

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: АСПЕКТЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА.

Ю.В. Быков^{1,2*}, А.Н. Обедин^{1,3}, В.В. Фишер^{1,4}, И.В. Яцук^{1,5}, Е.В. Волков^{1,6}

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь

² ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», Ставрополь

³ ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1», Ставрополь

⁴ ГБУЗ СК «Шпаковская районная больница», Ставропольский край

⁵ ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Ставрополь

⁶ ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь

STATUS EPILEPTICUS IN CHILDHOOD: ASPECTS OF HOSPITAL-BASED INTENSIVE CARE

Yu.V. Bykov^{1,2*}, A.N. Obedin^{1,3}, V.V. Fisher^{1,4}, I.V. Yatsuk^{1,5}, E.V. Volkov^{1,6}

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

² Filippsky City Children's Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No 1, Stavropol, Russian Federation

⁴ Shpakovskaya District Hospital, Stavropol Territory, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russian Federation

⁶ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

* E-mail: yubykov@gmail.com

Аннотация

Эпилептический статус (ЭС) в детском возрасте представляет важную экстренную неврологическую патологию, при возникновении которой необходимо оказание качественной неотложной медицинской помощи в условиях стационара. ЭС может приводить к долгосрочным неврологическим осложнениям и летальным исходам, в связи с чем рассмотрение вопросов оказания экстренной помощи при данном состоянии является актуальным направлением современной педиатрической анестезиологии и реанимации. Несмотря на большое количество противоэпилептических препаратов (ПЭП) для купирования ЭС в педиатрической практике, остается много вопросов относительно их дозирования, путей введения, эффективности и сочетания. При интенсивной терапии ЭС формируются рефрактерные формы данной патологии и резко снижается терапевтическая эффективность. **Цель исследования** – анализ и обсуждение литературы, посвященной исследованию наиболее часто используемых ПЭП и схем лечения ЭС у детей в условиях стационара.

Ключевые слова: эпилептический статус, дети, интенсивная терапия, противоэпилептические препараты.

Abstract

Status epilepticus (SE) in children is an important neurological pathology that requires an adequate hospital-based intensive care. SE may result in long-term neurological complications and death, that is why discussion on the intensive care of such patients is a vital area of interest for today's pediatric anesthesiologists and specialists in the intensive care medicine. Despite the abundance of antiepileptic drugs (AEDs) currently available to stop SE in children, numerous questions still remain on their dosage, routes of administration, efficacy, and possible combinations. In SE intensive therapy, development of refractory forms of the given pathology sharply decreases management efficacy. **Purpose.** To analyze and discuss literature sources dedicated to AEDs and care regimens that are most commonly used in hospitals to treat children with SE.

Keywords: status epilepticus, children, intensive care, antiepileptic drugs.

Ссылка для цитирования: Быков Ю.В., Обедин А.Н., Фишер В.В., Яцук И.В., Волков Е.В. Эпилептический статус в детском возрасте: аспекты интенсивной терапии в условиях стационара. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 1: 22–27.

Эпилептический статус (ЭС) – одно из наиболее частых и опасных для жизни неврологических состояний детского возраста с пиком распространенности в первые пять лет жизни, с частотой 17–23 эпизода на 100 тысяч детей в год [1–4]. Общий уровень смертности в педиатрической практике при данной патологии составляет около 3%, что ниже, чем во взрослой популяции, где цифры летальности могут достигать 40% [1, 5]. У 10–20% детей с эпилепсией хотя бы один раз наблюдался ЭС,

в то время как у 12% детей ЭС является первым проявлением эпилепсии [3].

Эпилептический припадок определяется как «преходящее появление признаков и/или симптомов, вызванных аномальной (чрезмерной) активностью нейронов в головном мозге (ГМ)» [6]. Классически ЭС характеризуется как «состояние, проявляющееся эпилептическим припадком, который достаточно продолжителен или повторяется через очень короткие промежутки времени,

вызывая стойкое эпилептическое состояние» [6]. Другими словами, ЭС клинически определяется как состояние, при котором каждый последующий припадок возникает раньше, чем пациент полностью вышел из предыдущего эпилептического приступа [3, 7–9]. В 1993 г. Международная противоэпилептическая лига (ИЛАЕ) определила конкретную продолжительность данной патологии и охарактеризовала ЭС как «кризис продолжительностью более 30 минут» [9].

В 2015 г. ИЛАЕ разработала новое определение ЭС, в котором подчеркиваются два критических момента – t_1 и t_2 ; где t_1 составляет время, при котором спонтанное прекращение эпилептической активности маловероятно и следует начать адекватную противосудорожную терапию, а t_2 – время, по истечении которого продолжающаяся эпилептическая активность может вызвать долговременные патологические изменения в ГМ (повреждение и гибель нейронов) [2, 3]. Временные составляющие для ЭС были определены как: $t_1 = 5$ минут, $t_2 = 30$ минут [2, 3]. Согласно современным представлениям, ЭС представляет собой состояние, возникающее либо в результате недостаточности механизмов, ответственных за прекращение приступов, либо в результате запущенных механизмов, которые приводят к аномально продолжительным приступам (после момента времени t_1) [6, 10].

ЭС у детей – угрожающее жизни, экстренное неврологическое состояние, при котором необходима госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации (ОАИР) [11]. Несмотря на успехи в лечении, достигнутые за последние два десятилетия, ЭС в педиатрической практике по-прежнему ассоциируется со значительной распространенностью и смертностью [10, 11]. Воздействие ЭС на нейроны является крайне негативным, что вызывает гибель нервных клеток ГМ и изменение нейрональных сетей, что, в свою очередь, приводит к долгосрочным неврологическим осложнениям [10].

Несмотря на признание ЭС как неотложного неврологического состояния и наличие научно обоснованных рекомендаций по его лечению, данному состоянию у детей уделяется меньше внимания, чем у взрослых, к тому же имеются различные точки зрения относительно целей интенсивной терапии (ИТ) и применения фармакологических препаратов при данной патологии у детей [12].

Цель исследования – анализ и обсуждение литературы, посвященной изучению наиболее часто используемых противоэпилептических препаратов (ПЭП) и схем лечения ЭС у детей в условиях стационара.

Этиопатогенез эпилептического статуса

Алгоритм лечения ЭС в детском возрасте в значительной степени зависит от понимания его этиологии и патогенеза [4, 13]. Наиболее распространенными причинами ЭС у детей являются длительные фебрильные судороги, резкое прекращение приема ПЭП у детей с хронической эпилепсией и инфекционное поражение центральной нервной системы [2, 3]. Ведущей причиной ЭС у детей (33–35% всех случаев ЭС в данной когорте пациентов) является лихорадка на фоне острого инфекционного заболевания [4]. Также причиной ЭС является генетическая эпилепсия, в частности синдромы Драве (СД) и PCDH19, которые обычно проявляются в младшем детском возрасте с клинической картиной судорог на фоне высокой температуры тела [4]. Другими частыми этиологическими триггерами ЭС являются метаболические причины: гипогликемия, гипокальциемия, гипо- или гипернатриемия [4].

С патофизиологической точки зрения решающую роль в развитии ЭС играют тормозные ГАМКергические (ГАМК_A) и возбуждающие глутаматергические N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы, а именно нейротрансмиттерный дисбаланс в ГМ

[3, 14]. Потенцирование ГАМК-опосредованной нейрональной активности составляет основной механизм действия бензодиазепинов (БЗД), барбитуратов и пропофола, связывающихся с ГАМК_A-рецепторами [3]. Уменьшение количества ГАМК_A-рецепторов объясняет быструю утрату эффекта БЗД при терапии ЭС и формирование терапевтической резистентности [3, 14, 15]. Активация NMDA-рецепторов при ЭС вызывает апоптоз нейронов, провоцирует синтез активных форм кислорода (формируя проявления оксидативного стресса) и приводит к митохондриальной дисфункции [16]. На фоне ЭС NMDA-рецепторы перемещаются в клеточную мембрану, что создает нарушение контроля торможения и усиление возбуждения нейронов [17].

Аспекты интенсивной терапии эпилептического статуса в детском возрасте

ИТ ЭС в идеале должна быть начата в течение первых пяти минут с момента начала приступа, поскольку именно в этот момент происходит последовательный отказ механизмов, ответственных за прекращение приступов и возникновение гипервозбудимости нейронов ГМ, что приводит к длительным судорогам и формированию рефрактерных форм ЭС [1, 18].

Алгоритм ИТ предполагает пять основных стадий: 1) стадия стабилизации (0–5 минут) с мониторингом и контролем жизненно важных показателей и выполнением лабораторных исследований; 2) стадия терапии первой линии (5–20 минут) с введением БЗД; 3) стадия терапии второй линии (20–40 минут) с введением иных ПЭП в случае неэффективности БЗД; 4) стадия терапии третьей линии (40–60 минут), во время которой показано назначение препаратов для общей анестезии, миорелаксантов и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и 5) стадия четвертой линии, при которой ЭС составляет > 24 часов [19].

Стадия стабилизации (0–5 минут)

На этом этапе основное внимание в условиях ОАИР уделяется стабилизации состояния ребенка с помощью обеспечения проходимости верхних дыхательных путей, восстановления дыхания, а также адекватного кровообращения (алгоритм ABC) [1–4]. Производится подъем головы на 30°, мониторинг SpO₂ и электрокардиографии, измерение артериального давления, контроль температуры при лихорадке [3]. Обеспечивается венозный доступ [1, 20]. Проводится оксигенотерапия увлажненным кислородом через интраназальные канюли или лицевую маску [3]. При ЭС именно ларингоспазм ограничивает поступление кислорода, в связи с чем постановка воздуховода может не принести желаемого эффекта, поэтому лучше всего добиться фармакологического купирования судорог [20]. Элементы по восстановлению проходимости верхних дыхательных путей, такие как поворот головы и выдвигание нижней челюсти, у детей могут быть полезны только в постиктальном периоде (после эпилептического припадка) [20]. Нарушение оксигенации (десатурация, тотальный цианоз) и/или вентиляции (гиповентиляция, апноэ) является показанием к экстренному проведению общей анестезии, интубации и перевода ребенка на ИВЛ уже на стадии стабилизации состояния [3].

На данном этапе необходимо выполнить лабораторные анализы, включая общий анализ крови, биохимию крови и электролиты, измерения газов крови [1, 2, 4, 19]. Лабораторные анализы важны для выявления потенциально поддающихся лечению триггеров ЭС, которые могут способствовать эпизоду ЭС и/или препятствовать его успешному купированию с помощью ПЭП, что особенно важно при низких уровнях в крови глюкозы, кальция и натрия [4]. Концентрацию ПЭП в крови необходимо измерять сразу при поступлении у любого пациента с установленным диагнозом эпилепсии, получающего лечение данными препаратами [4].

Стадия терапии первой линии (5–20 минут, начальный ЭС)

Традиционно именно БЗД являются первой линией лечения для детей с ЭС [2–4, 21, 22]. Однако эффективность конкретного БЗД, его дозировка и способ введения остаются предметом многочисленных дискуссий [1, 23, 24]. Выбор БЗД зависит от конкретной клинической ситуации и наличия венозного доступа [4]. Внутривенное (в/в) введение БЗД считается наиболее эффективным путем при купировании ЭС в детском возрасте [19]. Тремя наиболее часто используемыми БЗД в практике ЭС являются: мидазолам, лоразепам и диазепам [1, 4]. Установлено, что данные БЗД эффективно купируют судороги при в/в введении продолжительностью не менее пяти минут [19]. В метаанализе Z. Zhao и соавт. (2016) [25] и кокрейновском обзоре A. McTague и соавт. (2018) [22] не выявлено четких различий в эффективности и безопасности между диазепамом, лоразепамом и мидазоламом у детей при лечении ЭС.

Если эпилептический припадок не прекращается через пять минут после первоначального введения БЗД, следует ввести вторую дозу БЗД [2, 3]. Необходимо помнить, что применение более двух последовательных в/в доз БЗД (включая любую дозу, введенную на догоспитальном этапе) увеличивает риск угнетения дыхания у ребенка и может быть связано с пролонгированным седативным эффектом [2, 24]. Можно рассмотреть возможность введения третьей дозы БЗД, но не ранее чем через пять минут после второй дозы при условии, если у ребенка нет нарушений дыхания и оксигенации [3]. Далее рассмотрены основные БЗД, применяемые при терапии первой линии у детей с ЭС.

Мидазолам

Мидазолам – усиливает действие ГАМК_A-рецепторов, является предпочтительным и наиболее быстродействующим БЗД при купировании ЭС в детском возрасте [4]. Мидазолам вводят в/в, внутримышечно (в/м), буккально и ректально дозе 0.2 мг/кг [3, 4]. В 2019 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) одобрило интраназальную форму мидазолама для применения у детей в возрасте 12 лет и старше, а в январе 2022 г. данная форма была зарегистрирована Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения ЭС [4].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 150 детей в возрасте от 4.5 месяцев до 14 лет показано прекращение ЭС в течение пяти минут у 61% детей при в/м и у 46% при буккальном введении мидазолама [26]. Авторы пришли к выводу, что именно в/м, а не буккальное введение является предпочтительным способом лечения ЭС, исходя из эффективности и безопасности препарата [26]. Большой систематический обзор и метаанализ, проведенный с участием 1602 пациентов (1573 из которых были в возрасте < 16 лет), показали, что в/м введение мидазолама было столь же эффективным и безопасным, как в/в или ректальное введение диазепама при купировании ЭС у детей [27].

Диазепам

Одним из наиболее широко используемых ПЭП для лечения ЭС у детей является диазепам [4, 28]. В настоящее время FDA одобрило диазепам для применения для лечения ЭС у детей старше одного месяца [28]. Диазепам вводят в/в в дозе 0.5 мг/кг детям до трех лет и 0.3 мг/кг детям старше трех лет, ректально в дозе 0.2–0.5 мг/кг [3, 5]. Диазепам с большей вероятностью вызывает угнетение дыхания, чем лоразепам или мидазолам [22]. В данном РКИ 70 детей в возрасте от двух месяцев до 15 лет с судорожным синдромом, длившимся более пяти минут, получали в/в диазепам (0.2 мг/кг) или интраназальный мидазолам (0.2 мг/кг)

с одинаковой клинической эффективностью [29]. В другом РКИ 42 подростка с тяжелой формой эпилепсии и ЭС получали терапию буккальным мидазоламом или ректальным диазепамом. Мидазолам купировал 30 (75%) из 40 приступов, а диазепам – 23 (59%) из 39. Сделан вывод, что буккальный мидазолам был не менее эффективен при лечении ЭС, чем ректальный диазепам [30].

Лоразепам

Лоразепам имеет более медленное начало действия, чем диазепам, но более длительную противосудорожную активность [24], к тому же в Российской Федерации в/в форма не зарегистрирована. В указанном РКИ не выявлено статистически значимой разницы между в/в диазепамом (0.2 мг/кг, максимальная доза 8 мг) и в/в лоразепамом (0.1 мг/кг, максимальная доза 4 мг) при прекращении ЭС через 10 минут [31]. Z. Zhao и соавт. проанализировали данные 16 РКИ с участием 1821 ребенка и пришли к выводу, что в/в лоразепам превосходит в/в диазепам и что в/в лоразепам был столь же эффективен, как внутривенный мидазолам, в прекращении ЭС у детей [25].

Стадия терапии второй линии (20–30 минут, развернутый ЭС)

На фазе терапии второй линии назначение небензодиазепиновых ПЭП показано, если первоначальное лечение БЗД оказалось неэффективным и продолжительность приступа достигает 20 минут [12]. Фармакотерапия на этом этапе включает в себя дополнительное в/в введение препаратов второй линии (фосфенитоин, левитирацетам, вальпроевая кислота, лакосамид и фенобарбитал), но на данный момент нет четких доказательств того, что какой-либо из перечисленных ПЭП имеет преимущества [1–3, 19, 32]. В некоторых алгоритмах лечения рекомендуют начинать в/в небензодиазепиновую противосудорожную терапию уже после приема первой дозы БЗД [3]. В указанном метаанализе были рассмотрены данные об эффективности в/в форм лакосамида, левитирацетама, вальпроевой кислоты, феноитоина и фенобарбитала в лечении у детей ЭС, резистентного к БЗД. Средняя эффективность (прекращение судорожной активности) была самой высокой у вальпроата – 75.7%, за ней следовали фенобарбитал (73.6%), левитирацетам (68.5%) и фенитоин (50.2%). Не было достаточных доказательств только в отношении использования лакосамида у детей с ЭС [33]. Далее рассмотрены основные ПЭП при купировании ЭС на данной фазе.

Левитирацетам

Левитирацетам – хорошо переносимый ПЭП, который доступен в виде в/в формы с 2006 г. [20]. Он ингибирует высвобождение нейромедиаторов вследствие его связывания с белком синаптических везикул 2A (SV2A) [14]. Левитирацетам вводят в дозе 40–60 мг/кг (максимум 4.5 г) в виде 15–20-минутной в/в инфузии [3]. В указанном РКИ сравнивали действие 40 мг/кг левитирацетама и 20 мг/кг фенитоина, назначаемых в течение 20 минут в качестве препаратов второй линии у 286 детей с ЭС. Левитирацетам был связан с более высокой долей (70 в сравнении с 64%) и более быстрой скоростью (в среднем 35 в сравнении с 45 минутами) прекращения приступов по сравнению с фенитоином [34].

В этом открытом РКИ сравнивали в/в левитирацетам (40 мг/кг) и в/в фенитоин (20 мг/кг) у 233 детей в возрасте от двух месяцев до 16 лет [35]. Первичным результатом было прекращение приступов через пять минут после введения исследуемого препарата. Левитирацетам не превосходил фенитоин: первичный результат был достигнут у 60 пациентов (50%) в группе левитирацетама и у 68 пациентов (60%) в группе фенитоина [35]. J.M. Chamberlain и соавт. показали, что левитирацетам у детей с ЭС хорошо переносится.

В частности, не сообщалось о связи этого препарата с сердечными аритмиями (включая необратимую асистолию), синдромом Стивенса – Джонсона или острой гепатотоксичностью [36].

Фенитоин

Фенитоин – один из препаратов, используемых в течение многих лет для лечения ЭС, который стабилизирует неактивную форму нейрональных потенциалзависимых натриевых каналов [4, 14, 20]. Согласно литературным данным, фенитоин эффективен в прекращении ЭС у 50–96% пациентов [24]. Его назначают детям до 12 лет в насыщающей дозе 20–30 мг/кг в/в, причем скорость введения рекомендуется медленнее, чем у взрослых (25 мг/мин) [3]. В данном РКИ, куда вошли дети в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с ЭС, не реагирующие на лечение первой линии, получали в/в леветирацетам (40 мг/кг) или в/в фенитоин (20 мг/кг). Показано, что леветирацетам статистически не превосходил фенитоин по частоте прекращения ЭС, времени, необходимому для купирования ЭС, и частоте серьезных побочных реакций [37]. Фенитоин имеет ряд недостатков, включая узкий терапевтический индекс, длительное время инфузии, многочисленные лекарственные взаимодействия и плохой профиль побочных эффектов, который характеризуется острой гипотензией, нарушениями сердечного ритма, синдромом Стивенса – Джонсона и гепатотоксичностью [4].

Вальпроат натрия

Вальпроат натрия является хорошо зарекомендовавшим себя ПЭП первого поколения, хотя до 1993 г. он не был доступен для в/в введения [20]. Вальпроевая кислота действует посредством нескольких механизмов, включая усиление синтеза ГАМК, ингибирование ГАМК-трансаминазы, стабилизацию потенциалзависимых натриевых каналов и ингибирование кальциевых каналов Т-типа [14]. Вальпроевая кислота вводится в дозе 20–40 мг/кг (максимум 3 г) в виде 5–10-минутной в/в инфузии [3]. Двойное слепое РКИ, в котором сравнивали в/в леветирацетам (60 мг/кг), фосфенитоин (20 мг/кг) и вальпроат натрия (40 мг/кг) у 255 детей (от 2 до 17 лет), показало, что отсутствие клинически очевидной судорожной активности с улучшением ответа через один час было достигнуто у 52% в группе леветирацетама, 49% в группе фосфенитоина и 52% в группе, получавшей вальпроат натрия [36]. В ретроспективном обзоре пациентов (в возрасте от одного месяца до 19 лет), получавших вальпроат натрия по поводу ЭС или острых повторяющихся судорог, нагрузочная доза 25 мг/кг в/в была успешной для купирования приступов у 100% пациентов с ЭС и 95% пациентов с острыми повторяющимися приступами [38]. В РКИ по сравнению эффективности вальпроата натрия и фенобарбитала у 60 детей с ЭС вальпроат натрия в дозе 20 мг/кг в/в успешно полностью купировал судорожную активность в течение 20 минут у 90% пациентов по сравнению с фенобарбиталом в дозе 20 мг/кг, что привело к прекращению приступов у 77% пациентов. У большего количества пациентов в группе фенобарбитала наблюдались клинически значимые побочные эффекты (74%) по сравнению с группой вальпроата (24%, $p < 0.001$) [39].

Фенобарбитал

Фенобарбитал используется в качестве альтернативы ПЭП второй линии фенитоину при лечении ЭС на протяжении многих десятилетий [4]. Фенобарбитал – барбитурат длительного действия, усиливающий ГАМК-опосредованное ингибирование [14]. Вводится в дозе 15–20 мг/кг из расчета максимум 50 мг/мин при 20-минутной в/в инфузии [3]. В указанном исследовании показано, что в/в фенобарбитал был более эффективен, чем в/в

фенитоин, в прекращении как развернутого, так и рефрактерного ЭС (РЭС) и был связан с меньшим количеством госпитализаций в ОАИР [17]. В настоящее время его применение при ЭС в основном ограничивается неонатальным ЭС, у детей, которые уже получают фенитоин в качестве регулярного перорального поддерживающего ПЭП, или когда фенитоин и фосфенитоин противопоказаны из-за наличия серьезного заболевания [4]. Исследование 99 пациентов с СД показало, что в/в фенитоин был менее эффективен для прекращения эпизодов продолжающегося ЭС (15–21% успеха), чем в/в фенобарбитал (75–100% успеха) или в/в БЗД (54–69% успеха) [40]. Это предполагает, что было бы более целесообразно использовать фенобарбитал, а не фенитоин при лечении ЭС у детей с СД.

Лакосамид

Лакосамид зарегистрирован в качестве монотерапии или дополнительного лечения фокальных припадков с вторичной генерализацией или без нее у пациентов в возрасте четырех лет и старше [4]. Он усиливает медленную инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов [14]. Лакосамид назначают в/в или перорально [3, 4]. Небольшое открытое исследование эффективности и безопасности его применения у девяти детей с ЭС показало, что он был эффективен у 77.8% пациентов, но только у 44% из них полностью прекратились приступы [41]. Систематический обзор использования лакосамида при ЭС у 36 детей и подростков продемонстрировал общую эффективность 57% [42]. В заявлении Канадского педиатрического общества, опубликованном в 2021 г., сообщается, что, хотя в/в лакосамид потенциально может использоваться в качестве лечения второй линии при ЭС, в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать его использование в ИТ ЭС у детей [23].

Стадия терапии третьей линии (РЭС > 60 минут)

РЭС определяется как острый судорожный припадок, который не купируется при использовании двух или более ПЭП, включая по крайней мере один БЗД, длится не менее 60 минут [2, 3] и наблюдается у 23–44% пациентов с ЭС [1, 2]. В этой ситуации начинают общую анестезию с интубацией трахеи и переводом ребенка на ИВЛ с подключением миорелаксантов и с постоянным мониторингом электроэнцефалографии (ЭЭГ) [3].

Для введения и поддержания общей анестезии рекомендуется выбор одного из трех в/в анестетиков: мидазолам, тиопентал и пропофол (то есть препараты третьего ряда) [2, 3]. У детей с РЭС анестетиком первого выбора является мидазолам [3]. В исследовании с участием 27 детей с РЭС мидазолам вводили в/в болюсно в дозе 0.2 мг/кг с последующей непрерывной инфузией в дозе 1–5 мкг/кг/мин. Полное прекращение приступов было достигнуто у 96% детей в течение 65 минут, а побочные эффекты в виде гипотензии и брадикардии зарегистрированы не были [43]. Мидазолам по сравнению с пропофолом и тиопенталом не вызывает столь выраженного угнетения кровообращения (артериальной гипотонии) [3].

В данном исследовании, куда вошли 34 пациента с РЭС, пропофол был эффективнее тиопентала и имел меньше побочных эффектов [44]. Введение пропофола рекомендуется в дозе 1–2 мг/кг в/в со скоростью 2–4 мг/кг/ч [3]. Однако пропофол имеет существенное преимущество перед мидазоламом и особенно тиопенталом: значительно более короткую продолжительность действия и, следовательно, значительно более быстрое восстановление после общей анестезии [3]. Доза тиопентала при купировании РЭС составляет 3–5 мг/кг в/в (или дополнительные болюсы 1–2 мг/кг до достижения эффекта) со скоростью 3–5 мг/кг/ч [3].

Другой перспективной терапией РЭС является кетамин, который действует как неконкурентный антагонист рецептора NMDA и снижает глутамат-опосредованную нейротоксичность [45]. В многоцентровом ретроспективном обзоре, охватывающем 60 эпизодов РЭС, показано, что кетамин мог привести к купированию РЭС у 32% детей [45].

Для лечения РЭС была опробована ингаляционная анестезия, при этом изофлуран является наиболее часто используемым препаратом у детей [1]. В систематическом обзоре, в котором участвовали 18 педиатрических пациентов, получавших современные ингаляционные анестетики, выявлено 94% контроля приступов при этом лечении [46].

Из-за отсутствия доказательств в поддержку стандартизированного режима интенсивности и продолжительности терапии на этом этапе ИТ проводится на основе непрерывной ЭЭГ с целью титрования непрерывных инфузий до прекращения электрографических приступов или до достижения подавления приступов [1]. Подавление приступов или прекращение электрографических приступов обычно поддерживается в течение как минимум 24–48 часов перед постепенной отменой препаратов для непрерывной инфузии [32].

Стадия терапии четвертой линии (СЭС > 24 часов)

Суперрефрактерный ЭС (СЭС) продолжается в течение ≥ 24 часов, несмотря на проведение общей анестезии, введения миорелаксантов и ИВЛ, или рецидивирует при попытке прекращения режима общей анестезии и ИВЛ [1, 3]. СЭС диагностируется у 7% детей с ЭС и связан с плохим терапевтическим прогнозом [2, 3].

В этой ситуации оправдано использование другого анестетика для дальнейшей общей анестезии, например тиопентала или пропофола в случае неэффективности мидазолама (оба этих анестетика также можно комбинировать с мидазоламом) [3]. В этих случаях ребенка следует вернуть к режиму подавления всплесков на ЭЭГ еще на 24–48 часов [47]. В то же время можно рассмотреть один или несколько следующих вариантов при купировании СЭС [48]: 1) введение кетамина в дозе 1–5 мг/кг/ч в/в (обычная стартовая доза – болос 1–2 мг/кг) (кетамин можно комбинировать со всеми тремя перечисленными в/в общими анестетиками); 2) высокие дозы магния сульфата в/в – до целевого уровня 3.5 ммоль/л; 3) высокие дозы пиридоксина в/в (30 мг/кг с последующим введением до 300 мг в сутки) в случаях, когда нельзя исключить пиридоксинзависимую эпилепсию [48].

Заключение

ЭС у детей является актуальным экстренным состоянием, требующим оказания неотложной помощи в условиях стационара. При ЭС правильный выбор времени, дозировки и последовательности введения ПЭП крайне важны, однако оптимальное фармакологическое лечение в педиатрической популяции в значительной степени неизвестно, поскольку большинство руководств ориентировано на взрослых пациентов. С учетом того что длительные судорожные состояния у детей могут привести к необратимому повреждению ГМ и летальному исходу, именно максимально ранняя начатая и адекватная ИТ способствует достижению максимального терапевтического эффекта и предотвращению негативных долгосрочных осложнений у данного контингента пациентов.

Литература

1. Singh A. et al. Pharmacotherapy for pediatric convulsive status epilepticus // *CNS Drugs*. – 2020. – V. 34. – No 1. – P. 47–63. DOI: 10.1007/s40263-019-00690-8.

2. Becker L.L. et al. Treatment of pediatric convulsive status epilepticus // *Front Neurol*. – 2023. – No 14. – P. 1175370. DOI: 10.3389/fneur.2023.1175370.

3. Aulická Š. Current management of generalized convulsive status epilepticus in children // *Children (Basel)*. – 2022. – V. 9. – No 10. – P. 1586. DOI: 10.3390/children9101586.

4. Messahel S. et al. Optimal management of status epilepticus in children in the emergency setting: a review of recent advances // *Open Access Emerg Med*. – 2022. – No 14. – P. 491–506. DOI: 10.2147/OAEM.S293258.

5. Schubert-Bast S. et al. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: a population-based study on German health insurance data // *Epilepsia*. – 2019. – V. 60. – P. 911–920. DOI: 10.1111/epi.14729.

6. Trinka E. et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task force on classification of status epilepticus // *Epilepsia*. – 2015. – V. 56. – No 10. – P. 1515–1523. DOI: 10.1111/epi.13121.

7. Trinka E. et al. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus // *Seizure*. – 2017. – No 44. – P. 65–73. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.001.

8. Ong C.T. et al. Underestimated rate of status epilepticus according to the traditional definition of status epilepticus // *Scientific World Journal*. – 2015. – No 2015. – P. 801834. DOI: 10.1155/2015/801834.

9. Soto-Insuga V. et al. Paediatric status epilepticus. [Article in Spanish] // *Rev Neurol*. – 2022. – V. 75. – No 8. – P. 225–238. DOI: 10.33588/rn.7508.2022196.

10. Bergonzini L. et al. Status epilepticus in chromosomal disorders associated with epilepsy: a systematic review // *Genes (Basel)*. – 2023. – V. 14. – No 2. – P. 299. DOI: 10.3390/genes14020299.

11. Meyer S. et al. Epileptic status in a PEDIatric cohort (ESPED) requiring intensive care treatment: A multicenter, national, two-year prospective surveillance study // *Epilepsia Open*. – 2023. – V. 8. – No 2. – P. 411–424. DOI: 10.1002/epi4.12707.

12. Stredny C.M. et al. Towards acute pediatric status epilepticus intervention teams: do we need “Seizure Codes”? // *Seizure*. – 2018. – No 58. – P. 133–140. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.04.011.

13. Pujar S.S. et al. Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: a prospective cohort study // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2018. – No 2. – P. 103–111. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30174-8.

14. Amengual-Gual M. et al. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus // *Seizure*. – 2019. – No 68. – P. 79–88. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.08.004.

15. Sanchez Fernandez I. et al. Pathophysiology of convulsive status epilepticus // *Seizure*. – 2019. – No 68. – P. 16–21. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.08.002.

16. Walker M.C. Pathophysiology of Status Epilepticus // *Neurosci Lett*. – 2018. – No 22. – P. 84–91. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.044.

17. Burman R.J. et al. A comparison of parenteral phenobarbital vs. parenteral phenytoin as second-line management for pediatric convulsive status epilepticus in a resource-limited setting // *Front Neurol*. – 2019. – No 10. – P. 506. DOI: 10.3389/fneur.2019.00506.

18. Brophy G.M. et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus // *Neurocrit Care*. – 2012. – V. 17. – No 1. – P. 3–23. DOI: 10.1007/s12028-012-9695-z.

19. Glauser T. 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. – V. 16. – P. 48–61. DOI: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
20. Crawshaw A.A. et al. Medical management of status epilepticus: Emergency room to intensive care unit // *Seizure.* – 2020. – No 75. – P. 145–152. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.10.006.
 21. Lawton B. et al. An update in the initial management of paediatric status epilepticus // *Curr Opin Pediatr.* – 2018. – V. 30. – No 3. – P. 359–363. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000616.
 22. McTague A. et al. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – No 1. – P. CD001905. DOI: 10.1002/14651858.CD001905.pub3.
 23. McKenzie K.C. et al. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus // *Paediatr Child Health.* – 2021. – No 26. – P. 50–57. DOI: 10.1093/pch/pxaa127.
 24. Singh K. et al. IV levetiracetam versus IV phenytoin in childhood seizures: a randomized controlled trial // *J Pediatr Neurosci.* – 2018. – No 13. – P. 158–164. DOI: 10.4103/JPN.JPN_126_17.
 25. Zhao Z. et al. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis // *J Child Neurol.* – 2016. – V. 31. – P. 1093–1107. DOI: 10.1177/0883073816638757.
 26. Alansari K. et al. Intramuscular versus buccal midazolam for pediatric seizures: a randomized double-blinded trial // *Pediatr Neurol.* – 2020. – No 109. – P. 28–34. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.011.
 27. Arya R. et al. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children: a randomized open-label study // *Epilepsia.* – 2011. – No 52. – P. 788–793. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02949.x.
 28. Ku L.C. et al. Population pharmacokinetics and exploratory exposure-response relationships of diazepam in children treated for status epilepticus // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* – 2018. – V. 7. – No 11. – P. 718–727. DOI: 10.1002/psp4.12349.
 29. Mahmoudian T., Zadeh M.M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children // *Epilepsy Behav.* – 2004. – V. 5. – No 2. – P. 253–255. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.01.003.
 30. Scott R.C. et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial // *Lancet.* – 1999. – V. 353. – No 9153. – P. 623–626. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06425-3.
 31. Chamberlain J.M. et al. Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2014. – No 311. – P. 1652–1660. DOI: 10.1001/jama.2014.2625.
 32. Gomes D. al. Consensus protocol for the treatment of super-refractory status epilepticus // *Acta Med Port.* – 2018. – V. 31. – No 10. – P. 598–605. DOI: 10.20344/amp.9679.
 33. Yasiry Z., Shorvon S.D. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies // *Seizure.* – 2014. – V. 23. – No 3. – P. 167–174. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.12.007.
 34. Lyttle M.D. et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial // *Lancet.* – 2019. – V. 393. – No 10186. – P. 2125–2134. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30724-X.
 35. Dalziel S.R. et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial // *Lancet.* – 2019. – No 393. – P. 2135–2145. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30722-6.
 36. Chamberlain J.M. et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double blind, response-adaptive, randomised controlled trial // *Lancet.* – 2020. – No 395. – P. 1217–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30611-5.
 37. Appleton R.E. et al. Levetiracetam as an alternative to phenytoin for second-line emergency treatment of children with convulsive status epilepticus: the EcLiPSE RCT // *Health Technol Assess.* – 2020. – V. 24. – No 58. – P. 1–96. DOI: 10.3310/hta24580.
 38. Yu K.T. Et al. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures // *Epilepsia.* – 2003. – V. 44. – No 5. – P. 724–726. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.41302.x.
 39. Malamiri R.A. et al. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2012. – V. 16. – No 5. – P. 536–541. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.01.012.
 40. Tanabe T. et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) – a nationwide questionnaire survey in Japan // *Brain Dev.* – 2008. – No 30. – P. 629–635. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.03.002.
 41. Poddar K. et al. Intravenous lacosamide in pediatric status epilepticus: an open-label efficacy and safety study // *Pediatr Neurol.* – 2016. – V. 61. – P. 83–86. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.021.
 42. Strzelczyk A. et al. Lacosamide in status epilepticus: systematic review of current evidence // *Epilepsia.* – 2017. – No 58. – P. 933–950. DOI: 10.1111/epi.13716.
 43. Ozdemir D. et al. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus // *Seizure.* – 2005. – V. 14. – No 2. – P. 129–132. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.12.005.
 44. van Gestel J.P. et al. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children // *Neurology.* – 2005. – V. 65. – No 4. – P. 591–592. DOI: 10.1212/01.wnl.0000173066.89001.f9.
 45. Gaspard N. et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study // *Epilepsia.* – 2013. – V. 54. – No 8. – P. 1498–1503. DOI: 10.1111/epi.12247.
 46. Zeiler F.A. et al. Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus // *Can J Neurol Sci.* – 2015. – V. 42. – No 2. – P. 106–115. DOI: 10.1017/cjn.2014.121.
 47. Aroor S. et al. Super-refractory status epilepticus: a therapeutic challenge in paediatrics // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – No 11. – P. SR01–SR04. DOI: 10.7860/JCDR/2017/25811.10485.
 48. Shorvon S., Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol // *Brain.* – 2011. – No 134. – P. 2082–2818. DOI: 10.1093/brain/awr215.