на высокие нагрузочные дозы ПЭП. Неотложность ситуации требует превышения рекомендованных отечественной инструкцией скорости введения и дозировок данных препаратов для быстрого достижения необходимой концентрации в плазме крови. Безопасность и эффективность такого варианта введения ПЭП при ЭС отражены в многочисленных публикациях, в том числе в клинических рекомендациях Американской эпилептической ассоциации [22] и Российском национальном руководстве по интенсивной терапии [12].

Отсутствие достаточных доказательств преимуществ ПЭП при лечении ЭС на втором этапе означает, что ни один ПЭП не рекомендуется по сравнению с другим. Каждый ПЭП имеет свои преимущества и недостатки в зависимости от клинического контекста. Выбор ПЭП второй линии в значительной степени зависит от доступности лекарства в отделении и индивидуальных особенностей пациента. На сегодняшний день в России нет регистрации парентерального фенбарбитала, фенитоина, фосфенитоина, а ЛЕВ и ЛКС имея регистрацию не закупаются медицинскими учреждениями. Следовательно, в распоряжении врачей на втором этапе остается только ВПК. Но ВПК не лечит все формы эпилепсии, а значит, он не может лечить и все формы ЭС. Кроме того он может быть противопоказан конкретному пациенту. В таком случае пациент в России, после отсутствия эффекта на БНЗ, должен перейти на третий этап терапии ЭС и быть введен в наркоз?! Считаем, что растворы ЛЕВ и ЛКС должны быть доступны в медицинских центрах, оказывающих urgentную помощь пациентам с ЭС.

В свете данного вопроса интересны результаты работы с последовательным назначением ПЭП (фенитоин, ЛЕВ и ВПК) при неэффективности предыдущего [20]. Так, после приема БНЗ и 1-го ПЭП ЭС купирован в 71,3 % случаев (107/150), при добавлении 2-го ПЭП ЭС купирован в 86,7 % случаев (130/150) и при добавлении 3-го ПЭП ЭС купирован в 92 % случаев (138/150). Следует заметить, что дозы в этом исследовании составили для ВПК 30 мг/кг, для ЛЕВ 25 мг/кг. Таким образом, рефрактерный ЭС (РЭС) с помощью ПЭП был купирован в 92 % случаев,

что позволило избежать назначения анестетиков пациенту и использования ИВЛ.

Ранние комбинации ПЭП с различными механизмами действия могут быть полезны при лечении ЭС. Однако однозначных доказательств эффективности рациональной политерапии ПЭП при ЭС все еще не существует, и поэтому эти терапевтические варианты должны применяться на основе глубокого понимания врачом фармакокинетики, фармакодинамики и механизма действия каждого ПЭП.

Статус считается рефрактерным, когда он продолжается после использования ПЭП первой и второй линии. РЭС развивается в 23–43 % случаев. Внутрибольничная смертность от РЭС составляет 17–39 %. Основой лечения на третьем этапе является непрерывное введение анестетиков, что требует проведения ИВЛ, мониторинга и интенсивной терапии в условиях реанимации. Дозировка анестетика и продолжительность инфузии должны определяться результатами ЭЭГ-мониторирования, а не клиническим прекращением судорог. К сожалению, данное утверждение остается для большинства стационаров лишь теорией в связи с отсутствием технической возможности.

Механизмы действия, дозирование, побочные эффекты, мониторинг при использовании и отмена анестетиков (тиопентал натрия, пропофол, мидазолам) описаны нами в предыдущих работах [5, 6]. В настоящее время мидазолам отсутствует в медицинских учреждениях. Между имеющимися тиопенталом натрия и пропофолом предпочтение отдано второму анестетику.

В последнее время все больше появляется работ об успешном использовании хорошо знакомого врачам и имеющегося на снабжении в России анестетика — кетамина [23]. Кетамин является неконкурентноспособным антагонистом NMDA-рецепторов. Исследования показывают, что интернализация ингибирующих рецепторов ГАМК-А и мобилизация возбуждающих рецепторов NMDA на мембрану связаны с РЭС [24]. В качестве основного механизма действия антагонизм NMDA-рецепторов делает кетамин привлекательным вариантом для лечения РЭС. Кроме того, введение кетамина не обязательно требует эндотрахеальной интубации или искусственной вентиляции легких, проявляет симпатомиметические свойства, отсутствующие у других анестетиков. Побочные эффекты связанные с кетамином включают гипертензию, повышение внутричерепного давления, аритмию, галлюцинации, гиперсаливацию, тошноту и рвоту. Рекомендуемая нагрузочная доза составляет 0,5–4,5 мг/кг с последующим продолжением инфузии в дозе 0,3–5,0 мг/кг/ч. Картина ЭЭГ, связанная с клинической эффективностью кетамина, неоднородна. В качестве терапевтической цели рекомендуется прекращение клинических проявлений судорог, а не достижение «вспышки–подавления» на ЭЭГ. С учетом, что данный анестетик редко используется анестезиологами, но доступен в ОРИТ, надо иметь его

в виду для купирования не только суперрефрактерного ЭС, но и РЭС при отсутствии стандартных анестетиков или наличия у пациента противопоказаний для их использования.

При возникновении «прорывного» приступа — эпилептический приступ на фоне проводимого лечения РЭС анестетиками необходимо следовать следующим рекомендациям, при лечении: тиопенталом натрия — ввести 1–2 мг/кг болюсно, с увеличением скорости на 0,5–1,0 мг/кг/ч; пропофолом — ввести 1 мг/кг болюсно, с увеличением скорости на 0,5 мг/кг/ч; мидазоламом — 0,1–0,2 мг/кг болюсно, с увеличением скорости на 0,05–0,1 мг/кг/ч каждые 3–4 ч.

К сожалению, личный опыт и наблюдательные исследования связывают непрерывное введение внутривенных анестетиков с независимыми рисками серьезных нежелательных событий и летальных исходов [25, 26].

С учетом данной информации применение нагрузочной дозы второго ПЭП (ЛЕВ, ВПК, ЛКС и бриварацетам), при их доступности, может быть рассмотрено у некоторых пациентов с рефрактерным ГСЭС, до ввода его в наркоз.

В 2020 г. большой группой эпилептологов представлен научный обзор оригинальных мировых исследований в поиске лучшего препарата (ВПК, ЛЕВ, ЛКС, бриварацетам, мидазолам, тиопентал, пропофол, кетамин, АКТГ, глюкокортикоиды, иммуноглобулин, магния сульфат, пиридоксин) для лечения РЭС [27]. В результате оказалось, что существует недостаточно доказательств (уровень U) эффективности ЛЕВ (2 исследования 4 класса), бриварацетама (4 исследования 4 класса), кетамина (25 исследований 4 класса); возможно (уровень C), что ЛКС является эффективным средством при РЭС (2 исследования 3 класса и 14 класса 4); отсутствуют исследования класса 1–3 для доказательства эффективности ВПК для лечения РЭС. В то же время назначение больным с ЭС (не РЭС) после отсутствия эффекта от бензодиазепинов ВПК 40 мг/кг, ЛЕВ 60 мг/кг одинаково эффективно в купировании статуса (уровень B, 1 исследование 1 класса).

Таким образом, в настоящее время нет консенсуса у экспертов относительно использования при РЭС анестетика или парентерального введения второго ПЭП. Это требует проведения высокоорганизованных многоцентровых исследований для доказательства эффективности парентеральных анестетиков в сравнении с ПЭП при лечении РЭС.

Нельзя забывать, что ведение общей анестезии должно сопровождаться продолжением инфузии ПЭП или дозированием их через зонд. В случае успешного купирования ЭС на любом этапе, пациентам без эпилепсии в анамнезе, необходимо начать/продолжить постоянный прием ПЭП. Длительность приема лекарств зависит от этиологии ЭС. У пациентов с установленным ранее диагнозом эпилепсии схема ПЭП должна быть скорректирована.

На основании данных литературы, международных и российских стандартов, инструкций по применению,

Таблица. Протокол лечения генерализованного судорожного ЭС у взрослых

Этапы терапии	Препарат и дозы	Примечание
1-й этап терапии (5–30 мин)	<i>Диазепам:</i> 10 мг внутривенно болюсно при скорости введения 5 мг/мин <i>Мидазолам:</i> • 10 мг внутримышечно • 10 мг защечно	При неэффективности — повторное введение через 10 мин
2-й этап терапии (30–60 мин)	<i>Вальпроевая кислота:</i> в/в инфузия 25–40 мг/кг (макс. 3000 мг) при скорости введения 5–10 мг/кг/мин (в 100 мл физ. р-ра, более 5 мин) <i>*Леветирацетам</i> в/в инфузия 30–60 мг/кг (макс. 4500 мг) при скорости введения 300–500 мг/мин (в 100 мл физ. р-ра, 15 мин) <i>*Лакосамид</i> в/в инфузия 5 мг/кг при скорости введения 40–80 мг/мин	* возможно использование если применение вальпроевой кислоты противопоказано, не доступно или неэффективно с обоснованием назначения в медицинских документах
3-й этап терапии (резистентный статус)	<i>Тиопенал натрия:</i> 100–250 мг в/в болюсно в течение 20 с, затем 50 мг болюсно каждые 3 мин до достижения контроля над судорожным синдромом, с дальнейшей непрерывной инфузией поддерживающей дозы (3–5 мг/кг/ч) обеспечивающей ЭЭГ-паттерн «вспышка–подавление»** <i>Пропофол:</i> 2 мг/кг в/в болюсно, (при необходимости повторное введение), затем непрерывная инфузия, начиная с 5–10 мг/кг/ч с постепенным снижением дозы до поддерживающей 1–3 мг/кг/ч, обеспечивающей ЭЭГ-паттерн «вспышка–подавление»** <i>Мидазолам:</i> 0,2 мг/кг в/в болюсно, со скоростью не превышающей 4 мг/мин, затем непрерывная в/в инфузия со снижением дозы, под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка–подавление»** — не всегда достигается (обычно 0,05–0,4 мг/кг/ч)	** необходимость достижения зависит от возраста пациента, сопутствующей патологии и подлежащей причины ЭС. Если в первые 12–24 ч удалось установить контроль над ЭС, дозу препарата необходимо медленно снижать. Если судорожный синдром возобновился — снова вводят препарат на протяжении 12 ч, с последующей постепенной отменой. Этот цикл может повторяться каждые 24 ч до достижения контроля над ЭС

сравнительной характеристики препаратов, регистрации лекарственных средств в России, собственного опыта предлагается следующий протокол лечения генерализованного судорожного ЭС (таблица).

Представленный протокол дает врачу направление действий в неотложной ситуации, но предлагаемые временные диапазоны назначения противостатусных лекарств пригодны, как правило, в жизни только для внутригоспитального ЭС. При возникновении ЭС вне стен больницы нарушаются все временные последовательности введения ПЭП. В недавнем метаанализе авторы показали задержку поэтапного лечения ЭС [28]. Ими было установлено, что до 64 % пациентов не получали никакого лечения через 30 мин после начала ЭС, причем только половина из них получали какое-либо лечение до прибытия в больницу. Средняя задержка лечения ПЭП второго этапа составила от 69 мин до 3 ч, а лечение третьей линии иногда затягивалось на несколько дней. Исправить эту задержку возможно только при четком исполнении всех процедур, прописанных в протоколе лечения, который объединит лечение на догоспитальном этапе и в стационаре, включая членов семьи и лиц, осуществляющих уход, сотрудников служб экстренной помощи и врачей на базе больницы.

Одной из неразрешенных на сегодняшний день проблем остается терапия суперрефрактерного ЭС (СРЭС), т. е. такого, который продолжается более 24 ч на фоне приема анестетиков. Имеется большое число работ по альтернативным методам его лечения: гипотермия, плазмообмен, кетогенная диета, стимуляция вагуса, глубокая стимуляция мозга, электросудорожная терапия, кетамин, ингаляционные анестетики, пиридоксин, магния сульфат, иммуноглобулины, кортикостероиды [2, 29]. При установлении диагноза СРЭС надо тщательно искать первопричину и лечить ее. Если это не психогенный ЭС и первопричину выявить не удастся (криптогенный ЭС), может быть рассмотрена иммуносупрессивная терапия (иммуноглобулины, кортикостероиды, плазмообмен), предполагая лежащий в основе аутоиммунный энцефалит. Описаны отдельные клинические случаи введения тоцилизумаба или анакинры (off-label) с прекращением СРЭС у пациентов в течение сут [30].

Из-за отсутствия исследований высокого класса в отношении лечения ЭС, которые выходят за рамки ранней стадии статуса, большинство из представленных в мире рекомендаций остаются основанными на серии случаев или заключениях экспертов. Преимущество в эффективности противостатусных препаратов,

используемых на втором и третьем этапах терапии ЭС, остаются неясными. Следовательно, при наличии выбора ПСП решение, какой препарат, в какой дозе и в какой последовательности будет использоваться, должен принимать старший и наиболее подготовленный в данном вопросе врач, учитывая особенности каждого пациента. Новые ПЭП с парентеральным способом введения, включая их рациональную политерапию, могут привести к улучшению результатов купирования ЭС при наличии их доступности в медицинских учреждениях. Качество медицинской помощи при ЭС может быть значительно улучшено при условии обязательного выполнения медицинским персоналом на всех этапах протокола лечения, эвакуации пациентов с ЭС в специализированные центры многопрофильных больниц с возможностью обследования и терапии, включая наличие ЭЭГ-мониторов, нейровизуализационных

и лабораторных возможностей, а также доступом к современным противостатусным средствам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология: национальное руководство / под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 880 с.
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ-Пресс, 2019. 896 с.
3. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer, 2010. 627 p.
4. Trinka E.A., Cock H., Hesdorffer D., et al. Definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE task force on classification of status epilepticus // *Epilepsia*. 2015. Vol. 56, No. 10. P. 1515–1523.
5. Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е., Истомина В.В., Аверьянов Д.А. Эпилептический статус: реальность 2017. В сборнике: Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения. Сборник статей и тезисов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова / под ред. И.В. Литвиненко. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2017. С. 11–16.
6. Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е., Аверьянов Д.А. Эпилептический статус: реальность 2019 // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019. № 3. С. 26–32.
7. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Вознюк И.А., и др. Сравнительный анализ эффективности противосудорожных препаратов при эпилептическом статусе // *Скорая медицинская помощь*. 2015. Т. 16, № 1. С. 42–48.
8. Meierkord H., Boon P., Engelsens B., et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus // *Eur. J. Neurol*. 2010. Vol. 17, No. 3. P. 348–355.
9. Prasad M., Krishnan P., Sequeira R., Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014. Vol. 2014, No. 9. P. CD003723. DOI: 10.1002/14651858.CD003723.pub3
10. Glauser T., Shinnar S., Gloss D., et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society // *Epilepsy Currents*. 2016. Vol. 16, No. 1. P. 48–61.
11. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Published 11.01.2012, last updated 12.05.2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (accessed 25.03.2021).
12. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / под ред. И.Б. Заболотского, Д.Н. Проценко. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 2208 с.
13. Alldredge B.K., Gelb A.M., Isaacs S.M., et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus // *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 345, No. 9. P. 631–637.
14. Leppik I.E., Derivan A.T., Homan R.W., et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus // *JAMA*. 1983. Vol. 249. P. 1452–1454.
15. Prenskey A.L., Raff M.C., Moore M.J., et al. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizure activity // *N. Engl. J. Med*. 1967. Vol. 276. P. 779–784.
16. Silbergleit R., Durkalski V., Lowenstein D., et al. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus // *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 366. P. 591–600.
17. Brigo F., Nardone R., Tezzon F., Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis // *Epilepsy Behav*. 2015. Vol. 49. P. 325–336.
18. Yasiry Z., Shorvon S.D. The relative effectiveness of five anti-epileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies // *Seizure*. 2014. Vol. 23. P. 167–174.
19. Brigo F., Del Giovane C., Nardone R., Trinka E., Lattanzi S. Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a systematic review and network meta-analysis // *Epilepsy Behav*. 2019. Vol. 101. P. 106466.
20. Mundlamuri R.C., Sinha S., Subbakrishna D.K., et al. Management of generalized convulsive status epilepticus: a prospective randomized controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam – pilot study // *Epilepsy Res*. 2015. Vol. 114, No. 1. P. 52–58.

21. Chamberlain J, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): double-blind, responsive-adaptive, randomized controlled trial // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10231. P. 1217–1224.
22. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society // *Epilepsy Curr*. 2016. Vol. 16. P. 48–61.
23. Dericioglu N, Arslan D, Arsava E, et al. Efficacy and safety of ketamine in refractory/superrefractory nonconvulsive status epilepticus: single-center experience // *Clin. EEG Neurosci*. 2021. Vol. 52, No. 5. P. 345–350.
24. Naylor D.E. Glutamate and GABA in the balance: convergent pathways sustain seizures during status epilepticus // *Epilepsia*. 2010; Vol. 51, Suppl. 3. P. 106–109.

25. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study // *Neurology*. 2014. Vol. 82, No. 8. P. 656–664.
26. Caronna E, Vilaseca A, Gozalo R, et al. Long-term prognosis related to deep sedation in refractory status epilepticus // *Acta Neurol Scand*. 2020. Vol. 142, No. 6. P. 555–562.
27. Vossler D, Bainbridge J, Boggs J, et al. Treatment of refractory convulsive status epilepticus: a comprehensive review by the American epilepsy society treatments committee // *Epilepsy Currents*. 2020. Vol. 20, No. 5. P. 245–264.
28. Hill C, Parkh A, Ellis C, et al. Timing is everything: Where status epilepticus treatment fails // *Ann. Neurol*. 2017. Vol. 82, No. 2. P. 155–165.
29. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol // *Brain*. 2011. Vol. 134. P. 2802–2818.
30. Understanding new-onset refractory status epilepticus (NORSE): awareness and research // *Epileptology*. 2020. Vol. 22, Is. 4.

REFERENCES

1. Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, eds. *Neurology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2018. 880 p. (In Russ.)
2. Karlov VA. *Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors*. 2nd edition. Moscow: BINOM-Press Publisher; 2019. 896 p. (In Russ.)
3. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. London: Springer; 2010. 627 p.
4. Trinka EA, Cock H, Hesdorffer D, et al. Definition and classification of status epilepticus — report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–1523.
5. Bazilevich SN, Prokudin MYu, Dyskin DE, Istomin VV, Averyanov DA. Epileptic status: reality 2017. In: Litvinenko IV, ed. *Neotlozhnyye sostoyaniya v nevrologii: sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya* (Emergencies in neurology: modern methods of diagnosis and treatment). Collection of articles and abstracts of the All-Russian scientific-practical conference dedicated to the 140th anniversary of the birth of Mikhail Ivanovich Astvatsaturov. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova Publisher House; 2017:11–16. (In Russ.)
6. Bazilevich SN, Prokudin MYu, Dyskin DE, Averyanov DA. Epileptic status: reality 2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(3):26–32. (In Russ.)
7. Odinak MM, Litvinenko IV, Voznyuk IA, et al. Comparative analysis of the effectiveness of anticonvulsants in epileptic status. *Skoraya meditsinskaya pomoshch*. 2015;16(1):42–48. (In Russ.)
8. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):348–355.
9. Prasad M, Krishnan P, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9): CD003723. DOI: 10.1002/14651858.CD003723.pub3
10. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Currents*. 2016;16(1):48–61.
11. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Published 11.01.2012, last updated 12.05.2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (accessed 25.03.2021).
12. Zabolotskiy IB, Protsenko DN, eds. *Intensive care: national guidelines: in 2 vol*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2020. 2208 p. (In Russ.)
13. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345(9):631–637.
14. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA*. 1983;249:1452–1454.
15. Prensky AL, Raff MC, Moore MJ, et al. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizures activity. *N Engl J Med*. 1967;276:779–784.
16. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *Engl J Med*. 2012;366:591–600.
17. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2015;49:325–336.
18. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five anti-epileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23:167–174.
19. Brigo F, Del Giovane C, Nardone R, Trinka E, Lattanzi S. Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2019;101:106466.
20. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakkrishna DK, et al. Management of generalized convulsive status epilepticus: a prospective randomized controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam – pilot study. *Epilepsy Res*. 2015;114(1):52–58.
21. Chamberlain J, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): double-blind, responsive-adaptive, randomized controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10231):1217–1224.
22. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: re-

port of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16:48–61.

23. Dericioglu N, Arslan D, Arsava E, et al. Efficacy and safety of ketamine in refractory/superrefractory nonconvulsive status epilepticus: single-center experience. *Clin EEG Neurosci.* 2021;52(5):345–350.

24. Naylor DE. Glutamate and GABA in the balance: convergent pathways sustain seizures during status epilepticus. *Epilepsia.* 2010;51Suppl 3:106–109.

25. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology.* 2014;82(8):656–664.

26. Caronna E, Vilaseca A, Gozalo R, et al. Long-term prognosis related to deep sedation in refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(6):555–562.

27. Vossler D, Bainbridge J, Boggs J, et al. Treatment of refractory convulsive status epilepticus: a comprehensive review by the American epilepsy society treatment committee. *Epilepsy Currents* 2020;20(5): 245–264.

28. Hill C, Parkh A, Ellis C, et al. Timing is everything: Where status epilepticus treatment fails. *Ann Neurol.* 2017;82(2): 155–165.

29. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain.* 2011;134:2802–2818.

30. Understanding new-onset refractory status epilepticus (NORSE): awareness and research / Epigraph vol. 22 issue 4, summer 2020.

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Николаевич Базилевич**, канд. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4248-9321>; eLibrary SPIN: 9785-0471; Web of Science Researcher ID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: basilevich@inbox.ru

Михаил Юрьевич Прокудин, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>; eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmhail@mail.ru

Дмитрий Александрович Аверьянов, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-4953>; eLibrary SPIN: 2575-6424; e-mail: dimonmed@mail.ru

Дмитрий Ефимович Дыскин, докт. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-2953>; eLibrary SPIN: 6662-9481; e-mail: drabovsk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Sergey N. Bazilevich**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4248-9321>; eLibrary SPIN: 9785-0471; Web of Science Researcher ID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: basilevich@inbox.ru

Mikhail Yu. Prokudin, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>; eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmhail@mail.ru

Dmitriy A. Averyanov, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-4953>; eLibrary SPIN: 2575-6424; e-mail: dimonmed@mail.ru

Dmitriy E. Dyskin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-2953>; eLibrary SPIN: 6662-9481; e-mail: drabovsk@mail.ru