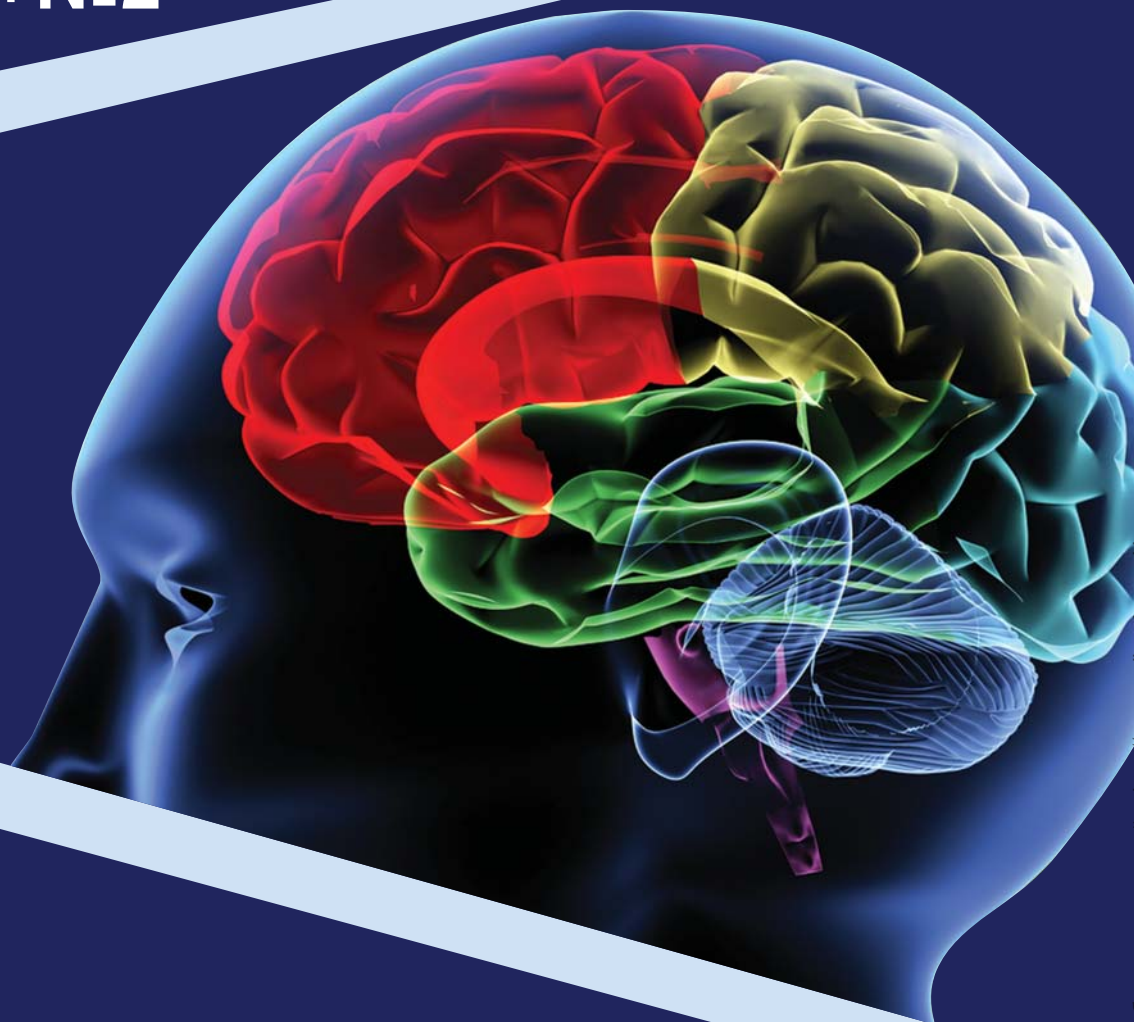


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН  
и Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозпилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2012 Том 4 №2



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

# НЕКОНВУЛЬСИВНЫЕ ПРИСТУПЫ И НЕКОНВУЛЬСИВНЫЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Лебедева А.В., Хомутов В.Е., Ершов А.В., Гузь Д.В.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России (Москва)

*Резюме:* бессудорожные (неконвульсивные) эпилептические приступы составляют большую часть всех приступов, которые регистрируются у пациентов преимущественно с фокальной эпилепсией, статус бессудорожных приступов (или бессудорожный эпилептический статус, БЭС) представляет собой наиболее трудную в диагностическом плане задачу врача невролога, эпилептолога или нейрореаниматолога. Однако данная проблема до настоящего времени недостаточно изучена, в литературе представлены немногочисленные данные по диагностике и лечению БЭС. По данным литературы, более 30% пациентов в неврореанимационных отделениях с нарушением сознания неясного генеза представлены пациентами с БЭС. Появление «новых» противозепилептических препаратов для внутривенного введения (вальпроаты, левитирацетам, лакосамид) открывают новые возможности и перспективы в лечении пациентов с серийными бессудорожными приступами и БЭС.

*Ключевые слова:* эпистатус, статус бессудорожных эпилептических приступов, неконвульсивный эпистатус, лечение.

## Введение

В последние годы все большее внимание уделяется изучению возможностей диагностики и лечения серийных бессудорожных (неконвульсивных) приступов и эпилептического статуса бессудорожных припадков (БЭС), поскольку некоторые его аспекты мало разработаны, в частности при острых церебральных поражениях, когда БЭС существенно ухудшает прогноз [2,9]. По мнению В.А. Карлова, острые симптоматические приступы и ЭС относятся к частым явлениям, возникающим при всех типах острого церебрального повреждения [2]. В реанимационных отделениях для неврологических пациентов до 34% пациентов, у которых проводится ЭЭГ-мониторинг, имеют неконвульсивные приступы (НКП), и в 76% при данных приступах имеет место неконвульсивный эпилептический статус (НКЭС) [22], что еще раз подтверждает актуальность изучения данной проблемы. Даже после исклю-

чения всех пациентов с наличием каких-либо приступов в анамнезе, до 8% пациентов в коме имеют НКП [39]. По данным различных авторов, НКП были описаны у 27% пациентов в измененном сознании [32], у 48% пациентов по окончании генерализованного конвульсивного статуса (ГКС) [12], у 22% пациентов с тяжелым поражением головного мозга травматического генеза [40], у 6% пациентов с ишемическим инсультом и 28% пациентов с внутримозговым кровоизлиянием [41]. Особую важность приобретает как можно более ранняя диагностика подобных пациентов, так как факторы, связанные с приступной активностью, а именно изменения церебральной метаболической активности, несоответствие процессов нейронального энергопотребления и обеспечения энергией, могут разительно ухудшить дальнейший прогноз для пациента, находящегося в реанимационных отделениях с эпилептическим статусом.

## Клинико-инструментальные аспекты диагностики НКЭС

В целом, неконвульсивный эпилептический статус традиционно подразделяется на фокальный НКЭС (сложный парциальный неконвульсивный эпилептический статус – СПНКЭС), и генерализованный НКЭС (ГНКЭС), часто именуемый абсансным статусом. Последний тип характеризуется спутанностью сознания, или нарушенной реактивностью, временами сопровождаемыми морганием или подергиванием лицевой мускулатуры, длящимся от нескольких часов до нескольких суток, что, в свою очередь, сопровождается регистрацией на ЭЭГ паттерна вида «spike-and-slow wave» (в русскоязычной литературе «спайки-и-медленная волна»). При этом сам абсансный статус некоторые авторы подразделяют на типичный абсансный статус (угнетение сознания различной глубины, миоклонические подергивания век, оскуднение речевой продукции, возможна галлюциаторная активность), атипичный абсансный статус (более отчетливо по сравнению с типичной формой проявляется замедление психических процессов, а также миоклония век), и поздний абсансный статус (длительно наблюдающаяся «дезориентация», сопровождаю-

щаяся мнестическим дефицитом, отмечается преимущественно у пожилых пациентов).

Сложный парциальный статус включает продолженные или повторяющиеся парциальные приступы (с предполагаемым фокальным началом) и проявляется «эпилептическим сумеречным состоянием» с колебаниями степени угнетения реактивности. Как видно, имеет место «перекрывание» синдромов. Иные ступорозные и коматозные пациенты, у которых регистрируются стремительно возникающие ритмичные эпилептиформные разряды на ЭЭГ, могут иметь «электрографический» статус и могут быть отнесены к схожей диагностической категории. НКЭС чаще всего развивается вслед за «купированием» судорог или иных приступов, наряду со стойким сохранением неврологической дисфункции, несмотря на адекватно проводимое лечение.

Абсансный ЭС в целом характеризуется отсутствием признаков фокальной эпилепсии и сопровождается регистрацией стремительных генерализованных эпилептиформных разрядов с частотой 3 Гц на ЭЭГ. Клинические параметры были описаны Schwab [36]:

- 1) Состояние «замешательства», спутанности сознания при бодрствовании, сопровождаемое миганием или периодически возникающим миоклонусом век;
- 2) Может начинаться или заканчиваться клинически явными генерализованными судорогами;
- 3) Длительность может исчисляться днями;
- 4) Минимальные фокальные признаки; генерализованные разряды на ЭЭГ;
- 5) Абсансы, миоклонические, либо конвульсивные приступы в анамнезе (не всегда);
- 6) Типично предшествующие события: отмена бензодиазепинов или прочих препаратов, генерализованные судороги, инфекция, травма, метаболические нарушения.

Зачастую в подобных случаях врач сталкивается с крайне пролонгированными абсансными приступами. В относительно новых работах нередко возникавшие эпизоды были описаны у пожилых пациентов без предшествующей эпилепсии («Эпилептический статус de novo», «ЭС de novo») в сочетании с отменой бензодиазепинов, применявшихся для купирования беспокойства или в качестве снотворного средства [37]. Кроме абсансов выделяется несколько типов генерализованных приступов, которые при должной продолжительности могут соответствовать структуре эпилептического статуса. Подобные состояния включают миоклонический статус [24], а также тонические, клонические, и тонико-клонические приступы, каждый из представленных типов которых сопровождается выраженной моторной манифестацией, не являясь при этом собственно «неконвульсивным».

Сложный парциальный эпилептический статус (СПЭС) является вариантом НКЭС с предполагаемым фокальным началом, клиническая симптоматика ко-

торого наиболее часто представлена следующими признаками:

- 1) Степень «помрачения» сознания до уровня ареактивности;
- 2) «Эпилептическое сумеречное состояние»;
- 3) Повторно возникающие или продолженные сложные парциальные приступы;
- 4) Наблюдаемое или предполагаемое фокальное начало, зачастую темпоральной или фронтальной локализации; фокальное замедление электрографической активности и разряды на ЭЭГ;
- 5) Анамнестические данные касательно предшествующей эпилепсии и сосудистой патологии у пожилых пациентов;
- 6) Может длиться месяцами; возможно рекуррентное течение;
- 7) Может являться причиной тяжелой амнезии, развивающейся в последующем.

СПЭС упоминался в литературе до настоящего времени несколько реже, нежели абсансный ЭС, возможно, в силу чрезмерно строгих дефиниций данного состояния. Клиническая манифестация включает «эпилептическое сумеречное сознание» наряду со значительным снижением реактивности, спутанностью сознания, и, в особенности, колебаниями поведенческой сферы [15]. Периодически могут отмечаться оральные или мануальные (чаще кистевые) автоматизмы. В случае СПЭС наблюдаются повторяющиеся сложные парциальные приступы наряду с продолжающейся активностью приступов. В силу ассоциации с сосудистой патологией или предшествовавшей текущему возникновению СПЭС фокальной эпилепсии, они считаются в некоторой степени более трудноураблемым, более склонным к истинно рефракторному течению вариантом ЭС, чем абсансный ЭС, наряду с большей склонностью последнего к рецидивированию и продолженному течению.

Классификация НКЭС в значительной мере осложняется сходством характеристик абсансного ЭС и СПЭС, что, в принципе, может объяснять преобладание сообщений с описанием абсансного ЭС, в то время как сложные парциальные приступы в клинической практике при лечении взрослых пациентов встречаются в целом более часто. В обоих случаях включению подвергаются состояния со спутанностью сознания или иные изменения когнитивной сферы, сопровождаемые минимальной моторной активностью, обычно наряду с отсутствием системной соматической патологии. Анамнестические сведения касательно первично-генерализованной эпилепсии, а также стремительно возникающие ритмичные генерализованные разряды на ЭЭГ свидетельствуют «в пользу» абсансной эпилепсии, в то время как фокальные приступы или иная фокальная патология и колеблющийся курс течения заболевания в определенном роде косвенно указывает на СПЭС. Тем не менее, в определенных случаях приступ

может иметь фокальное начало и подвергаться стремительной генерализации.

Случаи, описывающие ЭС атипичных абсансов, отличительные характеристики которых были упомянуты выше, на самом деле могут описывать сложные парциальные приступы с генерализацией и пролонгацией. Данная концепция опирается на результаты поиска коррелятивных связей между клиническим представлением и данными ЭЭГ.

Tomson et al. [38] изучили 32 пациента с НКЭС, у 14 из которых отмечались фокальные изменения ЭЭГ (таким образом, был предположен СПЭС), в то время как у 18 наблюдались генерализованные разряды, шесть из которых имели первично-генерализованную эпилепсию. При этом пациенты не могли быть уверенно отнесены ни к одной из групп только на основании клинических проявлений.

У пациентов, пребывающих в состоянии заторможенности, ступора или даже комы, зачастую на ЭЭГ обнаруживаются стремительно возникающие ритмичные продолжительные разряды, сопровождающиеся или не сопровождающиеся клиническими проявлениями приступов в периоде, следующем за клинически выраженными судорогами или конвульсивным ЭС. Редко разряды на ЭЭГ или приступы являются единственными проблемами, многие из пациентов страдают серьезной цереброваскулярной патологией или энцефалопатиями различного генеза (токсическими / дисметаболическими, либо же смешанной этиологии) [14]. Данные пациенты могут быть отнесены к группе пациентов, имеющих электрографический эпилептический статус (ЭЭС), либо эпилептическую энцефалопатию.

### Препараты, применяемые при эпилептическом статусе и труднокурабельной эпилепсии

*Вальпроевая кислота (конвулекс).* Уже на протяжении нескольких десятилетий одними из наиболее эффективных препаратов, применяемых как в рамках сочетания с прочими антиконвульсантами, так и при монотерапии, назначаемых как при парциальных, так и при генерализованных приступах, являются вальпроаты [1,6,25]. Эффективность данной группы при ее применении ассоциируется с воздействием на гамма-аминомасляную кислотную систему путем ферментативного увеличения количества «присутствия» ГАМК на постсинаптическом уровне в сочетании с блокированием катаболических процессов ГАМК. Кроме того, имеются сведения об обусловленности иных благоприятных эффектов применения вальпроевой кислоты влиянием на гормональную систему. Изучение механизма действия вальпроевой кислоты позволило выделить ряд форм эпилепсии, при которых препараты вальпроевой кислоты показывают ожидаемую эффективность. Рассматривая аспект неконвульсивных эпилептических приступов и неконвульсивного эпилептического статуса, принимая во внимание многообразие клинических и субклинических проявлений наблюдаемых при этом приступов,

требуется, чтобы применяемые для купирования статуса препараты обладали эффективностью в отношении как парциальных, симптоматически обусловленных эпилепсий, так и в отношении абсансных форм. Препарат конвулекс австрийской компании Gerot Pharmazeutica, представленный на рынке России с 2008 г., является оригинальным препаратом вальпроевой кислоты, в отношении которой была показана эффективность при лечении пациентов, страдающих как абсансными, так и парциальными формами. Конвулекс доступен в форме 500 мг действующего вещества в 5 мл раствора в ампулах. В условиях ОРИТ, где происходит динамическое наблюдение и коррекция терапии пациентам, находящимся с диагнозом эпилептического статуса, крайне немаловажной является возможность достижения равновесной концентрации в течение короткого периода времени и ее поддержки посредством продолженной инфузии. Препарат Конвулекс отвечает данным требованиям, при этом вальпроевая кислота при концентрации 50-100 мг/л связывается с белками плазмы на 80-85%, при концентрации ее в плазме менее 50 мг/л – на 90-95%. Вальпроевая кислота подвергается глюкуронированию и окислению в печени, при этом выведение 1-3% дозы вальпроевой кислоты и ее метаболитов производится почками, небольшое количество выделяется с калом и выдыхаемым воздухом. Период полувыведения при монотерапии вальпроевой кислотой у здоровых добровольцев составляет от 8 до 20 ч, при этом следует помнить, что при полирезистентных труднокурабельных формах эпилепсии, требующих сочетания нескольких противоэпилептических препаратов, период полувыведения может увеличиваться у пациентов с гепатопатологией, либо уменьшаться у пациентов, получающих ПЭП-индукторы ферментов [25]. Опираясь на данные Международных стандартов для купирования эпилептического статуса [26,33], можно отметить, что вальпроевая кислота обладает более благоприятным фармакологическим профилем, нежели прочие антиконвульсанты, при этом препараты вальпроевой кислоты могут вводиться внутривенно и струйно, существенно не влияя на функции дыхания и гемодинамику.

В одном из исследований, проведенных С. Peters и В. Pohlmann-Eden [31], производилось изучение влияния вальпроатов на лечение пациентов с эпилептическим статусом (35 пациентов) и серийными приступами (34 пациента), при этом уделялось внимание частоте возникновения кардиоваскулярных побочных эффектов, включая артериальную гипотензию. Введение вальпроата осуществлялось внутривенно в дозе 15-16 мг/кг массы тела с последующей поддержкой в виде инфузионной терапии в дозе 0,5-4 мг/кг массы тела/ч в период от 2 ч до 10 дней. Ни у кого из пациентов не было отмечено описанных кардиоваскулярных побочных явлений, при этом медикаментозная ремиссия была установлена у 29 (85,3%) пациентов с серийными приступами и у 27 (77,1%) с эпилептическим статусом. Наиболее выраженный благоприятный эффект от

применения вальпроатов был замечен у пациентов с СПЭС, в то время как у пациентов с ЭС атипичных абсансов эффективность терапии была наименьшей.

Как было отмечено В.А. Карловым [2], в течение последних 15–20 лет в многочисленных исследованиях была установлена высокая эффективность и хорошая переносимость вальпроатов при внутривенном введении для купирования ЭС у взрослых и детей [2].

**Леветирацетам (кеппра).** В ситуациях, при которых лечащий врач сталкивается с наличием у пациента эпилептического статуса, обладающего рефрактерностью к проводимому лечению, требуется наличие препарата, механизм действия которого не повторял бы таковые у уже примененных без получения эффекта препаратов, либо же дополнительно потенцировал действие примененных препаратов. Препарат леветирацетам (кеппра) бельгийской компании UCB Pharmaceuticals Inc. обладает уникальными свойствами, определяющими его фармакокинетику и возможность титрования дозы. Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на интранейрональную концентрацию ионов кальция, частично замедляя их прохождение через каналы N-типа и тем самым снижая высвобождение кальция из интранейрональных депо. Один из предполагаемых механизмов основан на доказанном связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащемся в сером веществе головного и спинного мозга. Считается, что таким образом реализуется противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейрональной активности. Также леветирацетам воздействует на ГАМК- и на глициновые рецепторы, модулируя данные рецепторы через различные эндогенные агенты. Леветирацетам не изменяет нормальную нейротрансмиссию, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикикулином, и возбуждение глутаматных рецепторов.

Качественным отличием данного препарата является возможность назначения в дозе, соответствующей его начальной терапевтической концентрации в плазме крови. Иные противоэпилептические препараты требуют, во избежание возникновения побочных эффектов, постепенного увеличения дозы до терапевтической в течение дней, недель и даже месяцев, что является неприемлемым в условиях ОРИТ, где наблюдаются и получают лечение пациенты с эпилептическим статусом или серийными приступами. Кроме того, благодаря высокому уровню всасывания линейного характера, биодоступности препарата, приближающейся к 100%, становится возможным такое немаловажное мероприятие, как вычисление плазменной концентрации в крови в зависимости от используемой дозы [18]. При этом терапевтическая концентрация, т.е. концентрация лекарственного вещества в плазме крови, приводящая к развитию полноценного терапевтического эффекта, становится достижимой менее чем за 1 час. При этом суточные пероральные эффективные дозы при лечении рефрактерного эпилеп-

тического статуса в случаях, описанных в литературе, широко варьируют — 500–9000 мг. По данным проведенных исследований [35], лечение эпилептического статуса леветирацетамом оказывалось неэффективным, концентрация препарата в плазме варьировала в пределах 5–30 мкг/мл. Появление формы леветирацетама для внутривенного введения открывает новые перспективы его применения. Одним из вариантов, отвечающих наибольшей целесообразности, представляется его начальное внутривенное введение с последующей поддерживающей пероральной терапией. Помимо купирования труднокурабельного эпилептического статуса, внутривенное введение леветирацетама рекомендуется в качестве поддерживающего лечения пациента с эпилептическим статусом после начальной успешной терапии диазепамом (зачастую применяемым в условиях ОРИТ в качестве препарата выбора), обеспечивая дополнительную безопасность в отношении угнетения витальных функций, что наблюдается при повторных введениях бензодиазепинов, [23,27,28,34], таким образом помогая избежать возникновения свойственных препаратам бензодиазепинового ряда нежелательных эффектов.

**Лакосамид (Вимпат).** В линейке противоэпилептических препаратов, которая доступна в России, в течение двух лет применяется новый препарат лакосамид (вимпат). Препарат был разработан компанией UCB Pharmaceuticals Inc. Лакосамид представляет собой модифицированную аминокислоту, проявляющую свойства антиконвульсанта с принципиально новым механизмом действия. В отличие от других модуляторов натриевых каналов (карбамазепин, ламотриджин, фенитоин) Лакосамид (Вимпат) селективно увеличивает медленную инактивацию натриевых каналов [16,19,29], что приводит к стабилизации гипервозбудимых нейрональных мембран и замедлению повторного возбуждения нейронов. Известно, что у больных эпилепсией нарушена экспрессия белка CRMP 2, а лакосамид, предположительно, связывается с этим белком. CRMP-2 участвует в процессе дифференциации нейронов и в контроле роста аксонов [17]. Как отмечалось выше, выбор противоэпилептического препарата в качестве дополнительного в режиме дуо- или поли-терапии, в первую очередь зависит от его механизма действия, профиля побочных эффектов и клинической эффективности. В качестве возможных причин неудачи при проведении противоэпилептической терапии можно выделить непереносимые побочные эффекты, побуждающие врача ограничиваться низкими дозами ПЭП, а также недостаточную клиническую эффективность. В связи с этим появление нового ПЭП всегда ставит вопросы об особенностях его применения и возможном месте в терапии эпилепсии.

В России лакосамид (Вимпат) разрешен к применению в максимальной дозе 400 мг в сутки в качестве дополнительного препарата у больных с фокальной эпилепсией. Рекомендуемая начальная доза лакосамида 50–100 мг с увеличением дозы на 100 мг в неделю до те-

рапевтической дозы 200 мг. Лечение может быть начато как с таблетированной, так и внутривенной формы препарата. В случае недостаточной эффективности, которая оценивается по уменьшению количества приступов за период, трехкратно превышающий среднюю частоту приступов, можно увеличить дозу лакосамида до 400 мг в сутки, разделенных на два приема. Лакосамид для внутривенных инъекций также применяется дважды в сутки. Внутривенное введение лакосамида должно производиться не быстрее, чем в течение 15 мин (15-60 мин) в зависимости от переносимости. Для пациентов пожилого возраста коррекция или уменьшение дозы, как правило, не требуется. Препарат лакосамид удобен в применении, прием пищи не изменяет процент и скорость всасывания препарата [10,13]. Концентрация в плазме прямо пропорциональна принятой дозе [21], что, как отмечалось при описании леветирацетама (кепры), имеет большое значение при расчете плазменной концентрации препарата. Максимальная концентрация лакосамида достигается через 1-4 ч после приема внутрь, время полувыведения составляет около 13 ч и не зависит от дозы или длительности применения лакосамида [7,21]. Лакосамид слабо связывается с белками плазмы и обладает низким потенциалом к фармакокинетическому лекарственному взаимодействию, что делает его наиболее ценным и перспективным в качестве дополнительного препарата в режиме дуо- и политерапии [30].

В период с 2007 по 2009 г. были опубликованы результаты трех двойных слепых рандомизированных мультицентровых исследований лакосамида у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией [3,4,7]. Возраст пациентов, принявших участие в исследованиях, составил от 16 до 70 лет. Одним из критериев включения в исследования были персистирующие эпилептические приступы, возникающие, несмотря на проводимую противоэпилептическую терапию ПЭП, в количестве от 1 до 4. Частота приступов, минимально допустимая для включения в исследование, составила не менее 4 за последние 28 дней с максимальным периодом без приступов 21 день. При анализе данных было выявлено, что более 80% пациентов получали 2 или 3 сопутствующих противоэпилептических препарата, а у 77% пациентов количество используемых до начала приема лакосамида ПЭП, которые оказались неэффективны, составило более 4. Именно данные факты указывают на тяжесть течения эпилепсии и плохой контроль над приступами, что позволило оценить эффективность и переносимость лакосамида в режиме политерапии на наиболее тяжелом контингенте пациентов, и в первую очередь оценить возможные лекарственные взаимодействия ПЭП. Исследования проходили в разных странах Европы, США, а также в России.

Учитывая, что в исследовании принимали участие пациенты с тяжелым течением эпилепсии, частыми приступами и отсутствием эффекта от получавшейся ранее схемы, лакосамид показал высокую эффектив-

ность по сравнению с плацебо. Процент больных, которые завершили исследования, был на достаточно высоком уровне, составив в среднем более 70%. Причиной досрочного завершения своего участия в исследовании явились в первую очередь побочные эффекты. По результатам обсуждаемых исследований [5,11,20] был сделан вывод, что лакосамид достаточно хорошо переносится. Большинство побочных эффектов зависели от дозы и отмечались на фазе титрации дозы лакосамида. На первый план выступили побочные эффекты, ассоциированные с деятельностью центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта, но выраженность их была незначительной и не требовала отмены препарата. Дозозависимые побочные эффекты, которые появлялись при приеме лакосамида в дозе 400 и 600 мг в сутки, включали: нарушение координации, атаксию, тошноту, рвоту, нистагм, в ряде случаев явившихся причиной досрочного выбывания пациентов из исследования. Очень благоприятным является факт отсутствия сообщений о кожных реакциях и гипонатриемии. Не было сообщений и о нарушении когнитивных функций в виде замедления мышления, ухудшения восприятия новой информации, что очень важно у работающих пациентов и пожилых больных. Не выявлено влияния на массу тела, что является частой причиной отмены ряда противозепилептических препаратов у женщин.

Крайне важным показателем является взаимодействие лакосамида как с другими противоэпилептическими препаратами, так и с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний. В результате анализа данных было показано, что лакосамид не изменяет концентрацию в плазме сопутствующих ПЭП, таких как карбамазепин, вальпроат, топирамат, фенитоин, окскарбазепин, ламотриджин, леветирацетам. Также при этом не было выявлено изменения концентрации лакосамида при совместном применении вышеперечисленных ПЭП. Таким образом, в результате анализа данных трехдвойных слепых плацебо-контролируемых исследований была показана высокая эффективность и хорошая переносимость лакосамида в качестве дополнительного препарата в режиме дуо- или политерапии и хорошая переносимость на большой группе пациентов фокальной эпилепсией. Наибольшую эффективность лакосамид показал в сочетании с вальпроатом, леветирацетамом, топираматом [3,4,7].

Подытоживая вышесказанное, следует еще раз упомянуть о том, что частота возникновения и особенность течения такого состояния, как эпилептический статус (в т.ч. неконвульсивного характера, бесудорожный ЭС), еще раз побуждают исследователей продолжать поиск эффективных средств для его купирования, а также обуславливают целесообразность разработки препаратов для лечения пациентов, страдающих трудноураблемыми рефрактерными формами эпилепсии и, таким образом, входящих в группу риска развития ЭС из-за отсутствия должного контроля над течением приступов.

## Литература:

1. Зенков Л.П. Место вальпроатов в современном лечении эпилепсии. Неврол. журн. 2002; 7: 31-33.
2. Карлов В.А. Эпилептический статус бессудорожных припадков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 5: 92-98.
3. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia*. 2007; 48 (7): 360-365.
4. Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D., Abou-Khalil B., Doty P., Rudd G.D. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48:1308-1317.
5. Bialer M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J. et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsia*. 2007; 73: 1-5.
6. Bourgeois B.F.D. Valproic acid: clinical use. In: RH. Levy R.H. Mattson, B.S. Meldrum (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4th Ed. New York: Raven Press. 1995; 633-639.
7. Cawello W., Kropf D., Schiltmeyer B. et al. Food does not affect the pharmacokinetics of SPM 927. *Epilepsia*. 2004; 45: Suppl 7: 307: Abstr 2.342.
8. Cawello W., Nickel B., Eggert-Formella A. Non pharmacokinetic interaction between lacosamide and carbamazepine in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2010 Apr; 50(4): 459-71. Epub 2009 Oct 19.
9. Claassen J, Mayer SA, R. Kowalski RG, Emerson RG and Hirsch LJ. (2004). Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004; 62: 1743-1748.
10. Cramer J.A., Perrine K., Devinsky O., Bryant-Comstock L., Meador K., Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998; 39(1): 81-88.
11. Deckers C.L.P., Czuczwar S.J., Hekster Y.A. et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanism of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41 (11): 1364-1374.
12. De Lorenzo R.J., Waterhouse E.J., Towne A.R. et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998; 39: 833-840.
13. Doty P., Rudd G.D., Stoehr T., Thomas D. Lacosamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 145-148.
14. Drislane F.W., Schomer D.L. Clinical implications of generalized electrographic status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1994; 19: 111-21.
15. Engel J., Ludwig B.I., Fettel M. Prolonged partial complex status epilepticus: EEG and behavioral observations. *Neurology*. 1978; 28: 863-9.
16. Errington A.C., Coyne L., Stchr T. et al. Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamide. *Neuropharmacology* 2006; 50: 1016-1029.
17. Errington A.C., Stchr T., Heers C., Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 157-169.
18. Fay M.A., Sheth R.D., Gidal B.E. Oral absorption kinetics of levetiracetam: the effect of mixing with food or enteral nutrition formulas. *Clin Ther* 2005; 27: 594-598.
19. French J.A. Treatment with antiepileptic drugs, new and old. *Continuum Lifelong Learning* 2007; 13 (4): 71-80.
20. Halford J., Lapointe M. Clinical perspective on lacosamide. *Epilepsia Curr* 2009; 9: 1: 1-9.
21. Horstmann R., Bonn R., Cawello W. et al. Basic clinical pharmacological investigations of the new antiepileptic drug SPM 927 (Abstract 2.174). *Epilepsia*. 2002; 43: Suppl 7: 188.
22. Jordan K.G. Nonconvulsive seizures (NCS) and nonconvulsive status epilepticus (NCSE) detected by continuous EEG monitoring in the neuro ICU. *Neurology*. 1992; 42: 180. Abstract.
23. Kilickap S., Cakar M., Onal I.K. et al. Nonconvulsive Status Epilepticus Due to lfosfamide. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 332-335.
24. Kimura S., Kobayashi T. Two patients with juvenile myoclonic epilepsy and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1996; 37: 275-9.
25. Löscher W. (ed) Valproate. Birkhäuser: Verlag. 1999; 281.
26. Meierkord H., Boon P., Engeisen B. et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 348-355.
27. Patel N.C., Landan I.R., Levin J. et al. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. *Seizure* 2006; 15: 137-141.
28. Pato-Pato A., Rana-Martinez N., Lorenzo-Gonzalez J.R., Cimas-Hernando I. The value of an oral solution of levetiracetam in status epilepticus. *Rev. Neurol.* 2006; 42: 768.
29. Patsalos P.N., Berry D.J., Cloud J.C. et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 47 (7): 1239-1276.
30. Patsalos P.N., Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet. Neurol.* 2003; 2(6): 347-356.
31. Peters C.A.N., Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus — experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005; 14: 164-169.
32. Privitera M., Hoffman M., Moore J.L., Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res.* 1994; 18: 155-166.
33. Pohlmann-Eden B., Peters C.A.N. Use of intravenous valproate in status epilepticus. *Akt. Neurologie*. 2001; 28: 480-486.
34. Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B. Refractory Status Epilepticus Effect of Treatment Aggressiveness on Prognosis. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1698-1702.
35. Rossetti A.O., Bromfield E.B. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilep Behav* 2006; 8: 651-654.
36. Schwab R.S. A case of status epilepticus in petit mal. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1953; 5: 441-2.
37. Thomas P., Beaumanoir A., Genton P., Dolisi C., Chatel M. "De novo" absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology*. 1992; 42: 104-10.
38. Tomson T., Lindbom U., Nilsson B.Y. Nonconvulsive status epilepticus in adults: thirty-two consecutive patients from a general hospital population. *Epilepsia*. 1992; 33: 829-35.
39. Towne A.R., Waterhouse E.J., Boggs J.G. et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54:340-345.
40. Vespa P.M., Nuwer M.R., Nenov V. et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J. Neurosurg.* 1999; 91: 750-756.
41. Vespa P.M., O'Phelan K., Shah M. et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003; 60: 1441-1446.

## NONCONVULSIVE SEIZURES AND NONCONVULSIVE EPILEPTIC STATUS. NEW THERAPEUTIC OPPORTUNITIES

Lebedeva A.V., Khomutov V.E., Guz D.V.

*GU the Scientific-practical centre of medical aid to children PHD of Moscow*

Abstract: nonconvulsive epileptic seizures make the most part of all attacks which are registered in patients with mostly a focal epilepsy, the status of nonconvulsive seizures (NCSE) represents the most difficult diagnostics problem for neurologist, epileptologist or reanimatologist. However, the given problem is insufficiently studied till now, not numerous data on diagnostics and treatment of NCSE are presented in literature. According to literature more than 30 % of patients of emergency care departments with infringement of consciousness of unknown reason are patients with NCSE. «New» antiepileptic drugs for intravenous introduction (valproates, levetiracetam, lacosamid) may give us new opportunities and perspectives in treatment of patients with serial nonconvulsive seizures and NCSE.

**Key words:** *epistatus, nonconvulsive status epilepticus, antiepileptic drugs.*