

Trudności w leczeniu lekoopornego stanu padaczkowego – opis przypadku

Successful treatment of drug-resistant status epilepticus – a case report

¹ Katedra i Klinika Neurologii ŚAM w Zabrze

² Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii ŚAM w Zabrze

Adres do korespondencji: Dr n. med. Róża Ślusarczyk, Katedra i Klinika Neurologii ŚAM, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze, tel.: 32 271 09 75, faks: 32 271 30 18, e-mail: neuroza@slam.katowice.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Osiemnastoletnia pacjentka została przeniesiona z oddziału psychiatrycznego. Od 2. roku życia była leczona z powodu padaczki z objawami częściowymi złożonymi z wtórnym uogólnieniem. Etiologia padaczki nieznana. Wielokrotnie hospitalizowana z powodu lekooporności i dwa razy z powodu stanów padaczkowych wtórnice uogólnionych. W październiku bieżącego roku zwiększyła się ilość napadów padaczkowych, którym towarzyszyły zaburzenia zachowania. Zmiana leków przeciwpadaczkowych nie przyniosła efektu. Chora była hospitalizowana na oddziałach neurologicznym i psychiatrycznym. Z powodu licznych napadów częściowych złożonych wtórnice uogólniających się została przyjęta do Kliniki Neurologii, gdzie rozwinął się stan padaczkowy. Badaniem neurologicznym stwierdzono asymetrię odruchów ścięgniastych l>p, tomografia komputerowa głowy była prawidłowa. Nie zdołano przerwać stanu padaczkowego za pomocą zalecanych, maksymalnych dawek diazepam, klonazepam, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu, lidokainy, midazolamu i prowadzonej przez 2 dni śpiączki tiopentalowej. Równocześnie podawano przez sondę żywienie i wcześniej stosowane leki przeciwpadaczkowe: TGB, VPA, TPH. Pomimo intensywnego leczenia obserwowano do 50 napadów na dobę w postaci zwrotu gałek ocznych w górę, mrugania, ślinotoku, bradykardii, niepokoju ruchowego ust, barków i przegięcia głowy. W zapisie EEG stwierdzono uogólnioną patologię napadową. Wykonano badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym jedynie poziom białka był podwyższony. Włączono propofol dożylnie oraz lewetiracetam w sondzie, uzyskując ustąpienie napadów w ciągu godziny i poprawę zapisu EEG. Terapii propofolem towarzyszyły spadki ciśnienia tętniczego wymagające podawania amin presyjnych przez 4 dni. W 14. dobie leczenia chorą ekstubowano. Stan neurologiczny był dobry, nie stwierdzono regresji intelektualnej. W ciągu 4 tygodni napadów padaczkowych nie obserwowano.

Słowa kluczowe: stan padaczkowy, lekooporny stan padaczkowy, leczenie, zastosowanie propofolu

Summary

The 18-year-old woman was transferred to the Department of Neurology from a psychiatric ward. She had 16-year history of epilepsy with complex partial seizures with secondary generalisation. Cause of epilepsy – unknown. There had been several hospitalisations because of drug resistance and two episodes of status epilepticus partial seizures secondarily generalised. In October 2003 her seizures increased in frequency and were accompanied by behavioural abnormalities. A change of antiepileptic drug /AED/ therapy did not improve seizure control. The patient was hospitalised in the neurological and psychiatric wards and was then admitted to the Department of Neurology where she was developed status epilepticus. Neurological examination revealed asymmetry of the tendon reflex L>R. Brain CT scan was normal. The treatment used to resolve status epilepticus included maximum recommended doses of diazepam, clonazepam, valproate sodium, phenytoin, phenobarbital, lidocaine, midazolam and 2-days thiopental-induced coma. The patient was fed through a tube and the formerly used AEDs: TGB, VPA, TPH were continued. Despite this therapy the patient experienced up to 50 seizures daily with an upward rolling of the eyes, blinking, salivation, bradycardia, mouth movements, shoulder jerks and head bend. EEG revealed generalised seizure pathology and CSF analysis showed increased protein levels. Administration of propofol intravenously and levetiracetam through the tube resulted in seizure termination within an hour and improved EEG recording. The propofol therapy caused decreases in arterial blood pressure, which required a 4-day administration of pressor amines. On treatment day 14, the patient was extubated. Her neurological status was good, with no intellectual regression. The patient remained seizure-free for 4 weeks.

Key words: status epilepticus, refractory status epilepticus, treatment, propofol treatment

WSTĘP

Stan padaczkowy stanowi zagrożenie życia chorego. W zależności od wieku pacjenta, etiologii drgawek i czasu trwania stanu padaczkowego śmiertelność dotyczy 3-35% chorych⁽¹⁾. Oporny stan padaczkowy definiuje się jako stan trwający dłużej niż 60 minut bez reakcji na leki 1. i 2. rzutu. Ustalono, że występuje on u 9-31% chorych^(2,3). Wystąpienie opornego stanu padaczkowego łączy się z wyższą śmiertelnością, która waha się w przedziale 32-77%⁽⁴⁾.

Opisywana jest skuteczność propofolu w leczeniu opornego stanu padaczkowego, lecz zwraca się również uwagę na niebezpieczeństwo znacznych spadków ciśnienia tętniczego w czasie jego stosowania⁽⁴⁻⁷⁾.

OPIS PRZYPADKU

Osiemnastoletnia dziewczyna z nieobciążonym wywiadem przed- i okołoporodowym od 2. roku życia była leczona z powodu napadów padaczkowych częściowych złożonych z wtórnym uogólnieniem. Etiologia napadów była nieznana. Napady występowały 6-8 razy w miesiącu. Chora była leczona pochodnymi kwasu walproinowego, karbamazepiną, primidonem, klonazepamem, gabapentyną, tiagabiną, klobazepamem, topiramatem, lamotryginą. Przeważnie stosowano więcej niż dwa leki. Pacjentka była wielokrotnie hospitalizowana z powodu zwiększenia częstości napadów.

Dwukrotnie (1996 r., 2002 r.) wystąpił stan padaczkowy napadów częściowych złożonych z wtórnym uogólnieniem.

Wykonane w 1996 i 2002 roku RM głowy i TK głowy wypadły prawidłowo. Pacjentka ukończyła szkołę podstawową specjalną. Od września 2003 roku nastąpiło zwiększenie częstości napadów do 1-2 dziennie. W tym czasie chora była leczona karbamazepiną 1200 mg/d i kwasem walproinowym 1500 mg/d. W związku z nasileniem częstości napadów dokonano zmiany leczenia, początkowo w warunkach ambulatoryjnych, potem w oddziale neurologicznym na: tiagabinę 25 mg/d, topiramatem 350 mg/d, klonazepamem 1 mg/d.

W połowie października 2003 roku wystąpiły u pacjentki zaburzenia zachowania (agresja i autoagresja) oraz groźby samobójstwa. Z tego powodu została przekazana do oddziału psychiatrycznego, gdzie zastosowano Thioridazin w dawce 75 mg/d, uzyskując ustąpienie zaburzeń zachowania i agresji. Nadal codziennie występowały liczne napady częściowe złożone, a 2-3 przebiegały z wtórnym uogólnieniem. Z tego powodu dziewczyna została przekazana do Kliniki Neurologii. W dniu przyjęcia zaobserwowano 32 napady padaczkowe. Symptomatologia napadów była następująca: zgięcie tułowia, przygięcie i zwrot głowy w prawo, odwiedzenie kończyny górnej prawej, bradykardia, poty, ślinotok. Czas trwania napadów to 5-10 sekund. Pomiędzy napadami chora nawiązywała kontakt werbalny, odpowiadała na proste pytania, była spowolniona. W badaniu odruchów fizjologicznych I>p. TK głowy z kontrastem nie wykazało odchyśleń od stanu prawidłowego. W zapisie EEG obserwowano zdezorganizowaną czynność podstawową składającą się ze szczątkowej czynności alfa, polimorficznych fal

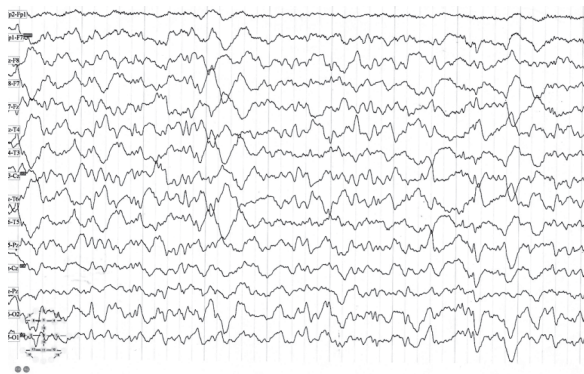
theta oraz rozlanej czynności fal wolnych, ostrych i zespołów fala ostra – fala wolna (rys. 1). W pierwszej dobie chora otrzymała diazepam 80 mg i.v., tiaminę 100 mg i.v., 60 ml 40% glukozy oraz fenytoinę 500 mg we wlewie kroplowym.

Wobec braku poprawy podano kwas walproinowy 1600 mg/d i.v. (400 mg w bolusie, a 1200 mg we wlewie dożylnym), następnie fenobarbital 1200 mg/d i.v., midazolam 15 mg/d i.v. oraz 375 ml mannitolu w dawkach podzielonych co 8 godzin i osłonę antybiotykową. Nadal obserwowano 40-50 sekundowych napadów w ciągu doby o podobnej, jak wcześniej opisanej, symptomatologii. Chora przestała nawiązywać kontakt słowny pomiędzy napadami.

W zapisie EEG nadal rejestrowano rozlaną czynność napadową fal wolnych, ostrych i zespołów fala ostra – fala wolna. Pacjentkę zaintubowano i wprowadzono w śpiączkę tiopentalową. Tiopental podawano w dawce 70 mg/kg/d. Od 2. doby chora otrzymywała przez sondę pokarm o wartości 2000 kalorii i uzupełniające do 2500 ml nawodnienie oraz podstawowe leki przeciwdrgawkowe (topiramatem, tiagabinę i kwas walproinowy). Wlew tiopentalowy stosowano 2 doby. Próba zmniejszenia przepływu skutkowałą ponownym wystąpieniem opisanych napadów. Podwyższona temperatura ciała (38°C) i brak efektu dotychczasowego leczenia zdecydowały o wykonaniu nakłucia lędźwiowego. Stwierdzono podwyższony poziom białka – 131 mg%, cytoza, poziom glukozy i chlorki miały wartość prawidłową. Zmieniono dojelitowe leczenie przeciwpadaczkowe, stopniowo odstawiając tiagabinę, zmniejszono topiramatem do 100 mg/d, włączono lewetiracetam 1000 mg/d i kwas walproinowy 1500 mg/d. Wobec braku efektu odstawiono tiopental, a podano midazolam w pompie infuzyjnej w dawce 0,3 mg/kg/godz., co również nie dało efektu klinicznego i elektroencefalograficznego.

Po konsultacji anestezjologicznej w kolejnej dobie podano lidokainę 100 mg i.v. w bolusie, a następnie 150 mg/godz. we wlewie ciągłym – również nieskutecznie.

Napady występowały z częstością 6-10 na godzinę, ale zmieniła się ich symptomatologia. Obserwowano zrywania mięśnia okrężnego ust, bradykardię, ślinotok i drżenia powiek. Ze względu na morfologię napadów można rozpoznać stan padaczkowy subtelných napadów padaczkowych. W wykonanym



Rys. 1. Zapis EEG w pierwszym dniu hospitalizacji (opis w tekście)

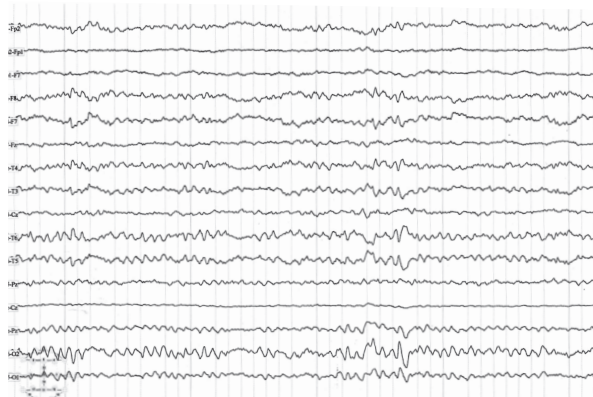
zapisie EEG nadal utrzymywała się czynność napadowa o tej samej morfologii jak poprzednio.

Zdecydowano się na podanie propofolu w dawce 150 mg w bolusie, a następnie we wlewie stałym o przepływie 2,5 mg/kg/godz., utrzymano dotychczasowe leki podawane przez zgłębnik.

Po pierwszej godzinie stosowania propofolu ustąpiły napady padaczkowe. Jednocześnie wystąpiła hipotonia RR 80/40 AS 48 na minutę. Ze względu na nią włączono dopaminę w dawce 10 mg/kg/min. W przeciągu 2 dób stopniowo zmniejszono dawkę propofolu.

W drugiej dobie po włączeniu propofolu chora zaczęła nawiązywać kontakt wzrokowy z badającym lekarzem, a w kolejnych godzinach spełniać proste polecenia. Po 2 dobach stosowania propofolu lek odstawiono, dopaminę podawano w stałe zmniejszanej dawce przez 7 dni, utrzymując ciśnienie tętnicze na wysokości 110/70 mm Hg. W 14. dobie pacjentkę rozintubowano. W ciągu następnych 14 dni pobytu na oddziale nie obserwowano napadów padaczkowych. Chorą stopniowo uruchamiano. Nie obserwowano zaburzeń zachowania ani zmian w stanie psychicznym i zaburzeń ruchowych. Utrzymywała się asymetria odruchów fizjologicznych $l > p$ w stopniu podobnym jak w dniu przyjęcia. W wykonanym w dniu wypisu badaniu EEG (rys. 2) zarejestrowano czynność podstawową 7 c/s oraz w prawej okolicy skroniowej kilkakrotnie 1-sekundowe wyładowania fal ostrych, wolnych i zespołów fala ostra – fala wolna. Poziom kwas walproinowy w surowicy wynosił 40 mg/ml. Chora zażywała topiramate 100 mg/d, kwas walproinowy 2000 mg/d, lewetiracetam 1500 mg/d.

Po 30, 60 i 90 dniach od wypisu ze szpitala pacjentka była kontrolowana ambulatoryjnie. Nadal utrzymuje się stan poprawy. Napady padaczkowe występują z częstością 1-3 w miesiącu o symptomatologii jak przed stanem padaczkowym. Leczenie przeciwpadaczkowe jest kontynuowane w tych samych dawkach. Zapis EEG wykonany po 3 miesiącach od hospitalizacji miał podobną morfologię do wykonanego w ostatnim dniu pobytu w Klinice. Badanie neuropsychologiczne nie wykazało pogorszenia w stosunku do badania psychologicznego sprzed roku.



Rys. 2. Zapis EEG po opanowaniu stanu padaczkowego (opis w tekście)

OMÓWIENIE

Stan padaczkowy (SP) jest powikłaniem zagrażającym życiu chorego, występującym u 4-16% cierpiących na padaczkę^(8,9). Częstość występowania jest wyższa u dzieci poniżej 1. roku życia i u osób starszych po 60. roku życia⁽¹⁰⁾. U 60% chorych SP spowodowany jest nieregularnym zażywaniem leków lub infekcją⁽¹¹⁾. Wydaje się, że u naszej pacjentki przyczyną była zbyt szybka zmiana leków. SP często prowadzi do uszkodzenia mózgu, które jest tym większe, im dłużej trwa patologiczna aktywność komórek nerwowych.

Do uszkodzenia dochodzi w następstwie hipoksji, hipotensji, hipoglikemii, hiperkalcemii, hipertermii i wzrostu ciśnienia śródczaszkowego⁽¹²⁾. W eksperymentalnym SP po 1,5-5-godzinnych drgawkach obserwowano ubytek neuronów w korze nowej, hipokampie i mózdzku⁽¹³⁾.

Jednym z czynników powodujących uszkodzenie mózgu jest podwyższony poziom kwasu glutaminowego, który powoduje nadmierną depolaryzację neuronu i w następstwie wzrost wewnątrzkomórkowego sodu i wapnia prowadzący do śmierci neuronu⁽¹³⁾. Konsekwencjami SP są deficyty neurologiczne, obniżenie funkcji intelektualnych i pogorszenie przebiegu padaczki.

Dodatkowo, leki, jakie stosujemy w zwalczaniu SP, poprzez swoje działanie uboczne mogą nasilać te objawy. Celem leczenia stanu padaczkowego jest stłumienie aktywności napadowej i zapobieganie uszkodzeniu mózgu. Lekami pierwszego wyboru są benzodiazepiny, fenytoina i barbiturany. Jednocześnie z podaniem leków należy monitorować funkcje życiowe chorego, ciśnienie śródczaszkowe i elektroencefalografię. Ze względu na szybko pojawiającą się w stanie padaczkowym hipoglikemię, istotnie pogarszającą metabolizm komórki nerwowej, stosowany jest hipertoniczny roztwór glukozy, nawet jeśli poziom glukozy jest jeszcze prawidłowy. Jednocześnie należy podać tiaminę, ponieważ infuzja samej glukozy zwiększa ryzyko wystąpienia encefalopatii Wernickiego⁽¹⁴⁾.

Brak skuteczności leków 1. rzutu wymaga zastosowania kolejnych leków: kwasu walproinowego, midazolamu, paraldehidu. O opornym stanie padaczkowym mówimy, gdy brak jest pozytywnej odpowiedzi na leczenie powyżej 1 godziny^(2,3). Ryzyko śmiertelności wzrasta wówczas do 77%⁽⁴⁾. Lekami, których stosowanie jest zalecane w tej fazie, są tiopental i propofol.

W przypadku naszej pacjentki zmianie uległa morfologia napadów. Uzyskano wygaszenie napadów częściowych złożonych, a pojawiły się subtelne napady padaczkowe polegające na skurczu mięśnia okrężnego ust, drżeniu powiek, ślinotoku i bradykardii. Jednak stosowane powszechnie leki w maksymalnych dawkach nie wyciszyły objawów klinicznych i czynności napadowej w EEG. Skutecznym preparatem okazał się dopiero propofol. Jest on niebarbiturowym anestetykiem, którego skuteczność działania w opornym SP została opisana w szeregu publikacji^(4,5,7,14). Przeciwdrgawkowe działanie propofolu opiera się na zwiększeniu transmisji kwasu gamma-amino-masłowego.

Jest to działanie inne niż działanie barbituranów⁽⁵⁾. Opisuje się ustępowanie napadów padaczkowych po kilku minutach od

podania leku w bolusie (1-3 mg/kg) z równoczesną normalizacją zapisu EEG. Tak szybki efekt obserwowano w przypadku lezonej przez nas chorej. Zalecane jest kontynuowanie podawania leku we wlewie dożylnym pod kontrolą EEG. Terapię uważa się za skuteczną, jeśli czynność napadowa po podaniu leku nie wraca w okresie 2 godzin od zastosowania propofolu lub powraca dopiero po 12 dniach od jego zastosowania⁽⁵⁾.

Objawem ubocznym stosowania propofolu jest hipotensja i bradykardia. W opisanym przez nas przypadku spadek ciśnienia tętniczego początkowo do wartości 80/40 mm Hg i tętna do 48 na minutę spowodował konieczność podania amin presyjnych. Zaobserwowano, iż infuzja propofolu prowadzi do obniżenia poziomu kwasu walproinowego, który nie ulega podwyższeniu, pomimo zwiększenia dawki. Po odstawieniu propofolu poziom kwasu walproinowego wraca do normy⁽⁶⁾.

Wydaje się, że obserwowany przez nas niski poziom kwasu walproinowego (40 mg/ml) przy dawce 1500 mg/d jest zgodny z obserwacjami innych autorów.

Mechanizm tego działania nie jest w pełni wyjaśniony. Oba leki łączą się z białkami osocza i są metabolizowane w wątrobie. Być może propofol przyspiesza metabolizm kwasu walproinowego. Lek ten działa szybko (już po 30 sekundach wywołuje sen), a krótki czas jego działania umożliwia szybkie wybudzenie chorego po ustąpieniu drgawek i normalizacji zapisu EEG. Ponadto propofol zmniejsza metabolizm mózgu i obniża ciśnienie śródczaszkowe, co jest efektem pożądanym u chorych w stanie padaczkowym. Długotrwałe występujące drgawki, jak wynika z dotychczasowej obserwacji pacjentki, nie spowodowały objawów uszkodzenia mózgu ani w sferze intelektualnej, ani ruchowej. Kontrola neuropsychologiczna powinna być jednak przeprowadzona ponownie po okresie roku, aby móc w sposób pewny ocenić wpływ stanu padaczkowego na funkcje intelektualne, których obniżenie może uwidocznić się w okresie odległym. Być może brak odległych, negatywnych skutków przebytego stanu padaczkowego u chorej wynika również z przejścia pacjentki w stan padaczkowy drgawek subtelných, które nie powodują tak poważnych następstw.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. 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.
2. Mayer S.A., Claassen J., Lokin J. i wsp.: Predictors of refractory status epilepticus. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 205-210.
3. Sahin M., Menache C., Holmes G., Riviello J.J. Jr: Prolonged treatment for acute symptomatic refractory status epilepticus. *Neurology* 2003; 61: 398-401.
4. Prasad A., Worrall B.B., Bertram E.H., Bleck T.P.: Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 380-386.
5. Brown L.A., Levin G.M.: Role of propofol in refractory status epilepticus. *Ann. Pharmacother.* 1998; 32: 1053-1059.
6. Begemann M., Rowan A.J., Tuhim S.: Treatment of refractory complex-partial status epilepticus with propofol: case report. *Epilepsia* 2000; 41: 105-109.
7. Claassen J., Hirsch L.J., Emerson R.G., Mayer S.A.: Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43: 146-153.
8. DeLorenzo R.J., Towne A.R., Pellock J.M., Ko D.: Status epilepticus in children, adults and the elderly. *Epilepsia* 1992; 33 (supl. 4): 15-25.
9. Roberts M.R., Eng-Bourquin J.: Status epilepticus in children. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 1995; 13: 489-507.
10. DeLorenzo R.J., Pellock J.M., Towne A.R., Boggs J.G.: Epidemiology of status epilepticus. *J. Clin. Neurophysiol.* 1995; 12: 316-325.
11. Garzon E., Fernandes R.M., Sakamoto A.C.: Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure* 2003; 12: 337-345.
12. Holmes G.L., Riviello J.J. Jr: Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr. Neurol.* 1999; 20: 259-264.
13. Holmes G.L.: Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia* 1997; 38: 12-30.
14. Sirven J.J., Waterhouse E.: Management of status epilepticus. *Am. Fam. Physician* 2003; 68: 469-476.

Szanowni Prenumeratorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.