

# Внутривенные формы антиэпилептических препаратов в лечении эпилепсии и эпилептического статуса – вальпроаты

А.А.Холин<sup>1</sup>, К.В. Воронкова<sup>2</sup>, О.А. Пылаева<sup>3</sup>

Наличие формы антиэпилептических препаратов (АЭП) для внутривенного введения – важное преимущество, так как оно дает возможность продолжать лечение в тех ситуациях, когда пероральный прием препаратов временно не возможен и открывает перспективы применения этого препарата в лечении эпилептического статуса (ЭС).

Проблема ЭС настолько актуальна, что ей посвящаются отдельные конгрессы и симпозиумы. В частности, в Лондоне в 2007г. состоялся Международный симпозиум, посвященный вопросам лечения ЭС. Была создана специальная рабочая группа, которая разработала «Европейские принципы лечения ЭС тонико-клонического (генерализованного)» у взрослых больных на госпитальном этапе. На первой стадии (раннего ЭС) предложено вводить инъекционный лоразепам. На второй стадии (развернутого ЭС) – внутривенный вальпроат в дозе 25 мг/кг со скоростью введения 3–6 мг/кг/мин или внутривенный фенитоин. И на третьей стадии (резистентного ЭС) применяется наркоз (пропофол, тиопентал). По данным F. Rosenow и соавт. (2008) только в 55–80% случаев эпилептического статуса, в частности генерализованных тонико-клонических приступов, контроль над приступами достигается при проведении инициальной терапии. В соответствии с международными стандартами, на стадии раннего ЭС могут применяться и другие бензодиазепиновые производные. Однако С. Kellinghaus и соавт. (2010) указывают на эффективность бензодиазепинов в 50–65%

случаев. В целом 35–50% пациентов нуждаются в назначении других АЭП внутривенно для купирования эпилептического статуса до рефрактерной стадии: фенитоина или фосфенитоина, фенобарбитала, вальпроатов, леветирацетама (Кнаке S. и соавт., 2009).

К сожалению, в нашей стране отсутствуют внутривенные лоразепам, фенитоин и фенобарбитал. Однако в России с 2006г. зарегистрирована внутривенная форма препарата конвулекс (вальпроат натрия) с показаниями в лечении эпилептического статуса и серийных приступов; всех форм генерализованных и парциальных, а также вторично-генерализованных эпилептических припадков; специфических синдромов – Веста и Леннокса-Гасто. Кроме того, внутривенная форма конвулекса применяется в клинических ситуациях, когда пероральный прием АЭП препаратов неэффективен и/или невозможен (у пациентов с нарушением глотания, рвотой и диареей, синдромом мальабсорбции, находящихся в отделении реанимации и др.). Согласно инструкции применение внутривенной формы препарата не ограничено по возрасту, поэтому используется у взрослых и детей. Кроме того, лекарственные формы для внутривенных инфузий зарегистрированы у леветирацетама и лакосамида, однако официальных показаний для лечения эпилептического статуса у этих препаратов пока нет.

Внутривенные формы вальпроатов широко распространены в качестве средства выбора для лечения ЭС по всему миру. Большинство исследователей подчеркивают их

относительную безопасность применения. Вальпроат обладает патогенетическим механизмом действия на эпилептогенез: повышает синтез и высвобождение гамма-аминомасляной кислоты и препятствует распространению возбуждения; уменьшает пароксизмальные разряды нейронов за счет блокады вольтажзависимых Na-каналов и Ca-каналов; снижает высвобождение бета-гидроксимасляной кислоты и препятствует генерации возбуждения, вызванного активацией NMDA (N-метил-D-аспаратных) рецепторов глутамата. Вальпроат соответствует требованиям, предъявляемым к противосудорожному средству для купирования эпилептического статуса: быстрое (за 1–3 мин) проникновение в головной мозг и создание эффективной терапевтической концентрации; немедленное начало действия (до 1 мин); продолжительный период действия (в течение 24–48 час) в зависимости от способа в/в введения (струйно, капельно); отсутствие угнетения сознания, дыхания и гемодинамики; низкий потенциал агравации приступов; безопасность и удобство в применении. Таким образом, вальпроат не уступает традиционным препаратам в лечении ЭС, а профиль безопасности выше. Поэтому, его можно рассматривать как разумную альтернативу другим АЭП в лечении ЭС.

В частности, в 2010г. в Москве проведено исследование на станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова «Опыт применения противосудорожного препарата конвулекс на догоспитальном этапе» в соответствии с реализацией городской целевой программы «Столичное

<sup>1</sup> Российская детская клиническая больница

<sup>2</sup> Кафедра неврологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Росздрава

<sup>3</sup> Невролог

здравоохранение 2008–2010» по разработке и внедрению в практику бригад скорой медицинской помощи (СМП) новых современных методик диагностики и лечения ургентных состояний. Цель исследования: оценить эффективность конвулекса как препарата первой очереди выбора для купирования ЭС и серийных эпилептических припадков на догоспитальном этапе. Объектом исследования были 27 больных в возрасте от 27 до 97 лет с ЭС и/или серийными эпилептическими припадками. 6 больных страдали эпилепсией, 21 – припадками на фоне цереброваскулярных заболеваний. В исследовании участвовали специалисты 15 неврологических бригад СМП. Всем больным конвулекс вводился внутривенно в течение 2–5 мин в дозе 500–1000 мг. Положительные результаты исследования получены у 20 из 27 больных (74%). У 17 больных (63%) припадки полностью прекратились. У 3 больных (11%) наблюдалось урежение припадков. У 7 (26%) положительного эффекта не наступило. Нежелательные реакции наблюдались у 2 больных (однократная рвота и седация преходящего характера). Хорошая переносимость отмечена в 92,6% случаев. Конвулекс – готовый раствор для внутривенного введения, ампула легко вскрывается, что имеет значение для экстеренного оказания помощи в ургентных ситуациях, на догоспитальном этапе. В настоящее время внутривенная лекарственная форма конвулекса включена в алгоритмы скорой медицинской помощи по г. Москве.

Безопасность и эффективность применения внутривенной формы вальпроата исследуется с 90-х г.г. (Devinsky O. и соавт., 1995; Venkataraman V. и соавт., 1998; Wheless J. и соавт., 1998). Первый опыт применения вальпроатов при резистентном к бензодиазепинам, барбитуратам и фенитоину ЭС осуществили С. Hovinga и соавт. (1999). На-

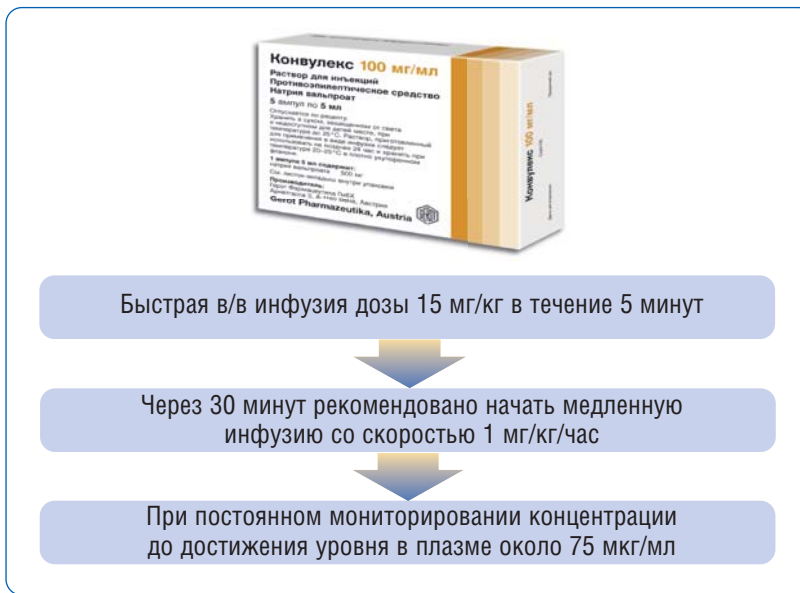
чальная доза составляла 20 мг/кг с последующей инфузионной титрацией 4–6 мг/кг/ч. Вальпроат оказался эффективен у 2 из 3 пациентов. В исследовании D. Naritoku и соавт. (1999) при медленном введении ударных доз вальпроатов (20 и 50 мг/мин) для купирования ЭС отмечался хороший эффект у 15 из 20 пациентов. V. Venkataraman и соавт. (1999) сообщают об успешном опыте инфузионной терапии вальпроатами при симптоматических формах ЭС у больных с герпетическим энцефалитом, при оливопонтocerebellярной дегенерации, энцефалите Расмуссена, синдромах HNE, MERRF, MELAS. По данным С. Peters и соавт. (2005) у 86% пациентов из обследованной группы больных с ЭС и серийными приступами (n=97) была достигнута терапевтическая ремиссия приступов на фоне терапии вальпроатами. Серьезные побочные эффекты не были зарегистрированы ни в одном случае. Умеренные побочные эффекты в единичных случаях отмечались у 7% больных: головокружение, аллергические реакции, тошнота, тремор и другие. Реакции в месте внутривенной инъекции не отмечались. R. Ramsay и соавт. (2003) установили безопасность быстрого (1,5–3,0 мг/кг/мин) введения вальпроатов в дозах до 15 мг/кг с минимальным разведением 1:5. Безопасность вальпроатов при быстром внутривенном введении была подтверждена в исследовании N. Limdi и соавт. (2007), в котором 40 пациентов получали дозу 20 или 30 мг/кг при скорости введения 6 или 10 мг/кг/мин. Серьезные побочные реакции отсутствовали. Несмотря на то, что пациенты получали препарат в неразведенном виде, случаи серьезного местного раздражения не отмечались, однако могли отмечаться боль, жжение, что не привело к отмене препарата. В 2005г. эти же авторы показали безопасность более быстрого введения вальпроата со средней скоростью 200 мг/мин суточной дозы вальпроата 20 мг/кг.

По данным M. Uberall и соавт. (2000) эффективность внутривенной формы вальпроатов при рефрактерном ЭС у детей (n=41) составляет 78%. Наибольшая эффективность отмечалась при генерализованном тонико-клоническом статусе и статусе абсансов, отсутствие эффективности отмечено при *epilepsia partialis continua*. У детей и подростков эффективность и безопасность применения внутривенной формы вальпроата исследовалась K. Yu и соавт. (2003). Авторы наблюдали 40 пациентов (18 с ЭС и 22 с серийными приступами), которые получали вальпроат в дозе 25 мг/кг со средней скоростью инфузии 2,8 мг/кг/мин. У 39 пациентов время купирования приступов варьировало от 3 до 11 минут. Лишь у одной 19-летней пациентки с серийными комплексными фокальными приступами не было положительной динамики.

В 2009г. группа украинских исследователей опубликовала собственный опыт применения инъекционного вальпроата (конвулекс) у 22 детей (9 девочек, 13 мальчиков в возрасте от 17 дней до 12 лет) со значительным учащением эпилептических приступов (12 детей) и в предстатусном состоянии (10 пациентов). Конвулекс вводился внутривенно медленно без разведения в начальной дозе 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 3 дней. При необходимости в отдельных случаях доза увеличивалась до 20 мг/кг массы тела дважды в день, а при симптоматических формах – в/в болюсное введение раствора конвулекса в дозе 30 мг/кг массы тела. Во всех случаях отмечалась положительная динамика в виде существенного урежения или прекращения судорожных приступов. Максимальная эффективность конвулекса отмечена при угрозе бессудорожного эпилептического статуса (Евтушенко С.К. и соавт., 2009).

Первым из отечественных специалистов применил внут-

**Способ применения и дозы при в/в применении конвулекса согласно инструкции к препарату**



ривенные формы вальпроатов В.А. Карлов (2001). Он продемонстрировал достоинства вальпроатов для внутривенного введения: отсутствие угнетения дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, отсутствие седативных свойств и возможность избежать интубации больного, быстрое (в течение 3–5 мин) достижение необходимой терапевтической концентрации в плазме крови, высокая эффективность (80–90%), в том числе – при неэффективности других АЭП, отсутствие рецидива приступов в течение 24 часов. Рекомендуемые дозы вальпроатов (конвулекса) составляют: начальная доза 15 мг/кг, затем продолжить применение поддерживаю-

щей инфузии – 1–4 мг/кг/час (суммарная доза 30 мг/кг/сут).

Как было отмечено, актуальной проблемой в лечении ЭС является наличие бензодиазепин-резистентных форм. По данным А.А. Холина, среди наблюдаемых 267 детей младенческого и раннего детского возраста с развитием ЭС, у 73 пациентов (27%) применение бензодиазепинов в качестве препаратов первой линии было неэффективным. Альтернативой применения бензодиазепинов на первом этапе купирования ЭС младенческого и раннего детского возраста, особенно при статусе злокачественных мигрирующих приступов младенчества и у детей с нарушением бульбарной иннервации и высоким риском угнете-

ния дыхательных и сердечных функций, а также в случаях ЭС, резистентного к бензодиазепинам и барбитуратам, являются внутривенные формы вальпроатов (конвулекс) (Холин А.А., 2010). Наряду с резистентностью к препаратам бензодиазепиновой группы, угрозу представляют случаи аггравации под влиянием инъекций диазепам опасными для жизни тонико-вегетативных приступов с апноэ и брадиаритмией, в то время как применение конвулекса способствует разрешению данной проблемы (Холин А.А. и соавт., 2010).

Таким образом, внутривенная форма вальпроата – конвулекс сочетает в себе как высокие критерии эффективности, так и благоприятные профили фармакокинетики и безопасности и имеет широкие зарегистрированные показания к применению – в лечении эпилептического статуса и серийных приступов, различных форм эпилепсии в ситуациях, когда пероральный прием препарата невозможен. Инъекционная форма вальпроата (конвулекс) является рациональной альтернативой бензодиазепинам при судорожном ЭС и средством выбора для лечения симптоматического статуса при острых поражениях головного мозга и пациентов в коме, при бессудорожных формах ЭС, а также в случаях риска угнетения дыхательной и сердечной деятельности.

*Список литературы находится на сайте: [medi.ru](http://medi.ru)*



**«Объединение врачей – эпилептологов и пациентов» проводит II Конференцию с международным участием «Инновации в эпилептологии» 21 октября 2011 года в г. Москве в г-це Даниловская (Староданиловский переулок, 5) с 9.00 до 17.00. Участие в Конференции примут ведущие российские и зарубежные специалисты в области эпилептологии, пациенты и их близкие. В ходе данного мероприятия будут обсуждаться проблемы терапии фокальных симптоматических форм эпилепсии. Особое внимание будет уделено лечению эпилепсии в зависимости от этиологического фактора заболевания. Будут рассмотрены вопросы терапии эпилепсии у особых групп больных (детей, подростков, женщин и пожилых пациентов). Приглашаем принять участие в работе Конференции!**