

PADACZKA

Iwona Mańka, Krystyna Pierzchała

Received: 01.06.2005

Accepted: 08.08.2005

Published: 30.09.2005

Stan padaczkowy. Obraz kliniczny i postępowanie

Status epilepticus. Clinical characteristics and management

Katedra i Klinika Neurologii ŚAM, ul. 3-go Maja 13/15, 41-800 Zabrze, tel. 032 370 45 84

Correspondence to: Iwona Mańka, ul. Reja 5/3, 41-803 Zabrze, e-mail: iwonek@mp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Stan padaczkowy (SP) jest stanem zagrożenia życia, w którym występują ciągłe lub powtarzające się napady padaczkowe trwające powyżej 30 minut, pomiędzy którymi pacjent nie odzyskuje w pełni świadomości. W opornym SP aktywność napadowa utrzymuje się powyżej 60 minut i nie odpowiada na leczenie lekami 1. rzutu. SP dzielimy klinicznie na drgawkowy i niedrgawkowy. Może wystąpić u pacjentów z padaczką (przyczyną jest często niski poziom leków przeciwpadaczkowych w surowicy) lub być objawem ostrego (organicznego lub metabolicznego) uszkodzenia OUN. Postępowanie w SP polega na zapewnieniu prawidłowej czynności układów oddechowego i krążenia, opanowaniu wyładowań napadowych, wyrównaniu zaburzeń metabolicznych oraz rozpoznaniu i leczeniu przyczyny. Lekami 1. rzutu są podawane dożylnie benzodiazepiny, a następnie fenytoina. W przypadku braku efektu zaleca się inne leki, a ostatecznie znieczulenie ogólne przy użyciu barbituranów lub niebarbituranowych środków anestetycznych. Badanie EEG odgrywa ważną rolę w rozpoznawaniu i monitorowaniu SP – szczególnie opornego, gdzie leki podajemy do uzyskania *burst suppression pattern*. Każdy napad padaczkowy trwający powyżej 10 minut powinien być traktowany jako potencjalny stan padaczkowy.

SŁOWA KLUCZOWE: stan padaczkowy, oporny stan padaczkowy, benzodiazepiny, znieczulenie ogólne, EEG

Summary

Status epilepticus (SE) is a life-threatening emergency in which continuous or recurrent seizures, lasting more than 30 minutes without full recovery of consciousness between seizures occur. Seizures activity lasts more than 60 minutes and fails to respond to appropriate first-line drug treatment in refractory SE. SE is divided into convulsive and non-convulsive. It may occur in the patients with epilepsy (with low antiepileptic drug serum level), or it may be a symptom of acute (organic or metabolic) lesion of CNS. Management in SE should provide: regular functioning of the respiratory and cardiovascular systems, suppressing seizure activity, compensating metabolic disturbance and then diagnosis and casual treatment. The benzodiazepines followed by phenytoin are the first-line drug. Next, other drugs and finally general anesthesia with using barbiturate or unbarbiturate anesthetic agents. EEG performs an important part in diagnosis and monitoring of SE, especially in refractory SE, where medications are administered to achieve a burst suppression pattern on EEG. Every epileptic seizure, lasting more than 10 minutes, should be considered as a potential status epilepticus.

KEY WORDS: status epilepticus, refractory status epilepticus, benzodiazepines, general anesthesia, EEG

Stan padaczkowy (SP) jest stanem nagłym, w którym występują ciągłe lub powtarzające się napady padaczkowe trwające powyżej 30 minut, pomiędzy którymi pacjent nie odzyskuje w pełni świadomości^(1,2). Niektóre definicje uwzględniają dodatkowo obecność klinicznej lub elektroencefalograficznej aktywności napadowej trwającej ponad 30 minut, również gdy świadomość nie jest zaburzona⁽³⁾.

W 1993 roku Epilepsy Foundation of America (Working Group on SE) zdefiniowała stan padaczkowy (SP) jako ciągłą aktywność napadową trwającą ponad 30 minut albo 2 lub więcej powtarzających się napadów, między którymi pacjent nie odzyskuje w pełni świadomości⁽⁴⁾.

Biorąc pod uwagę doświadczenia kliniczne, które wykazują, że pojedynczy napad rzadko trwa dłużej niż 5 minut, oraz fakt, że przedłużająca się aktywność napadowa prowadzi do destrukcji neuronów, Lowenstein i wsp. zaproponowali korektę kryterium czasu określającego SP – nie 30, ale 5 minut⁽⁵⁾.

Istnieje wiele **podziałów stanów padaczkowych**. W zależności od rodzaju napadu SP dzielimy na:

- uogólniony drgawkowy SP, który jest najbardziej niebezpieczny, a rozpoznanie nie następuje z reguły trudności;
- niedrgawkowy SP, w którym występują napady częściowe złożone, napady nieświadomości lub napady częściowe proste.

W oparciu o Międzynarodową Klasyfikację Napadów Padaczkowych (*International Classification of Epileptic*

Seizures, ILAE 1981) SP dzielimy na ogniskowe, ogniskowe z wtórnym uogólnieniem oraz uogólnione bez ogniskowego początku.

Istnieją podziały SP uwzględniające etiologię [idiopatyczny, objawowe wczesne i późne (z obecną zmianą ogniskową w OUN w wywiadzie), gorączkowy oraz związany z postępującą encefalopatią] lub okres życia, w którym występuje (noworodkowy, niemowlęcy i dziecięcy, dziecięcy i wieku dorosłego oraz wieku dorosłego).

Kolejnym kryterium podziału jest czas – i tak SP trwający do 30 minut określamy jako wczesny, 30-60 minut – późny lub ustabilizowany, zaś powyżej 60 minut – jako oporny SP.

Z powyższego kryterium wynika definicja **opornego stanu padaczkowego (OSP)**, która mówi, że jest to ciągła czynność napadowa utrzymująca się ponad 60 minut⁽⁶⁾. Według części badaczy oporny stan padaczkowy to taki, który nie odpowiada na leczenie lekami I. rzutu (benzodiazepiny, fenytoina) w odpowiednich dawkach, niezależnie od czasu jego trwania⁽⁷⁻¹⁰⁾. Stanowi on ok. 9-31% SP⁽⁸⁻¹⁰⁾, rozwija się częściej u pacjentów z objawowym SP (udary niedokrwienne, zapalenie mózgu) i jest związany z wyższą zachorowalnością oraz śmiertelnością⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Częstość SP w ogólnej populacji wynosi 50/100 000 na rok, natomiast wśród chorych z padaczką – 0,5-1% na rok^(15,16). Występują one u 9,4-25% chorych na padaczkę w ciągu ich życia^(15,17), u 15-50% chorych epizod się powtarza^(15,18-20). Ryzyko nawrotu SP wzrasta w przypadku

Lp.		
1.	Intoksykacje	alkohol butyrofenony, fenotiazyny trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit izofosfamid, cyklosporyna kokaina, amfetamina baklofen teofiliny
2.	Organiczne uszkodzenia OUN	udar mózgu świeży uraz głowy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu nowotwory OUN pierwotne i wtórne choroby demielinizacyjne zapalenie naczyń (kolagenozy)
3.	Zaburzenia metaboliczne	niewydolność nerek zaburzenia czynności wątroby hipoglikemia hipo-, hipernatremia hiperkaliemia hipotyreoza
4.	Inne	odstawienie alkoholu odstawienie benzodiazepin, barbituranów zatrzymanie krążenia mieszane

Tabela 1. Czynniki wywołujące SP

etiologii objawowej, a także gdy pierwszy incydent trwa ponad dobę⁽²¹⁾.

U pacjentów z padaczką lekooporną, częstością napadów większą niż 1 na miesiąc, zażywających 3 i więcej leków przeciwpadaczkowych oraz upośledzeniem umysłowym ryzyko występowania SP jest większe.

Wiek, w którym występuje stan padaczkowy, w badaniach Majkowskiego i wsp. nie różnił się istotnie od wieku całej populacji chorych na padaczkę, podczas gdy inni autorzy uważają, że SP zdarza się częściej powyżej 60.-65. r.ż. oraz u dzieci poniżej 2. r.ż.^(17,22-25)

Morfologia napadów w SP jest z reguły typowa dla obrazu choroby u poszczególnych chorych. Najczęściej (ponad 70%) występują SP napadów drgawkowych uogólnionych^(15,17). SP napadów częściowych stanowią 19,7-30%, a napadów nieświadomości – 2%^(15,26).

W badaniach Majkowskiego i wsp. SP napadów drgawkowych uogólnionych występują częściej u mężczyzn niż u kobiet, w przeciwieństwie do napadów częściowych złożonych i nieświadomości⁽¹⁷⁾.

Stan padaczkowy może być pierwszą manifestacją padaczki lub też objawem ostrego uszkodzenia OUN.

U chorych na padaczkę przyczyną bywa często niski poziom leków przeciwpadaczkowych w surowicy w wyniku braku *compliance*, zmiany leków lub zaburzeń wchłaniania. Zdaniem Majkowskiego mniej więcej połowa SP jest skutkiem zmniejszenia dawki leków przeciwpadaczkowych.

SP może być prowokowany przez infekcje, intoksykacje, zaburzenia metaboliczne, choroby organiczne, hipoglikemię i deprivację snu, które to czynniki obniżają próg drgawkowy, nie tylko u pacjentów chorujących na padaczkę. Ponadto nagłe odstawienie leków, głównie benzodiazepin i barbituranów, ma silne działanie drgawkotwórcze. Opisano również rzadkie paradoksalne reakcje na leki przeciwpadaczkowe (tiagabinę, nitrazepam, klonazepam, diazepam, midazolam) w postaci wystąpienia SP lub uogólnienia się SP napadów częściowych⁽²⁷⁻³⁰⁾.

W stanie padaczkowym dochodzi do istotnych **zaburzeń układowych**. Przedłużające się nieprawidłowe, nadmierne wyładowania bioelektryczne neuronów mózgu powodują wtórne zaburzenie homeostazy i prowadzą do szeregu zmian w układzie nie tylko nerwowym, ale również sercowo-naczyniowym, oddechowym, w regulacji hormonalnej, metabolicznej i gospodarki wodno-elektrolitowej.

W trakcie SP dochodzi do zaburzeń oddechowych (*apnea, tachypnea*), nadmiernej sekrecji śliny oraz wydzieliny w drogach oddechowych, co powoduje zagrożenie zachłyśnięciem i obrzękiem płuc. W fazie początkowej wzrasta ciśnienie tętnicze, występuje znaczne przyspieszenie akcji serca, mogą pojawić się zaburzenia rytmu. Dochodzi do hipoksji, hiperkapni, kwasicy mleczanowej, hiponatremii, hiperkaliemii i hipoglikemii. Wzrasta poziom prolaktyny, amin katecholowych, ACTH i glukagonu. Może także dojść do rabdomiolizy, mioglobinurii

i niewydolności nerek. Przede wszystkim jednak występują **zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym** – spada przepływ mózgowy, wzrasta ciśnienie śródczaszkowe, występują wymioty i hipertermia. Powyższe zaburzenia mogą być również częściowo nasilone przez leki przeciwpadaczkowe^(2,31).

W eksperymencie zwierzęcym ciągła aktywność napadowa trwająca 1,5-2 godzin prowadzi do nieodwracalnych zmian w mózgu, nawet przy braku zaburzeń metabolicznych⁽³²⁾.

Badania kliniczne wykazują zaburzenia funkcjonalne i strukturalne różnych regionów mózgu, głównie hipokampa^(33,34). Jednym z czynników indukujących uszkodzenie mózgu jest toksyczny, występujący w czasie napadu, poziom glutaminianów prowadzący do depolaryzacji neuronu, wzrostu Ca i Na wewnątrzkomórkowego i w rezultacie śmierci komórki⁽³⁵⁾.

Nawet jeśli stan padaczkowy uda się opanować, może on mieć **odległe następstwa** pod postacią pogorszenia sprawności intelektualnej, zaburzeń pamięci, zmian osobowości (lepkość, drobiazgowość, nadpobudliwość), deficytów ogniskowych oraz przewlekłej padaczki⁽³⁶⁾.

Prawdopodobieństwo wystąpienia padaczki w ciągu 2 lat u pacjentów po przebytych „ostrym” objawowym stanie padaczkowym jest większe (41%) niż po objawowym napadzie padaczkowym (tylko 13%)⁽³⁷⁾.

Prowadzone są badania nad związkami neuroprotektynnymi, dzięki którym można będzie próbować zapobiegać rozwojowi padaczki w okresie pomiędzy SP a kolejnymi, powtarzającymi się napadami. Czas ten mógłby stanowić „okno terapeutyczne i profilaktyczne” dla modyfikacji procesu epileptogenezy⁽³⁸⁾.

Śmiertelność w SP wynosi średnio 10-50% i jest zależna od:

- procesu chorobowego leżącego u podłoża stanu padaczkowego;
- przedłużających się, nadmiernych i nieprawidłowych wyładowań bioelektrycznych mózgu zakłócających homeostazę ustroju;
- opóźnionego rozpoznania;
- wieku pacjenta.

Rokowanie w przypadku chorego w SP z poważnym schorzeniem podstawowym, w starszym wieku, któremu nie podano odpowiednio wcześniej leków przeciwdrgawkowych, jest gorsze.

Dane literaturowe dotyczące śmiertelności w SP są bardzo rozbieżne i wahają się od 0 do 70%. Jak twierdzi Fountain, całkowita śmiertelność w SP jest większa u dorosłych (15-20%, u dzieci 3-15%)^(2,15,39). Oporny stan padaczkowy zwiększa ryzyko zgonu (wśród dorosłych ok. 40%, wśród dzieci – ok. 16%)^(8,39).

Najczęściej niepomysłny przebieg obserwujemy w objawowych SP w schorzeniach o ostrym przebiegu lub postępującej encefalopatii⁽⁴⁰⁾. Przyczynami zgonów w SP u dorosłych są przeważnie choroby naczyniowe, urazy, zaburzenia metaboliczne i guzy, zaś u dzieci – infekcje

OUN i choroby metaboliczne. Lepiej rokoją SP wywołane odstawieniem alkoholu lub leków.

W odniesieniu do stosowanych leków przeciwdrgawkowych wśród dzieci najwyższą śmiertelność obserwowano przy leczeniu izofluranem i tiopentalem, najniższą (0%) – przy leczeniu midazolamem⁽³⁹⁾.

Rozpoznanie SP drgawkowego nie następuje z reguły trudności. Wątpliwości pojawiają się w przypadku SP niedrgawkowego, w którym czasem występują subtelne zaburzenia świadomości, dezorientacja, spowolnienie, zubożenie mowy, mutyzm czy echolalia. Objawy trwają kilka godzin, a nawet do kilku miesięcy, a napad toniczno-kloniczny może poprzedzać, kończyć lub wystąpić w trakcie ich trwania.

Niedrgawkowy SP należy podejrzewać, jeśli u pacjenta występują:

- przedłużające się zaburzenia świadomości po napadzie toniczno-klonicznym;
- przedłużające się zaburzenia świadomości w udarze lub po udarze mózgu, które nie korelują z lokalizacją ogniska, obecnością obrzęku mózgu, zaburzeniami metabolicznymi lub niewydolnością krążeniowo-oddechową;
- nagły stan zamroczenia o zmiennym nasileniu;
- nagłe zaburzenia zachowania o niejasnej etiologii.

Badanie EEG odgrywa bardzo ważną rolę w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia SP. Pozwala na potwierdzenie czynności napadowej mózgu i wykluczenie zaburzeń „nie-

padaczkowych”. Poza tym umożliwia kontrolę skuteczności leczenia, ocenę dynamiki czynności napadowej, określenie czasu zakończenia napadu czy obecności czynności napadowej mimo pozornego ustąpienia napadu. DeLorenzo i wsp. w swoich badaniach stwierdzili, iż po opanowaniu drgawkowego SP niedrgawkowy rozwija się u ok. 14% pacjentów. EEG wykonane 24 godziny po ustąpieniu klinicznej manifestacji napadu ujawniło elektroencefalograficzną czynność napadową u 50% pacjentów⁽⁴¹⁾.

Badanie elektroencefalograficzne wykonane u chorych w śpiączce według obserwacji Towne'a i wsp. było przyczyną rozpoznania SP w 7%⁽⁴²⁾.

W opornym stanie padaczkowym konieczne jest stałe monitorowanie EEG. Dawka leku przeciwdrgawkowego podawana w bolusie, a następnie we wlewie dożylnym zależy od ustępowania klinicznej i bioelektrycznej czynności napadowej. Lek należy podawać do uzyskania *burst suppression pattern* w EEG, czyli wygaszenia czynności napadowej z możliwą supresją amplitudy do 5 μ V. Czynność podstawowa może być „przerwana” krótkimi wyładowaniami padaczkowymi lub ujawnieniem się czynności wolnej o wyższym woltażu. Efekt *burst suppression* jest obserwowany w głębokiej anestezji, przedawkowaniu leków sedatywnych, po nagłym zatrzymaniu krążenia, w encefalopatii niedotlenieniowej oraz padaczkowej encefalopatii noworodków. Powyższe zmiany tłumaczy się przerwaniem komunikacji między korą mózgu a strukturami podkorowymi⁽⁴³⁾.

Lp.	Miejsce zaburzeń	Rodzaj zaburzeń
1.	Układ nerwowy	spadek przepływu mózgowego wzrost ciśnienia śródczaszkowego wymioty hipertermia poszerzenie źrenic
2.	Układ sercowo-naczyniowy	wzrost, a później spadek RR tachykardia i inne zaburzenia rytmu
3.	Układ oddechowy	zaburzenia oddechowe (<i>apnea, tachypnea</i>) zachłyśnięcie obrzęk płuc wzmoczona sekrecja dróg oddechowych, śliny
4.	Gospodarka elektrolitowa	hiponatremia hiperkaliemia
5.	Procesy metaboliczne	hipoksja hiperkapnia kwasica mleczanowa hipoglikemia
6.	Układ endokryny	wzrost prolaktyny, ACTH, hormonu wzrostu, amin katecholowych, glukagonu
7.	Inne	rabdomioliza, mioglobulinuria, niewydolność nerek leukocytoza w surowicy i PMR

Tabela 2. Zaburzenia układowe w SP

Zgodnie z danymi literaturowymi najczęściej stosuje się dawkę frakcjonowaną i.v., która powoduje obecność ok. 3-9 wyładowań/minutę⁽⁴⁴⁾. Okresy supresji wynosiły 2-20 sekund, a okresy „wyładowań” – 1-15 sekund^(40,45-50).

Leczenie stanu padaczkowego jako stanu zagrożenia życia polega na szybkim wdrożeniu postępowania mającego na celu:

1. zapewnienie prawidłowej czynności układów oddechowego i krążenia;
2. opanowanie objawów klinicznych i bioelektrycznych patologicznych wyładowań napadowych;
3. leczenie choroby podstawowej;
4. wyrównanie zaburzeń metabolicznych będących wynikiem stanu padaczkowego.

W przypadku każdego napadu padaczkowego trwającego 5-10 minut istnieje ryzyko przejścia w stan padaczkowy, dlatego ważna jest wczesna interwencja już w warunkach przedszpitalnych. Jeżeli nie ma możliwości podania leku dożylnie, dopuszcza się stosowanie leku domięśniowo lub doodbytniczo. Pierwszym etapem postępowania w przedłużającym się napadzie padaczkowym jest ocena podstawowych parametrów życiowych – zapewnienie drożności dróg oddechowych, tlenoterapia, ocena AS oraz wstępne badanie neurologiczne. Konieczne jest zapewnienie dostępu do żyły, pobranie krwi do badań laboratoryjnych, oznaczenia poziomu leków przeciwpadaczkowych w surowicy (jeśli pacjent choruje na padaczkę) oraz zabezpieczenia materiału do badań toksykologicznych przy podejrzeniu zatrucia.

Lekami przeciwdrgawkowymi I. rzutu (po wstępnym podaniu glukozy i tiaminy i.v.) są beznodiazepiny (diazepam, klonazepam, lorazepam – preferowany w USA, midazolam), a następnie fenytoina (lub fosfenytoina – w Polsce niedostępna). Leczenie takie jest skuteczne u ok. 20-80% pacjentów^(9,51-53).

Benzodiazepiny są najbardziej efektywną grupą w przerywaniu napadu padaczkowego, jednak o silnym działaniu sedatywnym i depresyjnym na ośrodek oddechowy. Fenytoina jako lek antyarytmiczny może spowodować poszerzenie zespołu QRS, natomiast jej główną zaletą jest brak efektu sedatywnego.

Następnym krokiem może być podanie fenobarbitalu lub kwasu walproinowego. Jeśli stan padaczkowy mimo tego postępowania nie ustępuje, traktujemy go jako oporny i rozważamy znieczulenie ogólne przy użyciu barbituranów lub niebarbituranowych środków anestetycznych. Chory z reguły wymaga wtedy intubacji, monitorowania RR, EKG i EEG. Alternatywnym leczeniem może być również podawanie lidokainy (z uwzględnieniem możliwości występowania zaburzeń rytmu serca lub nasilenia aktywności napadowej) oraz kłometiazolu, chlormetiazolu czy paraldehydu, obarczonych znacznymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Leki te w formach dożylnych są niedostępne w Polsce. Poza tym można stosować także anestetyki wziewne, takie jak izofluran, obarczony ryzykiem zaburzeń oddechowych, lub

halotan, działający hepatotoksycznie i powodujący niestabilność krążenia.

Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych leczenie OSP polega na farmakologicznej supresji klinicznej i elektroencefalograficznej aktywności napadowej pod kontrolą EEG. Stosuje się różne dawki różnych leków (tiopental, pentobarbital, fenobarbital, midazolam, propofol), w zależności od ich dostępności, preferencji lekarza i stanu klinicznego pacjenta.

Ważne jest znalezienie „złotego środka” między doborem leku, uzyskaniem odpowiedniego obrazu EEG a jednocześnie utrzymaniem prawidłowych wartości RR i czynności serca, gdyż leki anestetyczne mają niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Poza tym sama supresja czynności bioelektrycznej mózgu może być przyczyną stymulacji nerwu X i następnej bradykardii⁽⁵⁴⁾. Barbiturany powodują depresję oddechową, hipotonię i bradykardię, dlatego ich stosowanie wiąże się z reguły z koniecznością sztucznej wentylacji oraz podawania amin presyjnych^(11,55). Mają tendencję do kumulowania się w tkankach, przez co okres wybudzenia pacjenta jest długi⁽⁵⁶⁾. Ich zaletą jest działanie neuroprotektyjne poprzez zmniejszenie metabolizmu tkanki mózgowej i zużycia tlenu⁽⁵⁷⁾.

Propofol oprócz niekorzystnego, choć mniejszego niż barbituranów, wpływu na układ sercowo-naczyniowy może powodować sztywność mięśniową, ruchy mimowolne i nasilać czynność padaczkową. Posiada jednak korzystny profil farmakologiczny i szybciej eliminuje się z ustroju⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾. Ograniczeniem w jego powszechnym stosowaniu pozostaje wysoka cena, mimo wszystko jednak nieporównywalna z kosztami utrzymania pacjenta w oddziale intensywnej terapii.

Midazolam jest stosowany zarówno jako lek I. rzutu, jak i w kolejnych etapach leczenia. Ma dobrą tolerancję, szybko eliminuje się z organizmu. Pacjenci rzadziej wymagają zastosowania intubacji i podawania amin presyjnych⁽⁶²⁾.

Wskazane jest monitorowanie poziomu leku w surowicy, chociaż według niektórych autorów ma on mniejsze znaczenie niż badanie elektroencefalograficzne⁽⁶³⁾. Czas utrzymywania supresji przed zmniejszeniem dawki wynosi z reguły 24-48 godzin.

Leczenie przy użyciu wysokich dawek środków supresyjnych może wiązać się ze wzrostem trwałych następstw neurologicznych i śmiertelności, jakkolwiek trudno ocenić, czy należy to łączyć z terapią czy z etiologią SP.

Długotrwałe kontynuowanie terapii supresyjnej jest celowe, jeśli przed SP pacjenci nie byli obciążeni chorobowo i nie wystąpiło u nich postępujące uszkodzenie OUN. W badaniach Sahina i wsp. dzieci z opornym stanem padaczkowym były leczone do uzyskania supresji w EEG przez 11-146 dni. Żadne nie wróciło do stanu sprzed SP. Rozwinęła się u nich padaczka, wymagająca leczenia politerapią, wystąpiły problemy z nauką, zaburzenia pamięci i koncentracji. Sugeruje to, iż prze-

dłużone leczenie wysokimi dawkami leków z supresją nie chroni przed wystąpieniem padaczki i powoduje pogorszenie sprawności umysłowej⁽⁶³⁾.

Ostatecznie nie ma konsensusu co do rodzaju leku, czasu leczenia i głębokości supresji.

Równocześnie do leczenia przeciwdrgawkowego w stanie padczkowym prowadzimy leczenie przeciwobrzękowe, zwalczamy kwasicę, zaburzenia wodno-elektrolitowe, hipertermię oraz stosujemy antybiotykoterapię w przypadku obecności infekcji. W przedłużającym się SP dbamy o odpowiednie pokrycie zapotrzebowania energetycznego, jeśli to możliwe, stosując sondę dożołądkową, jed-

nocześnie utrzymując lub włączając doustne leczenie przeciwpadczkowe, które później będzie stosowane jako terapia podstawowa. Opisano pozytywne działanie topiramatu w przerywaniu SP⁽⁶⁴⁾.

U wyselekcjonowanych pacjentów w opornym stanie padczkowym istnieje możliwość leczenia operacyjnego polegającego na resekcji ogniska padczkowego. Konieczny warunek stanowi obecność zmiany ogniskowej w EEG oraz uszkodzenia strukturalnego i czynnościowego OUN w badaniach neuroobrazujących (MR, TK, PET)^(44,65,66). Poza tym rozważa się w SP zastosowanie stymulacji struktur głębokich (*deep brain stimulation*,

SCHEMAT POSTĘPOWANIA W STANIE PADACZKOWYM

1. Postępowanie wstępne:

- ocena podstawowych parametrów życiowych (oddech, AS, RR), zapewnienie drożności dróg oddechowych, tlenoterapia;
- orientacyjna ocena neurologiczna;
- założenie wkłucia i.v., pobranie krwi – badanie morfologii, stężenie glukozy, kreatyniny, mocznika, Na, K, Ca, Mg, ewentualne oznaczenie poziomu leku u pacjentów chorujących na padaczkę, gazometria – w przypadku podejrzenia niewydolności oddechowej czy zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, aminotransferazy, GGTP, bilirubina – w przypadku podejrzenia zaburzeń czynności wątroby, badania toksykologiczne – w przypadku podejrzenia zatrucia;
- 40% glukoza 60 ml i.v.;
- witamina B₁ (tiamina) 100 mg i.v.

2. Leki 1. rzutu – benzodiazepiny:

- diazepam (Relanium) i.v. – 10 mg co 10-15 min, do 30 mg, ew. 100 mg w 500 ml 0,9% NaCl lub glukozy 40 ml/h (0,1-0,3 mg/kg), maks. 100 mg/dobę;
- lorazepam i.v.* – 2-4 mg (2 mg/min) (0,15 mg/kg), maks. 10 mg;
- klonazepam (Rivotril) i.v. – 1 mg i.v. co 15 min (+ *aqua pro inj.*), maks. 13 mg/dobę;
- midazolam (Dormicum) i.v. – 15 mg (0,2 mg/kg);
 - 10 mg Relanium jest równoważne 4 mg lorazepamu, 1 mg klonazepamu.

3. Jeśli brak efektu:

- fenytoina (Epanutin) i.v. – 250 mg we wlewie kroplowym (0,9% NaCl, nie glukoza!) lub wolnej iniekcji 50 mg/min do dawki 15-20 mg/kg; początek podawania – przy utrzymywaniu się drgawek jednocześnie z BZD;
- fosfenytoina* – 15-20 mg/kg z prędkością 100-150 mg/min;
- kwas walproinowy (Depakine) – 15 mg/kg – początkowo powoli i.v., następnie 1-2 mg/kg/h;
- fenobarbital (Luminal) i.m. – 50-200 mg.

4. Jeśli nadal brak efektu – OPORNY STAN PADACZKOWY – można próbować podać:

- kłometiazol (Heminevrin) i.v.* – 40-100 ml 8% roztworu (320-800 mg) we wlewie i.v. z szybkością zależną od reakcji chorego;
- chlormetiazol i.v.*;
- paraldehid i.v.* – 10 ml w 100 ml 0,9% NaCl we wlewie 10-15 min;
- lidokainę i.v. – 100 mg w wolnej iniekcji, następnie 1-3,5 mg/kg/h w 5% glukozie.

5. Lub pomijając p. 4 – środki anestetyczne w dawkach dodatkowo modyfikowanych w zależności od obrazu EEG:

- fenobarbital* i.v. – 20 mg/kg, wlew 50-100 mg/min;
- midazolam i.v. – 0,2 mg/kg, następnie 0,1-0,4 mg/kg/h;
- tiopental i.v. – początkowo bolus 100-250 mg lub 15 mg/kg, następnie 3-5 mg/kg/h – średnio 1,5 mg/kg/h;
- pentobarbital i.v.* – 15 mg/kg, 50 mg/min, dawka podtrzymująca 0,5-1 mg/kg/h;
- propofol (Diprivan) i.v. – początkowo 1-5 mg/kg, podtrzymująca 2-15 mg/kg/h;
- izofluran, halotan (wziewne anestetyki).

6. Niezależnie od leczenia przeciwdrgawkowego konieczne:

- ciągle monitorowanie układów krążenia i oddechowego oraz ewentualnie regulacja RR, pracy serca, dróg oddechowych (intubacja, odsysanie);
- zwalczanie obrzęku mózgu, zaburzeń elektrolitowych, hipertermii, kwasicy;
- monitorowanie EEG i poziomu leków w surowicy;
- niezależnie od leczenia próby ustalenia przyczyny SP (ocena badań laboratoryjnych, ewentualnie badania neuroobrazujące, PL);
- w objawowym stanie padczkowym – leczenie przyczynowe:
 - guz mózgu – Dexamethason,
 - zapalenie mózgu – antybiotyki, leki przeciwwirusowe,
 - krwinki wewnątrzczaszkowe pourazowe, krwotoki podpajęczynówkowe – rozważenie leczenia operacyjnego – po ustąpieniu SP.

7. Dodatkowo:

- utrzymanie lub włączenie leków przeciwpadczkowych podawanych w sondzie jako leczenia podstawowego (doniesienia o pozytywnym wpływie topiramatu, lewetiracetamu w leczeniu SP);
- niezależne podawanie witamin B₁, B₆, magnezu;
- ocena wskazań i kwalifikacji do zabiegu neurochirurgicznego – resekcji ogniska padczkowego pod kontrolą śródoperacyjną EEG.

* Leki niedostępne w formie dożylniej lub niezarejestrowane w Polsce.

DBS), stymulacji nerwu błędnego (*vagal nerve stimulation*, VNS), powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (*repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) oraz elektrowstrząsów (*electroconvulsive therapy*, ECT)⁽⁶⁷⁾.

Konieczne są ciągle monitorowanie pracy serca, ciśnienia tętniczego, układu oddechowego z odpowiednią toaletą drzewa oskrzelowego i pomiarami saturacji O₂, pielęgnacja przeciwoleżynowa oraz wczesne leczenie ewentualnych zaburzeń.

Niezależnie od leczenia SP ważne jest przeprowadzenie dodatkowych badań (laboratoryjnych krwi i ewentualnie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz neuroobrazujących) dla poznania etiologii SP i wdrożenia odpowiedniego postępowania przyczynowego.

Najbardziej niebezpieczny dla życia jest drgawkowy stan padaczkowy, jednak i pozostałych nie należy lekceważyć. W podawaniu leków 1. rzutu trzeba uwzględnić, że SP napadów częściowych dość dobrze reaguje na klonazepam, a napadów nieświadomości dodatkowo również na kwas walproinowy.

Holtkamp i wsp.⁽⁶⁸⁾ przeprowadzili retrospektywną ocenę postępowania w SP w krajach Europy. Porównywano na podstawie ankiet sposób postępowania w SP napadów uogólnionych drgawkowych i częściowych po wykorzystaniu leków 1. rzutu.

Najbardziej niepokojącym wnioskiem z tego badania było zbyt „łagodne” postępowanie w SP napadów częściowych złożonych. Źle prowadzony może powodować deficyty neurologiczne^(69,70). Jednak w związku z faktem, że znieczulenie ogólne obciążone jest wysoką śmiertelnością, trzeba dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia następstw neurologicznych SP i ryzyko związane ze znieczuleniem ogólnym w SP napadów częściowych złożonych⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

PODSUMOWANIE

Mimo ogromnej ilości opracowań i badań oraz prób wyczerpania schematów postępowania w stanie padaczkowym leczenie jest nadal bardzo trudne i często kończy się niepowodzeniem. Powinno się odbywać w warunkach intensywnego nadzoru z monitorowaniem czynności życiowych oraz EEG. Czas trwania SP nie zawsze daje się dokładnie określić, gdyż początek napadu niekiedy jest trudno zaobserwować lub może on być niełatwy do ustalenia w napadach niedrgawkowych. Dlatego leczenie SP należałoby włączyć jak najszybciej – po 5-10 minutach trwania aktywności napadowej. Leki należy podawać dożylnie w odpowiednich dawkach. Każdy napad padaczkowy trwający powyżej 10 minut powinien być traktowany jako potencjalny stan padaczkowy.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. DeLorenzo R.J., Towne A.R., Pellock J.M., Ko D.: Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 1992; 33 (supl. 4): S15-S25.
2. Roberts M.R., Eng-Bourquin J.: Status epilepticus in children. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 1995; 13: 489-507.
3. Treiman D.M.: Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (supl. 5): S17-S23.
4. Working Group on Status Epilepticus.: Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-859.
5. Lowenstein D.H., Bleck T., Macdonald R.L.: It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120-122.
6. Maytal J.: The management of status epilepticus in children. *Children's Hospital Quarterly* 1992; 3: 255-263.
7. Shorvon S.: Status Epilepticus: Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge University Press, Cambridge 1994.
8. Bleck T.P.: Advances in the management of refractory status epilepticus. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 955-957.
9. Treiman D.M., Meyers P.D., Walton N.Y. i wsp.: 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.
10. Mayer S.A., Claassen J., Lokin J. i wsp.: Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 205-210.
11. Yaffe K., Lowenstein D.H.: Prognostic factors of pentobarbital therapy for refractory generalized status epilepticus. *Neurology* 1993; 43: 895-900.
12. Stecker M.M., Kramer T.H., Raps E.C. i wsp.: Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998; 39: 18-26.
13. Krishnamurthy K.B., Drislane F.W.: Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1996; 37: 863-867.
14. Claassen J., Hirsch L.J., Emerson R.G. i wsp.: Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive refractory status epilepticus. *Neurology* 2001; 57: 1036-1042.
15. Fountain N.B.: Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* 2000; 41 (supl. 2): S23-S30.
16. Hauser W.A.: Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990; 40 (5 supl. 2): 9-13.
17. Majkowski J., Mazur R., Majkowska-Zwolińska B. i wsp.: Występowanie i charakterystyka 581 chorych ze stanami padaczkowymi. Prospektywne wieloośrodkowe badania w Polsce w okresie od VI 2000 do V 2001 r. *Epileptologia* 2003; 11: 321-338.
18. Aicardi J., Chevrie J.J.: Consequences of status epilepticus in infants and children. *Adv. Neurol.* 1983; 34: 115-125.
19. Dunn D.W.: Status epilepticus in children: etiology, clinical features, and outcome. *J. Child Neurol.* 1988; 3: 167-173.
20. Phillips S.A., Shanahan R.J.: Etiology and mortality of status epilepticus in children. A recent update. *Arch. Neurol.* 1989; 46: 74-76.
21. Hauser W.A., Cascino G., Hesdorffer D., Logroscino G.: Prognosis of status epilepticus. Status epilepticus: mechanism and management. International Symposium, Santa Monica, Ca 06-08.02.1997.
22. Vignatelli L., Tonon C., D'Alessandro R.; Bologna Group for the Study of Status Epilepticus: Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003; 44: 964-968.

23. Shinnar S., Pellock J.M., Moshe S.L. i wsp.: In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia* 1997; 38: 907-914.
24. Coeytaux A., Jallon P.: The difficulty of defining and classifying status epilepticus. *Neurophysiol. Clin.* 2000; 30: 133-138.
25. Knake S., Rosenow F., Vescovi M. i wsp.: Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714-718.
26. Tomson T., Svanborg E., Wedlund J.E.: Nonconvulsive status epilepticus: high incidence of complex partial status. *Epilepsia* 1986; 27: 276-285.
27. Al Tahan A.: Paradoxical response to diazepam in complex partial status epilepticus. *Arch. Med. Res.* 2000; 31: 101-104.
28. Balslev T., Uldall P., Buchholt J.: Provocation of non-convulsive status epilepticus by tiagabine in three adolescent patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2000; 4: 169-170.
29. Bang F., Birket-Smith E., Mikkelsen B.: Clonazepam in the treatment of epilepsy. A clinical long-term follow-up study. *Epilepsia* 1976; 17: 321-324.
30. Sato S., Penry I.K., Dreifuss F.E., Dyken P.R.: Clonazepam in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1977; 27: 371.
31. Orłowski J.P., Erenberg G., Lueders H., Cruse R.P.: Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit. Care Med.* 1984; 12: 367-372.
32. Soderfeldt B., Kalimo H., Olsson Y., Siesjö B.K.: Histopathological changes in the rat brain during bicuculline-induced status epilepticus. W: Delgado-Escueta A.V., Wasterlain C.G., Treiman D.M., Porter R.J. (red.): *Adv. Neurol. Vol. 34. Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment.* Raven Press, New York 1983: 169-175.
33. Meldrum B.S., Brierley J.B.: Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Arch. Neurol.* 1973; 28: 10-17.
34. Meldrum B.S.: Metabolic factors during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. W: Delgado-Escueta A.V., Wasterlain C.G., Treiman D.M., Porter R.J. (red.): *Adv. Neurol. Vol. 34. Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment.* Raven Press, New York 1983: 261-275.
35. Holmes G.L.: Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia* 1997; 38: 12-30.
36. Shorvon S.: Tonic clonic status epilepticus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 125-134.
37. Hesdorffer D.C., Logroscino G., Cascino G. i wsp.: Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 908-912.
38. White H.S.: The use of neuroprotective agents to prevent cerebral damage caused by status epilepticus: experimental and clinical studies. *Epilepsia* 2003; 44 (supl. 8): 8-9.
39. Gilbert D.L., Gartside P.S., Glauser T.A.: Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J. Child Neurol.* 1999; 14: 602-609.
40. Sahin M., Menache C.C., Holmes G.L., Riviello J.J.: Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1461-1467.
41. DeLorenzo R.J., Waterhouse E.J., Towne A.R. i wsp.: Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833-840.
42. Towne A.R., Waterhouse E.J., Boggs J.G. i wsp.: Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54: 340-345.
43. Niedermeyer E., Sherman D.L., Geocadin R.J. i wsp.: The burst-suppression electroencephalogram. *Clin. Electroencephalogr.* 1999; 30: 99-105.
44. Van Ness P.C.: Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia* 1990; 31: 61-67.
45. Sahin M., Riviello J.J. Jr: Prolonged treatment of refractory status epilepticus in a child. *J. Child Neurol.* 2001; 16: 147-150.
46. Mirski M.A., Williams M.A., Hanley D.F.: Prolonged pentobarbital and phenobarbital coma for refractory generalized status epilepticus. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 400-404.
47. Illievich U.M., Petricek W., Schramm W. i wsp.: Electroencephalographic burst suppression by propofol infusion in humans: hemodynamic consequences. *Anesth. Analg.* 1993; 77: 155-160.
48. Stockard-Pope J.E., Werner S.S., Bickford R.G.: *Atlas of Neonatal Electroencephalography.* Raven Press, New York 1992.
49. Holmes G.L., Lombroso C.T.: Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 1993; 10: 323-352.
50. Ortibus E.L., Sum J.M., Hahn J.S.: Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1996; 98: 175-185.
51. Towne A.R., Pellock J.M., Ko D., DeLorenzo R.J.: Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35: 27-34.
52. Lowenstein D.H., Alldredge B.K.: Status epilepticus at an urban public hospital in 1980s. *Neurology* 1993; 43 (3 cz. 1): 483-488.
53. Mayer S.A., Claassen J., Lokin J. i wsp.: Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 205-210.
54. Yi-Hankala A., Jantti V.: EEG burst-suppression pattern correlates with the instantaneous heart rate under isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1990; 34: 665-668.
55. Osorio I., Reed R.C.: Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high-dose phenytoin. *Epilepsia* 1989; 30: 464-471.
56. Rashkin M.C., Youngs C., Penovich P.: Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. *Neurology* 1987; 37: 500-503.
57. Steen P.A., Michenfelder J.D.: Mechanisms of barbiturate protection. *Anesthesiology* 1980; 53: 183-185.
58. Bryson H.M., Fulton B.R., Faulds D.: Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50: 513-559.
59. Hantson P., Van Brandt N., Verbeeck R. i wsp.: Propofol for refractory status epilepticus. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 611-612.
60. Borgeat A., Wilder-Smith O.H., Tassonyi E., Suter P.M.: Propofol and epilepsy: time to clarify! *Anesth. Analg.* 1994; 78: 198-199.
61. Brown L.A., Levin G.M.: Role of propofol in refractory status epilepticus. *Ann. Pharmacother.* 1998; 32: 1053-1059.
62. Holmes G.L., Riviello J.J. Jr: Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr. Neurol.* 1999; 20: 259-264.
63. Sahin M., Menache C.C., Holmes G.L., Riviello J.J. Jr: Prolonged treatment for acute symptomatic refractory status epilepticus: outcome in children. *Neurology* 2003; 61: 398-401.
64. Towne A.R., Garnett L.K., Waterhouse E.J. i wsp.: The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003; 60: 332-334.
65. Gorman D.G., Shields W.D., Shewmon D.A. i wsp.: Neurosurgical treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1992; 33: 546-549.
66. Ng Y.T., Kim H.L., Wheless J.W.: Successful neurosurgical treatment of childhood complex partial status epilepticus with focal resection. *Epilepsia* 2003; 44: 468-471.

67. Kellinghaus C., Loddenkemper T., Moddel G. i wsp.: Electric brain stimulation for epilepsy therapy. *Nervenarzt* 2003; 74: 664-676.
68. Holtkamp M., Masuhr F., Harms L. i wsp.: The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 1095-1099.
69. Engel J. Jr, Ludwig B.I., Fetell M.: Prolonged partial complex status epilepticus: EEG and behavioral observations. *Neurology* 1978; 28 (9 cz. 1): 863-869.
70. Krumholz A., Sung G.Y., Fisher R.S. i wsp.: Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 1995; 45: 1499-1504.
71. Lowenstein D.H., Aminoff M.J., Simon R.P.: Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. *Neurology* 1988; 38: 395-400.
72. Kaplan P.W.: Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J. Clin. Neurophysiol.* 1999; 16: 341-352.
73. Aminoff M.J.: Do nonconvulsive seizures damage the brain? – No. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 119-120.

Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Aktualności Neurologiczne” wyższą indeksację KBN i Index Copernicus, zwracamy się do autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć afiliacją z podaną nazwą ośrodka i jego pełnym adresem oraz numerem telefonu.
 - Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **150-200**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.
 - Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
 - **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo.
 - **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.
- Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 165.