

Status epilepticus SE

Stan padaczkowy

Elżbieta Szczepanik
Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży
IMiD

Kurs CMKP 23-25. 09. 2019

Padaczka i inne stany napadowe u dzieci

Stan padaczkowy

Częstość 9,9 - 73/100 000 rocznie
< 10 r.ż 14,3 / 100 000

ok. 50 % wszystkich SE u dzieci – *okres niemowlęcy*

Pacjenci z rozpoznaną padaczką stanowią - 16-38 %
u 12-40 % dzieci padaczka rozpoczyna się od SE

Etiologia stanów padaczkowych (SE)

- **SE w czasie gorączki** (drgawki gorączkowe przedłużone –u 5% z DG)
Między 6mż-6rż
Należy wykluczyć neuroinfekcję
- **Ostre objawowe**
Infekcyjne
Bakteryjne zapalenie opon m-r
Wirusowe zapalenie mózgu (w tym HSV)
- **Metaboliczne**
Hipoglikemia i hyperglikemia
Hyponatremia i hypernatremia
Hypomagnezemia
- **Toksykologiczne**
- **Uraz:** krwawienie nad-podoponowe, podpajęczce, śródmiaższowe
- **Naczyniowe** : udar mózgu niedokrwienny, zakrzepica zatok żylnych
- **Padaczka:** odstawienie leków, noncompliance, infekcja
- **Inne objawowe przyczyny** -w wywiadzie uraz, udar neuroinfekcja, wady mózgu, inne

A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus

*†‡Eugen Trinka, §Hannah Cock, ¶Dale Hesdorffer, #Andrea O. Rossetti, **Ingrid E. Scheffer,
††Shlomo Shinnar, ‡‡Simon Shorvon, and §§Daniel H. Lowenstein

Epilepsia, 56(10):1515–1523, 2015
doi: 10.1111/cpi.13121

SE- wynik uszkodzenia mechanizmów odpowiedzialnych za wygaśnięcie napadu padaczkowego lub mechanizmów odpowiedzialnych za zapoczątkowanie napadu i prowadzących do wystąpienia przedłużonego napadu padaczkowego.

SP powoduje odległe powikłania: uszkodzenie/śmierć neuronów, pobudzenie sieci neuronalnej, deficyty funkcji poznawczych które zależą zarówno od **czasu** i **rodzaju** SP.

	T ₁	T ₂
n. toniczno klonicznych	5 minut	30 min
n. ogniskowych	10 min	>60min
napadów nieświadomości	15min	?

T₁ –zawiodły mechanizmy hamujące, należy włączyć leczenie
T₂- możliwe nieodwracalne zmiany

Stan padaczkowy

- **Lekooporny** – utrzymuje się pomimo zastosowania 2 LPP (BZD + 2-go rzutu). Nie określono minimum czasu
- **Super-lekooporny** -utrzymuje się co najmniej 24h
 - bez przerwy po zastosowaniu anestezji lub
 - nawracający mimo stosowania odpowiedniej anestezji lub
 - nawracający po odstawieniu anestezji i wymagający ponownego jej wprowadzenia.

Anestezja obejmuje powszechnie stosowane środki: midazolam, propofol, pentobarbital, thiopental, ketamina i inne (używane w dawkach anestetycznych)

Stan padaczkowy

- **Przedłużony oporny SE** utrzymuje się co najmniej **7 dni** mimo właściwego leczenia , ale bez użycia anestetyków
- **Przedłużony super-oporny SE-** utrzymuje się przynajmniej przez 7 dni, w którym stosowano anestetyki
- XI. 2017 definicje były zaakceptowane przez Critical Care EEG Monitoring Research Consortium. Panel obejmował 18 ekspertów z 8 krajów

2018 r
zalecenia Grupy Roboczej
Polskiego Towarzystwa Epileptologii:
postępowanie terapeutyczne w SE

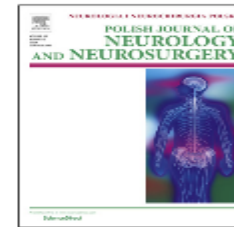
NEUROLOGIA I NEUROCHIRURGIA POLSKA 52 (2018) 419–426



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/pjnns>



Guidelines

Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology

J. Jędrzejczak^a, M. Mazurkiewicz-Bęldzińska^c, M. Szmuda^c,
B. Majkowska-Zwolińska^d, B. Steinborn^e, D. Ryglewicz^f,
R. Owczuk^g, A. Bartkowska-Śniatkowska^h, E. Wideraⁱ,
K. Rejdak^j, M. Siemiński^k, E. Nagańska^{b,*}



Postępowanie w stanie padaczkowym

Ogólne zasady postępowania w stanie padaczkowym

Wywiad:

Od świadków zdarzenia (rodzice, opiekunowie),
Oszacować czas trwania napadu,
Przyczyna napadu - choroby towarzyszące (padaczka),
Czynniki prowokujące – gorączka?, infekcja?
Leki – jakie? dawki?,
Czy był uraz głowy (pierwotny? wtórny?),
Zachłyśnienie?

ABC resuscytacji :

Odpowiednie ułożenie głowy

Ocenić drożność dróg oddechowych

Ocenić wydolność oddechową-saturacja-pulsoksymetr

Tlenoterapia

(cewnik, wąsy tlenowe, maska , 0,5-3 l/min – przepływ uzależniony od wyników saturacji /gazometrii)

Utrzymanie odpowiedniej wentylacji

(rurka ustno-gardłowa, worek Ambu) Intubacja w razie konieczności

Monitorowanie częstości serca, ciśnienie krwi, EKG.

Monitorowanie temperatury ciała – przeciwdziałanie hipertermii

Zalecany dostęp dożylny

Badanie przedmiotowe, neurologiczne

Wszystkie leki należy podawać dożylnie

Optymalne dwie linie żyłne celem uniknięcia błędów laboratoryjnych oraz interakcji lekowych

Badania diagnostyczne (biochemiczne, oznaczanie stężenia leków)

Podawanie leków przeciwpadaczkowych, płynów

Podjęcie próby ustalenia przyczyny stanu padaczkowego

Oznaczenie stężenia glukozy we krwi włośniczkowej – maks. 2 minuty
morfologia, jonogram (Na, K, Ca, Mg), stężenie leków przeciwpadaczkowych, wskaźniki czynności wątroby, nerek, układ krzepnięcia – 5 minut
zabezpieczenie materiału biologicznego (krew, mocz) metaboliczne, autoimmunologiczne, serologiczne

W zależności od wywiadu i stanu chorego wykonać:

1/ Badanie obrazowe OUN (TK, MR)

badania te nie mogą opóźniać leczenia przeciwpadaczkowego

2/ Nakłucie lędźwiowe (0–60 minut)

konieczne u dziecka poniżej 2 r.ż. z niedoborem odporności, w trakcie antybiotykoterapii lub po jej zakończeniu.

UWAGA Jeśli niemożliwe jest wykonanie nakłucia lędźwiowego to przy podejrzeniu neuroinfekcji leczenie empiryczne (2 antybiotyki + acyklowir)

Konieczne upewnić się czy pierwsza faza leczenia przedszpitalnego nie obejmowała podania leków przeciwpadaczkowych (szczególnie benzodiazepin), np. u chorych z padaczką

Postępowanie w stanie padaczkowym drgawkowym (>5–30 min) 1-sza faza leczenia

Diazepam – dożylnie **0,2–0,3 mg/kg mc.** (lub 1 mg na każdy rok życia), maks. 10 mg
Szybkość podawania 2–5 mg/min.

Klonazepam – dożylnie **0,5 mg u dzieci , dorośli 1 mg**

Szybkość podawania (0,25–0,5 mg na minutę). (Uwaga: lek nie został włączony do aktualnych międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia stanu padaczkowego, natomiast eksperci Polskiego Towarzystwa Epileptologii zalecają jego stosowanie

Midazolam – dożylnie/domięśniowo

2,5 mg poniżej 1 r.ż.

5 mg - 1 r.ż - 5 r.ż

7,5 mg - 5 r.ż -10r.ż

10 mg - 10 r.ż -18r.ż

dorośli dożylnie (0,1– 0,2 mg /kg mc.) lub domięśniowo 0,2 mg/kg mc.

Lorazepam *– dożylnie **0,05–0,1 mg/kg mc.** (zazwyczaj 4-8 mg) podawany powoli 2–5 minut

Można powtórzyć po 10 minutach – 4 mg

* Do chwili opracowania postępowania w stanie padaczkowym forma dożylna lorazepamu nie została zarejestrowana w Polsce (prace legislacyjne w toku)

Postępowanie w stanie padaczkowym (30-60 min) 2-ga faza leczenia

Fenytoina i.v. 20 mg/kg mc. (maks. dawka 25 mg/min) – nie łączyć z płynami zawierającymi glukozę !

Kwas walproinowy i.v. 20–40 mg/kg mc. (maks. dawka 6 mg/kg mc./min)

Fenobarbital i.v. 20 mg/kg mc. (maks. dawka 50 mg/min)

Wodzian chloralu p.r. 0,3–0,5 ml/kg mc.

Lewetiracetam 20–60 mg/kg mc

Postępowanie w lekoopornym stanie padaczkowym (>60min)

Trwającym powyżej 60 minut, oraz w każdym przypadku niewydolności krążeniowo-oddechowej powinno być prowadzone w **OJOM-ie**

Niezbędne jest monitorowanie EEG

Optymalne środki znieczulające do stosowania w śpiączce farmakologicznej wciąż nie są znane.

Postępowanie farmakologiczne uwzględnia:

Tiopental- 3-5 mg/kg mc. bolus, 1-2 mg/kg mc., powtarzane co 2-3 minuty, wlew podtrzymujący 3-7 mg/kg mc./min

Pentobarbital- bolus 10–15 mg/kg mc. → 0,5–1 mg/kg mc./h

Midazolam- 0,2 mg/kg mc. bolus → 0,05–0,4 mg/kg mc./h

Propofol- 2-3 mg/kg mc. bolus, 1-2 mg/kg mc. → 2-10 mg/kg mc./h)

Postępowanie w super lekoopornym stanie padaczkowym

Obejmuje kontynuację leczenia jak w lekoopornym stanie padaczkowym

Leki immunomodulujące

Metylprednizolon – 1 g przez 3 dni, kontynuacja 1 mg/kg mc. przez 6 tygodni

Immunoglobuliny – 0,4 mg/kg mc. przez 5 dni, co 2 tygodnie

(brak rekomendacji dotyczącej czasu trwania leczenia – indywidualna odpowiedź chorego)

Niefarmakologiczne terapie:

stymulacja nerwu błędnego,

zabieg chirurgiczny (usunięcie ogniska, hemisferektomia i kalosotomia)

Nieliczne doniesienia z publikacji dt zastosowania poniżej wymienionych leków i metod (brak dobrze określonego dawkowania leków)

Ketamina

Lidokaina 1,5–2 mg/kg mc. i.v. (maks. 50 mg)

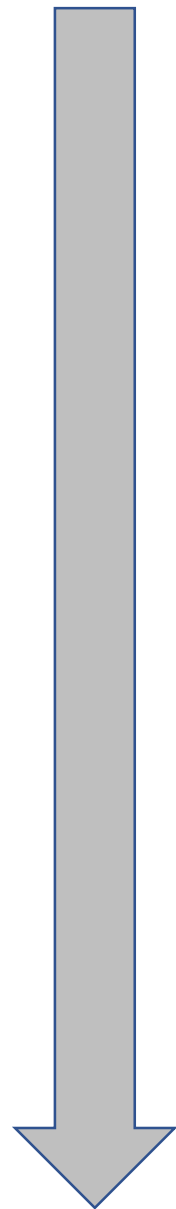
Izofluran podaje się w ilości 0,8-2% obj., miareczkowany do uzyskania w zapisie EEG „ciszy elektrycznej”

Dieta ketogenna

Hipotermia lecznicza

- donaczyniowa (dorośli)

Schemat postępowania w SP z określeniem przedziałów czasowych



0-5 minut	i.v diazepam 0.15-0.2mg/kg (max 10mg) lub i.m. midazolam 0.2mg/kg (max 10mg) lub pr diazepam 0.2-0.5mg/kg (max 20mg) lub buccal midazolam 0.5mg/kg (max 10mg)
----------------------	--



5-10 minut	Jeśli nadal trwa napad , powtórzyć: i.v. diazepam 0.15-0.2mg/kg (max 10mg)
-----------------------	---



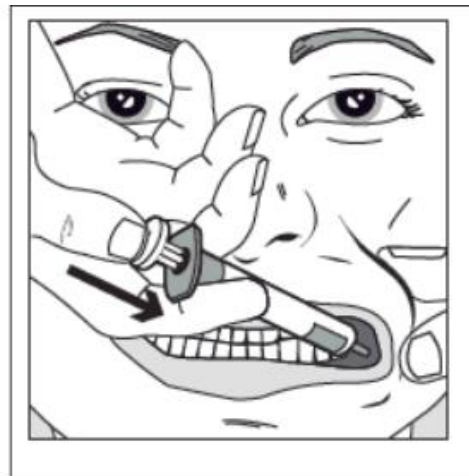
10-15 minut	Jeśli nadal trwa napad podać: i.v fenytoina 20mg/kg (max 1500 mg) lub i.v kwas walproinowy 20mg/kg (max 3000mg) lub i.v levetiracetam 30-60mg/kg (max 4500mg) lub i.v phenobarbital 20mg/kg
------------------------	--



20-30 minut	Jeśli SP utrzymuje się powtórzyć (jak w 10-15min) lub i.v fenytoin 20mg/kg lub i.v. kwas walproinowy 20mg/kg lub i.v levetiracetam 30mg/kg lub i.v phenobarbital 5-10mg/kg
------------------------	---

Midazolam – Buccolam

Przedział wiekowy	Dawka
3 do 6 miesięcy szpital	2,5 mg
>6 miesięcy do <1 roku	2,5 mg
1 rok do <5 lat	5 mg
5 lat do <10 lat	7,5 mg
10 lat do <18 lat	10 mg



Nie powtarzać dawki



FIRES

FIRES –febrile infection-related epilepsy syndrome

FIRES – fulminant inflammatory response epilepsy syndrome

FIRES – fever- induced refractory epileptic encephalopathy in school age children

- AERRPS –acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures
- NORSE – new-onset refractory status epilepticus
- DESC – devastating epileptic encephalopathy in school-age children

FIRES –febrile infection-related epilepsy syndrome



FIRES – fulminant inflammatory response epilepsy syndrome

FIRES – fever- induced refractory epileptic encephalopathy in school age children

- AERRPS –acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures
- NORSE – new-onset refractory status epilepticus
- DESC – devastating epileptic encephalopathy in school-age children

W 2011 zaproponowano, żeby te zaburzenia wymieniać pod jedną nazwą **FIRES**
[Ismail & Kossoff. Epilepsia 2011]

Wspólne objawy -FIRES

- Dzieci uprzednio zdrowe
- Infekcja gorączkowa
- Przedłużony stan padaczkowy (dni-miesiące)
 bezpośrednio  
- Przewlekła faza: lekooporna padaczka i deficyt neurologiczny

SE-leki LPP, immunosupresyjne nieskuteczne , DK, śpiączka EEG suppression-burst
MRI początkowo w normie, potem zmiany w skroniach, wyspie, jadrach podkorowych, wzgórzu, uogólniony zanik

Etiologia FIRES?

- Infekcyjna, zapalna, metaboliczna, genetyczna predyspozycja, monogenowa, autoimmunologiczna

ANAKINRA

- Rekombinowany antagonistą receptora IL-1
- p/zapaleniu neurogennemu => epileptogenezie
- Zespół Rasmussena, stwardnienie guzowate, DNET...
- **FIRES**

CRITICAL REVIEW AND INVITED COMMENTARY

Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions

**Lawrence J. Hirsch¹ | Nicolas Gaspard² | Andreas van Baalen³ | Rima Nabhout⁴ |
Sophie Demeret⁵ | Tobias Loddenkemper⁶ | Vincent Navarro⁷ | Nicola Specchio⁸ |
Lieven Lagae⁹ | Andrea O. Rossetti¹⁰ | Sara Hocker¹¹ | Teneille E. Gofton¹² |
Nicholas S. Abend¹³ | Emily J. Gilmore¹ | Cecil Hahn¹⁴ | Houman Khosravani^{15,16} |
Felix Rosenow¹⁷ | Eugen Trinka^{18,19}**

2018: Międzynarodowa grupa ds. standaryzacji definicji dotyczących NORSE i FIRES

- **NORSE- New-Onset Refractory Status Epilepticus**

To jest stan/obraz kliniczny, a nie specyficzne rozpoznanie

Najczęściej to **super-oporny SE**

Może być poprzedzony infekcją

Dotyczy pacjentów bez aktywnej padaczki, bez istotnych zaburzeń neurologicznych.

Bez istotnych „ostrych” zaburzeń metabolicznych, toksycznych, strukturalnych.

NORSE

- Mogą być zakażenia wirusowe, w tym HSV-1
- Zapalenie mózgu autoimmunologiczne (w tym anty-NMDAR)
- Może dotyczyć pacjentów w remisji padaczki (10 lat bez napadów i > 5 lat bez LPP) „resolved epilepsy”
- Bad neuroobrazowe, PMR, wirusologiczne, toksykologiczne, autoimmunologiczne,

2018: Międzynarodowa grupa ds. standaryzacji definicji dotyczących NORSE i FIRES

FIRES – Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome

- podtyp NORSE,
- we wszystkich grupach wiekowych,
- poprzedzony infekcją z gorączką na **24h-2 tygodni** przed początkiem stanu padaczkowego,
- z/ bez gorączki w chwili rozpoczęcia stanu padaczkowego

FIRES

- W każdym wieku
- Wyklucza przypadki **stanu padaczkowego drgawek gorączkowych** - definiowanych: drgawki gorączkowe występują u dzieci mających gorączkę < 24 h przed początkiem drgawek lub u których gorączka jest rozpoznana tuż po początku drgawek (ew związek etiologiczny i patofizjologiczny z FIRES??)

HHE – Infantile hemiconvulsion-hemiplegia and epilepsy syndrome

- Specyficzny zespół u pacjenta < 2rż
- z zespołem NORSE z jednostronnymi drgawkami ruchowymi,
- wysoko-gorączkujący w chwili początku lekoopornego stanu padaczkowego,
- z nieprawidłowym neuroobrazowaniem połowicznym mózgu
- z następowym niedowładem połowicznym trwającym co najmniej 24 godz,
- po wykluczeniu infekcyjnego zapalenia mózgu