ЛІКУВАННЯ ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ із генералізованим судомним епілептичним статусом

Епілептичний статус виникає внаслідок зриву механізмів, відповідальних за припинення нападу, або їх ініціювання, зумовлюючи аномально тривалі пароксизми, у проміжках між якими в пацієнта не відновлюється свідомість (на відміну від серії нападів), або одиничний напад триває понад 30 хвилин. Такий стан може мати довгострокові наслідки, як-от ушкодження нейронів, зміна функціонування нейрональних мереж залежно від типу і тривалості нападів. До вашої уваги представлено стислий огляд оновлених рекомендацій Комітету з фармакотерапії Greater Glasgow and Clyde Area Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHSGGC, 2024) щодо лікування дорослих пацієнтів із генералізованим судомним епілептичним статусом.

Судомний епілептичний статус (безперервні або повторювані напади тривалістю понад 5 хвилин або без відновлення свідомості) є станом, що потребує невідкладної медичної допомоги, із рівнем смертності 16–39 %. Зокрема, є ризик того, що напади призведуть до ушкодження головного мозку, якщо не досягти їх контролю впродовж 30 хвилин після початку.

У представленому огляді описано загальний підхід до лікування дорослих (віком ≥ 16 років) із судомним епілептичним статусом, який ґрунтується на настанові Шотландської міжуніверситетської мережі з розробки клінічних посібників (SIGN, 2018) щодо діагностування та лікування епілепсії в дорослих, а також на даних сучасних досліджень. Призначуване лікування може відрізнятися залежно від індивідуальних клінічних обставин (зокрема, для вагітних пацієнток).

Алгоритм лікування пацієнтів із судомним епілептичним статусом наведено на рисунку. Після досягнення контролю судом рекомендовано призначити пацієнту постійне лікування; скерувати його до лікаря-невролога щодо поточної терапії, не відкладаючи її початок, якщо такі заходи наразі є недоступними (табл. 1).

Леветирацетам (застосування і дозування за епілептичного статусу)

Для пацієнтів з епілептичним статусом застосування леветирацетаму поза затвердженими показаннями схвалено Комітетом із фармакотерапії NHSGGC. Одноразова доза леветирацетаму становить 60 мг/кг маси тіла в/в протягом 15 хв (максимальна — 4500 мг); коригування дозування відповідно до маси тіла наведено в таблиці 2. Зменшувати навантажувальну дозу леветирацетаму в разі порушення функції нирок не потрібно.

Фенітоїн (застосування і дозування за епілептичного статусу)

Одноразова доза фенітоїну становить 18 мг/кг маси тіла в/в (максимальна – 1800 мг); коригування дози відповідно до маси тіла пацієнта наведено в таблиці 3.

Протипоказанням до застосування фенітоїну є блокада серця, брадикардія, порфірія. У разі наявності в пацієнта захворювань печінки слід перевірити взаємодію лікарських засобів (фенітоїн є індуктором ферментів).

Через 2–4 години після в/в уведення навантажувальної дози **перевірте рівень фенітоїну в крові (цільовий рівень 10–20 мг/л);** якщо доза є субтерапевтичною, може знадобитися додаткове введення препарату.

Якщо пацієнт уже приймає фенітоїн, але не досягає контролю судом, може бути корисним «доповнення» навантажувальної дози, розраховане за формулою: **додаткова доза фенітоїну натрію (мг) = (20 — виміряна концентрація [мг/л]) × 0,7 × маса тіла пацієнта [кг]).**

У таблиці 4 наведено приблизні додаткові дози фенітоїну за приймання його в дозуваннях 250–750 мг. При цьому слід контролювати рівень альбуміну, що може позначатись на інтерпретації концентрації фенітоїну.

Вальпроат натрію (застосування і дозування за епілептичного статусу)

Одноразова доза вальпроату натрію фенітоїну становить 25 мг/кг маси тіла в/в (максимальна — 2500 мг). Коригування дозування вальпроату натрію відповідно до маси тіла пацієнта наведено в таблиці 5.

Протипоказанням до застосування вальпроату натрію є:

- Репродуктивний ризик для пацієнтів віком < 55 років.
- Мітохондріальна хвороба або метаболічний розлад, за яких наявна гепатотоксичність.

Етап 1
Тривалість нападу 0–5 хв

Невідкладні заходи:

- Звільніть дихальні шляхи та підтримуйте дихання
- Оцініть функції серцево-судинної та дихальної систем
- Перевірте рівень глюкози в крові
- Визначте тривалість нападу від початку
- Дайте кисень
- Забезпечте внутрішньовенний доступ до великих вен
- Перевірте температуру тіла

Етап 2
Тривалість нападу > 5 хв

Застосуйте ОДИН із наведених нижче препаратів (залежно від їх доступності)
Не комбінуйте бензодіазепіни:

- **Лоразепам:** до 4 мг внутрішньовенно (в/в) (2 мг в/в протягом першої хвилини; якщо напад не купіровано, ще 2 мг в/в через 2–3 хв)
- **Діазепам:** 10 мг в/в або ректально (літнім особам або пацієнтам із масою тіла < 50 кг — 5 мг). Максимальна швидкість введення — 5 мг/хв Є ризик пригнічення дихання
- **Мідазолам:** 10 мг (літнім особам або пацієнтам із масою тіла < 50 кг — 5 мг) трансбукально, інтраназально (застосуйте препарат для трансбукального введення, по половині дози в кожну ніздрю) або внутрішньом'язово (в/м) (поза затвердженими показаннями; використовуйте ампули по 10 мг/2 мл, які слід зберігати у шафі для препаратів суворого обліку)

Якщо немає відповіді, введіть дозу бензодіазепіну повторно через 10 хвилин

Визначте етіологію

- Будь-які ознаки гіпоглікемії: введіть 100 мл 20 % розчину глюкози в/в; якщо немає в/в доступу — 1 мг глюкагону в/м. Перевірте рівень глюкози в крові повторно через 10 хв
- Будь-які припущення про зловживання алкоголем або порушення нутритивного статусу: введіть тіамін в/в
- Призначте лікування протинападовими препаратами (ПНП), якщо воно ще не було призначене (їх можна вводити через назогастральний зонд, якщо дихальні шляхи захищено)
- Розгляньте призначення відповідного антибіотика / противірусного препарату, якщо є підозра щодо інфекції центральної нервової системи
- Виконайте дослідження крові для визначення вмісту сечовини та електролітів, глюкози, кальцію та магнію, рівнів ПНП; аналізу біохімічних показників функціонування печінки (печінкових проб); загального аналізу крові; оцінка гемостазу (коагулограма); встановлення активності креатинкінази; гемокультури (аеробів), газометрії, скринінгу на алкоголь і токсичні речовини

Етап 3
Тривалість нападу 10–30 хв

Якщо епілептичний статус триває, введіть навантажувальну дозу ОДНОГО з ПНП:

- **Леветирацетам в/в** (поза затвердженими показаннями): 60 мг/кг маси тіла, максимальна одноразова доза 4500 мг (рекомендації щодо дозування та застосування зазначено нижче) АБО
- **Фенітоїн в/в:** 18 мг/кг маси тіла, максимальна одноразова доза 1800 мг (рекомендації щодо дозування та застосування вказано нижче) АБО
- **Вальпроату натрію в/в** (поза затвердженими показаннями): 25 мг/кг маси тіла, максимальна одноразова доза 2500 мг (**репродуктивні ризики для всіх пацієнтів віком < 55 років***) (рекомендації щодо дозування та застосування зазначено нижче)

Епілептичний статус є невідкладним клінічним станом, і час надання лікування має критичне значення; вибір ПНП здійснюйте відповідно показань для застосування та застережень (табл. 6).

Якщо напад не припиняється, зателефонуйте до відділення інтенсивної терапії, щоб повідомити про пацієнта, і зверніться до лікаря-невролога телефоном для отримання консультації. Якщо судоми тривають або виникають знову в пацієнтів зі стабільною гемодинамікою, розгляньте призначення ще одного ПНП, зазначеного для етапу 3.

Примітка. * Репродуктивні ризики застосування вальпроату натрію: **основною метою лікування епілептичного статусу є припинення нападів і збереження життя пацієнта.** Рішення щодо продовження терапії після досягнення контролю судом мають відповідати рекомендаціям настанови Агентства з регулювання лікарських засобів і виробів медичного призначення Великої Британії (MHRA, 2024).

Етап 4
Тривалість нападу 30–60 хв

Якщо епілептичний статус триває впродовж 30–60 хв, використайте у відповідних умовах загальну анестезію **мідазоламом, пропофолом, тіопентоном або фенобарбіталом (не ліцензований)** відповідно до місцевих протоколів і продовжуйте лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Примітка. Анестетики призначає лише лікар (анестезіолог, реаніматолог або лікар швидкої допомоги). За несудомних нападів (у разі постійного низького рівня глюкози в крові) проконсультуйтесь із нейрофізіологом для отримання рекомендацій щодо виконання електроенцефалографії (ЕЕГ).

Упродовж наступних 24–48 год оптимізуйте дозування неанестетичних ПНП і, якщо немає електричних або клінічних ознак тривалих нападів, скасуйте анестезію для оцінювання відповіді пацієнта на терапію.

Рисунок. Алгоритм лікування пацієнтів із судомним епілептичним статусом

Адаптовано згідно з R. Hewett et al. Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults. *Clinical guideline. NHS Greater Glasgow and Clyde Area Drug and Therapeutics Committee*, 2024.

Таблиця 1. Постійне лікування після досягнення контролю судом

Препарат	Звичайна початкова доза	Час після отримання навантажувальної дози до першої підтримувальної	Примітки
Леветирацетам	1000 мг в/в або перорально ДВІЧІ на добу (якщо рШКФ > 50 мл/хв)	Якщо рШКФ (мл/хв): • > 50 = 6 год • 30–50 = 12 год • < 30 = 24 год	Скоригуйте дозу в разі порушення функції нирок Якщо рШКФ (мл/хв): • > 50 = 1000 мг ДВІЧІ на добу • 30–50 = 750 мг ДВІЧІ на добу • < 30 = 500 мг ДВІЧІ на добу Замісна ниркова терапія: 500–1000 мг раз на добу — зверніться до спеціаліста-нефролога, щоб обговорити час діалізу Перевірте взаємодію з іншими препаратами
Фенітоїн	3–5 мг/кг маси тіла в/в або перорально РАЗ на добу Звичайна початкова доза (в/в або перорально) — 300 мг РАЗ на добу	12–24 год	Перевірте рівень через 2–4 год після в/в введення навантажувальної дози, якщо він субтерапевтичний, може знадобитися додаткова доза Контролюйте рівень альбуміну Зверніться за порадою до фармацевта щодо пацієнтів, які потребують гідратації або введення через назогастральний зонд Перевірте взаємодію з іншими препаратами
Вальпроат натрію	5–7 мг/кг ДВІЧІ на добу в/в або перорально Звичайна початкова доза (в/в або перорально) — 300–400 мг ДВІЧІ на добу	4–8 год	**Репродуктивні ризики в пацієнтів жіночої та чоловічої статі віком < 55 років.** Призначте лікування відповідно до програми запобігання вагітності Перевірте взаємодію з іншими препаратами **УНИКАЙТЕ** поєднання з карбапенемами, наприклад меропенемом — це призводить до помітного зниження ефекту вальпроату натрію Можливе підвищення рівня ламотриджину — зверніться до невролога / фармацевта

Примітка. рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

Адаптовано згідно з R. Hewett et al. Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults. *Clinical guideline. NHS Greater Glasgow and Clyde Area Drug and Therapeutics Committee*, 2024.

Таблиця 2. Коригування дози леветирацетаму відповідно до маси тіла пацієнта

Маса тіла пацієнта (кг)	Доза (мг) із розрахунку 60 мг/кг маси тіла	Об'єм інфузії (мл) із розрахунку 500 мг/5 мл	Примітки
35–44	2100	21	Вводьте в 100 мл 0,9 % розчину NaCl Інфузія має тривати не менш ніж 15 хв Якщо доза перевищує 3000 мг, необхідно видалити 30 мл 0,9 % розчину NaCl з інфузійного пакета перед додаванням леветирацетаму
45–54	2700	27	
55–64	3300	33	
65–74	3900	39	
75–84	4500	45	
85–95	4500	45	
> 95	4500	45	

Адаптовано згідно з R. Hewett et al. Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults. *Clinical guideline. NHS Greater Glasgow and Clyde Area Drug and Therapeutics Committee*, 2024.

Таблиця **3. Коригування навантажувальної дози фенітоїну відповідно до маси тіла (якщо пацієнт ще не отримує фенітоїн)**

Маса тіла пацієнта (кг)	Доза (мг) з розрахунку 18 мг/кг маси тіла	Об'єм інфузії (мл) з розрахунку 250 мг/5 мл	Примітки
35–44	700	14	Вводити через крупні вени. Слід ретельно промити систему 0,9 % розчином NaCl до та після інфузії фенітоїну **Швидкість:** здійснювати інфузію протягом 30–40 хв (< 50 мг/хв); особам похилого віку або з захворюваннями серця — понад 60 хв **Розведення:** найкраще вводити нерозведеним за допомогою шприцевого насоса. Якщо розведення є необхідним, розведіть дози < 1 г у 100 мл, а > 1 г — у 250 мл 0,9 % NaCl. Введіть через інфузійний насос із вбудованим фільтром (0,22–0,5 мкм)* **Моніторинг:** необхідний безперервний моніторинг АТ, ЕКГ і ЧР (ризик гіпотензії/брадикардії)
45–54	900	18	
55–64	1100	22	
65–74	1250	25	
75–84	1450	29	
85–95	1600	32	
> 95	1800	36	

Примітка. * Введення розведеного розчину розпочинайте одразу після приготування суміші та завершіть протягом години.

Адаптовано згідно з R. Hewett et al. Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults. *Clinical guideline. NHS Greater Glasgow and Clyde Area Drug and Therapeutics Committee*, 2024.

Таблиця 4. Додаткові дози фенітоїну залежно від маси тіла пацієнта

Доза фенітоїну, яку пацієнт уже приймає (мг)	Маса тіла пацієнта (кг)			
	50	60	70	80
2500	7 мг/л	6 мг/л	5 мг/л	4,5 мг/л
5000	14 мг/л	12 мг/л	10 мг/л	9 мг/л
7500	21 мг/л	18 мг/л	15 мг/л	13,5 мг/л

Адаптовано згідно з R. Hewett et al. Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults. *Clinical guideline. NHS Greater Glasgow and Clyde Area Drug and Therapeutics Committee*, 2024.

Таблиця 5. Коригування дози вальпроату натрію відповідно до маси тіла пацієнта

Маса тіла пацієнта (кг)	Доза (мг) із розрахунку 25 мг/кг маси тіла	Об'єм інфузії (мл) із розрахунку 100 мг/1 мл	Примітки
35–44	1000	10	Вводьте в 50–100 мл 0,9 % розчину NaCl Інфузія має тривати не менш ніж 15 хв
45–54	1250	12,5	
55–64	1500	15	
65–74	1750	17,5	
75–84	2000	20	
85–95	2250	22,5	
> 95	2500	25	

Адаптовано згідно з R. Hewett et al. Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults. *Clinical guideline. NHS Greater Glasgow and Clyde Area Drug and Therapeutics Committee*, 2024.

Таблиця 6. Показання для застосування та застереження щодо ПНП, використовуваних на етапі 3 за алгоритмом лікування пацієнтів із судомним епілептичним статусом

Препарат	Віддавати перевагу	Застереження
Леветирацетам	• Якщо пацієнт уже приймає леветирацетам і є підозра щодо неналежного комплаєнсу • Якщо інші ПНП протипоказані або неефективні • За сприятливого профілю щодо побічних ефектів і лікарської взаємодії	• Алергічна реакція на препарат • Знизьте підтримувальну дозу за ниркової недостатності • Розлад настрою або поведінки може погіршити симптоми епілептичного статусу
Фенітоїн	• Якщо пацієнт уже приймає фенітоїн і є підозра щодо неналежного комплаєнсу • Якщо інші ПНП протипоказані або неефективні	• Брадикардія • Блокада серця • Порфірія • Алергічна реакція на препарат • Призначайте з обережністю в разі захворювань печінки • Введення через ентеральний зонд може бути утрудненим • Необхідний моніторинг стану пацієнта
Вальпроат натрію	• Якщо пацієнт уже приймає вальпроат натрію і є підозра щодо неналежного комплаєнсу • За ідіопатичної генералізованої епілепсії • За розладів настрою • Якщо інші ПНП протипоказані або неефективні	• Репродуктивні ризики у пацієнтів жіночої та чоловічої статей віком < 55 років • Захворювання печінки або панкреатит • Відомо про метаболічний розлад, за якого наявна гепатотоксичність • Алергічна реакція на препарат • Мітохондріальна хвороба • Уникайте призначення пацієнтам, які приймають карбапенемові антибіотики (із широким спектром антибактеріальної активності) • Порфірія

Адаптовано згідно з R. Hewett et al. Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults. *Clinical guideline. NHS Greater Glasgow and Clyde Area Drug and Therapeutics Committee*, 2024.

- Одночасне застосування з карбапенемами, наприклад меропенемом (взаємодія препаратів призводить до помітного зниження рівня вальпроату натрію та його терапевтичних ефектів).
- Активна форма захворювання печінки.
- Порфірія (найчастіше гострі атаки хвороби ускладнюються ознаками вегетативно-сенсорної та моторної полінейропатії. Проявляється фотодерматозом, гемолітичними кризами, шлунково-кишковими та нервово-психічними розладами).

Необхідно також перевірити взаємодію із супутніми лікарськими засобами, які на поточний момент приймає пацієнт (вальпроат є інгібітором ферментів, які чинять вплив на період напіввиведення інших препаратів, зокрема ламотриджину).

Підготувала ***Наталія Купко***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www. rightdecisions.scot.nhs.uk