

Руководство по лечению эпилептического статуса у детей и взрослых

Согласно статистическим данным Американского общества по изучению эпилепсии, эпилептический статус ежегодно возникает у 50-150 тысяч американцев, при этом уровень смертности составляет около 3% у детей и до 30% у взрослых. Своевременная и правильно выбранная тактика лечения эпилептического статуса может снизить уровень смертности и заболеваемости, связанные с этим состоянием. Вашему вниманию представлен обзор доклада комитета Американского общества по изучению эпилепсии (AES, 2016) «Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society», который был опубликован в журнале *Epilepsy Currents* (2016; 16 (1): 48-61).

Наиболее традиционно формы эпилептического статуса (ЭС) классифицируются как: 1) судорожный ЭС, состоящий из повторяющихся тонико-клонических судорог со стойким постиктальным угнетением неврологических функций в интервалах между припадками; 2) безсудорожный ЭС проявляется атипичными мышечными сокращениями, что приводит к постоянному или переменному «сумеречному состоянию»; 3) ЭС в виде повторяющихся парциальных припадков с очаговыми двигательными и чувствительными симптомами, а также очаговым нарушением (например, афазия) без изменения сознания.

Как правило, припадки, продолжающиеся до 5 минут, считаются короткими, а припадки, которые длятся от 5 до 30 минут – длительными. ЭС определяется как длящаяся 30 минут постоянная судорожная активность или два и более следующих друг за другом припадков, между которыми пациент не приходит в сознание (Glaser, 2007). Определение эпистатуса как длящегося 30 минут основывается на продолжительности припадков, которые сами по себе могут привести к стойкому повреждению нейронов (Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus, 1993).

Прогноз лечения зависит от этиологии, длительности ЭС и возраста пациента (Logroschino et al., 2002; DeLorenzo et al., 1992; Neligan et al., 2011). Основные принципы интенсивной терапии ЭС включают поддержку дыхательных функций, коррекцию артериального давления, венозный доступ, а также выявление и лечение возможной причины. Такой алгоритм широко применяется неврологами и врачами других специальностей.

«Эффективность» противосудорожных препаратов в каждом индивидуальном случае, определяется как способность купировать ЭС, «переносимость» включает в себя понятия «тяжести, частоту возникновения и влияния на состояние здоровья» побочных эффектов антиконвульсантов (Epilepsia, 1998; Chadwick, 1997). «Терапевтическая эффективность» является сборным понятием, отражающим как эффективность, так и переносимость, а «безопасность» определяется наличием угрожающих жизни побочных эффектов.

Материалы и методы исследования

В доказательную базу данного руководства вошли только исследования, включающие пациентов с припадками длительностью 5 минут и более. Анализ проводился отдельно по разным возрастным группам, поскольку публикации условно разделены на исследования у детей

и взрослых. Алгоритм лечения не имеет возрастной специфики, поскольку патофизиология длительных припадков и ЭС, а также влияние антиконвульсантов на рецепторы в нервной ткани не отличаются у детей и взрослых, что подразумевает одинаковый подход ко всем, кроме новорожденных.

Для подбора доказательно-обоснованной базы данного руководства применялась методика, разработанная Американской академией неврологии (AAN) и Международной лигой по борьбе с эпилепсией (ILAE). Был осуществлен поиск среди всех публикаций, вышедших с января 1940 г. по сентябрь 2014 г., в том числе в базе MedLine и сопутствующих базах данных, а также в Кокрановской библиотеке (последний раз в апреле 2015 г.).

Исследования расценивались как потенциально значимые, если в них встречался термин «эпилептический статус». Проводилась оценка эффективности, безопасности, переносимости или режима приема антиконвульсантов. Работы должны были носить характер рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), когортного, обсервационного, исследования случай-контроль, серии случаев, метаанализа или систематического обзора. Проводился обзор публикаций на всех языках, пол и возраст пациентов значения не имели. В анализ не были включены исследования, носящие абстрактный характер или направленные исключительно на механизмы действия препаратов, а также работы, в которых антиконвульсанты применялись не для лечения эпилепсии.

Из каждого потенциально значимого исследования были извлечены данные для последующего анализа. Рабочая группа, занимающаяся анализом и оценкой, состояла из неврологов, медсестер, работающих в неврологии, специалистов по терапии неотложных состояний, клинической фармакологии, методологи, а также врачей, специализирующихся на интенсивной терапии в неврологии, имеющих опыт лечения ЭС и применения антиконвульсантов.

Анализ проводился с учетом ответов на пять вопросов относительно взрослых/детей с приступами судорог, длящимися более 5 минут:

1. Какие антиконвульсанты являются эффективными в качестве начальной и поддерживающей терапии?
2. Какие побочные эффекты связаны с применением антиконвульсантов?
3. Какой из бензодиазепинов наиболее эффективен?
4. Является ли внутривенное введение фосфенитоина более эффективным, нежели внутривенное введение фенитоина?
5. В каких случаях эффективность антиконвульсантов значительно уменьшается (после применении сколько различных антиконвульсантов ЭС становится устойчивым к терапии)?

Градации статей согласно классам исследования приведена в таблице 1. Уровни доказательности клинических исследований приведены в таблице 2.

Результаты исследования

В целом было найдено 38 потенциально значимых РКИ. В результате поиска в Кокрановской библиотеке получено четыре подходящих метаанализа (Prasad et al., 2014; Appleton, 2008; Prasad et al., 2005; Appleton et al., 2002), к тому же фармацевтические компании предоставили необходимые данные в отношении трех РКИ.

Какие антиконвульсанты являются эффективными в качестве начальной и поддерживающей терапии?

Исследования у взрослых. Эффективность начальной терапии оценивалась в девяти РКИ (три I класса [Treiman et al., 1998; Alldredge, 2001; Silbergleit, 2012], одно II класса [Leppik, 1983], и пять III класса [Gilad, 2008; Misra, 2006; Remy, 1992; Shaner et al., 1988]). В 1998 г. исследователями во главе с Treiman было инициировано первое многоцентровое рандомизированное сравнение четырех различных препаратов (внутривенный способ введения): лоразепам (0,1 мг/кг), комбинации диазепам (0,15 мг/кг) с фенитоином (18 мг/кг), фенобарбитала (18 мг/кг) и фенитоина (18 мг/кг) у взрослых при выраженном или слабо выраженном ЭС. Если длительность

Таблица 1. Градация статей согласно классам исследования

Класс исследования	Критерии
Класс I	<p>Проспективное РКИ со скрытой оценкой результатов в выборке, с обязательным соблюдением следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) не более двух первичных критериев оценки; b) сокрытое распределение пациентов по группам; c) четкое определение критериев включения / исключения; d) основные значимые показатели представлены и равномерно распределены по группам лечения или же введена статистическая поправка при отличиях; e) достоверный подсчет выбывших из исследования (не менее 80% лиц, включенных в исследование, должны его закончить), количество которых достаточно низкое, чтобы возник минимальный риск системной ошибки; f) демонстрация более высокой эффективности, если целью является доказать большую эффективность исследуемого препарата («superiority study») или демонстрация 10% предела эффективности при исследовании не меньшей эффективности («noninferiority study») по сравнению с препаратом активного контроля
Класс II	<p>Проспективное РКИ со скрытой оценкой результатов, у которого не хватает одного или двух критериев класса I (a-e) или проспективное когортное исследование сопоставимых групп в выборке со скрытой оценкой результатов, соответствующее критериям класса I (a-e)</p>
Класс III	<p>Все другие контролируемые исследования в выборке, где результат оценивается независимо или независимо исчисляется по объективным параметрам</p>
Класс IV	<p>Данные из неконтролируемых исследований, исследования серии случаев, отдельных клинических случаев или мнения экспертов</p>

Таблица 2. Уровни доказательности клинических исследований

Уровень доказательности	Заключения и рекомендации
<p><i>Уровень А</i> Одно или более исследований класса I или два и более исследования класса II, согласующихся между собой</p>	<p>Заключение: доказана эффективность, неэффективность или вред при определенных условиях в определенной популяции. Рекомендация: должно выполняться или не должно выполняться</p>
<p><i>Уровень В</i> Одно или более исследований класса II или три и более исследования класса III, согласующихся между собой</p>	<p>Заключение: скорее всего, эффективно / неэффективно или является опасным при определенных условиях в определенной популяции. Рекомендация: должно быть рекомендовано / не должно быть рекомендовано</p>
<p><i>Уровень С</i> Два или более исследования класса III, согласующихся между собой</p>	<p>Заключение: возможно, эффективно / неэффективно или является опасным при определенных условиях в определенной популяции. Рекомендация: может быть рекомендовано / не может быть рекомендовано</p>
<p><i>Уровень U</i> Недостаточное количество исследований для определения уровней А, В, С</p>	<p>Заключение: неподходящие данные или недостаточно данных. Нельзя дать оценку лечения на данном этапе. Рекомендация отсутствует</p>

припадка превышала 10 мин с наличием двух и более генерализованных тонико-клонических судорог без прихода в сознание между ними, то ЭС определялся как длительный. Лечение считалось успешным, если судороги прекращались в течение 20 мин и не возобновлялись ранее, чем через один час. В целом в РКИ приняли участие 570 пациентов, рандомизированных для введения лоразепама ($n = 146$), диазепама с фенитоином ($n = 146$), фенобарбитала ($n = 133$) и фенитоина ($n = 145$). Эффективность антиконвульсантов при ЭС варьировала, что было отчасти обусловлено различным определением первичных критериев эффективности ($p = 0,02$). Прямое сравнение проводилось только между группами приема лоразепама и фенитоина, при этом последний был менее эффективен ($p = 0,001$). Однако при анализе данных всех пациентов, начавших лечение (ITT-анализ), разницы между группами лечения не было выявлено (Treiman, 1998).

В 2001 г. служба скорой медицинской помощи провела второе исследование *I класса* у взрослых (старше 18 лет) с ЭС (Allredge, 2001). В исследовании приняли участие 205 пациентов. Пациенты были рандомизированы на группы, в которых внутривенно вводили 2 мг лоразепама, 5 мг диазепама или плацебо соответственно. Согласно протоколу разрешалось однократно повторить введение дозы препарата, если припадок не удалось купировать в течение 4 мин (максимальная разовая доза лоразепама – 4 мг, диазепама – 10 мг). Лечение считалось эффективным, если ЭС удавалось купировать на догоспитальном этапе. Оба препарата превосходили плацебо по эффективности: лоразепам (59,1 %) > плацебо (21,1 %) (ОШ 4,8; 95 % ДИ 1,9-13,0); диазепам (42,6 %) > плацебо (21,1 %) (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,0-5,9) (Allredge, 2001).

Третье РКИ *I класса* (RAMPART) проводилось в 2012 г. и представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное сравнение эффективности мидазолама (препарат исследования) внутримышечного введения с лоразепамом (препарат сравнения) внутривенного введения у взрослых и детей с ЭС (Silbergleit, 2012). Дозировка мидазолама составляла 10 мг (5 мг у детей с массой тела 13-40 кг), а лоразепама – 4 мг (2 мг у детей с массой тела 13-40 кг). ЭС определялся как припадок, длящийся более 5 минут, эффективность – как прекращение припадков и отсутствие необходимости в дополнительной терапии. В исследовании приняли участие 893 пациента (мидазолам, $n = 448$; лоразепам, $n = 445$). Первичная конечная точка эффективности была достигнута у 73 % больных в группе приема мидазолама в сравнении с 63 % в группе приема лоразепама, что подтвердило абсолютную разницу между группами в 10 % (95% ДИ 4,0-16,1) и доказало не только не меньшую, но даже большую эффективность внутримышечного введения мидазолама при анализе согласно протоколу и ITT-анализе (Silbergleit, 2012).

В 1983 г. в исследовании *II класса* сравнивалось введение лоразепама внутривенно (4 мг) с введением диазепама внутривенно (10 мг) у взрослых с ЭС (определенным как ≥ 3 генерализованных тонико-клонических судорог в течение часа или ≥ 2 с нарастающей частотой) (Leppik, 1983). В случае отсутствия эффекта в течение 10 минут пациенты получали вторую дозу препарата, а спустя полчаса все пациенты получали фенитоин. В исследовании приняли участие 70 больных ($n = 37$ для лоразепама и $n = 33$ для диазепама) (Leppik, 1983). Лоразепам был эффективен у 78 % пациентов после первой дозы и у 89 % – после второй; диазепам – у 58 % и у 76 % после первой и второй дозы соответственно. По результатам исследования не было обнаружено статистически значимой разницы между лоразепамом и диазепамом.

В девяти открытых РКИ *III класса* оценивалась эффективность начальной терапии при внутривенном введении вальпроевой кислоты (Gilad, 2008; Misra, 2006), внутривенном введении фенитоина, внутривенном введении фенобарбитала (Shaner et al., 1988), комбинации внутривенного введения диазепама и фенитоина (Shaner et al., 1988), внутривенном введении леветиретама (Misra, 2012), ректальном введении диазепама (Remy, 1992) и внутривенном введении лоразепама (Misra, 2012) в группах, насчитывающих от 9 до 41 пациента. В одном из исследований вальпроевая кислота была более эффективна, нежели фенитоин (66 % против 42 %; $p = 0,046$) (Misra, 2006), а в другом исследовании продемонстрировала эффективность схожую с фенитоином (87,8% и 88 % соответственно) (Gilad, 2008).

В двух РКИ III класса (Agarwal et al., 2007; Chen et al., 2011) оценивали эффективность терапии второй линии после отсутствия терапевтического эффекта от введения бензодиазепинов. В одном исследовании внутривенное введение вальпроевой кислоты (Agarwal et al., 2007) дало схожий результат с внутривенным введением фенитоина (88% и 84% соответственно), а в другом – с внутривенным введением диазепама (56% и 50% соответственно) (Chen et al., 2011).

В исследовании Treiman (1998) пациенты в каждой из групп получали терапию второй линии в случае неэффективности первого препарата. После лоразепама и фенобарбитала применяли раствор фенитоина для внутривенного введения, после фенитоина и комбинации диазепама с фенитоином – лоразепам. При оценке совместной эффективности терапии первой и второй линии не было выявлено разницы между группами лечения (Treiman, 1999).

Выводы. У взрослых внутримышечное введение мидазолама, внутривенное введение лоразепама, внутривенное введение диазепама (с/без фенитоина), а также внутривенное введение фенобарбитала являются эффективными для купирования припадков, длящихся более 5 минут (*уровень А*). Внутримышечное введение мидазолама было эффективнее, чем внутривенное введение лоразепама у взрослых при отсутствии постоянного венозного доступа (*уровень А*). Внутривенное введение лоразепама было эффективнее, нежели внутривенное введение фенитоина для купирования судорог, длительностью 10 минут и более (*уровень А*). Подобный терапевтический эффект прослеживается между внутривенным введением лоразепама или фенобарбитала с последующим введением фенитоина, а также внутривенным введением комбинации диазепама и фенитоина с последующим введением лоразепама (*уровень А*). Внутривенное введение вальпроевой кислоты имеет такую же эффективность, как и внутривенное введение фенитоина или продолжение внутривенного введения диазепама в качестве терапии второй линии при неэффективности бензодиазепинов (*уровень С*). В настоящее время данных, подтверждающих эффективность леветирацетама в качестве терапии первой или второй линии (*уровень U*), недостаточно.

Исследования у детей. В целом было выявлено 26 РКИ (два исследования I класса [Silbergleit, 2012; Chamberlain, 2014] и 24 исследования III класса [Misra, 2006; Misra, 2012; Appleton, 1995; Chamberlain, 1997; Fisgin, 2002; Lahat, 2000; Mahmoudian, 2004; Scott, 1999; Baysun, 2005; McIntyre, 2005; Shah, 2005; Ahmad, 2006; Bhattacharyya, 2006; Mittal, 2006; Mpimbaza, 2008; Talukdar, 2009; Sreenath, 2010; Ashrafi, 2010; Holsti, 2010; Arya, 2011; Javadzadeh, 2012; Malu, 2013; Portela, 2014; Rai, 2011]), в которых изучалась эффективность начальной терапии. В 25 из них исследуемыми препаратами были бензодиазепины (два РКИ I класса и 23 – III класса). В одном исследовании I класса (Chamberlain, 2014) 273 ребенка (возраст от 3 месяцев до 18 лет) были рандомизированы для введения 0,2 мг/кг диазепама (максимальная доза 8 мг) или 0,1 мг/кг лоразепама (максимальная доза 4 мг). Если судороги продолжались дольше 5 минут после введения препарата, половина первоначальной дозы лекарства могла быть введена снова, если припадок продолжался дольше 7 минут, то вводился фосфенитоин. Не было значимой разницы между эффективностью диазепама (101/140, 72,1%) и лоразепама (97/133, 72,9%) по показателю прекращения судорог в течение 10 минут после начала терапии или по количеству рецидивов, возникших в течение 30 минут (абсолютная разница составила 0,8%; 95% ДИ от –11,4 до –9,8%). Авторы исследования сделали вывод, что лоразепам в качестве начальной терапии ЭС у детей аналогичен по эффективности диазепаму.

Во второе исследование I класса (RAMPART) (Silbergleit, 2012) были включены 120 детей, рандомизированных для введения внутримышечно мидазолама (n = 60) или внутривенно лоразепама (n = 60). Статистически значимой разницы между внутримышечным введением мидазолама (68,3%) и внутривенным введением лоразепама (71,7%) не наблюдалось. Однако практически во всех педиатрических исследованиях представлен узкий доверительный интервал (ДИ), что не позволяет сделать окончательных выводов (Welch, 2015).

В РКИ III класса исследуемыми препаратами являлись диазепам (n = 20), мидазолам (n = 16) и лоразепам (n = 6). Были использованы такие пути введения препарата, как: внутривенный

($n=13$), ректальный ($n=10$), интраназальный ($n=9$), буккальный ($n=6$), внутримышечный ($n=3$) и сублингвальный ($n=1$). Количество пациентов в исследованиях составляло от 24 до 436. Несмотря на то, что все исследования были проспективными и рандомизированными, они расцениваются как исследования *III класса*, поскольку лечащие врачи или лица, оценивающие результат, были осведомлены относительно групп лечения.

В одном из РКИ не было выявлено различия между внутривенным или ректальным введением диазепама (0,3-0,4 мг/кг) и лоразепама (0,05-0,1 мг/кг) для купирования припадков или предотвращения повторных приступов в течение 24 часов, однако в группе приема лоразепама пациенты реже нуждались в дополнительной дозе препарата (Appleton, 1995). В другом РКИ *III класса* сравнивалась эффективность внутривенного введения лоразепама (0,1 мг/кг) и комбинации внутривенного введения диазепама и фенитоина (0,2 и 18 мг/кг) у 178 детей с ЭС. Купирование судорог в течение 10 минут было достигнуто в 100% случаев в обеих группах с отсутствием повторных припадков в последующие 18 часов наблюдения. Между группами лечения не было существенной разницы в необходимости введения дополнительных доз (Sreenath, 2010).

По результатам одного из исследований было установлено, что эффективность между внутривенным и интраназальным введением лоразепама в одинаковой дозировке 0,1 мг/кг (80% и 83,1% соответственно) спустя 10 минут после их применения является аналогичной. Это позволило авторам сделать вывод, что интраназальная форма лоразепама не уступает внутривенной (Агуа, 2011). В другом исследовании также не было обнаружено статистически достоверной разницы между 0,1 мг/кг интраназального применения лоразепама и 0,2 мг/кг внутримышечного введения паральдегида (76% и 61,1%, $p=0,06$), кроме того, что пациенты, применяющие паральдегид, чаще нуждались в дополнительной дозе (Ahmad, 2006).

Сублингвальный прием лоразепама в дозировке 0,1 мг/кг оказался менее эффективен, нежели диазепам в ректальной форме в дозировке 0,5 мг/кг у детей в возрасте от 5 месяцев до 10 лет с судорогами, длящимися более 5 минут (56% и 79% соответственно, $p < 0,001$). Это РКИ *III класса* проводилось в девяти больницах Центральной Африки и включало 436 пациентов (Malu, 2013).

В пяти исследованиях *III класса* сравнивали буккальный мидазолам и ректальную форму диазепама. По итогам трех самых масштабных из них (McIntyre, 2005; Mpimbaza, 2008; Ashrafi, 2010) буккальный мидазолам превосходил ректальную форму диазепама, а в двух остальных не было выявлено значимой разницы в эффективности этих препаратов (Scott, 1999; Baysun, 2005).

В четырех исследованиях *III класса* сравнивали эффективность интраназального мидазолама с внутривенным введением диазепама. В трех из них было установлено, что для применения интраназальной формы мидазолама, необходимо меньше времени, однако эффект от ее применения наступает позже, нежели от применения диазепама внутривенно (Lahat, 2000; Mahmoudian, 2004; Mittal, 2006). По результатам РКИ, в которое были включены данные 60 детей в возрасте от 2 месяцев до 15 лет, поровну разделенных на две группы введения (введение мидазолама интраназально в дозировке 0,2 мг/кг и диазепама внутривенно – 0,3 мг/кг), было выявлено, что контроль судорог быстрее достигался с помощью интраназального введения мидазолама ($3,16 \pm 1,24$ минут в сравнении с $6,42 \pm 2,59$; $p < 0,001$) если учитывать время, необходимое для получения венозного доступа (Javadzadeh, 2012).

В самом крупном ($n=92$) из трех исследований *III класса*, в которых сравнивалась эффективность интраназальной формы мидазолама с ректальной формой диазепама, не было выявлено существенной разницы между группами лечения ни в эффективности, ни во времени до прекращения судорог (Holsti, 2010). В двух других исследованиях ($n=46$ и $n=45$) было выявлено более быстрое наступление эффекта от интраназального применения мидазолама (Bhattacharyya, 2006) и его большую эффективность по сравнению с ректальной формой диазепама (Fisgin, 2002).

Во всех трех исследованиях *III класса*, в которых внутримышечное введение мидазолама сравнивалось с внутривенным введением диазепама, не было обнаружено ни разницы

в эффективности, ни во времени между применением препаратов и наступлением терапевтического эффекта (Chamberlain, 1997; Shah, 2005; Portela; 2014).

В исследовании, в котором сравнивалось введение мидазолама буккально (0,2 мг/кг) с внутривенным введением диазепама (0,3 мг/кг), не было существенной разницы в эффективности, а более быстрое (в среднем на 0,59 минут) действие буккальной формы мидазолама, как правило, было связано с более быстрым введением препарата (Talukdar, 2009).

В РКИ III класса проводилось сравнение внутривенного введения лоразепама (0,1 мг/кг в течение 2-4 минут) с внутривенным введением леветирацетама (20 мг/кг в течение 15 минут) (Misra, 2012). В качестве терапии первой линии лоразепам продемонстрировал такую же эффективность (29/38, 76,3%), как и леветирацетам (31/41, 75,6%) (Misra, 2012).

В одном РКИ детям с генерализованным ЭС вводилась комбинация вальпроевой кислоты (20 мг/кг) и диазепама (0,3 мг/кг) (n=16) внутривенно или комбинация фенитоина (20 мг/кг) и диазепама (0,3 мг/кг) (n=17) (Rai, 2011). Разницы в результатах лечения между этими двумя группами не наблюдалось (Rai, 2011).

Только в РКИ III класса (у детей), не включающем бензодиазепины, сравнивалась эффективность внутривенного введения фенитоина (n=33) и внутривенного введения вальпроевой кислоты (n=35). В целом вальпроевая кислота продемонстрировала значимую эффективность, нежели фенитоин (66 % против 42%; p=0,046), однако в данных когортах только 23% и 12% пациентов соответственно были младше 15 лет, при этом не была внесена статистическая поправка на это неравномерное распределение по возрасту (Misra, 2006).

В двух РКИ (одно II класса [Malamiri, 2012] и одно III класса [Agarwal et al., 2007]) изучали эффективность терапии второй линии у детей после отсутствия результата от приема бензодиазепинов. В исследовании II класса сравнивалась эффективность внутривенного введения вальпроевой кислоты (20 мг/кг, n=30) с внутривенным введением фенобарбитала (20 мг/кг, n=30) у детей в возрасте от 3 до 16 лет, которые не дали терапевтического ответа на внутривенное введение диазепама (0,2 мг/кг) в течение 5 минут. Не было выявлено существенной разницы между эффективностью вальпроевой кислоты и фенобарбитала (90 % против 77%; p=0,189). Однако в течение 20 минут после начала терапии применение вальпроевой кислоты ассоциировалось со значительно меньшим количеством побочных эффектов (24 % против 74%; p<0,001) (Malamiri, 2012). Во втором исследовании, включавшем как детей, так и взрослых, была выявлена схожая эффективность внутривенного введения вальпроевой кислоты и внутривенного введения фенитоина (88% и 84% соответственно) у пациентов, у которых внутривенное введение диазепама (0,2 мг/кг) не дало терапевтического ответа (Agarwal et al., 2007).

Выводы. Внутривенное введение лоразепама или диазепама является эффективным у детей для купирования припадка, длящегося более 5 минут (*уровень А*). Ректальная форма диазепама, а также внутримышечное, интраназальное и буккальное введение мидазолама предположительно эффективны у детей для купирования припадка, длящегося более 5 минут (*уровень В*). На сегодняшний день нет достаточного числа данных, свидетельствующих об эффективности сублингвальной и ректальной форм лоразепама, вальпроевой кислоты, леветирацетама, фенобарбитала и фенитоина в качестве начальной терапии (*уровень U*). Внутривенное введение вальпроевой кислоты так же эффективно, как внутривенное введение фенобарбитала в качестве терапии второй линии при отсутствии результата от введения бензодиазепинов, однако существенно лучше переносится (*уровень В*). В настоящее время, нет достаточного количества данных для принятия решения об эффективности фенитоина или леветирацетама в качестве терапии второй линии при отсутствии эффекта от бензодиазепинов у детей с ЭС (*уровень U*).

Какие побочные эффекты связаны с применением антиконвульсантов?

Исследования у взрослых. Наибольшее количество информации о побочных эффектах, возникающих при терапии лоразепамом и диазепамом, было представлено в трех исследованиях I класса (Treiman, 1998; Alldredge, 2001; Silbergleit, 2012) и одном исследовании II класса (Leppik,

1983). В исследовании, инициированном Treiman (1998), не было существенной разницы между побочными явлениями, возникающими при терапии лоразепамом, диазепамом, фенобарбиталом и фениитоном. Во всех группах побочные явления, возникшие после начала лечения у пациентов с тяжелым ЭС, включали гиповентиляцию, гипотензию и нарушения сердечного ритма.

В ходе клинического исследования, проведенного на догоспитальном этапе, у пациентов, получающих лоразепам и диазепам (10,6% и 10,3% соответственно) внутривенно, возникали побочные явления, включающие артериальную гипотензию, аритмию и необходимость в поддержке дыхательных функций. Эти цифры были намного ниже, нежели в группе плацебо ($p = 0,08$), где нежелательные явления возникали в 22,5% случаев после начала лечения (Alldredge, 2001).

В исследовании RAMPART побочные эффекты возникали в 26,7% случаев в группе внутривенного введения лоразепама и в 30,6% – в группе внутримышечного введения мидазолама. Наиболее распространенные из них – снижение уровня сознания (мидазолам 9,5%, лоразепам 8,8%) и угнетение дыхания (мидазолам 6,4%, лоразепам 10%), в то время как гипотензия возникла редко – только у 1,2% всех пациентов (Silbergleit, 2012).

В исследовании *II класса*, у 12% пациентов, принимавших лоразепам, и 13%, принимавших диазепам, после начала лечения возникли побочные явления, которые включали угнетения дыхания, задержку дыхания, гипотензию и седативный эффект. Однако первые три возникали только у пациентов, имеющих серьезную соматическую патологию в анамнезе (Lerppik, 1983).

Выводы. Респираторные и сердечно-сосудистые симптомы являются наиболее распространенными нежелательными явлениями, возникающими после внутривенного введения антиконвульсантов при ЭС у взрослых (*уровень А*). Частота возникновения респираторных осложнений при лечении бензодиазепинами ниже, нежели при введении плацебо (*уровень А*), это дает основание предположить, что респираторные симптомы скорее являются следствием нелечевого ЭС. Значимой разницы в возникновении сердечно-сосудистых побочных явлений при лечении бензодиазепинами и фенобарбиталом ЭС у взрослых обнаружено не было (*уровень А*).

Исследования у детей. Наибольшее количество доказательств относительно побочных эффектов терапии ЭС методом внутривенного введения лоразепама и диазепама у детей получено из одного сугубо педиатрического исследования *I класса* (Chamberlain et al., 2014). Между группами лечения не было выявлено разницы в необходимости дополнительной вентиляции легких (лоразепам – 17,6%, диазепам – 16,0%; абсолютная разница рисков 1,6%; 95% ДИ от –9,9 до –6,8%) или возникновении аспирационной пневмонии (два ребенка в каждой из групп). Седативный эффект был более выражен в группе приема лоразепама (66,9%) по сравнению с диазепамом (50%; абсолютная разница рисков, 16,9%; 95% ДИ 6,1-27,7%) (Chamberlain et al., 2014).

В различных исследованиях *III класса* угнетение дыхания упоминается как побочный эффект, возникающий при лечении ректальной формой диазепама, при этом его частота колеблется от 1,2 до 6,4% (Appleton, 1995; Vaysun, 2005; McIntyre, 2005; Bhattacharyya, 2006; Mрimbaza, 2008). В то же время в двух исследованиях *III класса* (Fisgin, 2002; Scott, 1999) и двух исследованиях *I класса* (Cereghino, 1998; Dreifuss, 1998) применение ректальной формы диазепама у детей не вызывало указанного побочного эффекта. В одном исследовании у шести детей, применяющих ректальную форму лоразепама, также не наблюдалось угнетение дыхания (Appleton, 1995). Наиболее распространенным побочным эффектом при применении ректальной формы диазепама в двух смешанных (дети и взрослые) исследованиях *I класса* была сонливость (Cereghino, 1998; Dreifuss, 1998).

У детей введение буккальной формы мидазолама вызывало угнетение дыхания в двух исследованиях *III класса* (McIntyre, 2005; Mрimbaza, 2008) в 1,2% и 4,6% случаев, и напротив, в двух исследованиях *III класса* данный препарат не вызывал этого побочного явления (Scott, 1999; Vaysun, 2005). В таком случае угнетение дыхания определялось как необходимость в дополнительной вентиляции по причине падения уровня насыщения кислородом крови, а также уменьшение частоты и глубины дыхания. Случаи угнетения дыхания описаны в двух исследованиях *III класса* по применению внутримышечного раствора мидазолама у детей (Holsti, 2010; Portela,

2014) и в большинстве исследований мидазолама при интраназальном введении (Chamberlain, 1997; Fisgin, 2002; Lahat, 2000; Mahmoudian, 2004; Shah, 2005; Bhattacharyya, 2006; Mittal, 2006; Javadzadeh, 2012).

В одном из двух исследований *III класса* по применению интраназальной формы лоразепама ($n = 80$), падение систолического и диастолического артериального давления на ≥ 5 мм рт. ст. было зафиксировано у 15 (18,8%) и 12 (15%) детей соответственно, в то время как падение уровня сатурации кислородом ниже 92% – только у двух пациентов (2,5%) (Ahmad, 2006). Во втором исследовании ($n = 74$) случаи гипотензии не наблюдались, а в поддержке респираторных функций нуждался лишь один ребенок (1,4%) (Agu, 2011).

Выводы. Угнетение дыхания является наиболее распространенным клинически значимым побочным явлением, связанным с терапией антиконвульсантами ЭС у детей (*уровень А*). Не существует значимой разницы в частоте возникновения этого побочного эффекта при лечении любой формой мидазолама, лоразепама или диазепама (*уровень В*). Побочные эффекты, возникающие при лечении ЭС бензодиазепинами, в том числе угнетение дыхания, реже встречаются у детей, нежели у взрослых (*уровень В*).

Какой из бензодиазепинов наиболее эффективен?

Исследования у взрослых. В исследовании *I класса*, которое проводилось на догоспитальном этапе (Allredge, 2001), процент пациентов, у которых припадок прекратился после введения лоразепама, был больше, нежели после приема диазепама, однако результаты были статистически незначительные (ОШ 1,9; 95% ДИ 0,8-4,4). В сравнительном исследовании лоразепама и диазепама *II класса* (Leppik, 1983) не обнаружено существенной разницы в эффективности лоразепама и диазепама после введения одной или двух доз препарата, равно как и в скорости наступления эффекта (3 минуты для лоразепама и 2 минуты – для диазепама) (Leppik, 1983).

В исследовании *I класса* RAMPART (Silbergleit, 2012) купирование припадков наблюдалось у 73% больных в группе внутримышечного введения мидазолама в сравнении с 63% в группе внутривенного введения лоразепама, абсолютная разница при этом составила 10% (95% ДИ 4,0-16,1). Это доказало значительную эффективность мидазолама при анализе согласно протоколу и ИТТ-анализе. Среднее время от введения препарата до наступления эффекта было короче при внутривенном введении лоразепама (1,6 минуты) по сравнению с внутримышечным введением мидазолама (3,3 минуты), что компенсировалось более быстрым внутримышечным введением мидазолама, нежели внутривенным введением лоразепама (1,2 и 4,8 минуты соответственно) (Silbergleit, 2012).

Во всех вышеперечисленных исследованиях не было существенной разницы между группами лечения по частоте возникновения побочных явлений (Treiman, 1998; Allredge, 2001; Silbergleit, 2012; Leppik, 1983).

Выводы. У взрослых пациентов с ЭС в случае, когда нет венозного доступа, внутримышечное введение мидазолама является более приемлемым и эффективным, нежели внутривенное введение лоразепама (*уровень А*). Никакой значимой разницы в эффективности лоразепама и диазепама не зафиксировано при ЭС у взрослых (*уровень А*).

Исследования у детей. На основе приведенных анализов исследований внутривенные формы лоразепама и диазепама продемонстрировали одинаковую эффективность и схожий профиль безопасности в ходе исследования *I класса* с участием 273 детей (Chamberlain, 2014). В одном исследовании было выявлено, что при одинаковой эффективности лоразепама и диазепама, у пациентов, получивших лоразепам, реже возникала необходимость в дополнительной дозе препарата (8/33 в группе приема лоразепама, 25/53 в группе приема диазепама; $p < 0,05$) или дополнительном антиконвульсанта (1/33 и 17/53 соответственно; $p < 0,01$) (Appleton, 1995).

Метаанализ шести исследований *III класса* у детей (Chamberlain et al., 1997; Fisgin et al., 2002; Mahmoudian et al., 2004; Scott et al., 1999; McIntyre et al., 2005; Mpimbaza 2008) продемонстрировал большую эффективность не внутривенных форм мидазолама при ЭС по сравнению

с диазепамом, который вводили внутривенно / ректально для купирования приступов (отношение рисков [ОР] 1,52; 95% ДИ 1,27-1,82) при одинаковом уровне респираторных побочных явлений (ОР 1,49; 95% ДИ 0,25-8,72) (McMullan, 2010). Время от введения препарата до наступления терапевтического эффекта было короче для мидазолама практически во всех исследованиях, кроме одного (Mahmoudian, 2004).

Выводы. При внутривенном введении лоразепама и диазепами при ЭС у детей не было выявлено никакой значимой разницы в их в эффективности (*уровень А*). Применение не внутривенных форм мидазолама у детей с ЭС (внутримышечно / интраназально / буккально) возможно более эффективно, нежели диазепами (внутривенно / ректально) (*уровень В*).

Является ли внутривенное введение фосфенитоина более эффективным, нежели внутривенное введение фенитоина?

Три РКИ III класса сравнивали переносимость внутривенной инфузии фосфенитоина и фенитоина (DeToledo, 2000). В рандомизированном двойном слепом исследовании с одной дозой при инфузии фосфенитоина 12,7 мг/кг (82 мг эквивалента фенитоина в минуту [40-103 мг эквивалента фенитоина в минуту]) не наблюдалось характерных для фенитоина нарушений сердечного ритма, колебаний артериального давления и респираторных нарушений по сравнению с инфузией собственно фенитоина (11,3 мг/кг, 42,4 мг/минуту) (DeToledo, 2000). Второе исследование, в котором кроме начальной проводилась поддерживающая терапия от 3 до 14 дней фосфенитоином (n=88; 15,3 мг/кг, 37 мг эквивалента фенитоина в минуту) или фенитоином (n=28; 15,0 мг/кг, 33 мг/минуту), выявило только разницу в болезненности в месте введения (17% для фенитоина и 2% для фосфенитоина) (DeToledo, 2000). В третьем исследовании введение фосфенитоина в дозе 150 мг эквивалента фенитоина в минуту (n=90) по сравнению с 50 мг/минуту фенитоина (n=22) вызывало более выраженное снижение среднего артериального давления (13,7 мм рт. ст. и 5,9 мм рт. ст. соответственно) и зуд в месте введения у 48,6% пациентов (введение фенитоина вызывало боль в 63,6% случаев) (DeToledo, 2000).

Выводы. Не удалось выявить достаточного количества данных для сравнения эффективности фенитоина и фосфенитоина (*уровень U*). Фосфенитоин переносится лучше (*уровень В*). Когда оба препарата одинаково доступны из соображений лучшей переносимости, предпочтение рекомендовано отдать приему фосфенитоина, однако фенитоин представляет приемлемую альтернативу (*уровень В*).

В каких случаях эффективность антиконвульсантов значительно уменьшается?

Четкие данные для ответа на этот вопрос представлены только в одном РКИ I класса (Greiman, 1998). В этом двойном слепом РКИ с четырьмя параллельными группами в случае отсутствия эффекта от первого препарата пациенты были рандомизированы для приема второго и т.д. У взрослых с ЭС эффективность первого препарата составляла в среднем 55,5%. При отсутствии эффективности от первого препарата, второй оказывал действие в 7,0% случаев; а третий обеспечивал дополнительный результат только у 2,3% пациентов. В этом исследовании для купирования рефрактерного ЭС у 23,2% больных приходилось применять интенсивную терапию, не относящуюся к исследованию, а у 11,7% пациентов ни один из препаратов не дал эффекта в течение 12 часов.

В трех других РКИ (Agarwal et al., 2007; Chen et al., 2011; Malamiri, 2012), если результата от применения бензодиазепинов отсутствовал, эффективность терапии второй линии была выше как у детей, так и у взрослых. Однако во всех этих исследованиях, применение препарата не было частью исследования.

Выводы. У взрослых эффективность второго антиконвульсанта ниже, а третьего – значительно ниже, нежели первого «стандартного» препарата (*уровень А*). У детей второй антиконвульсант, как правило, менее эффективен, и нет достаточно данных, чтобы делать выводы о третьем (*уровень С*).

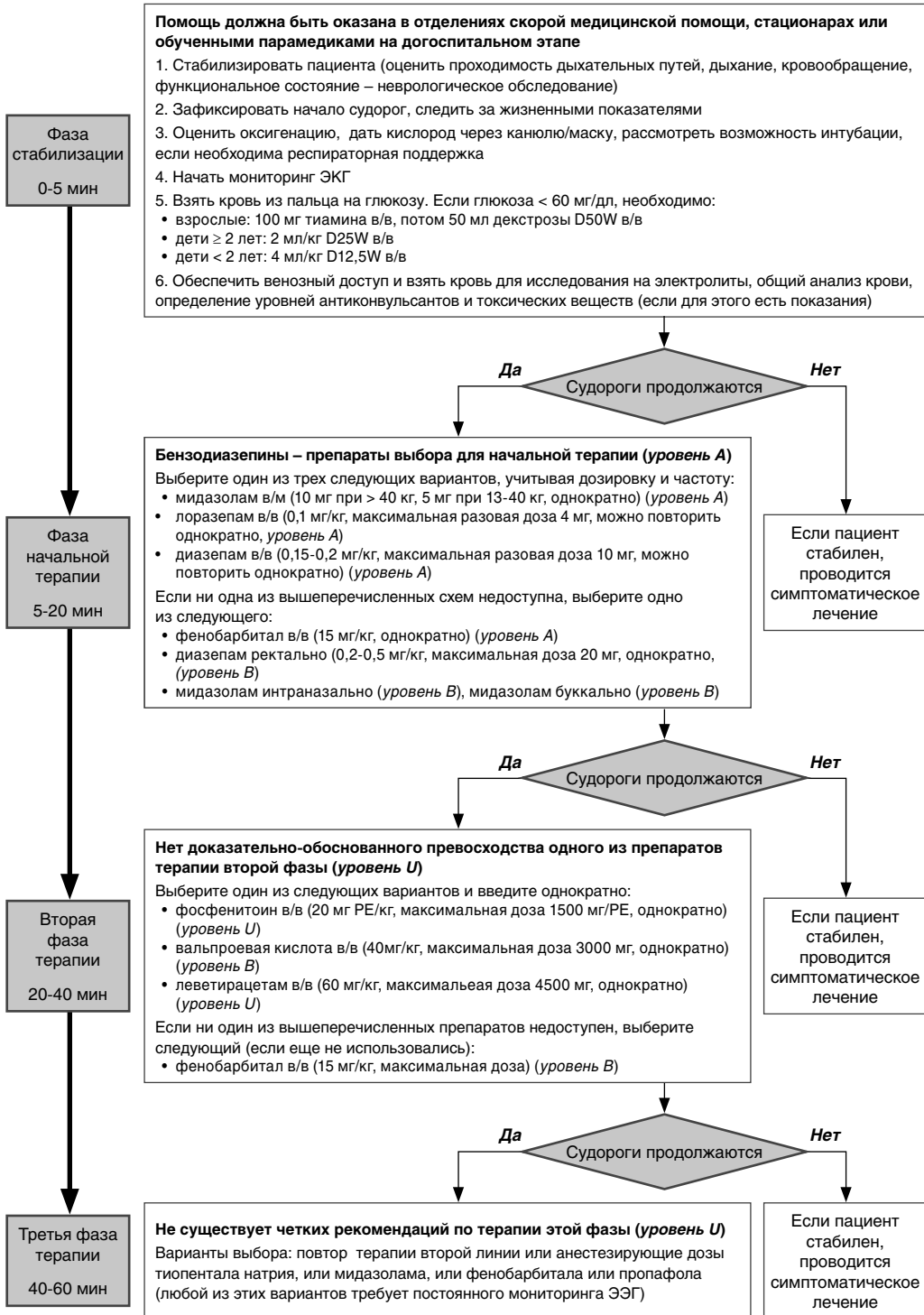


Рисунок. Алгоритм действий при эпилептическом статусе

Рекомендации и алгоритм лечения

Основываясь на ответах на вышеизложенные вопросы, рабочей группой предложен алгоритм лечения ЭС (рисунок). Как уже упоминалось ранее, алгоритм лечения, изложенный в данном руководстве, не имеет возрастной специфики в связи с тем, что патофизиология ЭС и механизмы действия антиконвульсантов одинаковые у взрослых и детей.

Алгоритм предусматривает несколько фаз.

Фаза стабилизации (0-5 минут) включает в себя оказание стандартной первой помощи при судорогах.

Фаза начальной терапии начинается при длительности припадка свыше 5 минут и заканчивается 20-минутной отметкой, когда можно сделать вывод о терапевтическом ответе (или его отсутствии). В качестве препаратов выбора первой линии терапии рекомендуются бензодиазепины (в частности внутримышечное введение мидазолама, внутривенное введение лоразепама и диазепама) (*уровень А*). Установлена эффективность и удовлетворительная переносимость внутривенного введения фенобарбитала в качестве начальной терапии (*уровень А*), однако эта процедура технически сложнее. Это позволяет рекомендовать фенобарбитал скорее как альтернативный препарат для начальной терапии. На догоспитальном этапе альтернативой бензодиазепинам первой линии могут быть ректальная форма диазепама, интраназальная и буккальная формы мидазолам (*уровень В*). Препарат начальной терапии необходимо вводить в виде одной целой дозы, не разделяя ее на части. Введение одного лекарственного средства нельзя повторять дважды, за исключением внутривенного введения лоразепама и диазепама, которые можно повторить однократно в полной дозе (*уровень А*). Дозировки препаратов для начальной терапии, которые приводятся в алгоритме лечения, взяты из исследований *I класса*.

Вторая фаза терапии начинается, когда припадок длится более 20 минут и заканчивается 40-минутной отметкой, когда можно сделать вывод о терапевтическом ответе на препарат второй линии (или его отсутствии). Препаратами выбора в данном случае являются фосфенитоин (*уровень U*), вальпроевая кислота (*уровень В*) и леветирацетам (*уровень U*). Доказательств превосходства одного из этих лекарственных средств над другими нет. Исследование ESETT должно дать ответ на этот вопрос в ближайшее несколько лет (Bleck, 2013). В случае, когда ни один из трех вышеперечисленных препаратов недоступен, альтернативой может быть внутривенное введение фенобарбитала, хотя его профиль безопасности менее приемлемый (*уровень В*).

Третья фаза терапии начинается, когда длительность припадка достигает 40 минут. Нет доказательств эффективности какого-либо препарата в этой фазе (*уровень U*). В сравнении с фазой начальной терапии, препараты второй линии, как правило, менее эффективны как у взрослых (*уровень А*), так и у детей (*уровень С*), а третьей – значимо менее эффективны у взрослых (*уровень А*), чем у детей (*уровень U*). Таким образом, если после введения второго препарата припадок не прекращается, необходимо повторить терапию препаратом второй линии либо ввести анестезирующие дозы тиопентала натрия, мидазолама, фенобарбитала или пропофола (любой из этих препаратов необходимо ввести под контролем ЭКГ).

В зависимости от этиологии и тяжести припадка, пациенты могут быстро войти в фазу декомпенсации ЭС, на фоне которой нарастают симптомы респираторных и гемодинамических нарушений, необратимые изменения на клеточном уровне и в следствие этого – летальный исход. Доказательно-обоснованное лечение стойкой эпилептической активности находится за рамками данного руководства, однако есть другие опубликованные рекомендации, в которых можно найти ответ на этот вопрос (Brophy, 2012).

Подготовила *Лариса Калашиник*

Оригинальный текст документа читайте на сайте
www.aesnet.org