www.neurologija.bg.ac.rs

NACIONALNI SIMPOZIJUM: **Poremećaj svesti: dijagnostički i terapijski pristup iz ugla neurologa i kardiologa**

Specijalna bolnica za lečenje cerebrovaskularnih bolesti „Sveti Sava“: 02.11.2018.

Savremeni koncept lečenja epileptičkog statusa

Prof. dr Dragoslav Sokić
Klinika za neurologiju KCS
Beograd

Svi pacijenti su pismeno potvrdili da video snimci njihovih napada mogu da budu prikazani na stručnim sastancima

www.neurologija.bg.ac.rs

Dinamička definicija epileptičkog statusa kao evolucija fizioloških promena tokom ponavljanja napada

Fiziološka definicija statusa

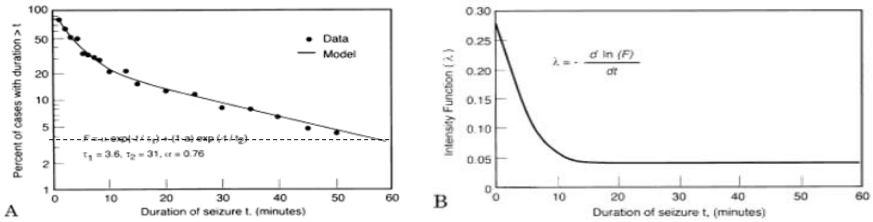
- **Status epileptikus predstavlja ponavljane napade kod kojih su efekti prethodnog napada**
  - **postiktalna depresija svesti**
  - **Toddova postiktalna paraliza**
  - **usporenje EEG-a**
  - **neurohemijske / neurofiziološke promene**
- **i dalje prisutni kada započne sledeći napad**

- **Efekti statusa na mozak i telo su kumulativni, obzirom da je uticaj prethodnog napada još uvek prisutan kada počne sledeći napad**
- Ako se status ne prekine brzo javlja se sekvencija događaja
  - **Evolucija bihejvioralnih, električnih, neurohemijskih i patoloških poremećaja**
  - **Progresivno smanjenje u reagovanju na lečenje**
  - **Progresivno povećanje ozbiljnih komplikacija**

Progresivno slabije reagovanje SE na primenjene lekove

Treiman DM. Ch 44. Status Epileptcus. In: Wyllie (ed.) The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 2001. Shorvon SD. Status Epilepticus: its Clinical Form and Treatment in Children and Adults Cambridge University Press, Cambridge, 1994. ISBN 0 521 42065 2. 382pp

Bimodalna raspodela trajanja napada kod 407 dece: Potreba za intenzivnim lečenjem produženih napada



- Trajanje prvog spontanog napada
  - **≥5 minuta kod 50% dece**
  - ≥10 minuta kod 29% dece
  - ≥20 min kod 16% dece
  - **≥30 min kod 12% dece**
  - ≥60 min kod 4% dece
- Verovatnoća da će napad spontano da prestane posle trajanja dužeg od **10-20 minuta**
  - **($\lambda(t) = -d \ln F \cdot (t)/dt$)**
- **Oblik krive ukazuje da što je duži napad, sve je manja verovatnoća da će spontano da prestane**
- Prosečno trajanje napada je **3,6 minuta** kod 76% dece
- **Prosečno trajanje napada je 31 minuta kod 24% dece**

Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? Ann Neurol. 2001 May;49(5):659-64.

www.neurologija.bg.ac.rs

Definicija. Savremena definicija epileptičkog statusa

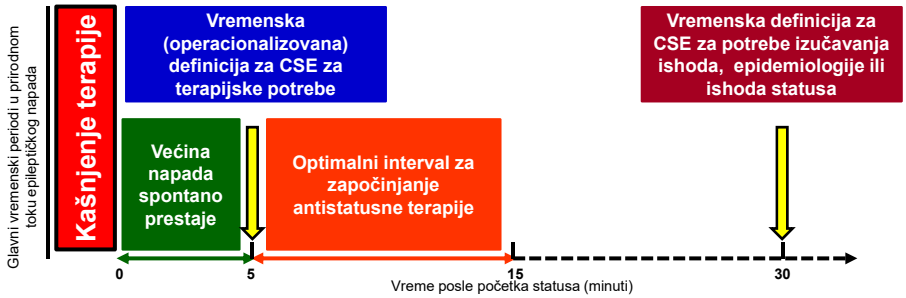
- Očigledna diskrepanca između ograničenog znanja o patofiziologiji i nužde da se bolesnik leči
- **Kod dece (>5 godina) i odraslih pod SE se podrazumevaju napadi koji traju najmanje 5 minuta**
  - koji su kontinuirani ili
  - koji se sastoje od više pojedinačnih napada između kojih bolesnik ne oporavlja svest/drugo u potpunosti
- **Terapijska definicija**
  - **omogućava rano uvođenje antistatusne terapije**
  - **započeti intravensku primenu antistatusnog leka ukoliko se ne uoči tendenciju prekida napada već posle nekoliko minuta**

Meldrum BS. The revised operational definition of generalised tonic-clonic (TC) status epilepticus in adults. Epilepsia. 1999;40(1):123-124. Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. Epilepsia. 1999;40 Suppl 1:S3-8; discussion S21-22.

www.neurologija.bg.ac.rs

Terapijski protokoli koriste granicu od 5 minuta za početak antistatusne terapije kako bi se

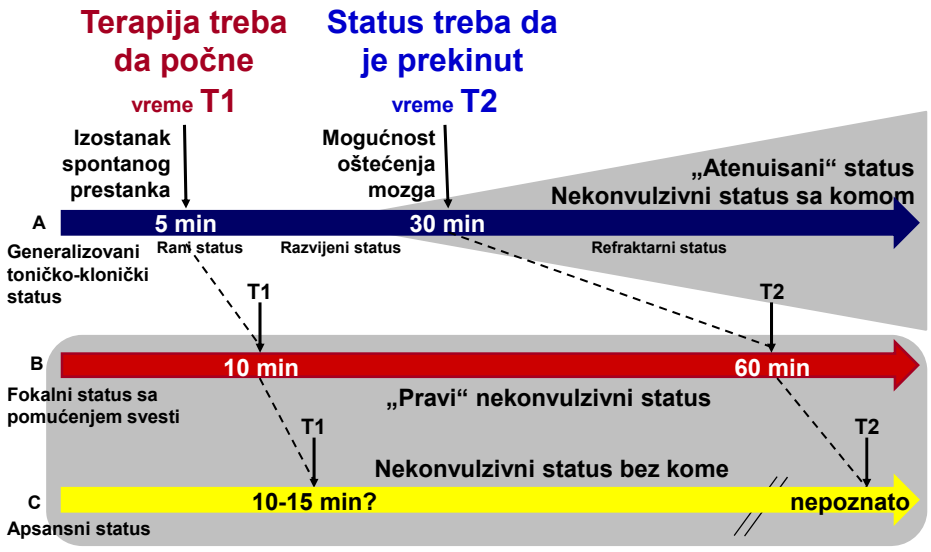
- **…smanjila mogućnost da napadi dostignu trajanje od 30 ili više minuta, što može da ošteti mozak**
- **…izbegla neželjena dejstva AS lekova pri primeni kod kratkih napada koji bi se spontano završili za par minuta**



Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: A critical review. Epilepsia 2007;48:1652–1663. Meldrum BS. The revised operational definition of generalized tonic-clonic (TC) status epilepticus in adults. Epilepsia. 1999;40(1):123-124. Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. Epilepsia. 1999;40 Suppl 1:S3-8; discussion S21-22.

www.neurologija.bg.ac.rs

DEFINICIJA. Epileptički status: pad mehanizama za terminaciju napada

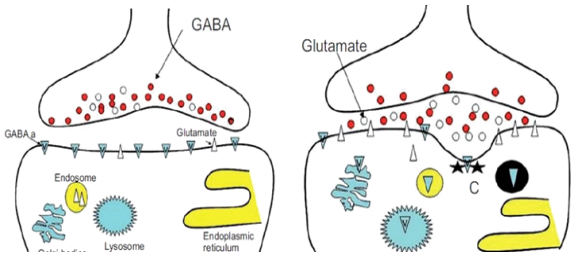


www.neurologija.bg.ac.rs

Promene receptora posle produženog epileptičkog statusa

- Promena postsinaptičke membrane i receptora posle produženog SE. GABAergički receptori su endocitozom uvučeni u citoplazmu, gde su vezani za klatrin i uvučeni u endozome gde bivaju uništeni. Glutaminski receptori su povećani u broju na membrani

pre statusa **posle produženog statusa**



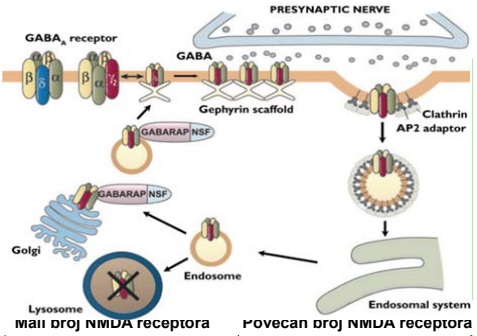
- Povećan „promet“ membrane u sinapsi
- Endocitoza GABA receptora, vezivanje za klatrin, ulazak u endozome, razgradnja
- Povećanje broja glutaminski receptora na membrani (NMDA i AMPA)
- Izmena tipa Na^+ kanala; ↓osetljivost na PHT
- Smanjenje ekspresije K^+ kanala

Niquet J, Baldwin R, Norman K, Suchomelova L, Lumley L, Wasterlain CG. Midazolam-ketamine dual therapy stops cholinergic status epilepticus and reduces Morris water maze deficits. Epilepsia. 2016 Sep;57(9):1406-15.

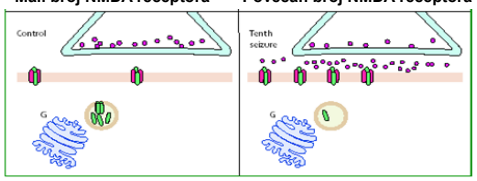
www.neurologija.bg.ac.rs

Rana primena antistatusnih lekova. Smanjena efikasnost antistatusnih lekova sa produženim trajanjem SE

- **Progresivne sinaptičke promene na membrani**
  - Povećan obrt GABA-R u unutrašnj-ostćelije(↓ GABA-R na membrani)
  - Povećan broj NMDA-R
  - Promena tipova Na^+ kanala
  - Smanjenje ekspresije K+ kanala na sinaptičkoj membrani
- **Javlja se veoma brzo u SE**
  - **Obično u minutima od početka**
- **Zavisno od aktivnosti**
  - **Tokom epileptičkih napada**
- **Odgovorno za rezistenciju na GABA agoniste**
- **Ali, verovatno ne u svim slu-čajevima od samog početka**



Mali broj NMDA receptora **Povećan broj NMDA receptora**

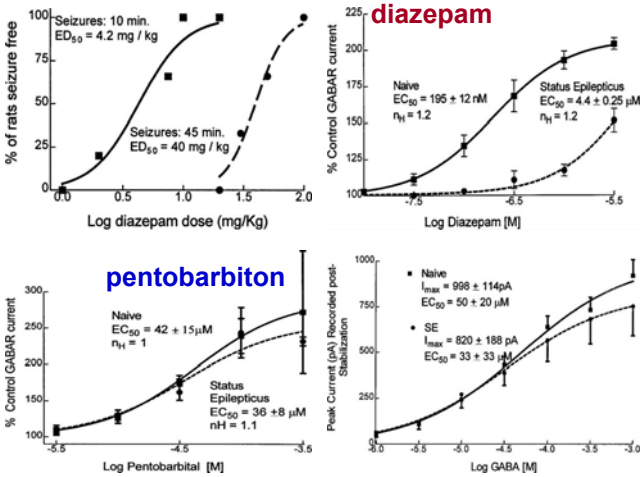


posle 1 napada **posle 10 napada**

Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. Lancet Neurol. 2006;5(3):246-256.

www.neurologija.bg.ac.rs

Smanjenje efikasnosti diazepama tokom trajanja SE; **Fenobarbiton/Pentobarbiton zadržava svoju efikasnost**



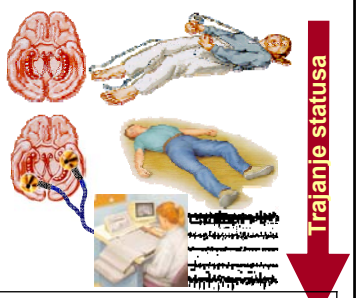
- **GABA-R u produženom SE slabije reaguju na diazepam i Zn^{++}**
- Rano lečenje SE sprečava prelazak klinički manje opasne serije napada u opasni razvijeni status
- **GABA-R zadržavaju reaktivnost na barbiturate**

Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn2+ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. J Neurosci. 1997;17(19):7532-7540.

www.neurologija.bg.ac.rs

Manifestni vs. atenuisani SE
SE je dinamički poremećaj koji evoluira tokom trajanja

- **Manifestni generalizovani konvulzivni SE**
  - Dva ili više generalizovana konvulzivna napada bez oporavka svesti između napada ili kontinuirani konvulzivni napad koji traje duže od 5 (10, 30) minuta
- **Atenuisani generalizovani konvulzivni SE**
  - **Pacijent je u komi** sa iktalnim EEG izbijanjima, sa ili bez atenuisanih (ublaženih) konvulzivnih pokreta



	Manifestni status	Atenuisani status
Klinička slika	Stadijum GTK SE sa ponavljanim konvulzijama bez potpunog oporavka svesti između napada	Stadijum GTK SE kada je pacijent u komi sa ublaženim konvulzijama i iktalnim EEG promenama
Etiologija	32% ozbiljan uzrok statusa	56,7% ozbiljan uzrok statusa
Mortalitet	27%	64,7%
Prosek trajanja	2,8 sati	5,8 sati

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparisson of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. N Engl J Med 1998; 339:792-798

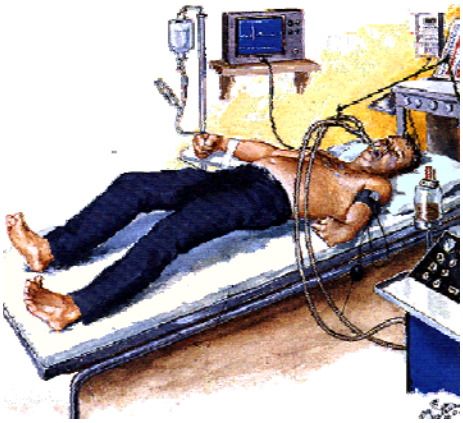
Posledice nove definicije SE

- Nagoveštaj da se incidencija SE povećava sa širom primenom novih kriterijuma
  - Povećanje sa 10-20/100.000 na (verovatno) 40/100.000 u Evropi
  - Teško je da se poredi sa ranijim publikacijamaili zapisima…
- Ponuđene su klinički mnogo relevantnije podele na tipove SE, koje se značajno razlikuju u mortalitetu
- **Više pacijenata se leči ranije iv (im, bukalnim) anti-statusnim lekovima u ranijem stadijumu evolucije SE**
- **Povećana upotreba antistatusnih lekova van registracionih područja („off label“)**
- **Ranija i adekvatnija terapija svih tipova SE** → **Unapređena prognoza SE**

Chin RF, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive SE in childhood: prospective population-based study. Lancet. 2006;368(9531):222-9.
Rossetti AO. J. New ILAE versus previous clinical SE semiologic classification: Analysis of a hospital-based cohort. Epilepsia. 2016;57(7):1036-41.

www.neurologija.bg.ac.rs

Lekovi za SE. Lekovi za lečenje statusa (crvenom bojom su označeni lekovi koji postoje u Srbiji)



Ostali lekovi: KBr, **MgSO4**, hloral hidrat, paraldehid, **lidokaid**, elektrokonvulzivna terapija, hipotermija. ketogena dijeta

- **Benzodiazepini**
  - **diazepam**
  - **midazolam**
  - lorazepam
- **Antiepileptici**
  - **fenobarbiton**
  - fenitoin
  - fosfenitoin
  - **valproična kiselina**
  - levetiracetam
  - lakozamid
- **Anestetici**
  - pentobarbiton
  - **tiopenton-natrijum**
  - **propofol**
  - ketamin

Ređi antistatusni lekovi i postupci

- Topiramat (nema iv formulacije)
- Pregabalin (nema iv formulacije)
- Lidokain (Pascual, 1988; Sokić, 1989)
- Paraldehid (Koren, 1986)
- Hlormetiazol (Martinović, 1991)
- Hloral hidrat (nema iv formulacije)
- Magnezium sulfat (Pritchard, 1988)
- Kalijum bromid (nema iv formulacije)
- Hipotermija
- Electroconvulsivna terapija
- Stimulacija n. vagus (hitna)
- Hitna resectivna hirurgija epilepsije
- Hitno uvođenje ketogene dijete (iv početak)

- **Antistatusi lekovi koji obično ne remete svest i disanje u značajnoj meri**
  - Fenitoin
  - Fosfenitoin
  - **Valproat**
  - Levetiracetam
  - Lakozamid
  - **Lidokain**
  - **Magnezium sulfat**
  - Kalijum bromid

www.neurologija.bg.ac.rs

Lekovi za SE. **Diazepam** (DZP): prednosti i nedostaci

Prednosti	**Nedostaci**
Brzo nastupanje dejstva	Plato efikasnosti
Praktičnost za primenu	**Razvoj tolerancije**
Relativno velika efikasnost	Sedacija
Ampule od 10 mg (suspenzija)	Potreba za antiepileptikom I reda
Inicijalna doza: 10-20 mg, brzinom 2-5 mg/min	**Velika redistribucija i kumulacija u masnom i mišićnom tkivu**
Intravenska infuzija: 8-10 mg/sat tokom 3 sata (rastvor je stabilan najduže 3 sata)	**Kratko antikonvuzivno dejstvo (<20 min) zbog redistribucije (a dug metabolički poluživot od 40-60h)**
Rektalni gel: 5-10 mg putem mikroklizme	**Slaba rastvorljiv. u vodi (prop. glikol)**
	Slaba apsorpcija posle im primene
Upoznatost lekara sa lekom	**Respiratorna depresija zavisi od brzine primene (brzo → mnogo)**

Lekovi za SE. **Midazolam** (MDZ): prednosti i nedostaci

Prednosti	Nedostaci
Brzo nastupanje dejstva	Plato efikasnosti (sporije i manje)
Odsustvo redistribucije	**Razvoj tolerancije (manje)**
Retka hipotenzija	Kratko antikonvuzivno dejstvo (1-2 h)
Dobra rastvorljivost u vodi	Potreba za antiepileptikom I reda
Dobra apsorpcija posle im primene	Sedacija
Ampule od 5 mg i 15 mg (vodeni rast)	**Respiratorna depresija zavisi od brzine primene (brzo → mnogo)**
Inicijalna doza: 2,5-15 mg; brzina 2,5-5 mg/min, kasnije titracija	**Inhibitori CYP 3A4 enzima (AIDS, antifungalni) produžavaju poluživot**
Koncentrovan rastvor za bukalnu primenu (5 mg u 0,5 ml rastvora)	**Komplikovana titracija i potreba za prisustvom kvalifikovanog terapeuta u blizini pacijenta koji podešava brzinu infuzije**
Titriranje doze: podešavanje brzine infuzije u zavisnosti od kontrole napada i respiratorne depresije	

www.neurologija.bg.ac.rs

Lekovi za SE. **Lorazepam** (LZP): prednosti i nedostaci (nema u Srbiji)

Prednosti	Nedostaci
Brzo nastupanje dejstva	Plato efikasnosti
Dugo antikonvuzivno dejstvo (8h)	**Razvoj tolerancije**
Odsustvo redistribucije	Potreba za antiepileptikom I reda
Retka hipotenzija	Sedacija
Mguća apsorpcija posle im primene	**Slaba rastvorljiv. u vodi (prop. glikol)**
Ampule od 2 mg	**Nije dostupan u Srbiji**
Inicijalna doza: spora intravenska bolusna injekcija: 0,1 mg/kg, brzinom do 2 mg/min	**Hemijska nestabilnost (na +4 stepena 6 meseci)**
Uobičajena doza kod odraslih: 4-8 mg u sporom intravenskom bolusu	**Respiratorna depresija zavisi od brzine primene (brzo → mnogo)**
Produžena intravenska infuzija: 0,3 do 9 mg/sat tokom više dana	

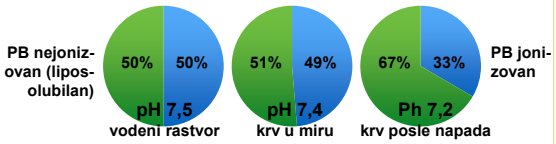
Lekovi za SE. **Fenobarbiton** (PB): prednosti i nedostaci

Prednosti	Nedostaci
Brzo nastupanje dejstva	Spor i redak razvoj tolerancije
Praktičnost za primenu	Visok plato efikasnosti
Dugo antikonvuzivno dejstvo (~120 h)	Respiratorna depresija zavisi od brzine primene (brzo → mnogo)
Nema redistribucije, nema kumulisanja	
Jednake koncentracije posle oralne, intramuskularne intravenske doze	Hipotenzija (retko)
Dobra rastvarljivost u vodi (PB-Na)	**Izraženo sedativnog dejstva posle intravenske doze opterećenja**
Dobra apsorpcija posle im primene	
Fenobarbiton Na u lio amp. od 220 mg	
Fenobarbiton (kiselina) u amp od 200 mg sa propilen glikolom i vodom	**Produžena postiktalna koma sa potencijalnim komplikacijama**
Niska cena; Oralni, im i iv preparat	

www.neurologija.bg.ac.rs

Intravenski fenobarbiton (PB): ubrzan prelazak kroz hematoencefalnu barijeru tokom SE i glavne komplikacije

- **Prolazak kroz HE barijeru**
  - **Kod zdravih osoba sporo prolazi kroz hemato-encefalnu barijeru (za 20 min)**
  - **U SE prolazak kroz HEB je ubrzan**
    - **iktalna hipertenzije tokom konvulzija probija HEB za PB**
    - **promena pH gradijenta (↑ kiselost u sistemskoj; ↓ u moždanoj cirkulaciji); ↑nejonizovane (liposolubilna) frakcije PB u plazmi → lakše prolazi kroz HEB**



- **Glavni nedostaci PB**
  - **depresija stanja svesti**
    - **Ne kod svesnih u SE bez potrebe**
  - **mogućnost hipotenzije (nije često)**
  - **rizik od depresije disanja (nije često)**
  - **Nije najbolji lek za inicijalno lečenje SE zbog depresije svesti!**

Simon RP, et al. Brain phenobarbital uptake during prolonged status epilepticus. J Cereb Blood Flow Metab. 1987 Dec;7(6):783-788. Simon RP, et al. Influence of the blood-brain pH gradient on brainphenobarbital uptake during status epilepticus. J Pharmacol Exp Ther 1985 Sep;234(3):830-835.

Lekovi za SE. **Fenitoin** (PHT): prednosti i nedostaci **(ne postoji u Srbiji)**

Prednosti	Nedostaci
Dugo antikonvuzivno dejstvo (>24h)	**Mala efikasnost**
Mala depresije stanja svesti (važno kod trauma mozga)	**Kaustičan pri paravenskom izlivanju**
Retka depresije disanja (važno kod svih bolesnika)	**Sporo nastupanje dejstva**
Ampule od 250 mg	**Slaba rastvor u vodi (propil. glikol)**
Uobičajena doza: 20 mg/kg	**Hipotenzija i srčane aritmije pri bržoj primeni (propilen glikol)**
Brzina primene: <50 mg/min	
Uobičajena maksimalna doza: 30 mg/kg	**Komplikovana primena**
Oralni i iv preparat	

www.neurologija.bg.ac.rs

Lekovi za SE. **Fosfenitoin** (Cerebyx): prednosti i nedostaci **(ne postoji u Srbiji)**

Prednosti	Nedostaci
Mala depresija stanja svesti (važno kod trauma mozga)	**Mala efikasnost**
	Visoka cena
Mala depresije disanja (važno kod svih bolesnika)	**Sporo nastupanje dejstva**
Dobra rastvorljivost u vodi	**Fosfatni estar fenitoina, transformiše se u fenitoin dejstvom krvnih fosfataza u ekvimolarnom odnosu**
Dugo antikonvulivno dejstvo	
Brzina infuzije od 75 mg/min; odgovara infuziji fenitoina od 50 mg/min	
Maksimalna brzina infuzije je 225 mg/min, što odgovara brzini primene fenitoina od 150 mg/min	Maksimalna doza iznosi od 15-45 mg/kg

www.neurologija.bg.ac.rs

Lekovi za SE. **Valproati** (VPA): prednosti i nedostaci **(registrovan, retko dostupan u Srbiji)**

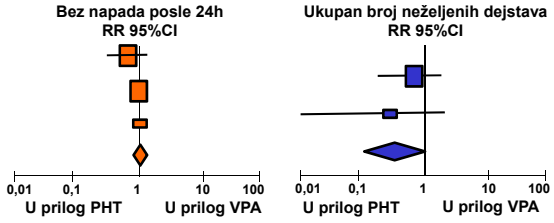
Prednosti	Nedostaci
Mala depresija stanja svesti (važno kod trauma mozga)	**Visoka cena**
Mala depresije disanja (važno kod svih bolesnika)	**Dejstvo nije provereno u randomizovanim kontrolisanim studijama**
Laka primena iz libočica	
Širok spektar dejstva: nekonvulzivni, apsansni, miokloničkі status	Dejstvo na trombocite: rizik od krvavljenja
Intravenska doza: 15-30-60 mg/kg (1000 - 2000 - 4000 mg iv)	Retka opasna neželjena dejstva (pankreatitis?)
Ciljni nivo u plazmi ~250 mg/l, posle iv doze od 60-70 mg/kg, u 3-4 odvojene porcije (za osobu tešku 70 kg doza je 4000 do 5000 mg)	**Neophodno je da se primeni doza koja je značajno veća od doze za hroničnu primenu** (maksimalna doza: ~9 g/dan)
Brzina primene: 100-250 mg/min (~10 m)	

www.neurologija.bg.ac.rs

Sistematski pregled efikasnosti intravenskog valproata za lečenje generalizovanog konvulzivnog SE

- 3 studije efikasnost VPA u odnosu na PHT (195 pacijenata u SE)
- VPA primenjen u dozi od 20-30 mg/kg tokom 15-20 minuta
  - Misra et al. 2006 (N=68)
  - Agrawal et al. 2007 (N=100)
  - Gilad et al. 2008 (N=27)

Misra et al. 2006	Prekinut	Neefikasan	p
i.v. VPA (n=35)	23 (66%)	12 (34%)	0,046
i.v. PHT (n=33)	14 (42%)	19 (58%)	
VPA→PHT (n=12)	3 (25%)	9 (75%)	0,004
PHT→VPA (n=19)	15 (79%)	4 (21%)	



- **Intravenski valproat se bolje podnosi od fenitoina, ali nema razlike u efikasnosti**

Brigo F, Storti M, Del Felice A, Fiaschi A, Bongiovanni LG. IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review. Eur J Neurol. 2012 Sep;19(9):1180-91. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. Neurology. 2006 Jul 25;67(2):340-2.

www.neurologija.bg.ac.rs

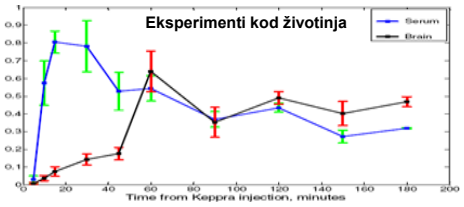
Lekovi za SE. **Levetiracetam** za iv: prednosti i nedostaci **(ne postoji u Srbiji)**

Prednosti	**Nedostaci**
Mala depresija stanja svesti (važno kod trauma mozga)	Visoka cena
Mala depresije disanja (važno kod svih bolesnika)	**Dejstvo nije provereno u randomizovanim kontrolisanim studijama (Uspeh kod ~70%???)**
Laka primena iz ampula	
Širok spektar dejstva: nekonvulzivni, apsansni, miokloničkі status	**Spori početak dejstva**
Bolus ili infuzija od 20-60 mg/kg	Mala jačina ampula (**500 mg / 5 ml**)
Najčešće korišćena doza 2000-4000 mg (najveća saopštena doza je 9000 mg)	Neželjena dejstva: minimalna sedacija, kod nekih ljudi razdražljobvost po dolasku svesti
Bez bitnih interakcija sa drugim lekovima	
Paraklinički parametri nisu neophodni za praćenje uspeha lečenja	

Trinka E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? Epilepsia. 2011 Oct;52 Suppl 8:35-8.

www.neurologija.bg.ac.rs

Lekovi za SE. Da li je levetiracetama za i.v. dobar lek za epileptički status na osnovu eksperimenata kod životinja



Lek	Serum Tmax	Mozak Tmax
Lamotrigin	15	30
Lorazepam	10	20
Fenobarbiton	20	30
Fenitoin	20	30
Tiagabin	10	15
Valproat	10	10
Levetiracetam	15	60

- LEV sporo prodire u CNS
  - Tmax za 60 min
- Treba još 30 minuta da se veže za receptorsko mesto (SV2A protein)
- Tek posle toga uspostavlja (preko nepoznatog mehanizma) antiepileptičko dejstvo što verovatno zahteva još vremena
- **Animalni podaci predviđaju ne-efikasnost za akutno lečenje SE**
- **Efikasan kod refraktarnog SE u cilju prevencije recidiva napada posle prekida opšte iv anestezije**

Wheless JW, Treiman DM. The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. Epilepsia. 2008 Dec;49 Suppl 9:74-8. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. Eur J Neurol. 2006 May;13(5):445-50. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. Arch Neurol. 2002 Feb;59(2):205-10.

www.neurologija.bg.ac.rs

Lekovi za SE. **Topiramat** za lečenje refraktarnog epileptičkog statusa

- 6 odraslih sa refraktarnim SE (trajanje: 2-60 dana)
  - Doza TPM 400-1600 mg/dnevno preko nazogastričnečne sonde
  - Prestanak SE tokom 12 časova kod svih, brz oporavak svesti
- 3 deteta (1-11 god.) sa refraktarnim SE (3-43 dana)
  - Doza topiramata
    - 1. dan: 2-3 mg/kg preko nazogastrične sonde
    - 2. dan: 5-6 mg/kg dnevno preko nazogastrične sonde
  - Prestanak SE tokom 24 časa posle primene doze od 5-6 mg/kg
    - **Za dete od 20 kg doza je 120 mg na dan**
- 11/356 odraslih sa SE lečenih sa TPM (50-800 mg/dan)
  - 2/11 regulisano unutar 72 sata od prve doze TPM
  - **2/11 možda regulisano sa TPM, 7/11 (63%) neefikasno**

Towne et al. Neurology 2003;60:332-334; Kahriman et al. Epilepsia. 2003;44:1353-6; Stojanova V, Rossetti AO. Oral topiramate as an add-on treatment for refractory status epilepticus. Acta Neurol Scand. 2012 Feb;125(2):e7-e11.

www.neurologija.bg.ac.rs

Kako lečiti epileptički status? Opravdanje za intenzitet terapije

- Terapija SE treba da se sprovodi toliko intenzivno **da korist od terapije uvek prevazilazi rizike statusa** a toliko oprezno da **komplikacije lekova nikada ne postanu dominantni morbogeni faktori**
- Intenzitet i rizici terapije statusa treba da budu prilagođeni potencijalnoj snazi štetnog faktora koji deluje na mozak
  - **Brzo prekinuti SE**
  - **Sprečiti apneju, RD, hipotenziju**
  - **Skratiti postiktalni poremećaj svesti (komu)**

- **Rizik intenzivne terapije opravdan**
  - generalizovani konvulzivni status (Ramsay, 1993)
  - kompleksni fokalni status (Williamson, 1997)
- **Rizik intenzivne terapije nije opravdan**
  - fokalni motorni status (Towne, 1994)
  - epilepsia partialis continua (Baram, 1991)
  - nekonvulzivni status starih osoba u sklopu teške bolesti (Litt, 1999)
  - apsansni status (Black, 1999)

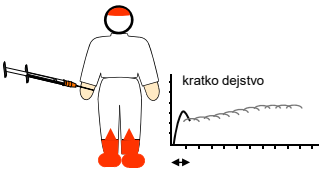
www.neurologija.bg.ac.rs

Kako da primenimo antistatusni lek?

- **Cilj primene antistatusnih lekova**
  - da **BRZO** obezbedimo **VISOKE** terapijske koncentracije antistatusnih lekova u plazmi
  - da zasitimo sve **DEPOE** antistatusnog leka u telu
  - da zasitimo **ELIMINACIONE** mehanizme
  - da obezbedimo **STABILNU KINETIKU** AS lekova uz postojano visoke koncentracije u plazmi

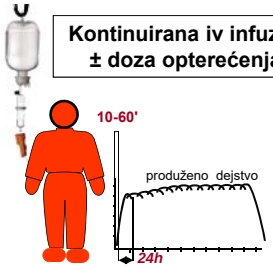
Hronična terapija: Titracija doze (kad god je moguće)

Bukalna. rektalna, I.M primena



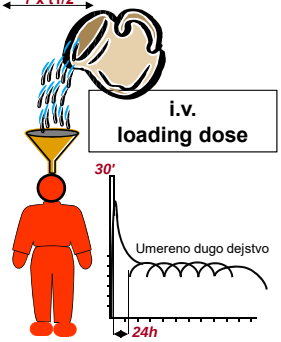
Primena pojedinačne doze, (uz nastavak primene drugog leka)

Kontinuirana iv infuzija ± doza opterećenja



Uzak terapijski indeks
Kratak poluživot eliminacije

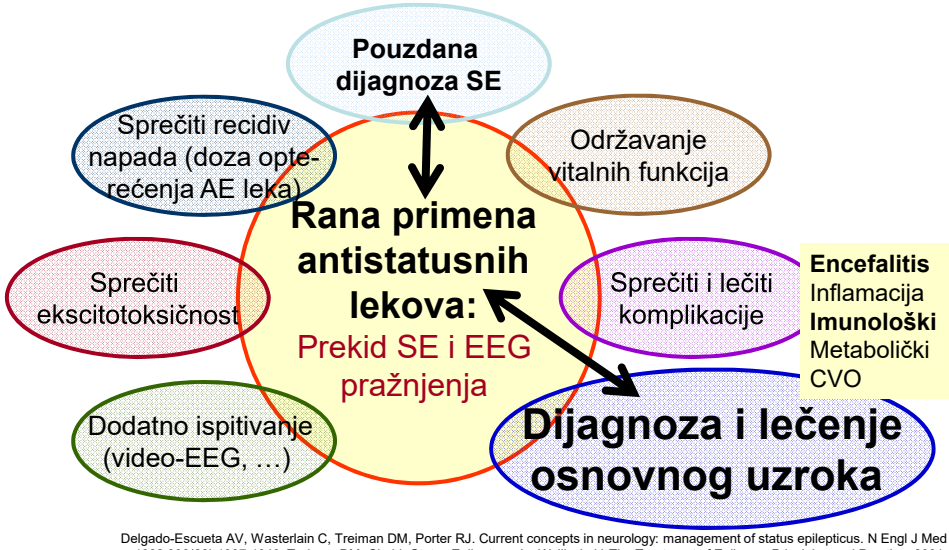
i.v. loading dose



Širok terapijski indeks
Dug poluživot eliminacije

www.neurologija.bg.ac.rs

Ranija i adekvatnija terapija svih tipova SE
Ciljevi lečenja epileptičkog statusa



Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. Current concepts in neurology: management of status epilepticus. N Engl J Med 1982;306(22):1337-1340. Treiman DM. Ch 44. Status Epileptcus. In: Wyllie (ed.) The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 2001.

www.neurologija.bg.ac.rs

Ranija i adekvatnija terapija svih tipova SE
Ciljevi lečenja epileptičkog statusa

Cilj 1:
Prepoznati i lečiti uzrok SE

vitalnih funkcija

Cilj 2:
Rano lečenje kako bi se sprečile dugoročne posledice i potencijalno oštećenje mozga

Prekid SE i EEG

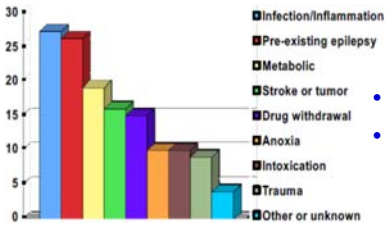
Metabolički

Cilj 3:
Graduisano lečenje SE ukrojeno prema patofiziološkim promenama tokom evolucije SE

Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. Current concepts in neurology: management of status epilepticus. N Engl J Med 1982;306(22):1337-1340. Treiman DM. Ch 44. Status Epileptcus. In: Wyllie (ed.) The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 2001.

Cilj 1:
Prepoznati i lečiti uzrok SE

- **„Laki“ (farmakosenzitivan) SE**
  - Neredovna AE terapija
  - Obustava AE lekova
  - Febrilnost, nespavanje,
  - Upotreba alkohola
  - Prokonvulzivni lekovi,
  - Premor, stres…



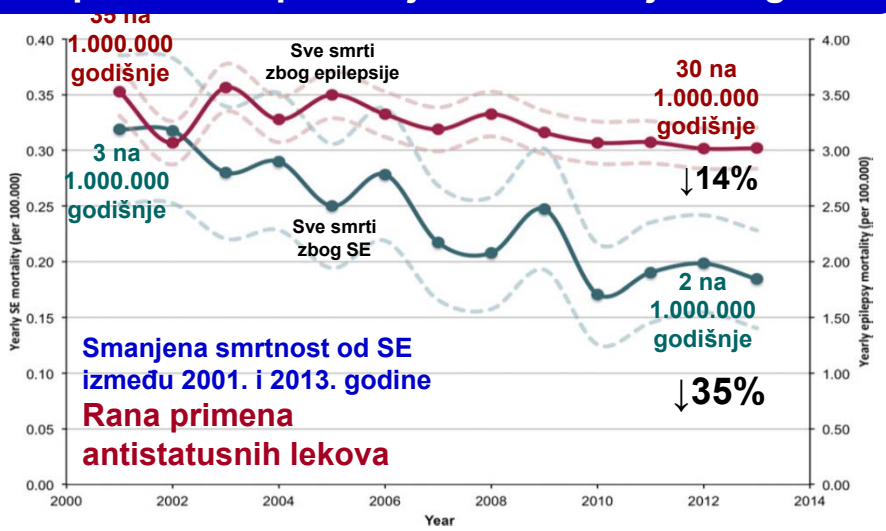
- **„Težak“ (refraktaran) SE**
  - **Encefalitisi**
  - **Imunološki uzroci**
  - Metabolički poremećaji
  - Anoksija
  - Intoksikacija …

Antistatusni lekovi više nisu dovoljni

- **It is necessary to treat the etiology**
- **Potrebno je lečiti etiologiju statusa**
  - Što je teži status (refraktarni SE), intenzivno lečenje etiologije statusa je od najvažnije za brz i potpuni prekid statusa; inflamacija, autoimunost, metabolički poremećaji

Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. Epilepsy Res. 2010 Oct;91(2-3):111-22. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. Arch Neurol. 2010 Aug;67(8):931-40.

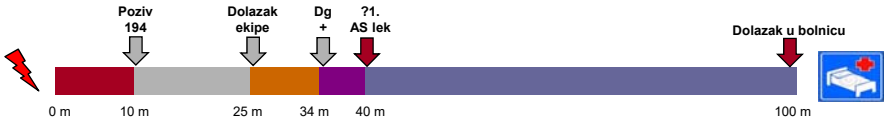
Cilj 2:
Rano lečenje kako bi se sprečile dugoročne posledice i potencijalno oštećenje mozga



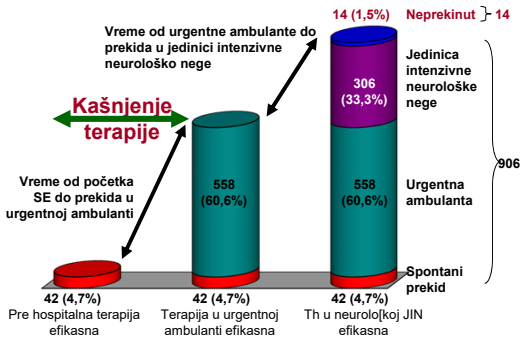
Neligan A, Walker MC. Falling status epilepticus mortality rates in England and Wales: 2001-2013? Epilepsia. 2016 Jul;57(7):e121-4.

www.neurologija.bg.ac.rs

Da li je vreme mozak??? Kašnjenje terapije: inicijalna terapija često kasni >100 mi



Medijana kašnjenja kod151 epizode napada (prehospitalna faza) u Finskoj

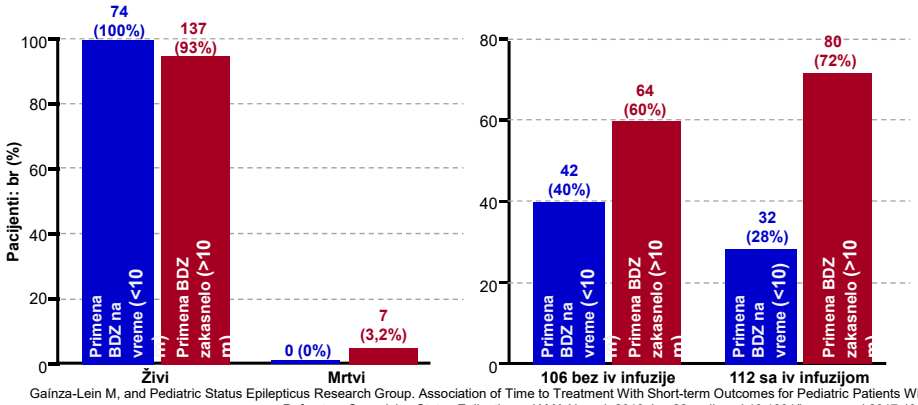


- Inicijalna terapija se retko kada primenjuje odmah posle prvog napada u sklopu SE
- **U praksi, postoji značajno kašnjenje od početka SE do primene prvog antistatusnog leka: terapijsko kašnjenje**
- **Lošiji ishod SE**

Sokic DV, et al. Etiology of a short-term mortality in the group of 750 patients with 920 episodes of status epilepticus within a period of 10 years (1988–1997), Seizure 2009;18:215-219.. Sairanen J, Kalviainen R. Treatment delays of prolonged and recurrent epileptic seizures. 12 ECE, Prague 2016.

Ukoliko se BDZ ne daju na vreme (<10 min)

- Veća učestalost smrtnog ishoda
- Češća primena iv infuzije anestetika
- Duže trajanje konvulzivnih napada
- Ćešća pojava hipotenzije
- Ranija primena leka drugog i trećeg izbora



Gaínza-Lein M, and Pediatric Status Epilepticus Research Group. Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus. JAMA Neurol. 2018 Jan 22; online oi:10.1001/jamaneurol.2017.4382

Cilj 3: Graduisano lečenje SE ukrojeno prema patofiziološkim promenama tokom evolucije SE

Rani status epilepticus (definisano preko vremena T1: terapija je potrebna!)

Razvijeni status epilepticus (nastavlja se posle leka I izbora: BENZODZP)

Refraktorni status epilepticus (nastavlja se posle leka I i II izbora: benzoDZP+ PB)

manje efikasno

eptički nin)	-ne zahteva lečenje	1) Epilepsia parc cont
reteći") 5 min)	rektalni diazepam buk/im midazolam	2) Apsansni SE
	benzodiazepini iv fenobarbiton iv valproat iv levetiracetam?	3) Nekonvulzivni SE 4) Fokalni SE
		5) Generalizovani konvulzivni SE
5) Refraktorni st	nf. midazolam f.tiopenton-Na f. propofol ketamin …	6) Atenuisani SE 7) Nekonvulzive SE u intenzivnoj nezi
5) SE		

Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. J Clin Med 2016;5:49.

www.neurologija.bg.ac.rs

- Reverzibilne promene
  - fiziološke promene
  - kompenzovana funkcija
  - farmakosenzitivnost
- Ireverzibilne promene
  - samoodržavajuće stanje
  - oštećenje neurona
  - farmakorezistencija

Izolovani napad
2 minuta

Preteći status
5 minuta

Rani status
30 minuta

Razvijeni status
60 minuta

Refraktarni status
>120 minuta

Intenzivnost primene antistatusnih lekova

www.neurologija.bg.ac.rs

Terapija **UVODNOG** stadijuma SE: bukalna, nazalna, rektalna, sublingvalna… primena BDZ

efikasno → **manje efikasno**

1) Jedan epileptički napad (<2 min)	-ne zahteva lečenje	1) Epilepsia parc cont
2) Uvodni ('pretećі') status (2 do 5 min)	rektalni diazepam buk/im midazolam	2) Apsansni SE
3) „Rani" status (5 do 30 min)	benzodiazepini iv fenobarbiton iv valproat iv levetiracetam?	3) Nekonvulzivni SE; 4) Fokalni SE
4) Razvijeni status (> od 30 min)		5) Generalizovani konvulzivni SE
5) Refraktarni status (>120 min)	inf. midazolam inf. Tiopenton-Na inf. propofol iv ketamin …	6) Atenuisani SE 7) Nekonvulzive SE u intenzivnoj nezi
5) Super-refraktorni SE (>120 min)		

www.neurologija.bg.ac.rs

Faza	Trajanje
Inicijalna faza	Nekoliko sek
Brza klonička faza	Nekoliko sek
Tonička faza	10-30 s
Toničko-klonička faza	~20-30 s
Klonička faza	~5-10 s
Rana postiktalna faza	<4 minuta
Kasna postiktalna faza	Do par sati
Prosečno trajanje	62 s

Napad u komi nepoznatog uzroka
Napad tokom operativnog zahvata
Napad u sklopu ili tokom teške bolesti --infarkt srca; --krvavljenje iz GIT…
Akutni simptomatski napadi
Stanja u kojima je neizvesna rana prognoza recidiva epileptičkog napada
Lečenje je isto kao za SE Im / iv benzodiazepin iv doza opterećenja AEL-om

Jedan epileptički napad kraći od 2 minuta

Theodore WH et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. Neurology 1994;44(8):1403-1407.

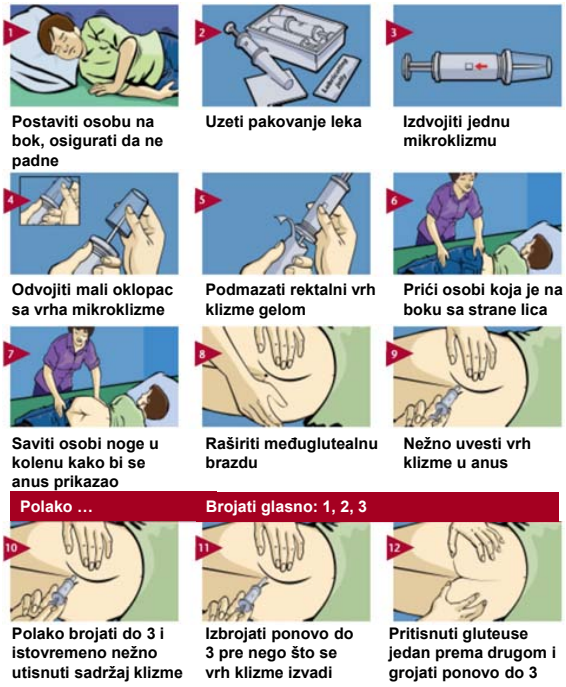
www.neurologija.bg.ac.rs

Terapija **UVODNOG** stadijuma SE: bukalna, nazalna, rektalna, sublingvalna… primena BDZ

efikasno

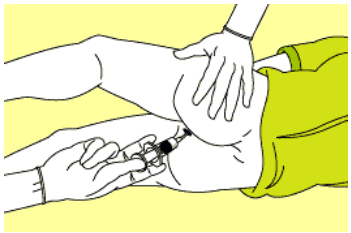
manje efikasno

1) Jedan epileptički napad (<2 min)	-ne zahteva lečenje	1) Epilepsia parc cont
2) Uvodni ('pretećі') status (2 do 5 min)	**rektalni diazepam** **buk/im midazolam**	2) Apsansni SE
3) „Rani" status (5 do 30 min)	benzodiazepini iv fenobarbiton iv valproat iv levetiracetam?	3) Nekonvulzivni SE; 4) Fokalni SE
4) Razvijeni status (> od 30 min)		5) Generalizovani konvulzivni SE
5) Refraktarni status (>120 min)	inf. midazolam inf. Tiopenton-Na inf. propofol iv ketamin …	6) Atenuisani SE 7) Nekonvulzive SE u intenzivnoj nezi
5) Super-refraktorni SE (>120 min)		



Primena rektalnog diazepama

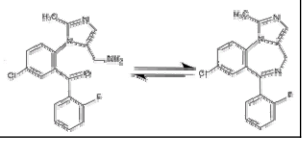
Nepraktično, sa lošim konotacijama



www.neurologija.bg.ac.rs

Novi vanhospitalni načini primene – zamenjuje potrebu za rektalnim ili iv terapijom

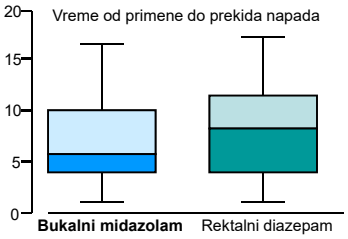
Diazepam	Intranazalno
Lorazepam	Intranazalno, sublingvalno (Tavor subling)
Propofol	Intrapulmonarno

Midazolam	**Bukalni (hemi-sukcinat), i.m. put primene**
Jedini BDZ rastvorljiv u vodi; mora da se puferiše na pH 3 radi rastvaranja u vodi	
U kiselom rastvoru, prsten midazolama je otvoren: **hidrosolubilan**	Na fiziološkom pH krvi, prsten midazolama je zatvoren: **liposolubilan**
Midazolam je rastvorljiv u vodi za injekcije: omogućava brzu apsorpciju posle im primene Midazolam je rastvorljiv u mastima u tkivima i krvotoku: omogućava brz ulazak u mozak	

Kalviainen R. Epilepsy & Behavor 2015;49:303-306. Scott. Lancet 1999 353: 623. McIntyre J, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomized controlled trial. Lancet. 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10. Silbergleit R, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Engl J Med. 2012 Feb 16;366(7):591-600..

www.neurologija.bg.ac.rs

Bukalni /intranazalni midazolam za prevenciju recidiva napada (prekid uvodnog / „pretećeg“ SE)



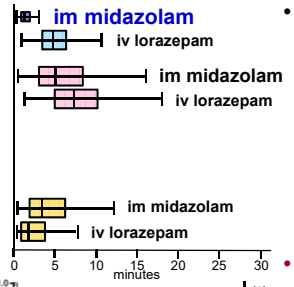
	B-MDZ N=109	R-DZP N=110
Prekid napada	56%	27%
Medijana vremena do prekida naoada	8 min	15 min
Potreba za iv BDZ	33%	57%
Respiratorna depr.	5%	6%
Bukl-MDZ je efikasniji od R-DZP		

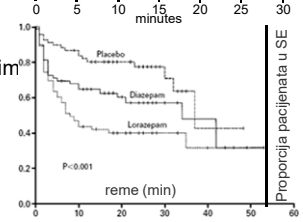
Scott RC, et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence. Lancet 1999 353: 623. McIntyre J, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children. Lancet. 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10.

www.neurologija.bg.ac.rs

Intramuskularni midazolam: Prevencija recidiva napada, prekid uvodnog, ranog, razvijenog SE

- **Kome znači da se anti-statusni lek primeni intramuskularno?**
  - **Vojsci Sjedinjenih Američkih Država**
    - i drugim armijama
  - **Vojnik koji preživi trovanje Sarinom često dobija epileptički status**
  - Koktel antidota za lečenje trovanja nervnim otrovima
    - Atropin i.m.
    - Pralidoxim i.m.
    - **Antistatusni lek i.m.**

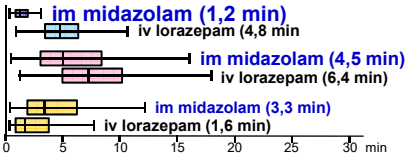




- **Jednako efikasni i sigurni: primeniti što pre je moguće!**
  - **lorazepam 2-4 mg iv**
  - **diazepam 5-10 mg iv**
  - **midazolam 10 mg im**
    - **najbrži terapijski postupak**
- **Prednost u odnosu na odlaganje lečenja (npr. samo transport)**
  - **Brz prekid statusa**
  - **Ređa respiratorna depresija**
  - **Ređi smrtni ishod**

Silbergleit R, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Engl J Med. 2012 Feb 16;366(7):591-600.

Jednako efikasni i sigurni: iv LZP, iv DZP, **im MDZ**, iv MDZ



The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 345 AUGUST 30, 2001 NUMBER 9

A COMPARISON OF LORAZEPAM, DIAZEPAM, AND PLACEBO FOR THE TREATMENT OF OUT-OF-HOSPITAL STATUS EPILEPTICUS

Brian K. Alldredge, Pharm.D., Alan M. Gelb, M.D., S. Marshal Isaacs, M.D., Megan D. Corry, E.M.T.-P., M.A., Faith Allen, M.D., SueKay Ulrich, R.N., M.S., Mildred D. Gottwald, Pharm.D., Nelda O'Neil, R.N., M.S.N., John M. Neuhaus, Ph.D., Mark R. Segal, Ph.D., and Daniel H. Lowenstein, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Finansirano od strane USA Army

Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus

Robert Silbergleit, M.D., Valerie Durkalski, Ph.D., Daniel Lowenstein, M.D., Robin Conwit, M.D., Arthur Pancioli, M.D., Yuko Palesch, Ph.D., and William Barsan, M.D., for the NETT Investigators*

LZP 2 mg iv	vs	DZP 5 mg iv	vs	Placebo iv
66 pacijenata		68 pacijenata		71 pacijenata

	LZP 2 mg iv	DZP 5 mg iv	PLCB iv
Status prekinut pre prijema	**59,9%**	46,6%	21,1%
Respiratorna depresija	10,6%	10,3%	**22,5%**
Smrtni ishod	7,6%	4,5%	**15,7%**

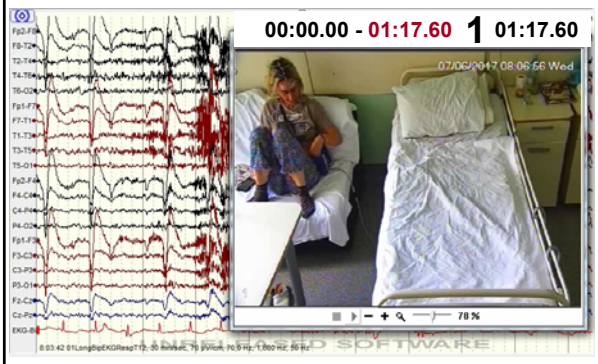
LZP 2-4 mg iv	vs	MDZ 10 mg im
445 pacijenata		448 pacijenata

95% CI 4.0-16.1 P<0.001	LZP 2-4 mg iv	MDZ 5-10 mg im
Status prekinut pre prijema	282/445 (63,4%)	329/447 (73,4%)
Endotrahealna int.	14,4%	14,1%
Recidiv napada	10,6%	11,4%
Medijana vremena do primene leka	**4,8 min**	**1,2 min**
Medi. vremena od primene do prekida	**1,6 min**	**3,3 min**

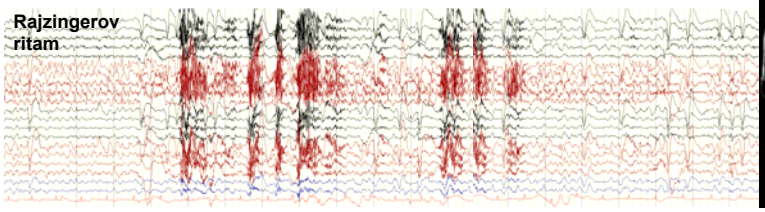
Alldredge BK et al. A comparison of lorazepam, diazepam and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. New Engl J Med 2001; Vol. 345, 9: 631-637. Silbergleit R, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Engl J Med. 2012 Feb 16;366(7):591-600.

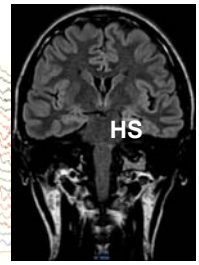
www.neurologija.bg.ac.rs

Stanja sa neizvesnom prognozom ranog recidiva epileptičkog napada: Početak



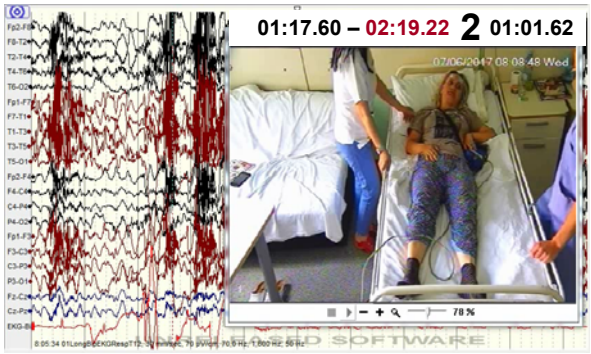
- Pojedinačni fokalni napad
  - Dijagnoza jednoznačna: iktalni EEG i izmena ponašanja= epileptički n.
- iktalna aktivnost levo FT
  - Rajsingerov ritam
- **Terapija nije nužna!!!**
  - **Paziti na sigurnost pacij.**
- **Utvrditi etiologiju napada**
  - **Napad provociran ukidanjem AED u prehirurškom ispitivanju FR epilepsije**





www.neurologija.bg.ac.rs

Nekonvulzivni afazički napad se nastavlja na početni automotorni napad



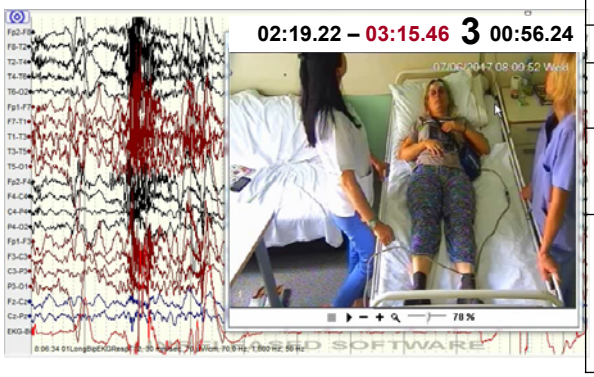
- Nekonvulzivni napad se nastavlja na automotorni napad koji je spontano prestao
- Mora da se testiraju funkcije
  - Reakcija na dozivanje
  - Pažnja
  - Govor
  - Pamćenje
- Pacijent je afazičan, dok se u EEG-u vidi iktalna aktivnost levo FT
  - Afazički nekonvulzivni fokalni napad

- Lečenje kratkog nekonvulzivnog napada posle prethodnog automotornog napada nije neophodno ako traje kraće od par minuta (<5 minuta)
- Ukoliko je uobičajeno za pacijenta da se napadi često javljaju u seriji
  - Rektalni diazepam, bukalni midazolam…

Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. Lancet Neurol. 2007 Apr;6(4):329-39. Review.

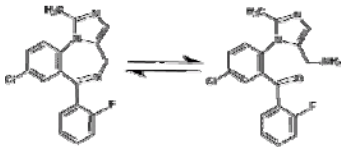
www.neurologija.bg.ac.rs

Uvodni („preteći“) nekonvulzivni afazički SE nastaje ako napadi traju 2-5 minuta



Diazepam	Intranazalni, Rektalni
Lorazepam	Intranasal, Sulingval.l (Tavor sublinguale)
Propofol	Intrapulmonary
Midazolam	**Bukalni, intranayalni, intramuscular route**

Midazolam: jedini BDZ rastvorljiv u vodi kada se puferiše na pH 3 dsa bi mogao da se rastvori



U kiseloj sredini, midazolam je uglavnom u formi otvorenog prstena	**Na fiziološkom pH, midazolam je uglavom u formi zatvorenog prstena**

Midazolam je rastvorljiv u vodi za injekcije: omogućava brzu apsorpciju posle im primene; Midazolam je rastvorljiv u mastima i omogućava brz ulazak u mozak

Kalviainen R. Epilepsy & Behavor 2015;49:303-306. Scott. Lancet 1999 353: 623. McIntyre J, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomized controlled trial. Lancet. 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10. Silbergleit R, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Engl J Med. 2012 Feb 16;366(7):591-600..

Ako SE traje posle UVODNOG lečenja?
→ RANI STADIJUM (5-30 min)

Istovremeno

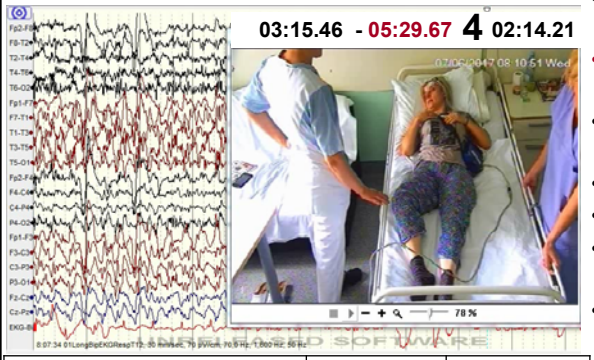
- **Tokom transporta i pri prijemu**
  - Osigurati adekvatnu ventilaciju pluća
  - Izmeriti krvni pritisak, telesnu temperaturu
  - Primeniti kiseonik preko nosa ili tubusa
  - Monitoring rada srca, disanja, oksimetrije
  - Obezbediti brzu anamnezu i pregled
  - Izvaditi uzorak krvi (glikemija!)
  - Pokušati da se uvede siguran iv pristup
  - 50 ml 50% glukoze sa 100 mg tiamina
  - Korigovati acidozu (bikarbonati)
  - Korigovati sve prepoznate komplikacije
  - **I.M. ili I.V. primena AS lekova**
  - Doza održavanja antiepileptičkih lekova
    - iv levetiracetam, iv fenobarbiton, iv valproat

- **Diazepam**
  - 5 mg iv (<5 mg/min)
  - Ponoviti još 5 mg u slučaju nastavka SE
- **Lorazepam**
  - 2-4 mg iv (<2 mg/min)
  - Ponoviti još 2-4 mg u slučaju nastavka SE
- **Midazolam**
  - 10 mg im (<10 mg/min)
  - Ponavljanje nije ispitano u studiji

---

www.neurologija.bg.ac.rs

Rani konvulzivni SE (5-30 minuta)
Terapija je neophodna: im Midazolam



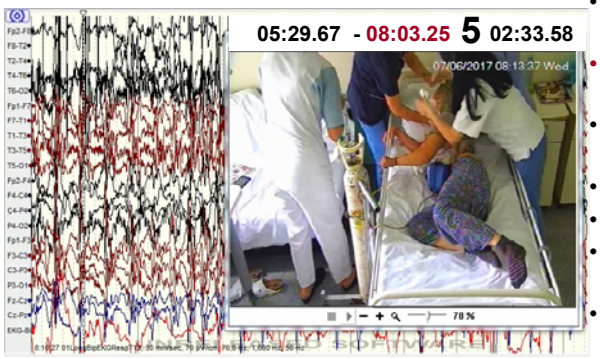
95% CI 4.0-16.1 P<0.001	LZP 2-4 mg iv	MDZ 5-10 mg im
SE prekinut pre prijema	282/445 (63,4%)	329/447 (73,4%)
Endotrahealna intubacija	14,4%	14,1%
Recidiv napada	10,6%	11,4%
Medijana vreme. do prim cele doze	4,8 min	1,2 min
Medijana vrmena od prim. do prekida	1,6 min	3,3 min

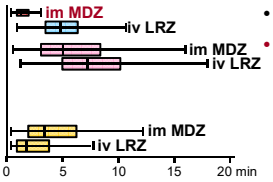
- Osigurati adekvatnu ventilaciju pluća
- Izmeriti krvni pritisak, telesnu temperaturu
- Primeniti kiseonik preko nosa ili tubusa
- Monitoring rada srca, disanja, oksimetrije
- Brza anamneza i pregled
- Uzeti uzorak krvi (glikemija!)
- Pokušati da se uvede siguran iv pristup
- Midazolam 5 mg im
- posle 5 min neprekinut og napada

Silbergleit R, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Engl J Med. 2012 Feb 16;366(7):591-600.

www.neurologija.bg.ac.rs

Rani konvulzivni SE. **im Midazolam** je neefikasan: početi **iv Midazolam**





- Primeniti što pre lek
- Prednost nad odlaganjem th (npr. radi transporta)
  - Brz prekid SE
  - Ređa resp. depresija
  - Niži mortalitet

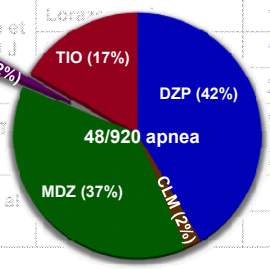
- Osigurati adekvatnu ventilaciju pluća
- Izmeriti krvni pritisak, telesnu temperaturu
- Primeniti kiseonik preko nosa ili tubusa
- Monitoring rada srca, disanja, oksimetrije
- Brza anamneza i pregled
- Uzeti uzorak krvi (glikemija!)
- Pokušati da se uvede siguran iv pristup
- Midazolam 15 mg iv after 8 min of cont. seizure

Silbergleit R, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Engl J Med. 2012 Feb 16;366(7):591-600.

www.neurologija.bg.ac.rs

Respiratorne i kardiovaskularne komplikacije AS lekova su najčešća neželjena dejstva u radomizovanim studijama SE

- 5% primena: apneja posle antistatusnih lekova (48/920)
- Apneja zavisi od brzine primene antistatusnih lekova
  - Preporučena brzina je sigurna!
  - Prebrza primena je opasna!



Apneja / RD	Hipotenzija	Srčane aritmije	Depresija svesti
10,3%	25,8%	7,2%	/
13,2%	34,1%	3,3%	/
16,8%	31,6%	2,1%	/
9,9%	27,0%	6,9%	/
P<0,001. Respiratorne komplikacije su nezavisne posledice nelečenog epileptičkog statusa (nivo A)			
10%	1,2%	/	8,8%
6,4%	1,2%	/	9,5%
P>0,05			

Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61.

www.neurologija.bg.ac.rs

REZIME. Terapija RANOG stadijuma SE: IM ili IV primena benzodiazepina

efikasno → manje efikasno

1) Jedan epileptički napad (<2 min)	-ne zahteva lečenje	1) Epilepsia parc cont
2) Uvodni ('pretećі') status (2 do 5 min)	rektalni diazepam buk/im midazolam	2) Apsansni SE
3) „Rani" status (5 do 30 min)	**benzodiazepini** iv fenobarbiton iv valproat iv levetiracetam?	3) Nekonvulzivni SE; 4) Fokalni SE
4) Razvijeni status (> od 30 min)		5) Generalizovani konvulzivni SE
5) Refraktarni status (>120 min)	inf. midazolam inf. Tiopenton-Na inf. propofol iv ketamin …	6) Atenuisani SE 7) Nekonvulzive SE u intenzivnoj nezi
5) Super-refraktorni SE (>120 min)		

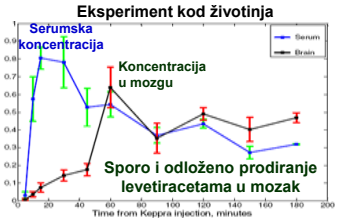
www.neurologija.bg.ac.rs

Kako se leči SE koji nije reagovao na benzodiazepine? (BZD-resistant SE)

- **Lorazepam, diazepam i midazolam ne kontrolišu GCSE kod 30 - 40% pacijenata**

Ispitati efikasnost drugih AEL

Eksperiment kod životinja



	Klonazepam + levetiracetam	Klonazepam + placebo	RR (95%CI) (p verovat)
Ispitivanje je prekinuto pre završetka zbog odsustva efikasnosti			
Prekid napada tokom 15 min od početka lekova	50/68 (74%) ⟷ LEV: 2,5 g CLZ: 1 mg	57/68 (84%) Placebo CLZ: 1 mg	0.88 (0.74–1.05) (p=0.14)

Antistatusni lek	Tmax u serumu	Tmax u mozgu
Lamotrigin	15	30
Lorazepam	10	20
Fenobarbiton	20	30
Fenitoin	20	30
Tiagabin	10	15
Valproat	10	10
Levetiracetam	15	60

- **Istovremena iv primena levetiracetama (2500 mg) + klonazepama (1 mg) nije imala prednost nad primenom samo klonazepama (1 mg) za kontrolu GCSE posle prijema u bolnicu**

Navarro V, et al. SAMUKeppra investigators. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2016 Jan;15(1):47-55.

Ako SE traje posle RANOG lečenja?
→ RAZVIJENI STADIJUM (<30 min)

Hospitalizovati pacijenta u jedinicu intenzivne nege (JIN)

Istovremeno

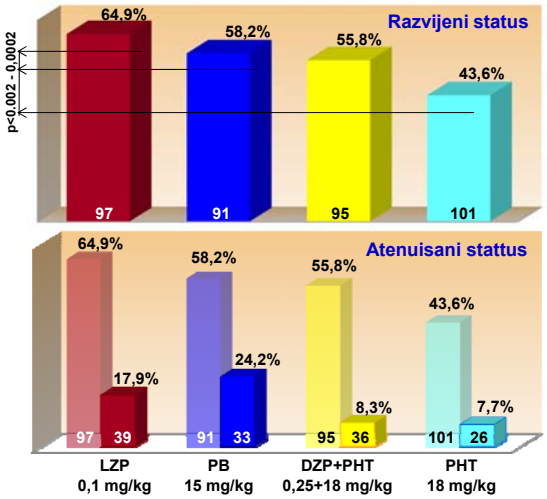
- **Tokom i posle prijema u bolnicu**
  - Osigurati adekvatnu ventilaciju pluća
  - Izmeriti krvni pritisak, telesnu temperaturu
  - Primeniti kiseonik preko nosa ili tubusa
  - Monitoring rada srca, disanja, oksimetrije
  - Obezbediti brzu anamnezu i pregled
  - Izvaditi uzorak krvi (glikemija!)
  - Obezbediti siguran iv pristup
  - 50 ml 50% glukoze sa 100 mg tiamina
  - Korigovati acidozu (bikarbonati)
  - Korigovati sve prepoznate komplikacije
  - **Intravenska primena AE lekova**
  - Doza održavanja antiepileptičkih lekova
    - iv levetiracetam, iv fenobarbiton, iv valproat

- **Ponoviti BDZ**
  - Ukoliko već nisu dati
- **Fenobarbiton**
  - 15-20 mg/kg iv (<100 mg/min)
- **Valproat**
  - 40 mg/kg iv
- **Levetiracetam**
  - 60 mg/kg iv
- **Fenitoin**
  - 20 mg/kg iv

www.neurologija.bg.ac.rs

Poređenje lekova za razvijeni SE. Studija: lorazepam vs. fenobarbiton vs. diazepam+fenitoin vs. fenitoin

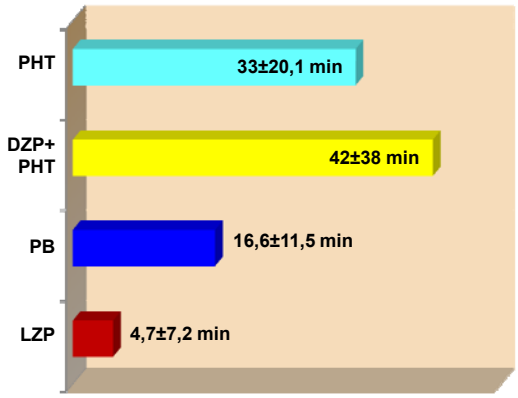
- **Dizajn**
  - multicentrična, dvostruko-slepa, randomizovana
- **518 bolesnika**
  - **384 sa razvijenim konvulzivnim SE**
  - **134 sa atenuisanim („suptilnim“) SE**
    - koma sa iktalnim promenama u EEG-u
- **Kriterijum efikasnosti**
  - prekid napada za 20 min od početka primene leka
  - odustvo recidiva tokom narednih 40 minuta



Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparisson of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. N Engl J Med 1998; 339:792-798

www.neurologija.bg.ac.rs

Poređenje lekova za razvijeni SE. Vreme potrebno za primenu pune inicijalne terapijske doze



- Vreme za primenu pune doze
  - Lorazepam: **4,7±7,2** minuta p<0,001
  - Fenobarbiton: 16,6±11,5 minuta
  - Fenitoin: 33±20 minuta
  - Diazepam sa fenitoinom: 42±38 minuta
- **Lorazepam je najpogodniji lek za inicijalno lečenje statusa obzirom da može**
  - **bezbedno** da se primeni
  - za **najkraće** vreme (**4,7±7,2** minuta)

- **lorazepam nije efikasniji od feobarbitona ili diazepama + fenitoina ali je praktičniji zbog jednostavnije (brže) primene**

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparisson of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. N Engl J Med 1998; 339:792-798

www.neurologija.bg.ac.rs

Poređenje lekova za razvijeni SE. Sekvencijalna politerapija i broj lekova za prekid SE

- **Primena više od 1 antiepileptičkog leka u sukcesiji (sekvencijalna monoterapija=poliTh) je pravilo u lečenju SE**
  - **Sekvencijalna primena jednog leka za drugim do prekida SE**
    - Zbog ozbiljnosti stanja, efikasnost ima prednost nad tolerabilnošću

Autor	1. lek efikas	2. Lek efikas	3. Lek efikas	>4. lek efikas	Intenzivne mere	Ni jedan nije efikas
Coeytaux, 2000	15%	16%	37%	32%	/	/
Treiman, 1998 (Overt)	43,6-64,9%	7%	2,3%	23%	23%	11,7%
Treiman, 1998 (Subtle)	15%	3%	5%	28%	/	50%
Sokić, 2001	60,6%	22,7%	5,9	6,7%	/	1,5%
Još >35% statusa bude prekinuto primenom 2., 3. ili 4. antistatusnog leka						

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.

Problem: vreme neumitno protiče a rezistencija raste!

www.neurologija.bg.ac.rs

Uobičajena neželjena dejstva antistatusnih lekova kod 518 bolesnika sa razvijenim i atenuisanim SE

	LZP	PB	DZP+PHT	PHT
Manifestni SE (br)	97	91	95	101
Hipoventilacija (%)	**10,3%**	**13,2%**	**16,8%**	**9,9%**
Hipotenzija (%)	**25,8%**	**34,1%**	**31,6%**	**27,0%**
Srčane aritmije (%)	**7,2%**	**3,3%**	**2,1%**	**6,9%**
Slična učestalost neželjenih dejstava između različitih lekova				
Atenuisan SE (br)	39	33	36	26
Hipoventilacija (%)	**12,8%**	**15,2%**	**2,9%**	**7,7%**
Hipotenzija (%)	**59%**	**48,5%**	**58,3%**	**57,7%**
Srčane aritmije (%)	**7,7%**	**9,1%**	**5,6%**	**0,0%**

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparisson of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. N Engl J Med 1998; 339:792-798

www.neurologija.bg.ac.rs

Koji antistatusni lek je najefikasniji posle neefikasne primene benzodiazepina

- Meta analiza 22/27 postojećih studija (798 epizoda SE)
- Efikasnost 4 antistatusna leka posle neefikasnosti benzodiazepina

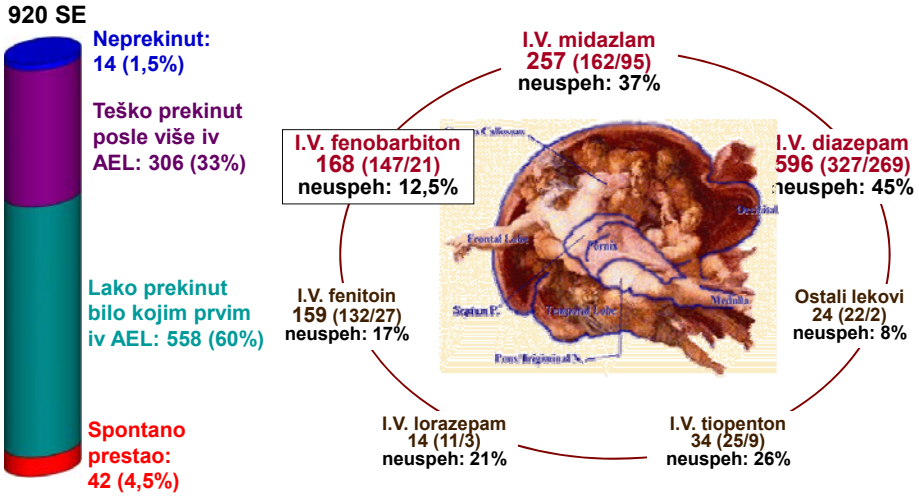
Lečenje SE rezistentnog na benzodiazepine!		
Antistatusni lek	Efikasnost (%, 95%CI)	
Fenobarbiton	**73,6%**	**95%CI: 58,3% - 84,8%**
Valproat	**75,7%**	**95%CI: 63,7% - 84,8%**
Levetiracetam	**68,5%**	**95%CI: 56,2 – 78,7%**
Phenitoin	**50,2%**	95%CI: 34,2% - 66,1%

- **Valproat i fenobarbiton (i možda levetiracetam) mogu sa sličnim uspehom da se koriste kod SE rezistentnog na benzodiazepine**
- **Fenitoin nije dovoljno efikasan za lečenje SE rezistentnog na BDZ**

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 Mar;23(3):167-74.

www.neurologija.bg.ac.rs

Da li uspešno lečimo SE? Dinamika uspeha lečenja i lekovi koji su prekinuli SE nezavisno od sekvence primene



Sokic DV, Jankovic SM, Vojvodic NM, Ristic AJ. Etiology of a short-term mortality in the group of 750 patients with 920 episodes of status epilepticus within a period of 10 years (1988–1997), Seizure 2009;18:215-219.

www.neurologija.bg.ac.rs

Intravenski fenobarbiton (PB): ubrzan prelazak kroz hematoencefalnu barijeru tokom SE i glavne komplikacije

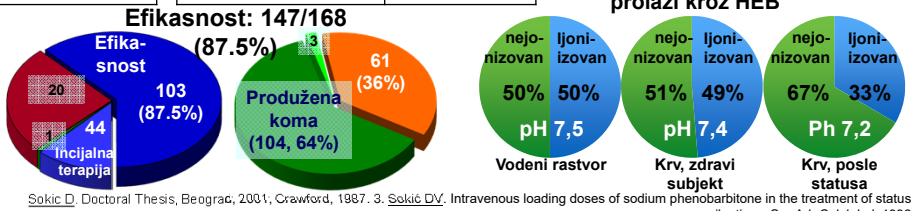
Opseg doza,brzina
Male doze: <10 mg/kg
Srednje doze: 10 - 30 mg/kg
Visoke doze:>30 mg/kg
Najčešće doza PB: 10-20 mg/kg (1000-2000 mg)
Brzina primene <100 mg/minut

Komplikacije	Broj /traj
Duga postiktalna koma	104/168 (62%)
Trajanje postiktalne kome posle iv PB	59.6±11 h
Trajanje postiktalne kome posle dr. AEL	28.9±11 h
Respiratorna depresija	3/168 (2%)
Mortalitet (svi uzroci)	29/168(17%)

Prolazak kroz HE barijeru

- Kod zdravih osoba sporo prolazi kroz HEB (za 20 min)
- SE: U SE prolazak kroz HEB je ubrzan (1 min)
  - Iktalna hipertenzija
  - promena pH gradij. (↑ kiselost u sistemskoj; ↓ u moždanoj cirk); ↑nejonizovane (liposolubilna) frakcije PB u plazmi → lakše prolazi kroz HEB

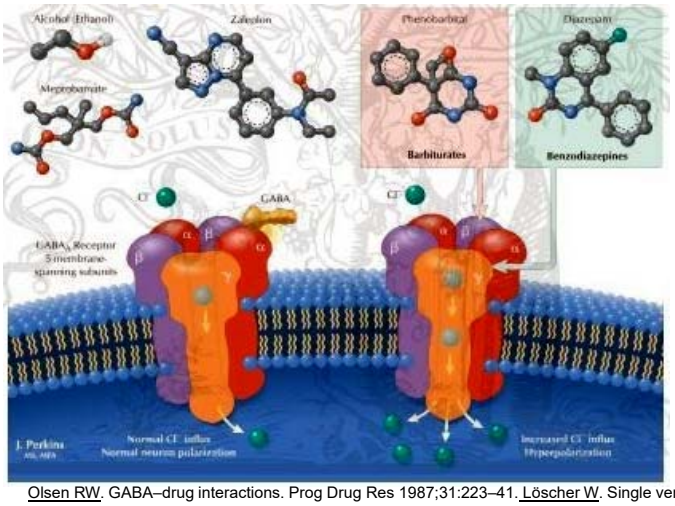
Efikasnost: 147/168 (87.5%)



Sokic D. Doctoral Thesis, Beograd, 2001, Crawford, 1987. 3. Sokić DV. Intravenous loading doses of sodium phenobarbitone in the treatment of status epilepticus. Srp Arh Celok Lek 1992

www.neurologija.bg.ac.rs

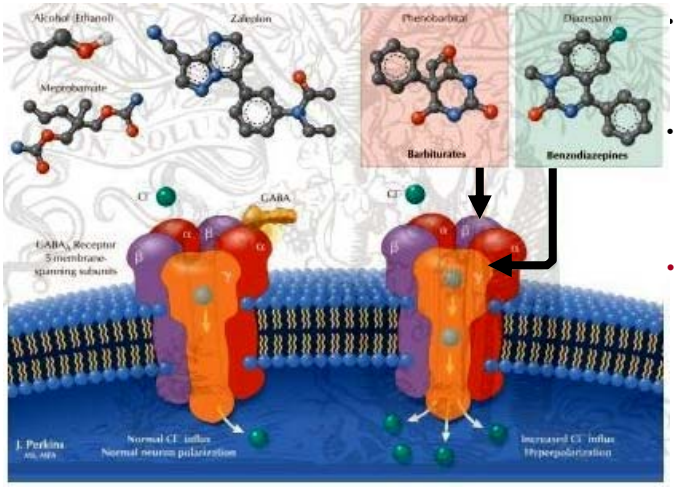
Da li ima smisla da se kombinuju diazepam i fenobarbiton?



Olsen RW. GABA–drug interactions. Prog Drug Res 1987;31:223–41. Löscher W. Single versus combinatorial therapies in status epilepticus: Novel data from preclinical models. Epilepsy Behav. 2015;49:20-5.

www.neurologija.bg.ac.rs

Da li ima smisla da se kombinuju diazepam i fenobarbiton?
Sinergizam usled dejstva na različite mehanizme!



- **Diazepam povećava učestalost otvaranja Cl^- kanala u prisustvu GABA**
- **Fenobarbiton produžava trajanje otvorenosti Cl^- kanala nezavisno od prisustva GABA**
- **Kombinacija diazepama i fenobarbitona sinergistički produžuje konduktivnost Cl^- kanala i pojačava inhibiciju u sinapsi**

Olsen RW. GABA–drug interactions. Prog Drug Res 1987;31:223–41. Löscher W. Single versus combinatorial therapies in status epilepticus: Novel data from preclinical models. Epilepsy Behav. 2015;49:20-5.

www.neurologija.bg.ac.rs

REZIME. Terapija **RAZVIJENOG** stadijuma
SE: IV primena PHB, VPA, LEV ili BDZ

Rani status epilepticus
(definisano preko vremena T1: terapija je potrebna!)

Razvijeni status epilepticus
(nastavlja se posle leka I izbora: BENZODZP)

Refraktorni status epilepticus
(nastavlja se posle leka I i II izbora: benzoDZP+ PB)

manje efikasno

eptički nin)	-ne zahteva lečenje	1) Epilepsia parc cont
reteći') 5 min)	rektalni diazepam buk/im midazolam	2) Apsansni SE
	benzodiazepini **iv fenobarbiton** **iv valproat** **iv levetiracetam?**	3) Nekonvulzivni SE; 4) Fokalni SE
5) Refraktorni status (>	nf. midazolam f. Tiopenton-Na f. propofol ketamin …	5) Generalizovani konvulzivni SE
SE		6) Atenuisani SE 7) Nekonvulzive SE u intenzivnoj nezi

www.neurologija.bg.ac.rs

Terapija **REFRAKTARNOG** stadijuma
SE: primena IV anestetika (MDZ, PRO, TIO…)

Rani status epilepticus
(definisano preko vremena T1: terapija je potrebna!)

Razvijeni status epilepticus
(nastavlja se posle leka I izbora: BENZODZP)

Refraktorni status epilepticus
(nastavlja se posle leka I i II izbora: benzoDZP+ PB)

manje efikasno

eptički nin)	-ne zahteva lečenje	1) Epilepsia parc cont
reteći') 5 min)	rektalni diazepam buk/im midazolam	2) Apsansni SE
	benzodiazepini iv fenobarbiton iv valproat iv levetiracetam?	3) Nekonvulzivni SE; 4) Fokalni SE
(>		5) Generalizovani konvulzivni SE
5) Refraktorni s	**nf. midazolam** **f. tiopenton-Na** **f. propofol** **ketamin …**	6) Atenuisani SE 7) Nekonvulzive SE u intenzivnoj nezi

Stadijum refraktarnog SE. Refraktarni status: definicija, učestalost i lekovi

- Napadi koje se održavaju tokom >2 sata, uprkos adekvatnoj intravenskoj terapiji optimalnim dozama barem dva leka (DZP/PB, PHT…) prvog izbora
- 3-9% svih statusa

Anestezija: prekid elektrohemijske aktivnosti membrane, čime se ukida komunikacija između neurona	
midazolam (iv inf): 0,2-0,6 mg/kg/h	metoheksital (iv inf)
lorazepam (iv inf): 0,1-0,3 mg/kg/h	propofol (iv inf)
fenobarbiton (iv inf): >30 mg/kg	etomidat (iv inf)
pentobarbiton (iv inf): 5 mg/kg→1-5 mg/kg/h	halotan (inhalaciona)
tiopenton (iv inf): 1-2 mg/kg→1-5 mg/kg/h	izofluran (inhalaciona)

Lowenstein D, 1988; Hanley, 1998; Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. Lancet Neurol. 2011 Oct;10(10):922-30.

www.neurologija.bg.ac.rs

Stadijum refraktarnog SE. Superrefraktarni status

- U sklopu virusnog encefalitisa, metaboličkih encefalopatija, imunski posredovanih encefalitisa i degenerativnih bolesti
  - Status traje satima, danima i nedeljama uprkos gigantskim dozama antiepileptika
  - NORSE („new onset refractory SE)
    - TPO antitela: NMDA, VGKC, GAD 65,
    - Imunoterapija: metilprednizolon 1000 mg dnevno 3-5 dana: ivIG 0,4 g/kg/dan tokom 5 dana; TIP: 1 izmena na drugi dan tokom 5-7 puta
- Inravenska anestezija
- Opšta volatilna anestezija (izofluran)
- Hipotermija
- Ketogena dijeta
- Lečenje osnovne bolesti u mogućoj meri
- Elektrokonvulzivna terapija

www.neurologija.bg.ac.rs

Stadijum refraktarnog SE. Doziranje **midazolama** za lečenje refraktarnog statusa

- Efikasan za lečenje refraktarnog SE, obzirom da može da izazove duboku intravensku anesteziju sa manjom hipotenzijom u poređenju sa barbituratima (Parent, 1994)
- **U 500 ml kristaloida rastvori se 100 mg midazolama (0,2 mg/ml)** i infunduje brzinom koja je potrebna da prekine napad a ne izazove respiratornu depresiju
- Maksimalne efikasne doze koje izazivaju kontrolisan stepen respiratorne depresije direktno zavise od stepena obezbeđenosti gornjih disajnih puteva

- **Bolesnik bez tubusa**
  - Brzina infuzije <0,5 mg/min tokom ~20 minuta (10 mg za 20 minuta; 2,5 ml/min, ili ~50 kapi/min)
  - ↓dubine/frekvencije disanja za 30%-40%
- **Bolesnik sa tubusom**
  - Brzina infuzije <5 mg/min tokom 2-5 min. (10-25 mg za 2-5 min)
  - Prolazna apneje (arteficijalna ventilacija) i blaga hipotenzije
- **Bolesnik na respiratoru**
  - 0,2-0,4 mg/kg (15-30 mg/70 kg) sporo iv
  - Brzina infuzije <10 mg/min tokom 1-5 min. (10-50 mg za 1-5 min); Nastaviti sa 0,75-10 µg/kg/min (4-40 mg/70 kg/sat)
  - Apneja i umerena hipotenzija uz dostizanje hirurške anestezije

www.neurologija.bg.ac.rs

Stadijum refraktarnog SE. Da li je za refraktarni status bolje dati manje ili veće doze midazolama?

	iv MDZ 29/77 (38%); 2000-2002; 48-144 (72) h 0,2 (0,1-0,3) mg/kg/sat	iv MDZ 100/172 (58%) 2002-2012; 41-116 (72) h 0,4 (0,2-1) mg/kg/sat	OR (95%IP)
Napadi tokom th	15/29 (52%)	46/100 (46%)	0,8 (0,35-1,82)
Napadi 48 h po prekidu th	16/25 (64%)	11/75 (15%)	0,1 (0,03-0,27)
Neefikasnost	5/29 (17%)	15/100 (15%)	0,85 (0,28-2,57)
Hipotenzija	8/25 (32%)	53/100 (53%)	2,4 (0,95-6,06)
Edem pluća	4/29 (14%)	15/100 (15%)	1,1 (0,34-3,62)
Aritmije/EKG	3/29 (10%)	9/100 (9%)	1,79 (0,21-15,48)
Traheotomija	16/27 (59%)	6/100 (6%)	0,65 (0,27-1,54)
Mortalitet	18/29 (62%)	40/100 (40%)	0,41 (0,17-0,95)

- **Primena Midazolama u većim infuzionim dozama je udružena sa smanjenjem recidiva statusa posle 48 h od prekida terapije i sa manjim mortalitetom pacijenata lečenih većom dozom. Dobra nega je preduslov**

Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM, Hirsch LJ, Mayer SA, Claassen J. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. Neurology 2014 Jan 28;82(4):359-65

www.neurologija.bg.ac.rs

Stadijum refraktarnog SE. **Pentobarbiton** (ne postoji u Srbiji) i **Tiopenton-Na**

- Doziranje **Pentobarbitona**: bolus ili infuzija 10-20 mg/kg, potom bolus 25 mg/min, potom inf. 1-5 mg/kg/h
- **Neželjen dejstva pentobarbitona**
  - miokardijalna slabost
  - Hipotenzija
  - produžena respiratorna depresija
  - Ileus, produžena mišićna slabost
  - imunosupresija: povećana osetljivost na Gr+ bakterije
- Parametri neophodni za praćenje: TA, puls, SO2%, stanje svesti
- Interakcija sa drugim lekovima: ciklosporin, doksiklin, lamotrigin, metadon, triciklični antidepresivi, varfarin

- Doziranje **Tiopenton-Na**: bolus ili infuzija 100-250 mg tokom 20 s, ponavljati 50 mg bolus na 2-3 min, inf: 3-5 mg/kg/h
- **Neželjena dejstva tiopenton-Na**
  - miokardijalna slabost
  - hipotenzija
  - produžena respiratorna depresija
  - Ileus , produžena mišićna slabost
  - imunosupresija: povećana osetljivost na Gr+ bakterije
- Parametri neophodni za praćenje: TA, puls, SO2%, stanje svesti
- Interakcija sa drugim lekovima: ciklosporin, doksiklin, lamotrigin, metadon, triciklični antidepresivi, varfarin
- Imunosupresija: limfopenija, leukopenija

Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. Eur J Neurol. 2006 May;13(5):445-50. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. Arch Neurol. 2002 Feb;59(2):205-10.

www.neurologija.bg.ac.rs

Stadijum refraktarnog SE. Primum non nocere! Produžen oporavak od barbituratne anestezije

- **Skoro svi bolesnici po prekidu anestezije pentobarbitonom ili tiopenton-Na imaju tokom nekoliko nedelja tegobe koje koreliraju sa dužinom i dubinom anestezije**
  - Konfuznost
  - Mišićna slabost
  - Hipotonija
  - Ataksija
  - Poremećaja funkcije okulomotora
  - Slabost akomodacije
  - Paralitični ileus
  - Produžena slabost respiratorne muskulature
  - **Veća učestalost infekcija i komplikacija boravka u bolnici**

Van Ness PC. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. Epilepsia. 1990 Jan-Feb;31(1):61-7.

www.neurologija.bg.ac.rs

Stadijum refraktarnog SE. **Propofol**

- Doziranje: bolus ili infuzija 2 mg/kg, potom kontinuirana infuzija od 5-10 mg/kg/h
- Neželjena dejstva: hipotenzija, bradikardija, apnea, hipertrigliceridemija, lokalna iritacija kože
- Parametri neophodni za praćenje: TA, puls, SO2%, trigliceridi, laktat, CPK, amilaza, lipaza, kardiovaskularni monitoring
- Interakcija sa drugim lekovima: sa depresantima CNSa

- **Primum non nocere! Propofolni infuzioni sindrom**
  - Vazodialatacija i hipotenzija
  - Teška metabolička acidoza
  - Popuštanje srca
  - Rabdomioliza, akutna insuficijencija bubrega
  - Hiperlipidemija
  - Insuficijencija jetre
  - **Smrt: najmanje 89 smrtnih slučajeva do kraja 2013. godine**

Meierkord H, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. Eur J Neurol. 2006 May;13(5):445-50. Mayer SA et al,. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. Arch Neurol. 2002 Feb;59(2):205-10. Sutter R, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. Neurology. 2014 Feb 25;82(8):656-64.

www.neurologija.bg.ac.rs

Stadijum refraktarnog SE. koja je opšta anaestezija najbolja?

	Midazolam	Pentobarbiton	Propofol
Rani mortalitet (7 studija)	17-69%	20-55%	26-88%
Akumulacija u telu	+++	++++	0
Tolerancija	++++	++	0
Poznat AE mehanizam	++++	++++	0
Eliminacioni poluživot	6h	80-120h	1-2h
Ostali problemi	-/-	-/-	„propofolski infuzioni sindrom“

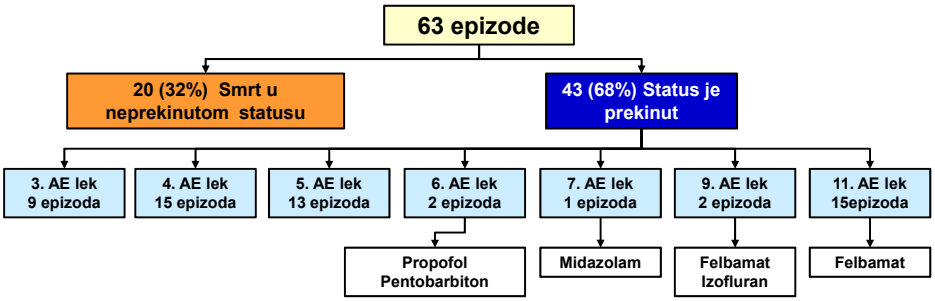
	Midazolam	Pentobarbiton	Propofol
Br pacijenata	54	106	33
Neuspeh lečenja	20%	8%	27%
Povremeni napadi	51%	15%	12%
Napadi po ukidanju	63%	43%	46%
Hipotenzija	30%	77%	42%
Mortalitet	46%	48%	52%

Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. Epilepsia. 2002 Feb;43(2):146-53. Review.

www.neurologija.bg.ac.rs

Stadijum refraktarnog SE. Ishod refraktarnog epileptičkog statusa (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota)

- 63 epizode RSE kod 54 pacijenata tokom 13 godina
- Status refraktaran na >2 AE leka
  - **Mortalitet 20/63 (32%); Loš funkcionalni ishod: 31/43 (75%)**
  - Kod 16/20 (80%) umrlih održavanje života je obustavljeno
- **Prediktori nepovoljnog ishoda**
  - Potreba ,za anestezijom do nivoa burst-suppression obrasca ili izoelektrične linije
  - Pojava srčanih aritmija koje zahtevaju lečenje
  - Pneumonija
  - Produžena mehanička ventilacija



Hocker SE· et al. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. JAMA Neurol 2013 Jan;70(1):72-7.

www.neurologija.bg.ac.rs

Stadijum refraktarnog SE. Ishod refraktarnog epileptičkog statusa

- Smrtnost bolesnika sa RSE je visoka i nezavisna od upotrebe anestetika, tipa SE, i prethodne epilepsije
- Kardio-pulmonalne komplikacije su česte i povećavaju rizik od smrti i lošeg funkcionalnog ishoda
- **Ishod primarno zavisi od uspeha u prekidu napada**
  - **Što je duži status lošija je prognoza**

Hocker SE· et al. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. JAMA Neurol 2013 Jan;70(1):72-7.

Rezime lečenja. Antistatusni lekovi nisu dovoljno efikasni: **barem 1/3 SE ne bude prekinuto uobičajenim lekovima**

- Osnovni princip lečenja SE: **Sekvencijalna primena jednog za drugim lekom dok SE ne bude prekinut**

Izvor	Prvi lek efikasan	2. lek efikasan	3. lek efikasan	5.-8. lek efikasan	Mere ICU	Ni jedan lek efikas
Coeytaux, 2000	15%	16%	37%	32%	/	/
Treiman, 1998 (Razvijeni)	43,6-64,9%	7%	2,3%	23%	23%	11,7%
Treiman, 1998 (Atenuis.)	15%	3%	5%	28%	/	50%
Sokić, 2001	60,6%	22,7%	5,9	6,7%	/	1,5%
Kod dodatnih >35% pacijenata SE bude prekinut posle primeneof 2., 3., 4. ili više AS lekova						

- **Antistatusni lekovi nisu efikasni kod >35% slučajeva**

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.

Sekvencijalna politerapija: Vreme prolazi dok rezistencija na terapiju raste!
Tolerancija na dejstvo AEL tokom sekvencijalne primene

Šta je pogrešno u lečenju refraktarnog SE? Politerapijski antistatusni kokteli su bolji od sekvencijalne monoterapije

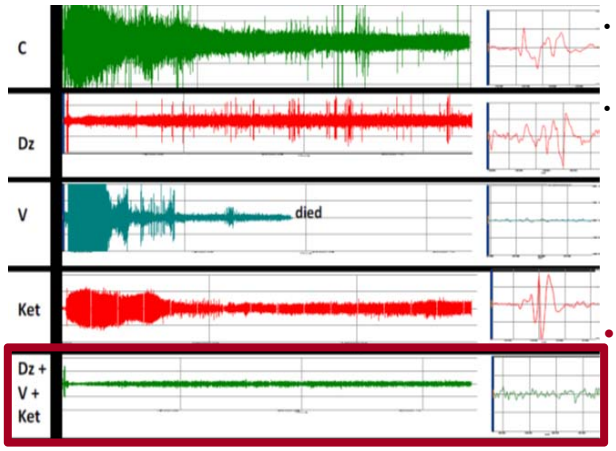
Antistatusni lek kod **eksperimentalnog** SE (LiCO3 + Pilocarpin)	Antikonvulzivna efikasnost	Protektivnost protiv neurodegeneracije, epileptogeneze, kognitivnog oštećenja)
Diazepam (DZP)	+ - - - -	- - - - -
Phenobarbiton (PB)	+ + - - -	- - - - -
Ketamin	+ + - -	+ - - - -
Diazepam + Phenobarbiton	+ + + - -	- - - - -
Levetiracetam + Diazepam	+ + + - -	- - - - -
DZP + PB + Scopolamin	**+ + + + +**	**+ + + - -**
DZP + VPA + Ketamin	**+ + + + +**	**+ + + - -**
DZP + Ketamin (↑ dosze)	**+ + + + +**	**+ + + + -**

- **Potrebni su sati da se primene svi potrebni lekovi u sekvencijalnoj monotorapiji za koje vreme se razvija tolerancija na dejstvo lekova**
- **Rana primena politerapijskog koktela može da spreči toleranciju**

Löscher W. Single versus combinatorial therapies in status epilepticus: Novel data from preclinical models. Epilepsy Behav. 2015;49:20-5. Rantsch K, et al. Treatment and course of different subtypes of status epilepticus. Epilepsy Res 2013;107:156–62. Wasterlain CG, et al. Rational polytherapy in the treatment of acute seizures and status epilepticus. Epilepsia. 2011;52 Suppl 8:70-1

www.neurologija.bg.ac.rs

Antikonvulzivna i antiepileptogena (protiv neuro-degeneracije i epileptogeneze) efikasnost antistatusnog politerapijskog koktela



- **U lečenju SE je potrebno da se od samog početka pojača inhibicija i suzbije ekscitacija**
- **Novi potencijalni AS lekovi**
  - **Alopregnnenolon** (Rogawski 2015)
  - **VCD & sec-Butylpropyl-acetamide: SPD** (Shekh-Ahmad, 2013)
  - **Decanoic acid** (Chang, 2016)
- **Potrebne su kvalitetne kliničke studije za potvrdu!**

Wasterlain CG, et al. Rational polytherapy in the treatment of acute seizures and status epilepticus. Epilepsia. 2011;52 Suppl 8:70-1.
Niquet J, et al. Midazolam-ketamine dual therapy stops cholinergic status epilepticus and reduces Morris water maze deficits. Epilepsia. 2016 Sep;57(9):1406-15.

www.neurologija.bg.ac.rs

Rezime: Lečenje GTK SE kod dece i odraslih

Rani/Razvijeni status

5 min

Prehosp. terap

- Diazepam rektalni gel 15-20 mg
- Lorazepam i.v. 2 mg, pp ponoviti
- Diazepam i.v. 5 mg, pp ponoviti
- Bukalni HS midazolam 5 mg, pp p.

30 min

Urgentna ambulanta

- Mazolam iv 0,2 mg/kg bolus 0,05 mg/kg/h
- Lorazepam i.v. 2 mg, do 0,1 mgkg
- Diazepam i.v. 10 mg, do 0,25 - 0,4 mg/kg
- Fenitoin/fos fenitoin i.v. 20-30 mg/kg

Refraktarni /"atenuisan" status

Jedinica intenzivne nege

- Valproat i.v. 40-60 mg/kg 3 mg/kg/min
- Propofol iv opter. 2-5 mg/kg, cont-iv 2-10 mg/kg/h
- Ketamin bolus iv 1,5 mg/kg, cont-iv 0,01-0,05 mg/kg/h
- Levetiracetam i.v. 40mg/kg
- Midazolam iv opter. 0,2 mg/kg, cont-iv 0,1-2 mg/kg/h
- Ostale mere
- Fenobarbiton iv opter. 20 mg/kg, 100 mg/min
- Tiopenton-Na iv opter. 5-10 mg/kg, 5-55 mg/kg/h

EEG monitoring

Disanje, krv. pritisak. TT, iv linija, krv. slika, glikemija, elektroliti. nivo AEL, gasne analize, toksik.

Wasterlain CG and Chen JWY. Mechanistic and pharmacologic aspects of status epilepticus and its treatment with new antiepileptic drugs. Epilepsia 2008; 49(Suppl. 9):63–73.

www.neurologija.bg.ac.rs

Ishod. Prognoza epileptičkog statusa

Incidencija SE: 10-40/100.000

>50% bolesnika nema epilepsiju
- -Incijalni epileptički status
- -8% pacijenata **u komi** u JIN ima atenuisani nekonvulzivni SE

Moguće posledice statusa
- -mortalitet
- -sekvele osnovne bolesti
- -sekvele SE (verovatno retko)
- -sekvele lečenja
- -sekvele komplikacija
- -sekvele konvulzija

Ishod SE kao uspeh lečenja statusa

-nije prekinut (retko kada)	**1,5%**
-prekinut (skoro uvek)	**98,5%**

Ishod bolesnika posle SE

-neposredni mortalitet (30 d)	**15%**
-neposredno preživljavanje	**85%**
-kasni mortalitet (>30 d)	**20%**
-dugoročno preživljavanje	**65%**

Kognitivni Ishod posle SE

-sniženje kognicije	**???**

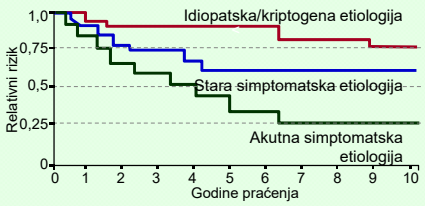
Recidivi epileptičkog statusa

-tokom 4 godine posle SE	**13-32%**

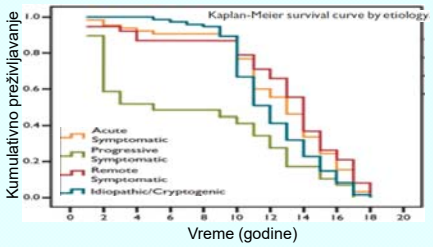
Towne et al., Epilepsia, 1994. Towne et al. Neurology, 2000. DeLorenzo et al. Neurology, 1996.

www.neurologija.bg.ac.rs

Dugoročni ishod bolesnika. Smrt posle više godina praćenja posle prve epizode SE



- Smrtni ishod posle mnogo godina od prve epizode SE je češći ukoliko je uzrok SE bio **akutni simptomatski** (Logroscino, 2002)
- Smrtni ishod posle mnogo godina od prve epizode SE je češći kod **starijih pacijenata** sa statusom, posebno ako su razvili **hroničnu epilepsiju posle SE**



- 750 bolesnika sa SE: 120 je umrlo rano, **207/630 je praćeno 12 godina** (Ristić, 2010)
  - 1 od 5 (20%) pacijenata umre tokom 12 godina posle epizode SE
- Karakteristike koje su udružene sa povećanim rizikom od umiranja posle epizode statusa
  - akutni i progresivni simptomatski uzrok, inicijalni SE, starost u vreme SE, postojanje epilepsije

Logroscino G, et al. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. Neurology 2002;58:515–516.; Ristić JA, Sokić DV,et al. Long-term survival of status epilepticus: a tertiary referral center study. Epilepsia 2010;51:57-61.

www.neurologija.bg.ac.rs

REZIME. Kako da izaberemo najbolji lek?
Zavisi od **stadijuma evolucije** i **tipa napada**

efikasno → manje efikasno

1) Jedan epileptički napad (<2 min)	-ne zahteva lečenje rektalni diazepam bukalni midazolam i.m. midazolam	1) Epilepsia parc cont
2) Uvodni ("pretećі") status (2 do 5 min)		2) Apsansni SE
3) „Rani" status (5 do 30 min)	benzodiazepini **iv fenobarbiton** **iv valproat** **iv levetiracetam?**	**3) Nekonvulzivni SE;** **4) Fokalni SE**
4) Razvijeni status (> od 30 min)		**5) Generalizovani konvulzivni SE**
5) Refraktarni status (>120 min)	**inf. midazolam** **inf. Tiopenton-Na** **inf. propofol** **iv ketamin …**	**6) Atenuisani SE** **7) Nekonvulzive SE u intenzivnoj nezi**
5) Super-refraktorni SE (>120 min)		

www.neurologija.bg.ac.rs

Epileptički status: glavni zaključci

- **Nova definicija i klasifikacija SE daje teorijsku osnovu za intenzivni početak lečenja SE u ranijim stadijumu razvoja**
  - **Rano lečenje SE značajno smanjuje mortalitet statusa**
- **Napravljen je veliki napredak u ranom lečenju SE**
  - **Uvođenje novih formi starih lekova (bukalni MDZ Hemi-sukcinat)**
  - **Dokaz da je intramuskularna primena midazolama jednako efikasna kao intravenska primena DZP i LZP (interesantno za koktel antidota)**
- **Respiratorne smetnje češće izaziva konvulzivni SE nego propisana primena antistatusnih lekova**
  - **Prebrza primena antistatusnih lekova (i velike doze) izaziva apneju**
- **Najmanje 1/3 svih statusa ne može da bude prekinuta primenom lekova prvog ili drugog izbora**
  - **Utvrđivanje i lečenje osnovne etiologije (encefalitis, inflamacija, autoimunost…) bitno popravlja prognozu**
- **Uprkos novim, dragocenim podacima u mnogim slučajevima je izbor AS lekova (neopravdano) zasnovan na ličnim preferencama**