



Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Liberec Turnov Frýdlant

Status epilepticus

**Kdy postupovat dle protokolu a kdy můžeme
zvolit vyčkávací strategii?**

Eva Řeháčková



Definice

- stav způsobený selháním mechanismů odpovědných za ukončení záchvatu nebo aktivací mechanismů, které vedou k abnormálně dlouho trvajícímu záchvatu
- většina záchvatů skončí spontánně do 5 minut, s delším trváním pravděpodobnost spontánního ukončení záchvatu klesá
- každý konvulzivní záchvat trvající déle než 5 minut nebo opakující se záchvaty, mezi nimiž pacient nenabude vědomí, nutno považovat za časný SE



- T1: prolongovaný záchvat, při překročení T1 → kontinuální epileptická aktivita s nutností zahájit terapii
- T2 : pokračující epi aktivita, může docházet i k trvalým změnám neuronů, jejich destrukci a smrti

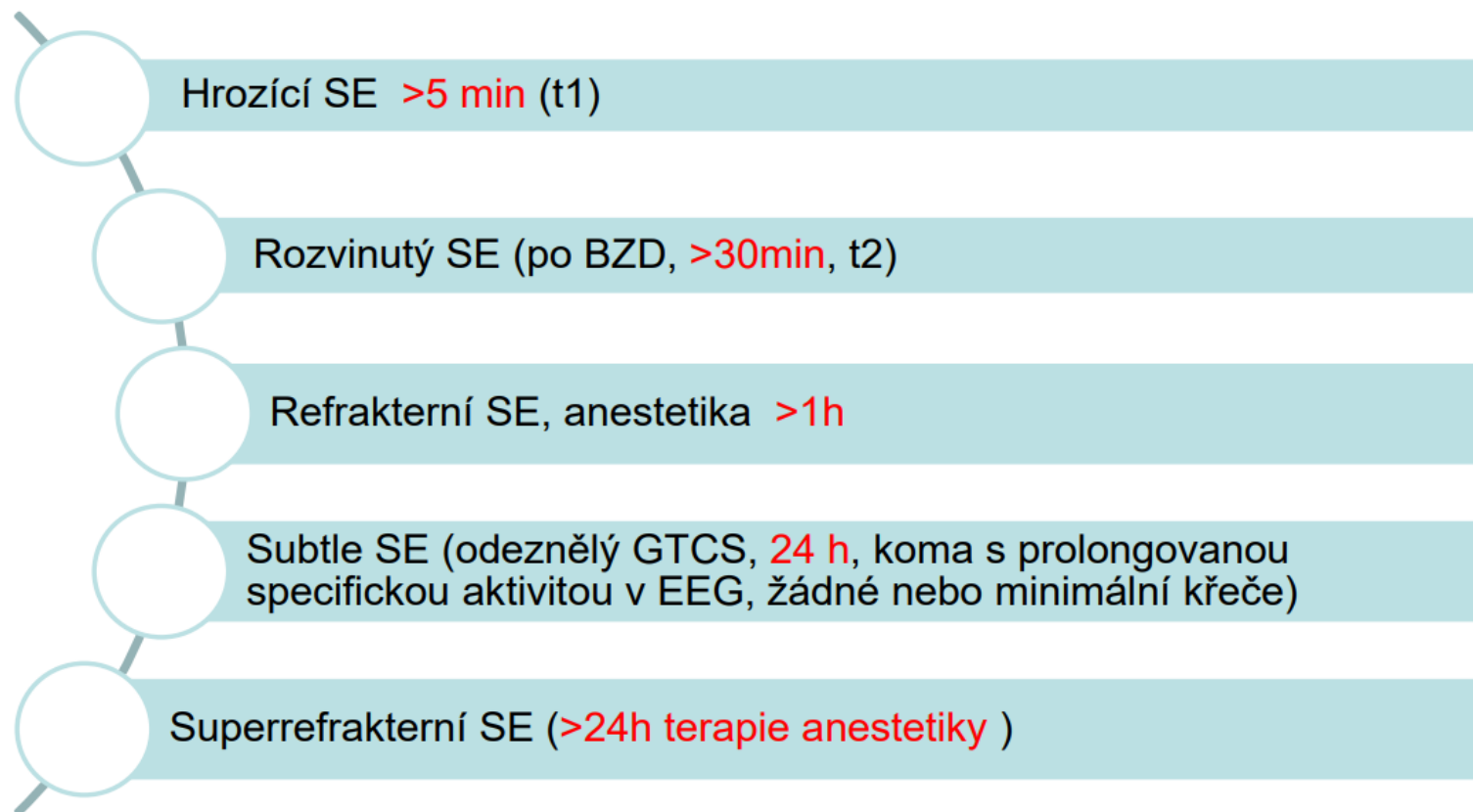
Table 1. Operational dimensions with t_1 indicating the time that emergency treatment of SE should be started and t_2 indicating the time at which long-term consequences may be expected

Type of SE	Operational dimension 1 Time (t_1), when a seizure is likely to be prolonged leading to continuous seizure activity	Operational dimension 2 Time (t_2), when a seizure may cause long term consequences (including neuronal injury, neuronal death, alteration of neuronal networks and functional deficits)
Tonic-clonic SE	5 min	30 min
Focal SE with impaired consciousness	10 min	>60 min
Absence status epilepticus	10–15 min ^a	Unknown

^aEvidence for the time frame is currently limited and future data may lead to modifications.



Časová osa





Časová osa





Management

1. zajištění a stabilizace vitálních funkcí, oxygenace, laboratoř, event. toxikologie
 - léčba hypoglykémie, u dosp. předtím aplikace **100mg thiaminu i.v.** (cave Wernickeho encefalopatie)
2. CT mozku, event. dále MR mozku, likvor...
3. terapie SE



Terapie SE

Hrozící/časný SE – terapie 1.linie

- Diazepam **i.v.** 10mg (0,2mg/kg/dávka), dávku lze po 5 min opakovat

nebo
- Midazolam **i.m., i.v.** 10mg jednorázově (u pac. > 40kg, u pac. < 40kg 5mg)
- Včasná aplikace rescue/záchranné medikace může rozvoji SE zabránit
(zjišťovat anamnézu od rodiny o podání rescue medikace)



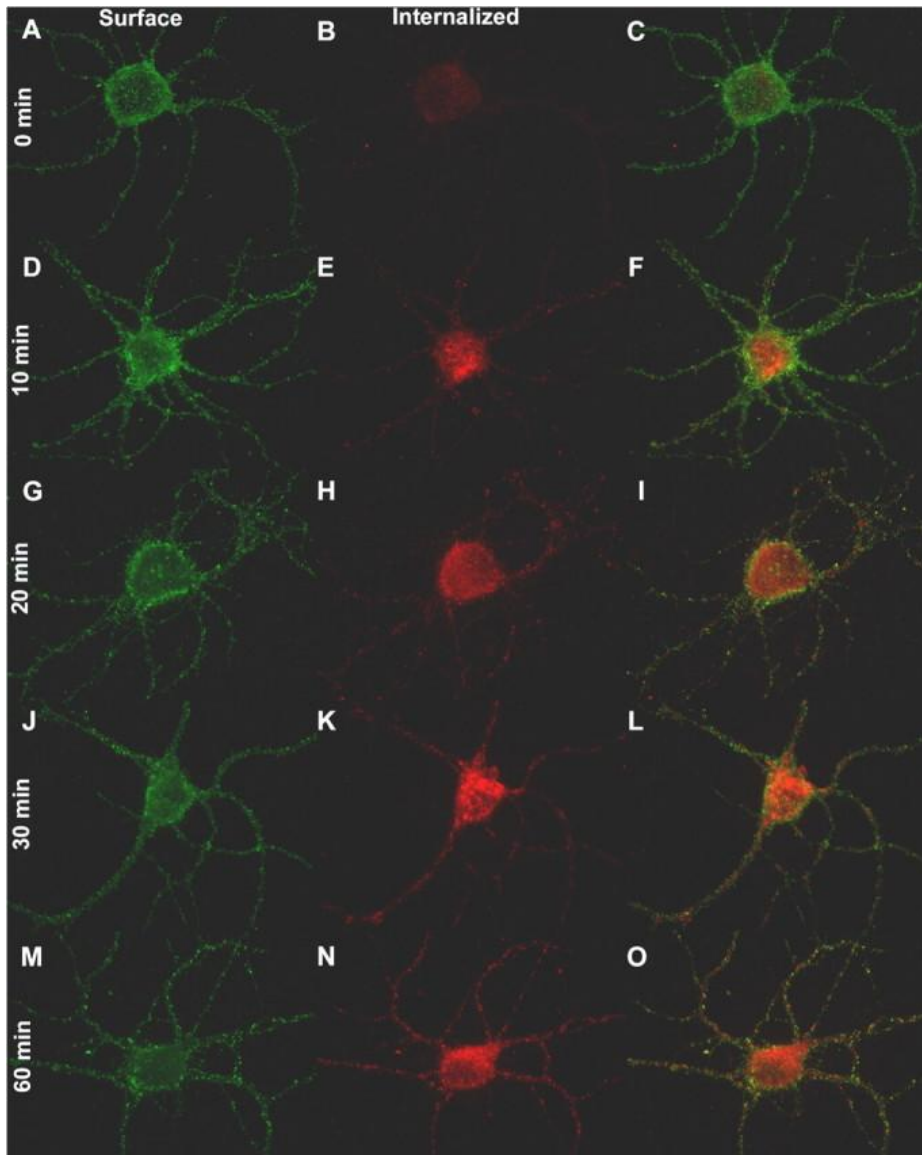
Buccolam/Diazepam



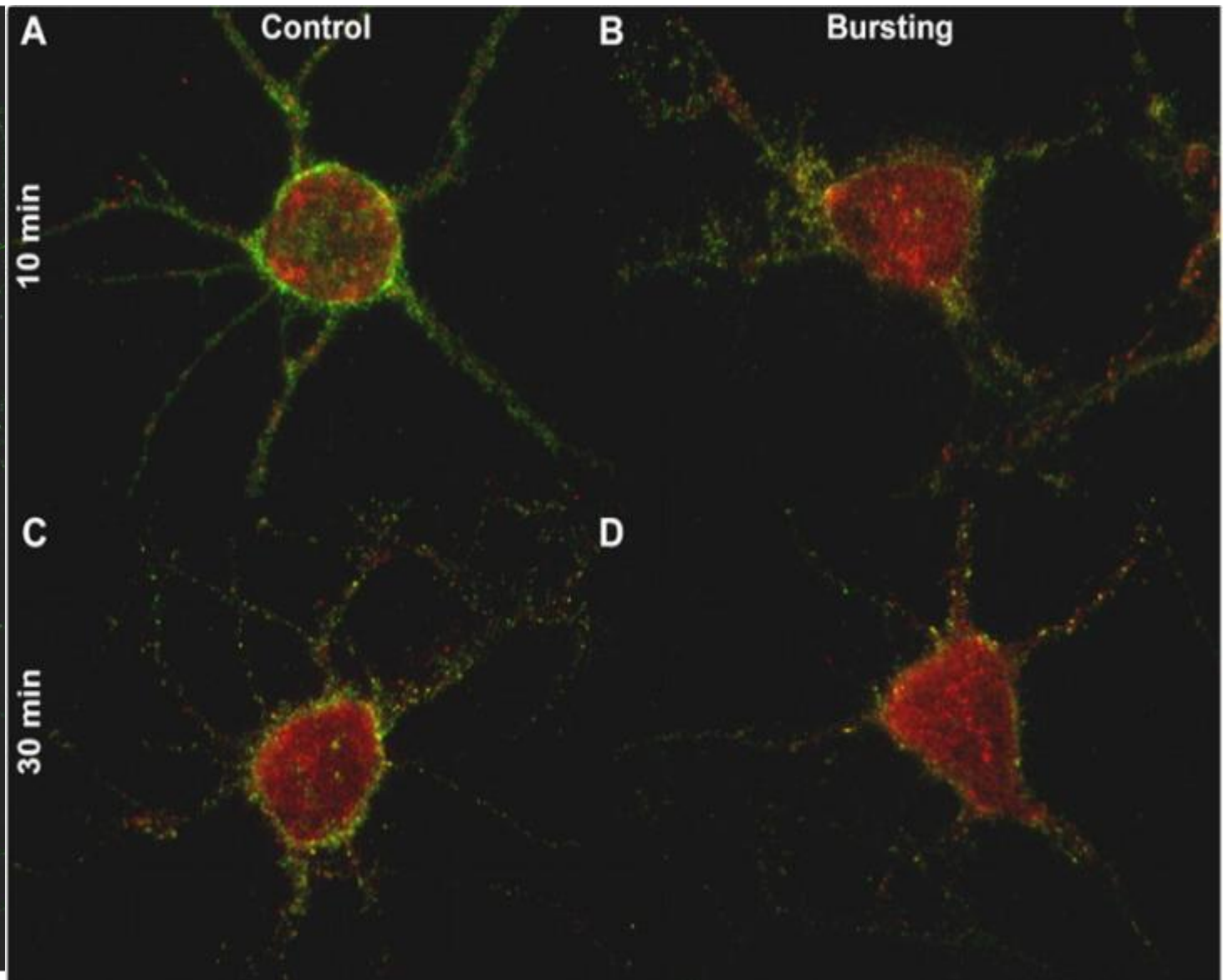
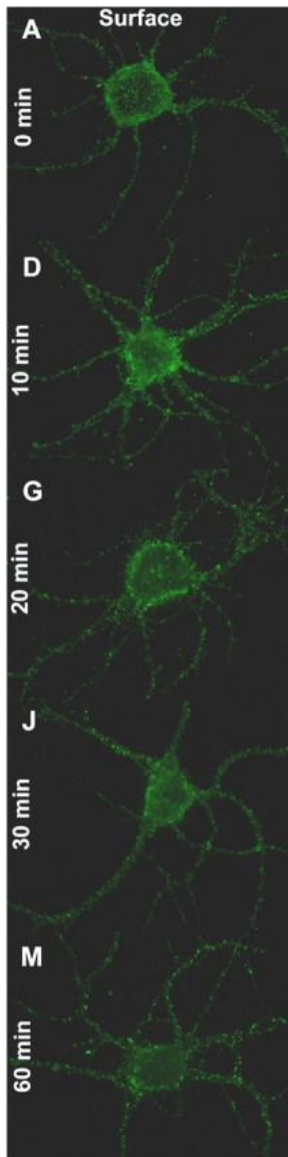


Benzodiazepiny

- Velmi efektivní terapie, u 60% pac. vede k vymizení SE
- Ze studií – pouze 6% pac. je léčeno BZD do 10min, často jsou podány pozdě, v nízké dávce nebo špatnou cestou podán
- Nezvyšují riziko resp. selhání, naopak je rozvoj dech. insuficience častější u pac. neléčených BZD
- V průběhu SE dochází k narůstající internalizaci GABA_A receptorů → snížení efektu gabaergních léků (BZD). K internalizaci dochází od 10. minuty SE, max. ve 30. minutě.
- **Čím dříve se podá adekvátní dávka BZD, tím vyšší jsou šance na úspěšnou terapii SE**



- Pro posouzení rychlosti, s jakou jsou povrchové GABAR redistribuovány do intracelulárního kompartmentu, byla použita technika antibody-feeding assay
- povrchové GABAR označené protilátkami proti N-konci podjednotky $\beta 2/3$ při 4 °C, aby se předešlo endocytóze značených receptorů během inkubace
- po označení byly neurony inkubovány v kontrolním médiu bez protilátek při 37 °C po dobu 0, 10, 20, 30 nebo 60 minut, což umožnilo receptorům značeným protilátkami podstoupit endocytózu bazální rychlostí
- po fixaci byly neurony vystaveny druhé fluorescenční protilátce před a po permeabilizaci - umožňuje nezávislou identifikaci značených povrchových GABAR od internalizovaných GABAR





Rozvinutý SE – 2. linie

- 40% SE pokračuje i přes podání BZD
- Indikováno podání i.v. ASM – nejdříve úvodní loading, následně s časovým odstupem udržovací dávka
- Kontrola sérových hladin
- Ve studii ESETT stejná účinnost LEV, PHT a VPA, s obdobným výskytem komplikací



Lék	Iniciální dávka (bolus)	Udržovací dávka	Rychlost podání	Výhody	Nevýhody	NU
LEV	60mg/kg, max. 4,5g lze přidat dalších 20mg/kg, max. 1,5g	1-2g á 12 hod	5mg/kg/min, bezpečné i podání pomalou i.v. injekcí během 5 min	dobrá účinnost, minimální NU, absence lékových interakcí	Cave renální insuficience (neredukuje se iniciální dávka)	behaviorální (podrážděnost, deprese)
VPA	40mg/kg, max. 3g, lze přidat 20mg/kg max. 2g	2-2,5g/den ve 2-3 denních dávkách, za 12 hod od iniciální dávky, max. denní dávka 60mg/kg/den	5mg/kg/min	dobrá účinnost, zkušenost s podáváním možnost rychlého podání	potenciálně závažné NU, množství lékových interakcí (inhibitor jaterního metabolismu), vysoká vazba na bílkoviny – v případě hypalbuminémie nutná korekce celkové hladiny	hepatopatie pankreatitida encefalopatie hematologické (trombocytopenie/patie, neutropenie)
LCM	9mg/kg, max. 500mg, lze přidat 5mg/kg, max. 250mg	Další dávka za 12 hod, obvykle 200mg	Během 5 min	minimální NU, absence lékových interakcí	Spíše pro fokální záchvaty/SE, redukce při clearance kreatininu < 30ml/min	kardiální (AV blokáda, tachyarytmie)
PHT	20mg/kg, max. 1,5g, lze přidat dalších 5mg/kg max. 500mg	300-400mg/den ve 3-4 dávkách (např. 100mg á 6 hod)	50mg/min	dobrá účinnost, zkušenost s podáváním	omezená rychlost podání, výrazná nelineární farmakokinetika, úzké terapeutické rozmezí, závažné NU, množství lékových interakcí (induktor jaterního metabolismu), vysoká vazba na bílkoviny – v případě hypalbuminémie nutná korekce celkové hladiny	kardiální (hypotenze, bradyarytmie, asystolie), encefalopatie s mozečkovým syndromem „purple glove syndrome“ (lokální reakce měkkých tkání na končetině distálně od podané infuze) kožní
BRV	6mg/kg, max. 400mg, lze přidat 200mg	200mg á 12 hod	Během 5 min	minimální NU, absence lékových interakcí, není nutná redukce dávky u renál. insuficience	zatím malá zkušenost s podáváním při léčbě SE	



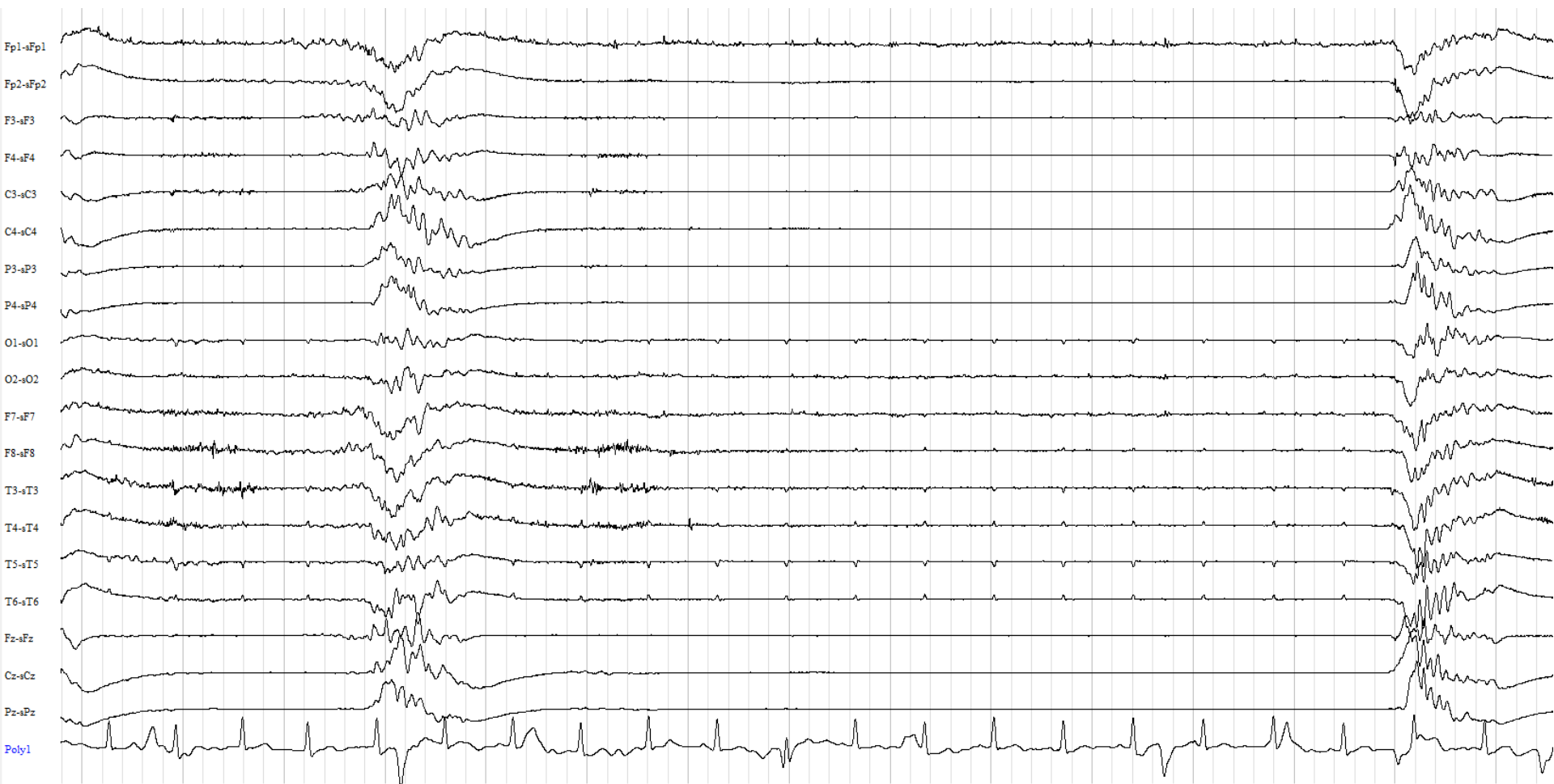
Refrakterní SE – 3. linie

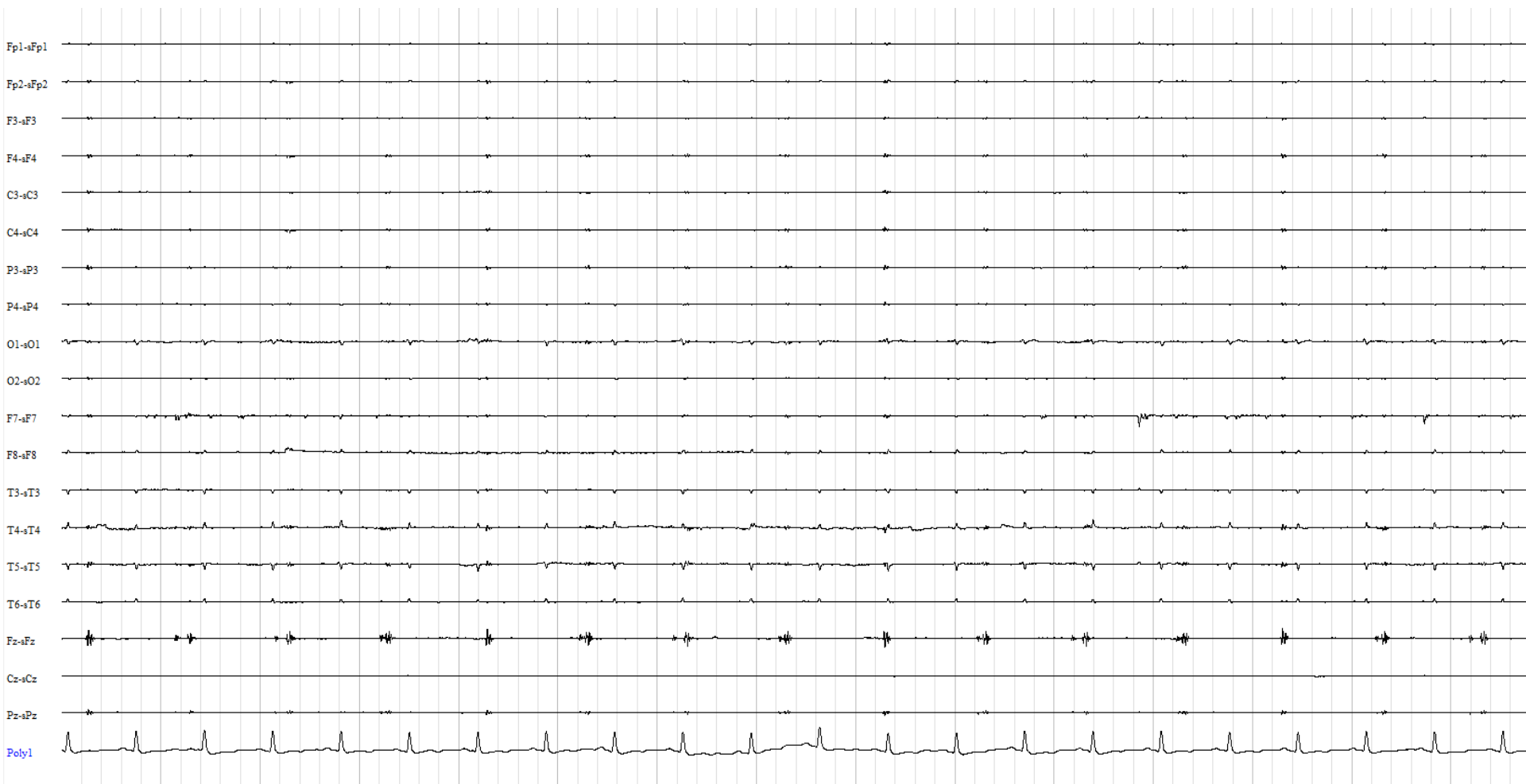
- Po selhání BZD a ASM 2. volby
- Cílem je navodit terapeut. koma + titrace dalšího ASM
- Nutná EEG kontrola, ideálně 24h monitorace - optimalizace terapie (hloubka anestezie) a zachycení eventuální recidivy SE
- Cíl léčby: ukončení epileptické aktivity, dosažení vzorce burst-suppression nebo suprese EEG křivky
- BS vzorec, resp. terapeutické kóma na 24-48 hod a poté pomalu anestetika snižovat (během 12-24 hod)
- V průběhu vysazení se mohou objevit ojedinělé záchvaty (withdrawal) – nejsou indikací k znovuzahájení anestezie



Refrakterní SE – 3. linie

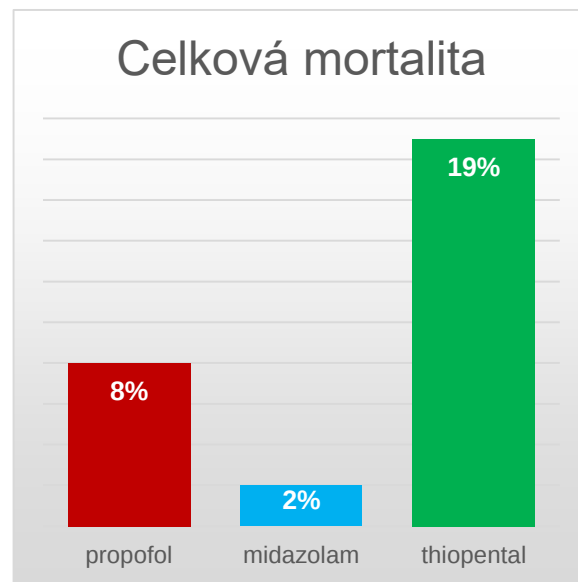
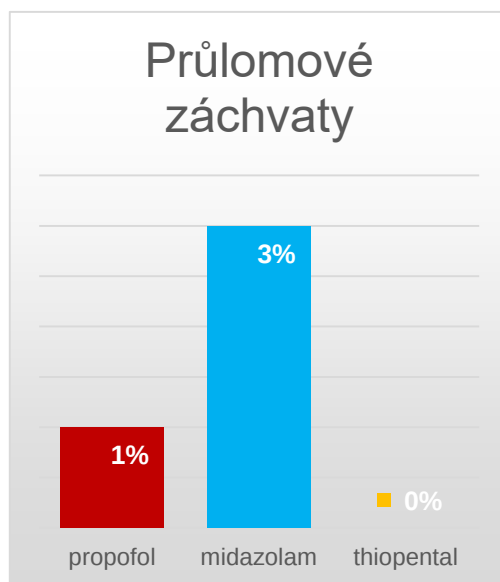
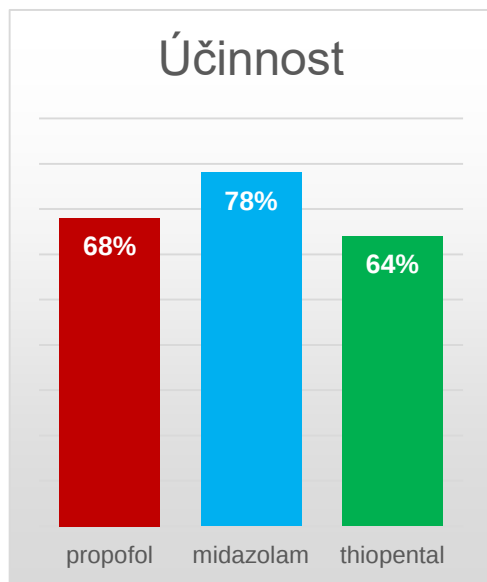
Lék	Iniciální dávka (bolus)	Udržovací dávka	Výhody	Nevýhody	NÚ
Propofol	3–5 mg/kg	5–10 mg/kg/h	dobrá účinnost rychlý nástup a krátký poločas malá akumulace v těle minimální množství lékových interakcí	NÚ při dlouhodobém podávání menší antiepileptický efekt v porovnání s ostatními	propofolový syndrom hypotenze kardiopulmonální deprese (méně závažná v porovnání s ostatními)
Midazolam	0,1–0,2 mg/kg	0,1–0,4 mg/kg/h	rychlý nástup účinku antiepileptický efekt minimální akumulace v těle	vyšší míra průlomových záchvatů menší efektivita závažné NÚ riziko tachyfyaxe	hypotenze kardiopulmonální deprese
Thiopental	2–3 mg/kg	3–5 mg/kg/h	dobrá účinnost rychlý nástup účinku antiepileptický efekt	nelineární farmakokinetika akumulace v těle množství lékových interakcí závažné NÚ	hypotenze kardiopulmonální deprese hepatopatie pankreatitida







Refrakterní SE – 3. linie



- U thiopentalu nejvyšší riziko záchvatů z vysazení, četné lékové interakce, četné NÚ



Superrefrakterní SE – 4. linie

- Přetrvávání SE 24 hod po zahájení léčby anestetiky nebo záchvaty recidivují při jejich redukci
- Obtížně léčitelný, žádný z léčebných postupů není ověřen randomizovanými studiemi
- V úvaze opakování anestezie jiným anestetikem
- Opět dosažení BS vzorce minimálně na 12 hod
- Add-on terapie ASM – perampanel, topiramát, pregabalin



Superrefrakterní SE – 4. linie

- Lékem volby se zdá být **ketamin** – NMDA antagonist, efektivní po 60 min trvání SE, kdy začíná selhávat GABAergní fenobarbital
- Silný synergický efekt s BZD
- Loading 2 mg/kg, kontinuálně 1,5-5 mg/kg/hod
- Přídatným lékem **magnesium** i.v. 2-6 g/ hod s dosažením sérových hodnot 3,5 mmol/l
- Event. lidokain i.v., IVIG, kortikosteroidy, plazmaferéza, ketogenní dieta, hypotermie, NCH operace...



Klasifikace SE

S prominentními motorickými projevy	Bez prominentních motorických projevů (nonkonvulzivní)
Konvulzivní SE (tonicko-klonický SE)	NCSE s kómatem („subtle“ status a elektrografický SE)
Myoklonický SE • S kómatem • Bez kómatu	NCSE bez kómatu • Generalizovaný ➤ Typické a atypické absence ➤ Myoclonic absence status • Fokální ➤ S poruchou vědomí (epileptické fugy, temporální SE, psychomotorický SE, kontinuální epileptický twilight state) ➤ Bez poruchy vědomí (senzorické, vizuální, olfaktorické) ➤ Status s afázií
Fokální motorický SE • Jacksonské křeče • EPC • Okuloklonický status	
Tonický SE	
Hyperkinetický SE	



GTCSE

- Platí výše uvedené
- Co nejrychleji zastavit záchvatové projevy – zvyšují se metabolické nároky, stoupá laktát s rozvojem laktátové acidózy, dochází k hypertenzi, tachykardii, arytmií, hypertermii, hyperglykémii - posléze hypoxie s následným rozvojem edému mozku, kardiopulmonální selhání s plicním edémem, poruchy koagulace, iontové dysbalance, rabdomyolýza, renál. a hepatální selhání, finálně se rozvíjí multiorgánové selhání



Fokální SE (FASE – bez poruchy vědomí)

- Terapie se neliší v 1. a 2. stadiu – BZD a ASM
- Podání anestetik a terapeut. kóma jako poslední možnost



NCSE (s poruchou vědomí)

- Většinou se vychází z doporučení pro CSE, často ale není znám začátek, první projevy bývají přehlédnuty či zaměněny za delirium, únavu atd.
- Pro diagnózu nezbytné EEG
- Častěji snaha „vystačit“ si s ASM, komplikace z CA (hypotenze, pneumonie, imunosuprese) jsou rizikovější než prolongovaná epileptická aktivita



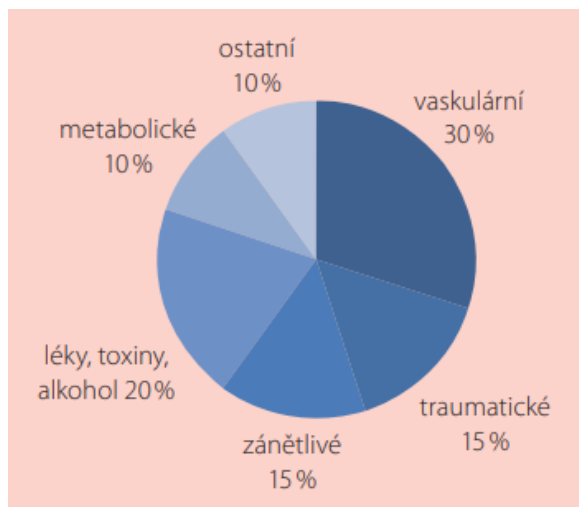
Specifická terapie u jednotlivých forem NCSE

- Subtle SE – stejně jako u CSE
- SE s typickými absencemi – i.v. BZD a i.v. VPA, LEV (nepodávat Na-blokátory PHT, LCM – mohou stav zhoršit)
- U pac. v kritickém stavu (KCT, SAK) – vysoké riziko potenciace sekundárního poškození mozku probíhajícím záchvatem – postupovat jako u CSE
- NCSE v kómatu (posthypoxické encefalopatie po KPR) – léčba diskutabilní, není jasné, jakým způsobem se epi aktivita podílí na klinickém stavu. Ve studii TELSTAR pac. s posthypoxickým postižením ve 2 skupinách (léčení ASM a nikoliv), stejná mortalita (82% vs. 80%)



Akutní symptomatický SE

- Projevem buď akutního infarktu CNS (trauma, infekce, CMP) nebo akutní systémové poruchy (metabolické,..)
- ASZ/ASSE časově souvisí se vznikem infarktu – arbitrárně 7 dní u strukturální etio (CMP, KCT), 24hod u metabolické, po dobu aktivity/léčby u zánětlivé etio (neuroinfekce, absces)
- Terapie stejná, odpovídá typu SE



Porucha	Arbitrární mezní hodnoty*
hyponatremie	Na < 115 mmol/l
hypoglykemie	Glu < 2,0 mmol/l
hyperglykemie s ketoacidózou	Glu > 25 mmol/l
hypomagnezieemie	Mg < 0,3 mmol/l
hypokalcemie	Ca < 1,2 mmol/l
renální selhání	urea > 35,7 mmol/l kreatinin > 884 umol/l
hepatální selhání	–



Neepileptický psychogenní status

- V první řadě zvážit možnost neepileptické etio stavu – na základě klinické anamnézy, semiologie, event. (dle možností) video-EEG
- Zlatým standardem v diagnostice je video-EEG monitorace
- Problematické stanovení dg. u pac. se smíšeným záchvatovým onemocněním
- Často epileptický a neepileptický záchvat semiologicky neodlišitelný
- Dalším problémem FLE – záchvaty mohou být semiologicky podobné jako PNES (hypermotorické asynchronní pohyby, bicyklování, opistotonus, pohyby pánve, smích, bizarní automatismy)



	Synkopa	Disociativní záchvat	GTCS
okolnosti/spouštěče	dehydratace, th antihypertenzivy, febrilie, delší stání, vertikalizace, horko, bolest, kašel, mikce	může předcházet psychický stres, mohou být spouštěné přítomností svědků (není podmínkou)	jakékoliv, spánková deprivace, febrilie, vznik ve spánku
prodromy/aura	zatmění před očima, vzdalování zvuků, tinnitus, nauzea, závrať	často žádné, nebo velmi neurčité, nepopsatelné, měnlivý charakter	aura dle typu záchvatu, nemusí být přítomna
trvání	10–30 s	často > 5 min	většinou < 3 min
motorické projevy	myoklonické/klonické záškuby, nepravidelné, generalizované postury flekční či extenční, většinou po určité době trvání poruchy vědomí	nepravidelné, asynchronní záškuby nebo hrubý třes, může být pouze na horních nebo dolních končetinách, nepostihuje obličej, pohyby hlavy ze strany na stranu, opistotonus	tonicko/klonické v typickém sledu, iniciálně mohou předcházet myoklonické, u SGTCs iniciálně fokální motorické (klonické, tonické) verze, automatizmy
oči	otevřené, stáčení nahoru trvá sekundy	zavřené oči, aktivní odpor při pokusu otevřít (Bellův fenomén)	otevřené, stáčení nahoru nebo do strany trvaleji
tepová frekvence, TK	bradykardie a hypotenze	obvykle mírná tachykardie	obvykle tachykardie, vzácně bradykardie
obličej	bledost, pocení	někdy zrudnutí	zrudnutí, cyanóza
inkontinence	běžně	někdy udávána, ale objektivně zřídka	běžně
pokousání	vzácně (na špičce jazyka)	může být na rtech nebo na špičce jazyka	běžně (na straně jazyka)
následná zmatenost a další projevy	do 30 s	paradoxně krátká vzhledem k trvání záchvatu, někdy disociativního rázu	delší než 1–2 min, svalové bolesti (někdy až druhý den)



Význam EEG

- Monitorace hloubky terapeuticky vedeného kómatu u GTCSE
- Není potřeba v akutní diagnostice GTCSE
- Jako jediná metoda vyloučí NCSE
- V situaci, kdy se pacient po léčbě neprobírá a nevíme, zda záchvat pokračuje nebo se jedná o efekt medikace
- U relaxovaného, tlumeného pacienta
- Někdy může pomoci u pac. s podezřením na PNES



1. Epileptiformní výboje $> 2,5$ Hz

Hroty, OV, SW, SW

Generalizované nebo fokální



Jednoznačný EEG nález

2. Epileptiformní výboje $\leq 2,5$ Hz

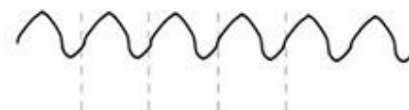
Hroty, OV, SW, SW

Generalizované nebo fokální



Nejednoznačný EEG nález

3. Rytmická theta/delta $> 0,5$ Hz



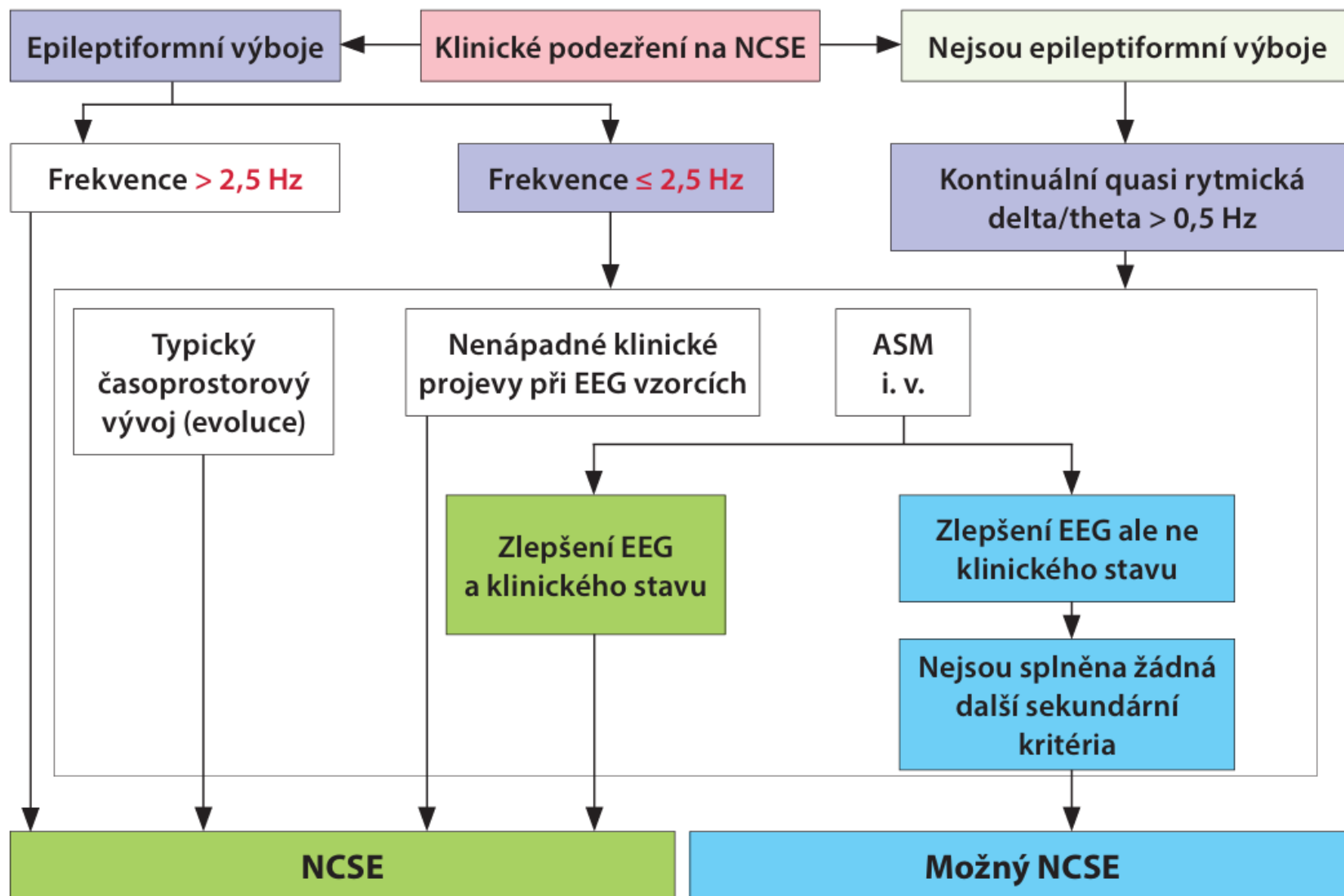
Sekundární kritéria – splnění jednoho pro potvrzení dg. NCSE

- Typický časoprostorový vývoj – evoluce
- Jemné klinické projevy (záškuby) při výbojích
- Pozitivní reakce na podání i. v. ASM (zlepšení EEG i klinické)



Salcburská kritéria pro stanovení dg. NCSE

Podle Leitinger M. et al., 2016





Závěrem

- **BZD dávkovat časně a dostatečně**, v pozdějších stadiích ztrácejí efekt
- ASM patří do terapie 2. linie, nemá místo v přednemocniční péči
- Nezapomínat na loading – prodlužuje se nutnost UPV
- Všechny ASM u SE se mohou zkoušet nad max. dávky dle SPC
- Z anestetik efektivnější barbituráty než midazolam nebo propofol, ale více NÚ, delší doba intubace
- 80% superrefrakterních SE trvajících déle než 7 dní – velmi špatná prognóza



- Brázdil Milan (ed.). Epileptologie. 2024
- Epistop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. 2021
- Hidalgo de la Cruz M, Miranda Acuña JA, Luque Buzo E, Chavarria Cano B, Esteban de Antonio E, Prieto Montalvo J, Galiano Fragua ML, Massot-Tarrús A. Status epilepticus management and mortality risk factors: a retrospective study.
- Nová definice status epilepticus a možnosti jeho farmakologické léčby - Strýček O.1 , Šrámek V.2
- Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABAA receptors. J Neurosci. 2005 Jun 8 er
- MARUSIČ, Petr a KRIJTOVÁ, Hana. Diagnosis of Epileptic Seizures. Online. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2015, roč. 78/111, č. 3, s. 253-262. ISSN 12107859. Dostupné z: <https://doi.org/10.14735/amcsnn2015253>. [cit. 2025-05-08]
- <https://www.manual-cmp.cz/status-epilepticus/>
- Hidalgo de la Cruz M, Miranda Acuña JA, Luque Buzo E, Chavarria Cano B, Esteban de Antonio E, Prieto Montalvo J, Galiano Fragua ML, Massot-Tarrús A. Status epilepticus management and mortality risk factors: a retrospective study. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 Sep;37(7):532-542. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.06.009. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34521607.