



Prof. CMKP dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,
Warszawa

Postępowanie w stanie padaczkowym u dorosłych

Alejandro A. Rabinstein, MD

Department of Neurology,
Mayo Clinic, Rochester,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Alejandro A. Rabinstein, MD
Department of Neurology, Mayo
Clinic, W8B, 200 First Street
SW, Rochester, MN 55905, USA

e-mail: rabinstein.alejandro@
mayo.edu

Neurol Clin 28 (2010) 853-862

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (1): 53-61

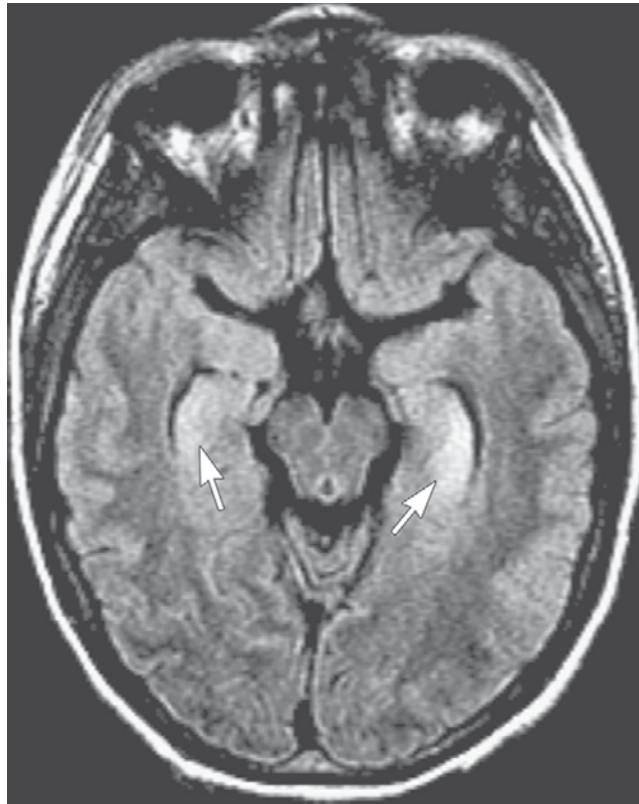
SŁOWA KLUCZOWE: stan padaczkowy, definicja, rozpoznanie, postępowanie, wyniki leczenia

Stan padaczkowy (status epilepticus, SE) jest neurologicznym stanem nagłym, który stanowi zagrożenie życia i może być przyczyną znaczących konsekwencji funkcjonowania pacjenta. Często wiąże się z ciężkimi powikłaniami ogólnoustrojowymi. Jego częstość ocenia się na 10 do 41 przypadków na 100 000 na rok^{1,2} i wzrasta wyraźnie u osób w podeszłym wieku.^{1,2} Śmiertelność jest szczególnie duża u osób starszych, z niedokrwienno-niedotlenieniowym uszkodzeniem mózgu lub z SE w przebiegu innej ostrej choroby mózgu.³

Przedłużający się SE może prowadzić do trwałego uszkodzenia mózgu pod postacią ciężkiego upośledzenia funkcji poznawczych i padaczki lekoopornej (ryc. 1).⁴ Powikłania ogólnoustrojowe mogą być konsekwencją SE per se lub skutkiem postępowania mającego na celu jego przerwanie. Chociaż kwasica oddechowa i metaboliczna, zachyłkowe zapalenie płuc i niestabilność hemodynamiczna mogą pojawić się już we wczesnej fazie SE, to najcięższe powikłania układowe są zwykle konsekwencją przypadków opornych, wymagających wprowadzenia w śpiączkę farmakologiczną, dlatego szybkie uzyskanie kontroli napadów padaczkowych jest kluczowe w zapobieganiu uszkodzeniu mózgu i wtórnych powikłań ogólnoustrojowych.

Definicja i klasyfikacja

Definicja SE zmieniała się w czasie. Początkowo była dosyć ogólna. Zgodnie z nią czynność napadowa musiała trwać odpowiednio długo lub napady musiały być na tyle częste, że pacjent nie odzyskiwał świadomości między nimi.⁵ Kolejne definicje obejmowały szczegółowe kryteria czasowe. Stosowany tradycyjnie w definicji SE czas 30 minut ma uzasadnienie.⁶ W modelach eksperymentalnych wykazano, że do uszkodzenia neuronów dochodzi po 30 minutach.^{7,8} Także ryzyko oporności na leki przeciwpadaczkowe jest większe po tym czasie.⁹ Ostatnio zaproponowano, by za stan padaczkowy uznać ciągłą czynność napadową lub powtarzające się napady trwające ponad 5 minut.¹⁰ Choć wykazano, że 4 z 10 napadów trwających od 10 do 29 minut zakończą się samoistnie,¹¹ to jednak większość napadów trwa 60-90 sekund.¹² Dodatkową korzyścią z roboczej definicji uznającej za punkt odcięcia 5 minut, jest propagowanie intensywnego leczenia. Bardziej właściwe może być nazywanie nieprzerwanej czynności napadowej lub powtarzających się napadów przez 5 do 29 minut zagrażającym stanem padaczkowym,¹³ jednak najważniejsze, aby napad trwający dłużej niż kilka minut był natychmiast leczony.



RYCINA 1. Rezonans magnetyczny w sekwencji FLAIR uwidocznił hiperintensywny sygnał w obu płatach skroniowych, który pojawił się po długotrwałym stanie padaczkowym uogólnionych napadów drgawkowych (GCSE).

Nie istnieje jednolita definicja lekoopornego stanu padaczkowego. W praktyce klinicznej za lekooporny uznaje się SE, który nie odpowiada na leki pierwszego i drugiego rzutu (benzodiazepiny i następnie np. fosfenytoina lub kwas walproinowy). Taka definicja upraszcza protokół postępowania i podkreśla potrzebę intensyfikacji leczenia bez zwłoki.

SE jest zwykle klasyfikowany jako drgawkowy lub niedrgawkowy (non-convulsive status epilepticus, NCSE) na podstawie obecności lub braku rytmicznych drgawek. Najczęstszą manifestacją drgawkowego SE są uogólnione drgawki (uogólniony drgawkowy stan padaczkowy [generalized convulsive status epilepticus, GCSE]). Padaczka częściowa ciągła uważana jest za stan łagodniejszy i nie będzie omawiana w tym artykule. Do NCSE można zaliczyć stan napadów nieświadomości, napadów częściowych złożonych, skąpoobjawowy uogólniony SE i podkliniczny SE. Należy pamiętać, że GCSE i NCSE mogą być częścią łańcucha zdarzeń. Nierzadko, przetrwały lub częściowo leczony GCSE może ewoluować w NCSE.¹⁴

Mechanizmy i przyczyny

Aktywność padaczkorodna ulega samourwaleniu przez zaburzenie równowagi przewodnictwa nerwowego. Dochodzi do przewagi pobudzenia (początkowo głównie poprzez receptory

glutaminergiczne wiążące kwas kainowy i α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowy [AMPA] i później przez receptory kwasu N-metylo-D-asparaginowego [NMDA]) nad hamowaniem (poprzez receptory GABA_A wiążące kwas γ -aminomasłowy). Receptory GABA_A ulegają internalizacji i zmianom strukturalnym w związku z przedłużającą się czynnością napadową. Zjawisko to tłumaczy postępującą oporność na gabaergiczne leki przeciwpadaczkowe (np. benzodiazepiny) w SE. Niezrównoważone pobudzenie glutaminergiczne prowadzi do uszkodzenia neuronów i ich śmierci, zwykle w konsekwencji zaburzeń funkcji mitochondriów i następnej martwicy. Bardziej szczegółowe omówienie mechanizmów patofizjologicznych SE przekracza ramy tego artykułu, ale można je znaleźć w pracy Chena i Wasterlaina.¹³

Znajomość przyczyn SE jest przydatna w jego leczeniu, ponieważ niekiedy jedyną metodą leczenia napadów jest wyeliminowanie lub skorygowanie ich przyczyny. Częstą przyczyną SE wśród chorych na padaczkę jest zmniejszenie stężenia leków przeciwpadaczkowych. Objawowy SE może być manifestacją udaru mózgu, krwotoku śródmózgowego, podtwardówkowego lub podpajęczynówkowego, ropnia, guza, stłuczenia mózgu oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Uszkodzenia strukturalne nie muszą być ostre. SE po niedokrwieniu mózgu jest najczęściej obserwowany u pacjentów z dawno przebyłym udarem. Uszkodzenie niedo-

krwienno-niedotlenieniowe mózgu może być przyczyną SE, jednak wielu ekspertów uznaje poanoksyjny SE (zwłaszcza gdy jest związany z miokloniami) za odrębną jednostkę chorobową o bardzo niekorzystnym rokowaniu.^{15,16}

Do częstych przyczyn SE należą zaburzenia metaboliczne (hiponatremia, niewydolność nerek lub wątroby), przedawkowanie narkotyków (kokaina, amfetamina) i alkoholowy zespół abstynencyjny. Rozpoznanie tych stanów ma kluczowe znaczenie dla sposobu leczenia. Niektóre układowe przyczyny SE, np. zakrzepowa plamica małopłytkowa także wymagają określonego postępowania.¹⁷ Zespół odwracalnej encefalopatii tylnej może manifestować się jako SE,¹⁸ jednak bardzo rzadko jest on lekooporny.¹⁹ Także leki obniżające próg drgawkowy mogą wywoływać lub utrzymywać SE. Należą do nich m.in. imipenem, fluorochinolony, meperydyna, teofilina, baklofen, bupropion i liczne leki przeciwpsychotyczne.

Rozpoznanie

Rozpoznanie GCSE zwykle nie sprawia trudności, natomiast różne postacie NCSE mogą wymagać zwrócenia szczególnej uwagi na niuanse semiologiczne i potwierdzenia elektroencefalograficznego (EEG). Prawdziwy podkliniczny SE (bez jakichkolwiek objawów) jest rzadki, jednak może wystąpić u pacjentów w śpiączce. Najczęściej jednak także pacjenci w śpiączce mają subtelne objawy SE, np. rytmiczne ruchy nyktagmoidalne, zerwania mięśniowe dotyczące jednego lub kilku palców o bardzo małej amplitudzie. Także otwarte oczy w śpiączce powinny budzić podejrzenie SE i skutkować zleceniem EEG.

Zaproponowano elektroencefalograficzne kryteria rozpoznania napadów niedrgawkowych,²⁰ niemniej rozpoznanie na podstawie EEG nie musi być oczywiste. W razie wątpliwości pacjent powinien być leczony tak jak w SE. Ustąpienie podejrzanych zmian w EEG po podaniu benzodiazepin można uznać za potwierdzenie rozpoznania.

Leczenie

Głównym celem postępowania w SE jest przerwanie napadów padaczkowych tak szybko jak to tylko możliwe oraz zapobieganie ich nawrotowi. Jednocześnie należy trafnie rozpoznawać powikłania układowe i skutecznie je leczyć. Leki przeciwpadaczkowe są najskuteczniejsze we wczesnej fazie SE, przy czym pierwszy zastosowany lek przynosi najwięcej korzyści.²¹ Innymi słowy, im szybsze leczenie, tym lepsza odpowiedź, niezależnie od użytego leku przeciwpadaczkowego. Brak skuteczności pierwszego leku powinien skutkować natychmiastowym wdrożeniem kolejnego, najlepiej zgodnie ze standardem (ryc. 2). Natychmiastowe postępowanie pozwala uniknąć samoutrwalania się napadów, rozwoju lekooporności i trwałego uszkodzenia komórek nerwowych. Zestawienie leków najczęściej stosowanych w SE zaproponowano w tabeli.

POSTĘPOWANIE PRZEDSZPITALNE

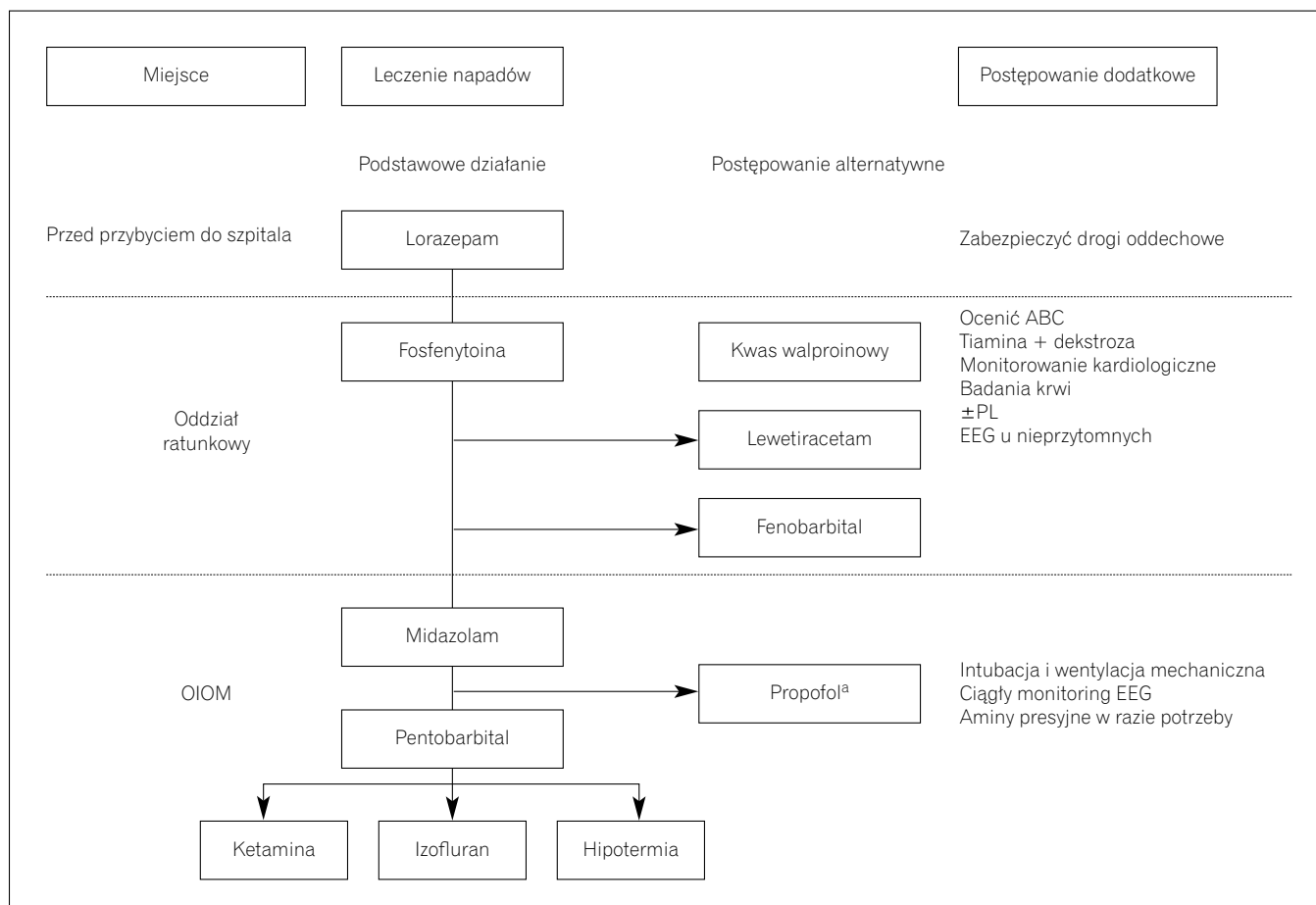
Leczenie SE jest oczywiście najskuteczniejsze, jeśli zostanie wdrożone już w okresie przedszpitalnym. W dobrze zaprojektowanym randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu wykazano bezsprzecznie, że dobrze wyszkolony ratownik może bezpiecznie podawać dożylnie benzodiazepiny pacjentom z GCSE przed oceną na oddziale ratunkowym.²² Ustąpienie napadów przed przyjazdem na oddział ratunkowy było znacznie częstsze u pacjentów leczonych benzodiazepinami (59% po 4 mg lorazepamu, 43% po 10 mg diazepamu) w porównaniu do grupy placebo (21%). Także powikłania oddechowe i krążeniowe częściej występowały w grupie placebo (10,3-10,6% w ramieniu benzodiazepin i 22,5% w ramieniu placebo). Opóźnianie wdrożenia benzodiazepin do oceny przez lekarza w szpitalu nie jest konieczne i prawdopodobnie wiąże się z większym ryzykiem. U pacjentów z padaczką diazepam podany doodbytniczo (30 mg) może być przydatny do przerywania przedłużających się napadów lub napadów gromadnych.

Preferowanym lekiem pierwszego rzutu w SE jest lorazepam. Przewagę lorazepamu nad diazepamem wykazano w badaniu dotyczącym postępowania przedszpitalnego²² i Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study.²¹ To drugie pozostaje największym badaniem poświęconym SE. W badaniu tym pacjenci z jawnym lub skąpoobjawowym SE byli losowo przydzielani do grupy lorazepamu w dawce 0,1 mg/kg, diazepamu w dawce 0,15 mg/kg i fenytoiny w dawce 18 mg/kg, fenobarbitalu w dawce 15 mg/kg lub wyłącznie fenytoiny w dawce 18 mg/kg. Skuteczność lorazepamu była największa i wynosiła 65%, różnica była jednak istotna tylko w porównaniu do grupy samej fenytoiny.

Lorazepam ma dłuższy czas działania niż diazepam czy midazolam, co może zmniejszać ryzyko nawrotu napadów.²³ Niemniej te benzodiazepiny pozostają dobrym wyborem, gdy lorazepam nie jest dostępny. Jeśli pierwszym podanym lekiem był diazepam lub midazolam, następnie podany powinien być lek drugiego rzutu, np.: fosfenytoina, aby zapobiec nawrotom. W niektórych krajach europejskich stosowany jest także klonazepam.

POSTĘPOWANIE NA ODDZIALE RATUNKOWYM

Po przybyciu do szpitala należy ocenić drożność dróg oddechowych oraz oddech i czynność układu krążenia. Po uzyskaniu dostępu naczyniowego należy podać lorazepam (jeśli był podawany wcześniej przez ratownika, dawkę można powtórzyć, gdy nie stwierdza się hipotonii lub zaburzeń oddechowych). Jeśli glikemia jest mała lub nieznana, należy także natychmiast podać 100 mg tiaminy i 5 ml 50% dekstrozy. Poza oceną stężenia glukozy badania laboratoryjne powinny obejmować ocenę stężenia elektrolitów (sód, potas, magnez, wapń zjonizowany, fosfor), troponiny, kinazy kreatynowej, kreatyniny, amoniaku, kwasu mlekowego, morfologię, gazometrię, przesiewowe badanie toksykologiczne oraz ocenę aktywności transaminaz wątrobowych. U pacjentów leczonych wcześniej z powodu padaczki należy zbadać stężenie odpowiednich leków przeciwpadaczkowych w surowicy. Ze



RYCINA 2. Propozycja algorytmu postępowania w SE. ABC – drogi oddechowe, oddech, krążenie, OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej, PL – punkcja lędźwiowa.

^a Istotne ryzyko potencjalnie śmiertelnego zespołu propofolowego.

względnie na rabdomiolizę u pacjentów z GCSE należy zadbać o nawodnienie. W większości przypadków, jeśli nie we wszystkich, powinno się wykonać badanie neuroobrazowe. Decyzja o punkcji lędźwiowej nie powinna być opóźniana w przypadku niejasnej przyczyny SE.

Jeśli napady nie ustępują przez 5 minut od podania benzodiazepin, należy podać lek drugiego rzutu. Brakuje dużych randomizowanych kontrolowanych badań wskazujących, który lek powinien być zastosowany jako drugi. Najczęściej stosowana jest fosfenytoina (20 mg/kg w bolusie z maksymalną prędkością podawania 150 mg/min). Jest to prolek fenytoiny, którego preparat nie zawiera glikolu propylenowego. Dzięki temu rzadziej powoduje miejscowe reakcje skórne i może być podawany szybciej. Niemniej pacjenci otrzymujący bolus z fosfenytoiny powinni być podłączeni do monitora serca.

Kwas walproinowy w dawce początkowej 20-45 mg/kg podawany z prędkością 6 mg/kg/min stanowi lek alternatywny drugiego rzutu.^{16,24-27} Jest on dobrze tolerowany hemodynamicznie, nawet podczas szybkiego podawania,^{26,27} a w małych

badaniach porównawczych wykazano, że jego skuteczność w przerywaniu SE jest lepsza lub porównywalna do fosfenytoiny.^{24,25} Kwas walproinowy może być preferowany u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym lub gdy nie jest dostępny monitoring kardiologiczny. Powoduje on prawdopodobnie mniejszą sedację od fosfenytoiny. Z drugiej strony może powodować ciężką encefalopatię u osób z hiperamonemią i u pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnymi.

Dane przemawiające za stosowaniem dożylnych postaci lewetiracetamu (bolus 20 mg/kg, zwykle 2000 mg) w SE są ograniczone.²⁸ Ze względu na korzystny profil działań niepożądanych i brak interakcji lekowych stanowi on wartościowy dodatek w razie nieskuteczności benzodiazepin i fosfenytoiny lub kwasu walproinowego,^{29,30} jego podanie nie może jednak opóźnić wprowadzenia w śpiączkę pacjentów z utrzymującym się GCSE. W przyszłości także lakoamid może stanowić opcję terapeutyczną. Ostatnie leki mogą być szczególnie przydatne w stanie padaczkowym napadów częściowych złożonych, w którym racjonalnie wydaje się

TABELA. LEKI NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANE W SE

Lek	Dawka początkowa	Szybkość podawania	Główne działania niepożądane
Lorazepam	0,1 mg/kg	2 mg/min	Sedacja Depresja oddechowa
Diazepam	0,2 mg/kg	5 mg/min	Sedacja Depresja oddechowa
Fosfenytoina	20 mg/kg	150 mg/min	Hipotensja Zaburzenia rytmu serca
Kwas walproinowy	25-45 mg/kg	Do 6 mg/kg/min	Ciężka encefalopatia u pacjentów z hiperamonemią lub zaburzeniami mitochondrialnymi
Lewetiracetam	Do 20 mg/kg (zwykle 2 g)	Ponad 5-15 min	Łagodna sedacja
Fenobarbital	15-20 mg/kg	100 mg/min	Hipotensja Depresja oddechowa
Midazolam	0,2 mg/kg	0,2-5 mg/kg ^a	Sedacja Hipotensja Depresja oddechowa
Propofol	2 mg/kg	2-10 mg/kg/h (do 200 µg/kg/min)	Sedacja Hipotensja Depresja oddechowa Zespół propofolowy ^b
Pentobarbital	5-10 mg/kg	1-5 mg/kg/h	Przedłużona sedacja Hipotensja Depresja oddechowa Niewydolność serca Infekcje (zapalenie płuc) Niewydolność wątroby Niedrożność jelit Interakcje lekowe

^a Standardowo stosuje się dawki od 0,2 do 0,5 mg/kg, jednak w wybranych przypadkach konieczne jest podanie znacznie większych dawek, które mogą być dobrze tolerowane.

^b Zespół propofolowy charakteryzuje się ciężką mleczanową kwasicią metaboliczną, rabdomiolizą, niewydolnością nerek, hipertriglicydemią, bradykardią, niewydolnością serca i może prowadzić do zgonu. Unikanie długotrwałego podawania propofolu w dawce przekraczającej 5 mg/kg może zmniejszyć szanse na to powikłanie. Monitorowanie stężenia kinazy kreatynowej i kwasu mlekowego w surowicy może być pomocne, jednak szybko rozwijający się zespół i tak może okazać się śmiertelny.⁴¹

wdrożenie dodatkowego leku przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego.²⁹

Pacjent, który nie odpowiada na leki pierwszego i drugiego rzutu, powinien być przyjęty na oddział intensywnej terapii i stale monitorowany elektroencefalograficznie. Jeśli drgawki ustąpią, ale pacjent pozostaje nieprzytomny, zawsze należy wykonać EEG w celu wykluczenia NCSE¹⁴ i optymalnego postępowania.

LECZENIE STANU PADACZKOWEGO LEKOOPORNEGO NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII

Pacjenci z przedłużającym się GCSE mimo leczenia na oddziale ratunkowym powinni być wprowadzeni w śpiączkę. Choć brakuje badań porównujących zastosowanie nieanestezjologicznych leków przeciwpadaczkowych z lekami anestezjologicznymi, wiadomo, że po 30 minutach trwania napadów nieanestezjologiczne leki przeciwdrgawkowe są nieskuteczne.²¹ Ustąpienie napadów jest priorytetem u pacjentów z GCSE ze względu na postępujące uszkodzenie mózgu i ry-

zyko ciężkich powikłań ogólnych związanych z utrzymywaniem się uogólnionych drgawek (tachyarytmie, obrzęk płuc, hiperdynamiczna niewydolność serca, rabdomioliza z kwasicią metaboliczną, hipertermia i inne powikłania). Fakt, że korzyści z anestezji przewyższają ryzyko z nią związane, nie podlega dyskusji u tych pacjentów.

Natomiast w przypadku NCSE trwa debata na temat wskazań do wprowadzenia w śpiączkę. Brakuje dowodów na trwałe uszkodzenie mózgu przez NCSE per se. NCSE wiąże się z niekorzystnym rokowaniem u pacjentów z ostrym uszkodzeniem mózgu (np. krwotokiem śródmózgowym^{31,32} lub podpajęczynówkowym³³), a przedłużający się NCSE pogarsza rokowanie u pacjentów w stanie krytycznym z powodów neurologicznych.²⁰ Dodatkowo reakcja skąpoobjawowego SE na tradycyjne leki przeciwpadaczkowe jest niezadowolająca.^{21,34} Dlatego o ile uzasadnione wydaje się opóźnienie anestezji ogólnej u pacjentów w stanie padaczkowym napadów częściowych złożonych z względnie zachowanym stanem czuwania, o tyle śpiączka

anestezjologiczna wydaje się najlepszą metodą postępowania u pacjentów z głębokimi ilościowymi zaburzeniami świadomości i utrzymującymi się uogólnionymi napadami niedrgawkowymi (napady skąpoobjawowe lub podkliniczne).^{16,35}

Leki anestezjologiczne stosowane w leczeniu SE to midazolam, propofol i barbiturany (tiopental lub pentobarbital). Brakuje randomizowanych prospektywnych badań porównujących te leki. Na podstawie przeglądu systematycznego dostępnych w 2002 roku badań stwierdzono, że barbiturany wykazują nieznacznie lepszą skuteczność i są gorzej tolerowane (hipotensja), jednak różnicę w skuteczności można wytłumaczyć częstszym monitorowaniem EEG pacjentów leczonych barbituranami.³⁶ Na podstawie innego retrospektywnego badania obejmującego 127 kolejnych epizodów lekoopornego SE stwierdzono, że ani lek użyty do wywołania śpiączki, ani zahamowanie czynności napadowej w EEG nie miały istotnego wpływu na wyniki leczenia, które były niekorzystne (23% zgonów i tylko 31% powrotów do wyjściowego stanu funkcjonalnego).³⁷

Ciągły monitoring EEG jest niezbędny w leczeniu pacjentów za pomocą leków anestezjologicznych. Wielu ekspertów zaleca stopniowe zwiększanie dawki leków do zahamowania czynności napadowej w EEG,¹⁶ opierając się na założeniu, że okres zahamowania metabolicznego i elektrycznego może zmniejszyć ryzyko nawrotu napadów po odstawieniu leku anestezjologicznego. Choć skąpe, istnieją pewne dane potwierdzające wartość głębokiego wyciszenia elektrycznego.^{38,39} Inni specjaliści przekonują, że głównym celem jest przerwanie napadu, a czynność podstawowa EEG nie ma znaczenia.⁴⁰

Poważne działania niepożądane leczenia za pomocą śpiączki anestezjologicznej występują powszechnie. Zawsze dochodzi do depresji układu oddechowego, co wymaga intubacji dotchawiczej i mechanicznej wentylacji. Barbiturany powodują hipotensję, niewydolność serca, niedrożność jelit, uszkodzenie wątroby i długotrwałą sedację oraz zwiększają podatność na infekcje (zwłaszcza zapalenie płuc). Przedłużone podawanie dużych dawek propofolu może powodować potencjalnie śmiertelny zespół charakteryzujący się ciężką kwasicą metaboliczną (mleczanową), rabdomiolizą, niewydolnością wątroby, hipertriglicydemią, bradykardią i niewydolnością serca. Zespół ten znany jest jako zespół propofolowy. Ze względu na kilka przypadków śmiertelnych zespół autora dokonał przeglądu swoich doświadczeń z użyciem propofolu w SE i odkrył alarmująco dużą częstość tego zespołu.⁴¹ W konsekwencji zrezygnowano z użycia propofolu w SE na rzecz midazolamu lub alternatywnie barbituranów w najbardziej opornych przypadkach.

Z doświadczenia autora wynika, że midazolam jest najbezpieczniejszym środkiem anestetycznym stosowanym w leczeniu SE. Jeśli jest odpowiednio dawkowany pozwala dobrze kontrolować napady. W większości opornych przypadków, aby uzyskać ustąpienie napadów, konieczne są dawki rzędu 3-5 mg/kg/h (czyli kilkakrotnie większe niż rekomendowane w specjalistycznych podręcznikach i większości artykułów poglądowych). Pacjenci bez obciążeń kardiologicznych zwykle są stabilni hemodynamicznie nawet przy tych bardzo dużych

dawkach. Przy konieczności przedłużonego leczenia często głównym problemem jest tachyfilaksja.

Leczenie pacjentów z przedłużającym się SE lekoopornym stanowi duże wyzwanie. Poza barbituranami stosowane są: ketamina (by uzyskać korzyść, konieczne mogą być duże dawki, które często powodują wzrost ciśnienia śródczaszkowego), lidokaina (w doświadczeniu autora nieskuteczna), doustny felbamat lub duże dawki doustnego topiramatu, hipotermia, izofluran oraz leczenie operacyjne (w przypadku, gdy przyczyną SE jest strukturalna zmiana ogniskowa).^{4,42,43} Izofluran jest anestetykiem wziewnym o niebywalej skuteczności w przerywaniu napadów padaczkowych i wyciszeniu aktywności elektrycznej mózgu.⁴⁴ Z drugiej strony u 2 pacjentów z opornym SE leczonym tym gazem autor obserwował w MR zmiany istoty białej szlaków długich. Izofluran jest toksyczny dla rozwijającego się mózgu. Pojawiają się także podejrzenia, że może być on neurotoksyczny u dorosłych, kiedy jest stosowany w SE przez dłuższy czas.

Uzasadnione wydaje się utrzymanie wyciszenia napadów przez co najmniej 12-24 godziny przed próbą odstawienia leków anestezjologicznych. Ten czas może być dłuższy w najbardziej opornych przypadkach. By zminimalizować ryzyko nawrotu, należy utrzymywać prawidłowe stężenia podstawowych leków przeciwpadaczkowych w chwili odstawiania leków anestezjologicznych. Leczenie fenobarbitem może ułatwić odstawienie pentobarbitalu lub tiopentalu.

Wnioski:

- Przedłużający się uogólniony SE może być przyczyną śmierci lub trwałego uszkodzenia mózgu.
- Zasadniczo, im wcześniej wdrożony zostanie lek przeciwpadaczkowy, tym wyniki będą lepsze.
- Benzodiazepiny są najskuteczniejszymi lekami pierwszego rzutu.
- Opóźnienie leczenia wiąże się z lekoopornością.
- Oporny uogólniony SE powinien być leczony na oddziale intensywnej terapii za pomocą śpiączki anestezjologicznej pod ciągłą kontrolą EEG.

Podsumowanie

Stan padaczkowy jest stanem nagłym, ponieważ opóźnienie w jego leczeniu wiąże się z szybkim rozwojem oporności na leczenie, co może skutkować ciężkim uszkodzeniem. Szkolenie pracowników pogotowia ratunkowego i rodzin pacjentów, aby skutecznie rozpoznawali SE i podawali benzodiazepiny, daje szansę na znaczną poprawę wyników leczenia tego stanu. Priorytetem postępowania na oddziale ratunkowym jest stabilizacja krążeniowo-oddechowa, przerwanie czynności napadowej i zabezpieczenie przed nawrotem (wykonanie EEG u pacjentów nieprzytomnych), wykluczenie szybko odwracalnych przyczyn oraz skierowanie pacjentów z prawdopodobnym lub potwierdzonym SE lekoopornym na oddział intensywnej terapii. By określić najlepsze postępowanie w przypadku lekoopornego SE, konieczne są badania randomizowane porównujące różne protokoły leczenia.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Number 4, November 2010, Pages 853-862, Alejandro A. Rabinstein, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996; 46: 1029-1035.
- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, et al. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology*. 2000; 55: 693-697.
- Logrosino G, Hesdorffer DC, Cascino G, et al. Mortality after a first episode of status epilepticus in the United States and Europe. *Epilepsia*. 2005; 46 (Suppl 11): 46-48.
- Cooper AD, Britton JW, Rabinstein AA. Functional and cognitive outcome in prolonged refractory status epilepticus. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1505-1509.
- Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981; 22: 489-501.
- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993; 270: 854-859.
- Fujikawa DG. The temporal evolution of neuronal damage from pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res*. 1996; 725: 11-22.
- Nevander G, Ingvar M, Auer R, et al. Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Ann Neurol*. 1985; 18: 281-290.
- Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, et al. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res*. 1998; 814: 179-185.
- Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998; 338: 970-976.
- DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia*. 1999; 40: 164-169.
- Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology*. 1994; 44: 1403-1407.
- Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 246-256.
- DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998; 39: 833-840.
- Rossetti AO, Logrosino G, Liaudet L, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology*. 2007; 69: 255-260.
- Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 445-450.
- Zubkov AY, Rabinstein AA, Manno EM, et al. Prolonged refractory status epilepticus related to thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurocrit Care*. 2008; 9: 361-365.
- Kozak OS, Wijidicks EF, Manno EM, et al. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology*. 2007; 69: 894-897.
- Junna MR, Rabinstein AA. Tacrolimus induced leukoencephalopathy presenting with status epilepticus and prolonged coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1410-1411.
- Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996; 47: 83-89.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339: 792-798.
- Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001; 345: 631-637.
- Browne TR. The pharmacokinetics of agents used to treat status epilepticus. *Neurology*. 1990; 40: 28-32.
- Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118: 296-300.
- Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*. 2006; 67: 340-342.
- Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, et al. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology*. 2005; 64: 353-355.
- Wheless JW, Vazquez BR, Kanner AM, et al. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology*. 2004; 63: 1507-1508.
- Berning S, Boesebeck F, van Baalen A, et al. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J Neurol*. 2009; 256: 1634-1642.
- Uges JW, van Huizen MD, Engelsman J, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia*. 2009; 50: 415-421.
- Moddel G, Buntin S, Dobis C, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 689-692.
- Claassen J, Jette N, Chum F, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007; 69: 1356-1365.
- Vespa PM, 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.
- Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004; 62: 1743-1748.
- Mayer SA, Claassen J, Lokin J, et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002; 59: 205-210.
- Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 329-339.
- Claassen J, Hirsch IJ, Emerson RG, et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002; 43: 146-153.
- Rossetti AO, Logrosino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005; 62: 1698-1702.
- Claassen J, Hirsch IJ, Emerson RG, et al. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2001; 57: 1036-1042.
- Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1999; 40: 759-762.
- Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: status epilepticus. *Crit Care*. 2002; 6: 137-142.
- Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience. *Crit Care Med*. 2009; 37: 3024-3030.
- Corry JJ, Dhar R, Murphy T, et al. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2008; 9: 189-197.
- Pruss H, Holtkamp M. Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2008; 82: 219-222.
- Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol*. 2004; 61: 1254-1259.

Komentarz

Prof. CMKP dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,

Warszawa

Szanowni Państwo, rozpoczynamy kolejny rok przedstawiania i komentowania w *Neurologii po Dyplomie* artykułów na temat padaczki. Dobierając artykuły, kierowaliśmy się przede wszystkim aspektami praktycznymi postępowania z chorymi na padaczkę z punktu widzenia codziennej pracy neurologa. Pod względem epidemiologii chorób neurologicznych padaczka zajmuje jedno z ważniejszych miejsc i neurolog powinien być przygotowany do prawidłowych działań w tym zakresie. Postęp w diagnostyce i terapii jest tak duży, że obecnie nie można być specjalistą od wszystkiego, stąd potrzeba kształcenia ustawicznego i przedstawiania pewnych zasad, rekomendacji w danym zagadnieniu. Są takie obszary w neurologii, które musi znać każdy lekarz, bez względu na zainteresowania czy czas poświęcony na bardziej szczegółowe zgłębianie problemu. Należy do nich stan padaczkowy. Postępowanie w stanie padaczkowym, który bezpośrednio zagraża życiu, powinno odbywać się zgodnie z dobrze pojętą rutyną, ale również powinno być modyfikowane i uzupełniane o nowe informacje. Wypracowaniu takiej strategii służą liczne opracowania zasad postępowania w stanie padaczkowym. Jednym z takich opracowań jest artykuł Rabinsteina.

Najważniejsze to wiedzieć co i kiedy leczymy. W opracowaniach można znaleźć różne definicje stanu padaczkowego. Z patofizjologicznego punktu widzenia stan padaczkowy definiowany jest jako nawracające napady padaczkowe, między którymi nie dochodzi do całkowitej normalizacji funkcji komórek nerwowych i powrotu fizjologicznej homeostazy w mózgu. Dla celów klinicznych pod nazwą stan padaczkowy rozumiemy napad trwający dłużej niż 30 minut lub kilka napadów, między którymi chory nie odzyskuje świadomości. Natomiast ostatnio pojawia się definicja operacyjna, według której leczenie należy wdrożyć natychmiast, jeśli napad przedłuża się do 5 minut, przy czym czas ten jest w pewnym sensie arbitralnym kryterium. Istotą jest uświadomienie sobie wagi napadu oraz stanu padaczkowego. Coraz częściej podkreśla się korzyści wynikające z leczenia przedszpitalnego. Wydaje się, że leczenie farmakologiczne stanu padaczkowego powinni rozpocząć ratownicy medyczni. Wyrażna tendencja do mniejszej liczby powikłań w grupie leczonej wykazuje ponadto, że ryzyko związane z przedłużaniem się czynności drgawkowej jest większe niż ryzyko zaburzeń oddychania i powikłań ze strony układu krążenia po podaniu benzodiazepin. W nie-

których okolicznościach można podać benzodiazepiny dożylnie, szczególnie gdy są trudności w podawaniu dożylnym lub leczenie można rozpocząć właśnie poza szpitalem.

Następny problem to definicja lekoopornego stanu padaczkowego. Ponownie stosuje się pewne uproszczenia, by podjąć jak najwłaściwsze działania. Artykuł przypomina te elementy, poszerzając je o etiologię stanu padaczkowego i znowu uświadamia, że czasami powinniśmy działać nie tylko objawowo, ale i przyczynowo.

Z własnych obserwacji klinicznych i piśmiennictwa wynika, że skuteczność leczenia zależy od aktywnego postępowania: im wcześniej rozpoczyna się leczenie odpowiednimi dawkami, tym wyniki są lepsze. Stosujemy następującą kolejność postępowania: klonazepam, fenytoina lub kwas walproinowy i w przedłużających się stanach – barbiturany. W ciężkich opornych stanach padaczkowych leczenie powinno odbywać się na oddziałach do tego odpowiednio przygotowanych (epileptolog-anestezjolog), pod kontrolą zapisu EEG. Niezwykle cenne jest odnośnienie się do tego warunku we wszystkich opracowaniach. Ciągłe monitorowanie zapisu EEG jest wskazane podczas stosowania dużych dawek leków i w czasie powolnego odstawiania leków. W trakcie wychodzenia ze śpiączki barbituranowej dożylnie podawanie fenytoiny/fosfenytoiny czy walproinianu powinno być kontynuowane (te leki były podawane we wcześniejszej fazie leczenia stanu padaczkowego), aby odpowiednim leczeniem przeciwpadaczkowym zapobiec nawrotowi stanu padaczkowego. Jeśli zachodzi potrzeba podania innego leku, najodpowiedniejszym jest gabapentyna w napadach częściowych i lewetiracetam lub topiramate we wszystkich typach napadów. Lekami tymi można rozpocząć leczenie od dużych dawek bez istotnego ryzyka reakcji idiosynkrazji.

Czytając artykuł, zauważycie Państwo, że od dłuższego czasu proponowane są leki, których w Polsce nie ma lub się ich nie stosuje. Wprowadzenie lorazepamu wydaje się najprostsze i powinniśmy dążyć do wprowadzenia go do stałego schematu postępowania.

Lorazepam ze względu na mniejszą niż diazepam lipilność ma dłuższy efektywny czas działania. Warto wiedzieć, że fosfenytoina (lek praktycznie niestosowany w Polsce) jest to rozpuszczalna w wodzie postać fenytoiny, czyli dwusodowy ester fosforanowy. Fosfenytoina podana domięśniowo wchłania się całkowicie, nie wywołując bólu i martwicy. Dawka 150 mg fosfenytoiny odpowiada 100 mg fenytoiny. Stężenie terapeutyczne osiąga się w ciągu 20-30 minut po podaniu i.m. Fosfenytoina może być bardzo przydatna w leczeniu stanu padaczkowego u chorych, u których podawanie dożylnie fenytoiny jest trudne. W Polsce stosowana jest dożylna postać fenytoiny. U dorosłych retwór fenytoiny powinien być podawany z szybkością nie większą niż 50 mg/min, w dawce 15-20 mg/kg. Warto odno-

tować informacje o możliwych groźnych następstwach stosowania we wlewie propofolu.

Coraz częściej opisywane jest w piśmiennictwie zastosowanie nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu opornego stanu padaczkowego, ale żaden z nich nie jest zarejestrowany do tych wskazań.

Artykuł nie przedstawia przełomu w leczeniu stanu padaczkowego, ale bardzo dobrze porządkuje postępowanie i podkreśla najważniejsze jego elementy. Chciałabym podkreślić, że te elementy nie są propozycją, a wymogiem postępowania. Artykuł uzmysławia konieczność natychmiastowego skutecznego działania.