

# Współczesne leczenie drgawkowego stanu padaczkowego — algorytm leczenia i przegląd piśmiennictwa

## Current treatment of convulsive status epilepticus — a therapeutic protocol and review

Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Marta Szmuda, Marta Zawadzka, Agnieszka Matheisel

*Klinika Neurologii Rozwojowej, Katedra Neurologii, Gdański Uniwersytet Medyczny*

### Abstract

The management of status epilepticus (SE) has changed in recent years. Substantial differences exist regarding the definition and time frame of a seizure, which has been operationally defined as lasting for 5 minutes. Not only have many new intravenous drugs, such as levetiracetam and lacosamide been introduced but other routes of administration, such as intranasal or buccal administration for midazolam, are also being developed. Optimal and successful therapy initiated at the appropriate moment, adequately tailored to the clinical state of the patient, determines the first step in the normalisation of vital functions and leads to the restoration of the physiological homeostatic mechanisms of the organism.

The aim of this review is to present the current treatment options for the management of convulsive status epilepticus (CSE) that have been widely confirmed as the most effective in clinical trials and approved by the international neurology authorities as the actual therapeutic standards. We also intend to indicate distinct and unequivocal differentiation and therapeutic indications for each phase of CSE, including the precise doses of the related medications, to present practical guidelines for clinicians. The treatment of patients with CSE requires emergency physicians, neurologists and specialists in intensive care to work together to provide optimal care that should be initiated as soon as possible and conducted as a unified procedure to improve neurocritical care in patients who are transferred from the ambulance service, through the emergency department and finally to the neurology department or ICU. Appropriate treatment also involves avoiding mistakes associated with inadequate doses of medications, overdosing a patient or choosing an inappropriate medication.

**Key words:** convulsive status epilepticus, treatment, treatment protocol

**Słowa kluczowe:** stan padaczkowy drgawkowy, leczenie, algorytm leczenia

Anestezjologia Intensywna Terapia 2014, tom XLVI, nr 4, 309–317

Większość napadów padaczkowych, zarówno przygodnych, jak i występujących w przebiegu padaczki, ustępuje samoistnie w ciągu kilku minut. U chorych w stanie padaczkowym (SE, *status epilepticus*) zawodzi mechanizm odpowia-

dające za samoograniczenie napadu, który przedłuża się do kilkunastu lub kilkadziesiąt minut i załamuje homeostazę organizmu, co stanowi istotne zagrożenie życia. Według tradycyjnej definicji, opracowanej przez Międzynarodową Ligę

Należy cytować anglojęzyczną wersję artykułu z:

Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Zawadzka M, Matheisel A: Current treatment of convulsive status epilepticus — a therapeutic protocol and review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46: 293–300

Przeciwpadaczkową w 1981 roku SE określa się jako napad przedłużający się lub powtarzające się napady, między którymi nie dochodzi do pełnego powrotu stanu zdrowia. Nie wskazuje ona jednoznacznych ram czasowych. W literaturze przez wiele lat przyjęło się, że SE to napad przedłużający się powyżej 30 minut lub co najmniej 2 napady, między którymi chory nie odzyskuje pełnej świadomości. W ostatnich latach ustanowiono jednak tak zwaną operacyjną definicję, według której każdy napad padaczkowy trwający powyżej 5 minut wymaga postępowania terapeutycznego właściwego dla SE, gdyż liczne doniesienia naukowe wykazały, że prawdopodobieństwo samoograniczenia napadu padaczkowego znacząco się zmniejsza w przypadku napadów trwających powyżej 2 minut [1–6].

Zagrożenie zdrowia i życia chorego związane z wystąpieniem SE zależy nie tylko od długości jego trwania, ale również od bezpośredniej przyczyny, prowadzącej do wystąpienia SE [6, 7].

Najcięższe skutki długo trwającego SE obejmują szerokie spektrum objawów od istotnego pogorszenia stanu neurologicznego, do zgonu włącznie. Pogarszający się stan kliniczny wynika z zaburzenia ze strony różnych narządów i układów (takich jak: zaburzenia oddechow, ryzyko wtórnego zachłyśnięcia, zaburzenia rytmu serca, objawy wynikające z załamania homeostazy procesów metabolicznych lub zaburzeń funkcji układu autonomicznego) oraz bezpośredniego uszkodzenia komórek mózgu na skutek niszczącego działania uwalnianych neurotransmiterów. Szybkie przerwanie SE w badaniach eksperymentalnych chroni przed trwałym uszkodzeniem mózgu oraz wiąże się w lepszym rokowaniu u pacjentów poddanych prospektywnej obserwacji klinicznej. Wyniki badań ukazują, że w przypadkach, gdy napad padaczkowy ulega samoistnemu zakończeniu przed przyjazdem zespołu ratownictwa medycznego, częstość przyjęć chorych na oddział anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT) wynosiła 32% w przypadku tych, u których napad utrzymywał się do czasu przyjazdu pogotowia ratunkowego, zwiększała się ona do 73% [6].

W badaniach prowadzonych w dużych liczebnie grupach chorych stwierdzono, że całkowity 30-dniowy współczynnik śmiertelności u osób z uogólnionym drgawkowym stanem padaczkowym (GCSE, *generalised convulsive status epilepticus*) wynosi 19–27%. Większy współczynnik dotyczył tych, u których epizod trwał co najmniej jedną godzinę oraz u osób powyżej 65. rż., które były wcześniej narażone na niedotlenienie [6, 8]. Istotny wpływ na śmiertelność wydaje się mieć także etiologia SE [8]. Narzędziem pozwalającym jeszcze przed włączeniem leczenia ocenić pośrednio rokowanie w SE może być skala jego ciężkości (STESS, *Status Epilepticus Severity Score*), która opiera się na ocenie 4 czynników predykcyjnych: stopnia zaburzeń świadomości, typu napadów padaczkowych, wieku oraz obecności lub braku

napadów padaczkowych w wywiadzie [9]. Duża wartość w skali STESS koreluje z dużą śmiertelnością. Chory z takimi wartościami prawdopodobnie powinien być leczony bardziej agresywnie [7].

Mimo zaawansowanych badań poświęconych analizie przyczyn, diagnostyce i leczeniu SE, nadal niewiele wiadomo na temat mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do utraty zdolności samoistnego przerwania napadu. Z tego powodu ani lekarze, ani chorzy i ich opiekunowie często nie dysponują możliwością prognozowania przebiegu napadu oraz podjęcia działań zapobiegających rozwinięciu się przedłużonego napadu wraz ze wszystkimi jego konsekwencjami zdrowotnymi, społeczno-psychologicznymi i ekonomicznymi. Dopóki ustalenie przyczyny patofizjologicznej SE nie będzie możliwe, definicję roboczą, określającą graniczny czas trwania napadu powyżej 5 minut za stan wymagający pilnej interwencji medycznej należy uznać za najwłaściwszą z kilku powodów. Według tradycyjnej definicji napad trwający poniżej 30 minut uznaje się za łagodny, tymczasem doświadczenie kliniczne wskazuje, że jeśli napad się przedłuża, nie ma istotnej różnicy czy trwał na przykład 25 czy 35 minut, natomiast postępowanie terapeutyczne w obu przypadkach jest zupełnie inne. Poza tym dokładne ramy czasowe początku i zakończenia napadu są niemal zawsze umowne, gdyż niemożliwe jest dokładne oszacowanie długości trwania napadu, szczególnie gdy napad ten występuje w okolicznościach pozaszpitalnych. W analizach z zastosowaniem badań elektroencefalograficznych (EEG) ustalono, że średnia długość łagodnego, samoograniczającego się uogólnionego toniczno-klonicznego napadu występującego u osób dorosłych wynosi zaledwie niewiele więcej niż 1 minutę, rzadko dochodząc do niespełna 2 minut. Uznano zatem, że u osób, u których napad trwa przez co najmniej 5 minut, szanse na samoistne jego ustąpienie napadu są na tyle małe, że wymaga on leczenia przewidzianego wcześniej dla napadów trwających przynajmniej 30 minut. Tym samym ustanowiono nową granicę czasową dla rozpoznania i wdrożenia leczenia SE, całkowicie odmiennego niż dla napadów jedno- czy dwuminutowych, które ustępują samoistnie bez konieczności stosowania jakiegokolwiek leczenia doraźnego [6].

Jednym z powodów, dla którego ustanowiono wcześniejszą granicę rozpoznania SE dla napadu trwającego powyżej 30 minut był fakt, że po takim właśnie czasie obserwowano pierwsze trwałe zmiany histopatologiczne w neuronach mózgu. Mimo że przebieg patofizjologicznego procesu prowadzącego do uszkodzenia neuronów nadal pozostaje niejasny, dzięki nowocześniejszym technikom wiadomo, że histopatologiczne zmiany zaczynają się znacznie wcześniej, bo już w ciągu kilku pierwszych minut od początku napadu. Z tego powodu definicja tradycyjna straciła swoje znaczenie [1, 6].

W odpowiedzi na tak liczne zarzuty dotyczące konwencjonalnej definicji SE, Lowenstein zaproponował nową definicję tego schorzenia, którą oficjalnie opublikowano w 1999 roku. Według niej uogólniony drgawkowy GCSE u dorosłych i dzieci powyżej 5. rż. określa się jako trwający nieprzerwanie napad przez co najmniej 5 minut lub przynajmniej 2 dyskretne napady, między którymi nie dochodzi do pełnej normalizacji stanu świadomości. Takie podejście pozwala traktować łagodne, krótkotrwałe napady, jako incydenty niewymagające natychmiastowego leczenia, natomiast w przypadku napadów przedłużających się pozwala dość szybko wdrożyć natychmiastowe leczenie, przerywające napad [5].

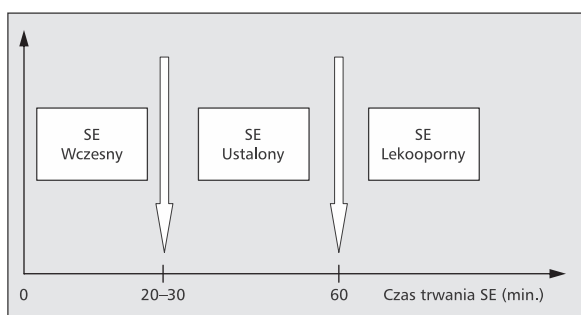
Optymalna, celowana terapia wdrożona we właściwym momencie, adekwatnie do stanu klinicznego chorego stanowi pierwszy krok w kierunku szybszego i bardziej efektywnego opanowywania SE, w tym normalizacji funkcji życiowych oraz przywróceniu naturalnych mechanizmów samoregulujących homeostazę organizmu. Postępowanie w SE obejmuje podtrzymywanie podstawowych funkcji życiowych, zidentyfikowanie i usunięcie czynników przyczynowych, powstrzymanie samych napadów padaczkowych oraz leczenie objawów towarzyszących lub utrzymujących się po opanowaniu SE, takich jak obrzęk mózgu, ból głowy i innych (ryc. 1).

W prezentowanej pracy przedstawiono rozważania dotyczące efektywnego leczenia SE, obejmując zarówno postępowanie przedszpitalne (prowadzone przez członków rodziny lub przeszkolonych opiekunów, będących świadkami napadu, jak i leczenie doraźne, prowadzone przez zespół ratownictwa medycznego) oraz leczenie wewnątrzszpitalne, prowadzone w izbie przyjęć lub na oddziale szpitalnym.

## STAN PADACZKOWY WCZESNY

### LECZENIE PIERWSZEGO RZUTU (6–20 MIN)

Stan padaczkowy wymaga natychmiastowego i skutecznego leczenia [1, 12–14]. System pomocy doraźnej, przed przyjęciem chorego na oddział szpitalny, powinien zapewnić możliwość jak najszybszego wdrożenia leczenia farmakologicznego.



Rycina 1. Podział stanu padaczkowego (SE) ze względu na czas trwania [10, 11]

Lekami pierwszego rzutu są benzodwiazepiny — agoniści receptora GABA [1, 7, 13]. Leki te są preferowane głównie ze względu na szybki początek działania i dużą skuteczność w przerywaniu napadów [15].

W przypadku przedłużającego się napadu drgawkowego u chorego z rozpoznaną i leczoną padaczką, członek rodziny lub przeszkolony opiekun może podać jeszcze przed przyjazdem służb ratowniczych preparat diazepam w postaci wlewki doodbytniczej. W praktyce, w Polsce wielu chorym z rozpoznaną i leczoną padaczką, u których w wywiadzie występowały przedłużające się napady lub przebyli SE, przepisuje się diazepam w tej formie. W Polsce, w postaci wlewk doodbytniczych jest dostępny preparat zawierający diazepam, w dawkach po 5 mg i po 10 mg. Do przerywania napadu u dorosłych stosuje się jednorazowo dawkę 20 mg. Jeśli nie udało się przerwać napadu, a służby ratownicze jeszcze nie dotarły na miejsce, dozwolone jest podanie dodatkowej dawki 10 mg *per rectum* po 10 minutach od dawki poprzedniej. U dzieci w zależności od wieku i masy ciała zaleca się podanie 5 mg *per rectum* (mc. > 10 kg, wiek 1–3 lata), a u dzieci starszych 10 mg (mc. > 15 kg, wiek > 3 lat). W razie konieczności dawkę tę można powtórzyć, odpowiednio 5 mg u dzieci młodszych i 10 mg u dzieci starszych. Podanie leku u dzieci najmłodszych (< 1. rż. lub o mc. < 10 kg) nie jest zalecane przez producenta.

Ponadto, istnieje preparat innej benzodwiazepiny – midazolamu, o nazwie handlowej Buccolam®, dostępnej w formie ampułkostrzykawk z roztworem podawanym do jamy ustnej, wchłaniającym się przez błonę śluzową wewnętrznej strony policzka. Preparat ten zarejestrowano w Polsce wyłącznie do stosowania u dzieci (od 3. mż. do 18. rż.), niestety nie jest dostępny na polskim rynku. Istnieje jedynie możliwość sprowadzania leku w ramach importu docelowego.

Zadaniem służb ratowniczych bezpośrednio po dotarciu do pacjenta w trakcie napadu toniczno-klonicznego jest uzyskanie od świadków napadu lub samodzielne oszacowanie możliwie najdokładniej długości trwania napadu, potencjalnej przyczyny, chorób towarzyszących, w tym padaczki, okoliczności wystąpienia napadu, czynników prowokujących, przyjmowanych leków lub ich zaniechania, narażenia na substancje toksyczne i odurzające, w tym alkohol, ryzyka zachłyśnięcia, potencjalnych urazów poprzedzających lub będących skutkiem samego napadu.

Jednocześnie, prowadzone procedury obejmują pilną konieczność oszacowania drożności dróg oddechowych, wydolności krążeniowo-oddechowej, w tym ocena  $\text{SaO}_2$ , akcji serca, ciśnienia tętniczego, wykonanie EKG, wdrożenie tlenoterapii. Zabiegiem koniecznym jest uzyskanie dostępu dożylnego w celu pobrania krwi do badań diagnostycznych oraz w celu podania leków przerywających SE.

Według wytycznych Europejskiej Federacji Neurologii (EFNS, *European Federation Of Neurological Societies*) lekami pierwszego wyboru w leczeniu SE są benzodwuzepiny, a szczególnie zalecany lek z tej grupy to lorazepam — lek od wielu lat stosowany w USA i niektórych krajach europejskich. W Polsce preparat dożylny lorazepamu nie jest zarejestrowany. Trudności z rejestracją i powszechną dostępnością nawet w krajach, w których jest stosowany, wynikają z faktu, że lek ten jest droższy od pozostałych powszechnie używanych benzodwuzepin oraz wysoce termolabilny w porównaniu z innymi benzodwuzepinami, dlatego często zastępuje się go diazepamem lub midazolamem, które mają długi okres półtrwania w temperaturze pokojowej. Zalecane dożylnie dawkowanie lorazepamu to 0,05–0,1 mg kg<sup>-1</sup> (zwykle 4–8 mg) przez 2–5 minut. Jeśli po 10 minutach napad nie ustąpi, Meierkord [1] zaleca podanie kolejnych 4 mg dożylnie. W przypadku braku poprawy zaleca się wdrożenie leczenia II rzutu [1].

Lekiem alternatywnym, powszechnie stosowanym w Polsce, jest diazepam. Poza doodbytniczą drogą podania diazepam może być podawany również domięśniowo lub dożylnie w dawce 10–20 mg u dorosłych (dawkę można powtórzyć po 30–60 min; można zastosować powolny wlew dożylny w maksymalnej dawce 3 mg kg<sup>-1</sup> m.c. w ciągu 24 godzin) lub 0,2–0,3 mg kg<sup>-1</sup> u dzieci (lub 1 mg na każdy rok życia) [16, 17]. Podaje się go powoli z prędkością 2–5 mg min<sup>-1</sup> [16]. Bardzo szybko osiąga odpowiednie stężenie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) – po około 1 min od podania dożylnego [17]. Maksymalne stężenie diazepamu uzyskuje się w ciągu 15 minut od podania dawki [15]. Metabolizowany jest w wątrobie do czynnych metabolitów: oksazepamu, temazepamu i demetylodiazepamu, co przedłuża jego czas działania [17]. Czas półtrwania diazepamu wynosi około 48 godzin [18].

Lorazepam w porównaniu z diazepamem wolniej przenika do tkanek z przestrzeni naczyniowej i jego efekt terapeutyczny jest dłuższy, a ryzyko kumulacji w narządach mniejsze (mniejsze ryzyko depresji układu krążenia) [1, 17]. Istnieją tym niemniej w literaturze liczne doniesienia potwierdzające porównywalną skuteczność obu tych benzodwuzepin [19–21].

Innym lekiem z grupy benzodwuzepin jest klonazepam, podawany dożylnie lub domięśniowo w jednorazowej dawce 1 mg u dorosłych i 0,5 mg u dzieci [7]. Szybkość wstrzyknięcia dożylnego u dorosłych nie powinna przekraczać 0,25–0,5 mg min<sup>-1</sup>. Należy jednak zaznaczyć, że ten lek, mimo ewidentnej skuteczności oraz szerokiej dostępności również w Polsce, nie został ujęty w aktualnych międzynarodowych wytycznych leczenia SE.

W Polsce midazolam stosowany do przerywania SE, poza formą dopoliczkową (zarejestrowaną w Polsce wyłącznie u dzieci), jest również dostępny w formie dożylniej lub do-

mięśniowej. Dawkowanie dożylnie w zależności od wieku wynosi 2,5 mg u dzieci < 1. rż., 5 mg u dzieci w wieku 1–5 lat, 7,5 mg u dzieci od 5 do 10 lat, 10 mg dla dzieci w wieku 10–18 lat (0,1–0,2 mg kg<sup>-1</sup> dożylnie) bądź 0,2 mg kg<sup>-1</sup> m.c. domięśniowo. W USA dostępny jest ponadto preparat midazolamu podawany donosowo (w Polsce obecnie w fazie badań klinicznych w niektórych ośrodkach) [17]. Wyniki badań klinicznych wykazały należyte bezpieczeństwo i skuteczność w badaniach klinicznych przy zastosowaniu domięśniowym midazolamu. Diazepam i lorazepam, z uwagi na małą lipofilność wchłaniają się znacznie gorzej i wolniej poprzez podanie domięśniowe. Midazolam z uwagi na swoje liczne zalety, takie jak mały koszt terapii, względną termostabilność w temperaturze pokojowej, bezpieczeństwo i skuteczność w różnych grupach wiekowych, możliwość podawania domięśniowego lub doodbytniczego (w niektórych krajach) został przyjęty jako optymalny lek pierwszego rzutu, stosowany w przedszpitalnej doraźnej terapii stanu padaczkowego w USA. Rekomendowana dawka dożylna, domięśniowa lub doodbytnicza u dorosłych to 0,2 mg kg<sup>-1</sup> [1, 22].

Do głównych efektów ubocznych benzodwuzepin należą sedacja oraz depresja oddechowa aż do bezdechu [7], obserwowane szczególnie przy zbyt szybkim dożylnym podaniu leków lub przy przekroczeniu dozwolonego dawkowania. Dlatego niezwykle istotne jest uzyskanie informacji, czy podanie zleconego przez nas leku nie poprzedziło wcześniejsze doraźne podanie benzodwuzepin (m.in. przez opiekunów, w czasie transportu medycznego, itp.) oraz czy pacjent nie przyjął benzodwuzepin w formie doustnej, przed napadem. W przypadku podaży dożylniej lub domięśniowej benzodwuzepin, lek powinien być podany w powolnym wstrzyknięciu lub powolnym wlewie dożylnym. Z powodu ryzyka wystąpienia zagrażających życiu działań niepożądanych, podczas paraenteralnego podawania benzodwuzepin należy ściśle kontrolować częstość oddechów, akcję serca i ciśnienie tętnicze. Powinno się również zawsze sprawdzić dostępność zestawu do resuscytacji [1, 6, 7].

Długość trwania SE przed zastosowaniem leczenia wpływa na jego efekt, niezależnie od rodzaju zastosowanych leków. Im dłużej trwał SE przed wdrożeniem leczenia, tym mniejsza szansa na uzyskanie kontroli napadów po zastosowaniu leczenia farmakologicznego [12]. Ponadto, z czasem trwania SE kolejne leki przynoszą coraz słabsze rezultaty. W badaniu Treimana [23] skuteczność przerywania SE po zastosowaniu pierwszego leku wynosiła 55%, skuteczność drugiego i trzeciego leku była mniejsza niż 10%.

Dowiedziano, że po około 10 min od początku trwania SE, następują nagłe zmiany w budowie pojednostek receptorów GABA, wiążących benzodwuzepiny, co powoduje słabszą niż na początku napadu odpowiedź na lek, bądź

wymaga zastosowania większych dawek do osiągnięcia tego samego efektu terapeutycznego. Dane z badań laboratoryjnych wskazują ponadto, że trwające długo napady uruchamiają procesy kindlingu prowadzące do większej podatności do występowania kolejnych napadów. Jak dowodzą Gookin [14] i Naylor [24], podczas SE dochodzi do internalizacji GABA-receptorów co jest przyczyną gorszej odpowiedzi na leki działające przez układ GABA-ergiczny. Istnieją również dowody na stopniowe zwiększanie się liczby receptorów AMPA i NMDA. Zmiany te skutkują większą wrażliwością neuronów na neurotransmitery pobudzające [24].

Mając na uwadze powyższe, można założyć, że przeszkolony opiekun i/lub zespół ratownictwa medycznego, docierający jako pierwsi do chorego mają dużą szansę podać benzodwiazepiny w czasie, w którym prawdopodobieństwo przerwania przez te leki napadów jest największe. Ten fakt został potwierdzony w licznych doniesieniach, w tym również w randomizowanym badaniu klinicznym *Prehospital Treatment of Status Epilepticus* (PHSTE), w którym chorych podzielono na 3 grupy otrzymujące dożylnie odpowiednio diazepam, lorazepam lub placebo. Badanie ujawniło, że u znacząco większej liczby osób otrzymujących diazepam lub lorazepam udało się opanować napad przed dotarciem do szpitala w porównaniu z grupą tych, którzy otrzymali placebo. Chorzy otrzymujący jeden z leków byli znamiennie rzadziej przyjmowani do szpitala w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Ponadto, stwierdzono, że 30% osób z grupy otrzymującej placebo osiągnęło niekorzystne następstwa przedłużonego napadu w postaci nabytych deficytów neurologicznych lub zgonu, mimo braku istotności statystycznej w zakresie tej zmiennej. W tym samym badaniu wykazano również większą skuteczność lorazepamu w opanowywaniu SE w porównaniu z diazepamem. Autorzy zalecają właśnie lorazepam jako najskuteczniejszy lek pierwszego rzutu stosowany dożylnie w leczeniu SE. Dożylna droga podania leku u części pacjentów w SE może być zawodna. Dlatego w praktyce ambulatoryjnej u pacjentów w przedłużającymi się napadami w wywiadzie często stosuje się diazepam w formie żelu podawanego doodbytniczo. Jest to obecnie jedyny lek z grupy benzodwiazepin, podawany doodbytniczo, wchłaniany przez śluzówki jelita grubego, dający możliwość przerwania napadu lub SE, z pominięciem drogi doustnej i dożylniej. Należy przy tym jeszcze raz podkreślić, że skuteczność diazepamu i midazolamu w opanowywaniu SE jest mniejsza niż w przypadku zastosowania lorazepamu. Wydaje się zatem stosowne postulowanie o zwiększenie dostępności lorazepamu, który jak wykazały wstępne doniesienia może być stosowany w każdej z wyżej przytoczonych form i dróg podania (jedynie podaż doodbytnicza została uznana za nieskuteczną) [25–27].

## STAN PADACZKOWY WCZESNY I STAN PADACZKOWY USTALONY

### LECZENIE DRUGIEGO RZUTU (20–60 MIN)

W przypadku nieskutecznego leczenia pierwszego rzutu i utrzymania się napadu przez co najmniej 20 min od początku trwania, mówi się o ustalonym SE, który wymaga zastosowania leczenia drugiego rzutu. Zwykle ma to już miejsce w warunkach szpitalnych. Do leków stosowanych w drugim rzucie należą fosfenytoina (niezarejestrowana w Polsce) oraz fenytoina, której działanie polega między innymi na stabilizacji błony komórkowej neuronów ośrodkowych. Stosuje się ją w dawce 15–20 mg kg<sup>-1</sup> mc., należy podawać ją powoli, z prędkością 50 mg min<sup>-1</sup>, pod kontrolą kardiomonitora [12, 16, 17, 28]. Fenytoina doskonale nadaje się do szybkiej kontroli napadów jak również przewlekłej terapii [15]. Maksymalne stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym fenytoina osiąga po 20 min [16], jej czas półtrwania wynosi 24 godziny i może się wydłużyć przy wysokich stężeniach fenytoiny we krwi [7]. Monitorowanie układu sercowo-naczyniowego jest konieczne ze względu na możliwość wystąpienia hipotensji (27%) i bradyarytmii (7%). Do innych efektów ubocznych występujących po przyjęciu fenytoiny należy między innymi „zespół purpurowej rękawiczki” — obrzęk, przebarwienia i ból dystalnie od miejsca wstrzyknięcia [29]. Do zalet fenytoiny należą długi efekt działania, szybkie osiągnięcie wysokiego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym, dostępność leku oraz wieloletnie doświadczenie związane z lekiem. Wady to brak danych potwierdzających jego bezpieczne zastosowanie w populacji osób starszych (w związku z możliwym negatywnym wpływem fenytoiny na układ sercowo-naczyniowy oraz nie zawsze pożądanym działaniem neuroprotekcijnym leku) [12].

Alternatywnym lekiem drugiego rzutu jest fenobarbital, podawany z prędkością 20 mg kg<sup>-1</sup>, z maksymalną szybkością podawania do 50 mg min<sup>-1</sup> [1]. Fenobarbital to w zasadzie lek historycznie stosowany w SE opornym na benzodwiazepiny. Jak inne leki z grupy barbituranów powoduje nasiloną sedację, może również wywoływać hipotensję, szczególnie gdy jest podawany z benzodwiazepinami, dlatego obecnie stosuje się go znacznie rzadziej. Istnieją również doniesienia informujące, że nawet u 20% chorych, u których klinicznie ustąpiły objawy SE po zastosowaniu fenobarbitalu stwierdza się utrzymujące się elektrograficzne cechy SE (niedrgawkowy stan padaczkowy [NCSE, *nonconvulsive SE*]) [30].

Jako leczenie II rzutu dopuszcza się także zastosowanie dożylnie kwasu walproinowego w dawce 20–40 mg kg<sup>-1</sup> z prędkością 6 mg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> lub lewetiracetamu w dawce 20–60 mg kg<sup>-1</sup> (1000–3000 mg) podanych w czasie 15 min, czy lakozamidu w dawce 200–400 mg [1, 31–33].



**STAN PADACZKOWY LEKOOPORNY****LECZENIE III RZUTU**

Stan padaczkowy nieustępujący po podaniu benzodwiazepin i fenytoiny lub innego, drugiego leku przeciwpadaczkowego w odpowiednich dawkach określany jest jako SE oporny na leczenie (lekooporny; > 60 min trwania) [1, 31]. Wymaga on bezwzględnie leczenia na OAIIT [1].

W literaturze brakuje danych potwierdzających skuteczność stosowania lorazepamu w przypadkach SE opornego na leczenie (tj. chorych, u których przedszpitalne leczenie pierwszego rzutu okazało się nieskuteczne). Nie ustalono, jak dotąd, który z leków służących do wprowadzenia chorego w stan śpiączki farmakologicznej byłby optymalny. Leki najczęściej stosowane do tego celu obejmują pentobarbital, tiopental, propofol, midazolam. Sugerowana w piśmiennictwie skuteczność wymienionych leków wydaje się podobna [1, 18, 22].

Stan padaczkowy oporny na leczenie wymaga podawania barbituranu, tiopentalu, midazolamu lub propofolu w dawkach wywołujących znieczulenie ogólne (tab. 1).

Nie ma jednoznacznych danych wskazujących lek pierwszego wyboru. Zaleca się zwiększanie dawki leku do uzyskania w zapisie EEG czynności z naprzemiennymi okresami wyładowań i stłumienia (*burst suppression*) w przypadku stosowania propofolu lub barbituranów albo do przerwania czynności napadowej przy stosowaniu midazolamu i utrzymanie tego efektu przynajmniej przez 24 godziny. Jednocześnie należy włączyć takie leczenie przeciwpadaczkowe, które planuje się stosować długotrwale [1]. Niektórzy autorzy sugerują dużą ostrożność przy podawaniu propofolu, ponieważ zanotowano większą śmiertelność po zastosowaniu tego leku [34, 35].

W leczeniu III rzutu stanu padaczkowego można rozważyć zastosowanie innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak kwas walproinowy czy lewetiracetam [1].

Sól kwasu walproinowego ma złożony mechanizm działania. Powoduje zmniejszenie stanu wzbudzenia poprzez działanie na kanały sodowe w błonach komórkowych neuronów jak również poprzez wpływ na stężenie GABA [34]. Po dożylnym podaniu walproinianu stosunkowo szybko uzyskuje się kontrolę napadów padaczkowych tj. po 6 do 30 min [22]. Jego główną zaletą jest brak działania kardiodepresyjnego [7]. Duże dawki walproinianu mogą prowadzić do hiperamonemii. Istnieje również ryzyko toksycznego wpływu lek na wątrobę oraz na trzustkę, a także encefalopatii. Ze względu na wpływ walproinianu na funkcję płytek krwi, lek może nasilić skłonność do krwawienia, co może być niebezpieczne na przykład w ostrym udarze mózgu [12]. Walproinian sodu może być stosowany jako lek pierwszego rzutu w SE napadów nieświadomości lub mioklonicznych [7].

Lewetiracetam jest stosowany dożylnie w dawce 1000–3000 mg lub w dawce 20 mg kg<sup>-1</sup> [1, 12, 13, 36]. Jest to lek dobrze tolerowany zarówno przez dzieci, dorosłych, jak i osoby starsze. Najczęstszym efektem ubocznym jest średniego stopnia sedacja, nie obserwowano niekorzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy czy oddechowy [7, 12]. Lewetiracetam nie wchodzi również w interakcje z innymi lekami [12]. Wskazane jest monitorowanie liczby płytek krwi [37].

Do innych leków stosowanych czasami w opornym na leczenie SE należy lakozamid [12]. Istnieje niewiele doniesień dotyczących stosowania lakozamidu w SE [13].

Niektórzy chorzy w SE nie reagują na żadne z wyżej wymienionych leków. Istnieją doniesienia o stosowaniu innych metod leczniczych w takich sytuacjach. Doniesienia te to zazwyczaj opisy pojedynczych przypadków lub badania przeprowadzone w bardzo małych grupach [7]. W piśmiennictwie istnieją opisy stosowania w opornym stanie padaczkowym ketaminy (niekompetencyjnego antagonisty receptora NMDA) [13, 38], izofluranu [39] czy werapamilu [40]. W przypadku podawania ketaminy, niezwykle istotne jest podawanie w formie bolusa w dawce zwiększanej od 0,06 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> do 7,5 mg kg h<sup>-1</sup> w celu uniknięcia nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego. Shorvon i wsp. [22] sugerują, że średni czas takiej terapii trwa około 120 godzin. Jak dotąd, niewielka liczba badań poświęconych zastosowaniu ketaminy w leczeniu SE wymaga dalszej praktycznej weryfikacji.

Istnieją również doniesienia o stosowaniu u niektórych osób leków przeciwpadaczkowych nieposiadających form dożylnych, podawanych przez sondę żołądkową, czego przykładem jest topiramate [41] czy okskarbazepina [42]. Leki immunomodulujące, takie jak glikokortykoidy kory nadnerczy, dożylnie immunoglobuliny czy wymiana osocza, również bywają stosowane u chorych z opornym na leczenie SE [43], czasami nawet u takich, u których nie ma

**Tabela 1.** Dawkowanie leków stosowanych do znieczulenia ogólnego w leczeniu stanu padaczkowego [1, 22]

	Dawkowanie
Tiopental	3–5 mg kg <sup>-1</sup> i.v. w bolusie, kolejne dawki 1–2 mg kg <sup>-1</sup> powtarzane co 2–3 min do opanowania napadów następnie 3–7 mg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
Pentobarbital	10–15 mg/kg i.v. w bolusie następnie 0,5–1 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>
Midazolam	0,2 mg kg <sup>-1</sup> i.v. w bolusie następnie 0,05–0,4 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>
Propofol	2–3 mg kg <sup>-1</sup> i.v. w bolusie, kolejne dawki 1–2 mg kg <sup>-1</sup> powtarzane do opanowania napadów następnie 2–10 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>

**Tabela 2.** Podział stanu padaczkowego w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie [31, 47–52]

	Czas trwania	Charakterystyka
SE wczesny	6–20 min/6–30 min	Leczenie I rzutu: BDZ 1–2 × (jeśli konieczne, wdrożenie leczenia II rzutu: PHT/FPHT/ PHB/VPA/LEV)
SE ustalony	30–60 min	Kliniczna lub elektroencefalograficzna czynność napadowa Wdrożenie lub kontynuacja leczenia II rzutu
SE lekooporny	> 60 min	Utrzymujące się napady mimo terapii dwulekowej (BDZ + lek dodatkowy) Konieczność zastosowania znieczulenia ogólnego (tiopental, pentobarbital, propofol, ew. midazolam (alternatywa dla znieczulenia ogólnego: VPA, LEV, TPM, LCM, ketamina, hipotermia lub dieta ketogenna)
SE superlekooporny		Utrzymujące się napady mimo zastosowania 1 cyklu znieczulenia ogólnego Obecne zmiany cisza-wyładowanie w EEG lub > 24 h od początku znieczulenia ogólnego Zastosowanie anestetyków wziewnych: defluran/izofluran lub interwencja neurochirurgiczna

BDZ — benzodwiazepina; PHT — fenytoina; FPHT — fosfenytoina; PHB — fenobarbital; VPA — kwas walproinowy, LEV — lewetiracetam

ewidentnych dowodów na etiologię zapalną [7]. W terapii steroidowej prowadzi się próby z zastosowaniem dożylnym metylprednizolonu w dawce 1 g przez 3 dni, a następnie kontynuuje się 1 mg kg<sup>-1</sup> przez około 6 tygodni. Immunoglobuliny podaje się w dawce 0,4 mg kg<sup>-1</sup> przez 5 dni, leczenie powtarza się dwukrotnie w odstępie 2 tygodni. Jak dotąd, opisano niewielką grupę chorych poddanych terapii immunologicznej, dlatego też nie ustalono ustandaryzowanych zaleceń dotyczących stosowania takiego leczenia [22].

Dietę ketogenną w padaczkę stosuje się od wielu dekad, szczególnie u dzieci. Sporadycznie jest ona włączana u osób z opornym na leczenie SE. Efektów leczenia diety ketogenną należy oczekiwać po kilkunastu dniach, a nawet kilku tygodniach [18, 19]. Istnieją również doniesienia o pozytywnym wpływie na wyniki leczenia hipotermii, którą u dorosłych prowadzi się za pomocą oziębiania wewnątrznaczyniowe, a u dzieci za pomocą oziębiania zewnętrznego, do temperatury 32–35°C [22, 31].

### SUPERLEKOOPORNY STAN PADACZKOWY

O superlekoopornym SE mówi się wtedy, gdy terapia III rzutu jednym cyklem dożylnych leków anestetycznych jest nadal nieefektywna. Dalsza terapia obejmuje alternatywne leczenie III rzutu, a zatem jest zbliżone do postępowania w lekoopornym SE. W odróżnieniu od lekoopornego SE, możliwa jest jednak także jednoczesna politerapia dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. Jak podkreślają niektórzy autorzy, należy wybierać leki o niewielkim ryzyku interakcji, stosować je w dużych dawkach oraz nie dokonywać częstych zmian leków. Istotny jest również wybór leków o niskim ryzyku hepato- i nefrotoksyczności. Lepsze wyniki uzyskuje się w przypadku unikania leków o działaniu GABA-ergicznym [22].

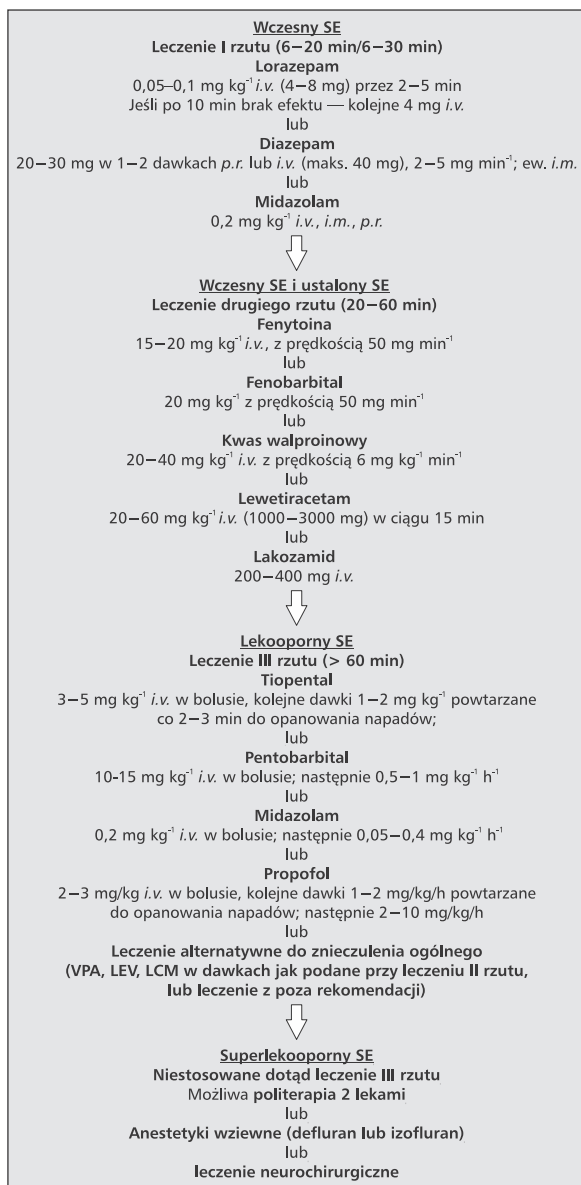
Do innych nefarmakologicznych metod leczenia, szczególnie super opornego SE należą wszczepienie stimulatora nerwu błędnego [44] czy leczenie operacyjne (usunięcie

ogniska padaczkowego, hemisferektomia, kallozotomia, wielokrotne przecięcie kory mózgu) [45, 46] (tab. 2).

Zaraz po opanowaniu SE niezwykle istotne jest wdrożenie leczenia przeciwpadaczkowego, które chory będzie mógł otrzymywać długotrwale [1] (ryc. 2).

W praktyce, leczenie SE opiera się na zaleceniach ustanowionych przez grupy ekspertów. W większości krajów, w tym w Polsce protokoły dotyczące postępowania terapeutycznego opierają się na następującym kolejno po sobie zastosowaniu benzodwiazepin, fenytoiny i fenobarbitalu. Na każdym etapie algorytm ten może zostać przerwany w przypadku pomyślnego efektu terapeutycznego. W razie nieskuteczności ostatecznym etapem leczenia jest intubacja, wentylacja mechaniczna i znieczulenie ogólne.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat schematy te zaczęły ulegać pewnym modyfikacjom. Niektórzy autorzy donoszą, że terapia drugim lekiem przynosi efekt jedynie u 5% pacjentów w SE, a podanie trzeciego leku jedynie u kolejnych 2,3% chorych. Ponadto, podążanie za schematem kolejno 2–3 lekami wydłuża znacznie czas terapii, która w przypadku stanów lekoopornych kończy się znieczuleniem ogólnym pod kontrolą EEG, aż do uzyskania zapisu cisza-wyładowanie. Ten ostatni element postępowania przynosi korzystny skutek terapeutyczny u kolejnych 23% leczonych. Powyższe obserwacje wykazały, że wydłużanie terapii często nie przynosi zamierzonego efektu. Z tego powodu autorzy amerykańscy postulują o wprowadzeniu nowego, skróconego protokołu leczenia SE, według którego proponuje się jednoczesne podanie lorazepamu i fenytoiny jednocześnie, z pominięciem fazy przeznaczonej na fenobarbital. Postulowana strategia, umożliwi intensywnie leczenie i szybsze wprowadzenie pacjenta w stan śpiączki farmakologicznej, co według autorów poprawia istotnie końcowy wynik terapeutyczny u pacjentów z lekoopornym SE [6].



**Rycina 2.** Schemat leczenia stanu padaczkowego (SE) u dorosłych [1, 7, 12, 13, 17, 18, 22, 28, 53]

Niemniej jednak, czynnikiem niezwykle istotnym w terapii jest bliska i wczesnie zainicjowana współpraca neurologa oraz anestezjologa, której celem powinno być działanie zmierzające ku ograniczeniu ryzyka występowania przyпадków lekoopornych.

Nie należy również zapomnieć o tym, że celem leczenia jest nie tylko ustąpienie klinicznych i elektrograficznych cech SE, ale również zapobieganie nawrotom napadów padaczkowych oraz leczenie powikłań SE oraz powikłań związanych z zastosowanym leczeniem [22].

Kiedy porównamy zalecenia dotyczące leczenia SE, stosowane kilkanaście, kilkadziesiąt lat temu okazuje się, że stosowane ówczesnie metody stanowią dla nas wytyczne

jak nie należy leczyć tej jednostki chorobowej. Oceniając retrospektywnie metody leczenia SE stosowane w minionych latach, wydaje się, że na brak skuteczności mógł się składać wiele czynników, takich jak: zbyt małe dawki stosowanych leków, nieregularne dawkowanie czy zbyt szybkie przerwanie agresywnego leczenia [30]. Bez tej, ponad stuletniej, pracy wielu pokoleń neurologów i lekarzy specjalizujących się w pomocy doraźnej i intensywnej terapii nie można byłoby jednak dojść do obecnych wniosków. Tym samym, przytaczane w niniejszej pracy zalecenia, na obecnym etapie wiedzy teoretycznej i doświadczenia stanowią wskazówki wydaje się najbardziej optymalne do jak najszybszego opanowania SE uogólnionych napadów drgawkowych, ich słuszność zostanie jednak zweryfikowana w przyszłości.

### Piśmiennictwo:

1. Meierkord H, Boon P, Gocke K, Shorvon S, Tinuper S, Holtkamp M: EFNS guidelines on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348–355.
2. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
3. Shorvon S: Status Epilepticus: Its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge University Press, Cambridge 1994.
4. Janssen S, Gracely EJ, Sperling MR: How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006; 47: 1499–1503.
5. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL: It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120–122.
6. Millikan D, Rice B, Silbergleit R: Emergency Treatment of status epilepticus: current thinking. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27: 101–113.
7. Rossetti AO: Treatment options in the management of status epilepticus. *Curr Treat Opt Neurol* 2010; 12: 100–112.
8. Pellock JM, Towne AR, DeLorenzo RJ: Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994, 35: 27–34.
9. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA et al.: Status epilepticus severity score (SESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 2008; 255: 1561–1566.
10. Lothman E: The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 1990; 40 (Suppl. 2): 13–23.
11. Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG et al.: The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: A critical review. *Epilepsia* 2007; 48: 1652–1663.
12. Yasiry Z, Shorvon SD: The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014; 33: 167–174.
13. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B et al.: Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3–23.
14. Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J: Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABA receptors. *J Neurosci* 2005, 25: 5511–5520.
15. Rajshekher G: Recent trends in the management of status epilepticus. *Indian J Crit Care Med* 2005; 9: 52–63.
16. Browne TR: The pharmacokinetics of agents used to treat status epilepticus. *Neurology* 1990; 40: 28–32.
17. Turner Ch: The management of tonic-clonic status epilepticus. *Curr Anaesth Crit Care* 2007; 18: 86–93.
18. Chen JWY, Wasterlain CG: Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5: 246–256.
19. Walker DM, Teach SJ: Update on the acute management of status epilepticus in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 239–44.
20. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D. et al.: Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. *New Engl J Med* 2012; 366: 591–600.
21. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M. et al.: Lorazepam vs. diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1652–1660.



22. *Shorvon S, Ferlisi M*: The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012; 135: 2314–2328.
23. *Treiman DM, Meyers PD, Walton NY*: A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *New Engl J Med* 1998; 339: 792–798.
24. *Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG*: Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005; 25: 7724–7733.
25. *Allredge BK, Wall DB, Ferriero DM*: Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 213–216.
26. *Hirsch LJ*: Intramuscular versus intravenous benzodiazepines for prehospital treatment of status epilepticus. *New Engl J Med* 2012; 366; 7: 659–660.
27. *Lowenstein DH, Allredge B.K, Allen F et al.*: The prehospital treatment of status epilepticus (PHTSE) study: Design and methodology. *Controll Clin Trials* 2001; 22: 290–309.
28. *Martland T, Harris C*: Management of status epilepticus. *Paediatr Child Health* 2009; 19: 225–231.
29. *Treiman DM, Walton NY, Collins JF*: Treatment of status epilepticus if first drug fails. *Epilepsia* 1999; 40: 243.
30. *Janz D*: Historical vignette: medical treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl. 6): 3–10.
31. *Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringer MN*: Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2008; 9: 189–197.
32. *Zelano J, Kumlien E*: Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 2012; 21: 233–236.
33. *Hofler J, Trinka E*: Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54: 393–404.
34. *Owens J*: Medical management of refractory status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17: 176–181.
35. *Lyer 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.
36. *Knake S, Gruener J, Hattemer K*: Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 588–589.
37. *Ruegg S, Naegelin Y, Hardmeier M*: Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. *Epilepsy Behav* 200; 12: 477–480.
38. *Pruss H, Holtkamp M*: Ketamine successfully terminates malignant. *Epilepsy Research* 2008; 62: 1428–1431.
39. *Mirsattari SM, Sharpe M.D, Young GB*: Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004; 60: 1254–1259.
40. *Iannetti P, Spalice A, Parisi P*: Calcium channel blocker verapamil administration in prolonged and refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2005; 46: 967–969.
41. *Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ et al.*: The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003; 60: 332–334.
42. *Kellinghaus Ch, Berning S, Stogbauer F*: Use of oxcarbazepine for treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2014; 23: 151–154.
43. *Robakis TK, Hirsch LJ*: Literature review, case report and expert discussion of prolonged refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2006; 4: 35–46.
44. *De Herdt V, Waterschoot I, Vonck K*: Vagus nerve stimulation for refractory status epilepticus et al. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 286–289.
45. *Lhatoo SD, Alexopoulos AV*: The surgical treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl. 8): 61–65.
46. *Bhatia S, Ahmad F, Miller I et al.*: Surgical treatment of refractory status epilepticus in children. *J Neurosurg Pediatr* 2013; 12: 360–366.
47. *Kramer AH*: Clinical trials in acute repetitive seizures and status epilepticus. *Neurocrit Care* 2013; 16: 299–305.
48. *Rosetti AO, Lowenstein DH*: Management of refractory status epilepticus in adults: Still more questions than answers. *Lancet Neurology* 2011; 10: 922–930.
49. *Hocker S, Wijdicks EFM, Rabinstein AA*: Refractory status epilepticus: new insights in presentation, treatment, and outcome. *Neurol Res* 2013; 35: 163–168.
50. *Shorvon S*: Clinical trials in acute repetitive seizures and status epilepticus. *Epileptic Disord* 2012; 14: 138–147.
51. *Bodenant M, Moreau C, Sejourne C et al.*: Interest of the ketogenic diet in a refractory status epilepticus in adults. *Revi Neurol (Paris)* 2008; 164: 194–199.
52. *O'Connor SE, Richardson C, Trescher WH et al.*: The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 101–103
53. *Shearer P, Rivello J*: Generalised convulsive status epilepticus in adults and children: treatment guidelines and protocols. *Emerg Med. Clin North Am* 2011; 29: 51–64.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska  
 Klinika Neurologii Rozwojowej  
 Katedra Neurologii GUMed  
 ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk  
 e-mail: mmazur@gumed.edu.pl

Otrzymano: 8.07.2014 r.

Zaakceptowano: 5.08.2014 r.