Refrakterní a super-refrakterní status epilepticus

doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA, MUDr. Michaela Nová
Centrum pro epilepsie, Nemocnice Na Homolce, Praha

V tomto článku podáváme definici refrakterního a superrefrakterního status epilepticus (SE). *Evidence-based* či konzensuální léčebné strategie neexistují ani pro refrakterní SE. U super-refrakterního SE jsou léčebná doporučení ještě neurčitější. Z tohoto důvodu uvádíme i způsoby léčby, jejichž výsledky byly publikovány pouze na malých souborech pacientů nebo v kazuistikách. Tyto informace mohou přispět k vytvoření institucionálních léčebných protokolů.

Klíčová slova: refrakterní status epilepticus, super-refrakterní status epilepticus, anestetika, epileptochirurgie, neuromodulace, elektrokonvulzivní terapie.

Refractory and super-refractory status epilepticus

In this article, we give definitions of refractory and super-refractory status epilepticus (SE). Evidence-based or consensual treatment strategies are not known even for refractory SE. In super-refractory SE, the treatment options are even more ambiguous. Therefore, we also present the results of methods published in small case series or case reports. Potentially, this information may contribute to the development of in-house treatment protocols.

Key words: refractory status epilepticus, super-refractory status epilepticus, anesthetics, epilepsy surgery, neuromodulation, electroconvulsive therapy.

Úvod

Většinu časných epileptických statů (SE) lze úspěšně léčit benzodiazepiny (BZD), pokud jsou podávány časně a v adekvátních dávkách (Kellinghaus et al., 2019). K léčbě rozvinutého SE se používá protizáchvatová medikace (ASM) 2. volby (viz předchozí články). Refrakterní SE (RSE) a super-refrakterní SE (SRSE) jsou naléhavé neurologické stavy s vysokou morbiditou a mortalitou (Sanchez Fernandez et al., 2014). Péče o tyto pacienty zahrnuje časné potlačení záchvatů a identifikaci jejich etiologie, která může vyžadovat specifickou léčbu. O prognóze RSE/SRSE rozhodují etiologie, věk, symptomatologie a metabolické nároky při protrahovaném SE (Trinka et Leitinger, 2022).

Podle mezinárodního konsenzu definujeme RSE/SRSE jako (Hirsch et al., 2018):

- RSE je SE perzistující navzdory medikaci alespoň dvěma vhodně zvolenými, dostatečně dávkovanými a parenterálně podávanými ASM zahrnujícími benzodiazepin. Na rozdíl od předchozích definic tedy není pro klasifikaci rozhodující délka trvání SE.
- SRSE je SE trvající alespoň 24 hodin po začátku léčby anestetiky. Záchvaty buď přetrvávají bez přerušení, nebo během léčby či při/po jejím vysazování recidivují.
- Pokud je třeba podávat anestetika pro SRSE po 7 a více dní, hovoříme o prolongovaném SRSE. Pokud SE trvá déle než 7 dní a není třeba podávat anestetika, jde o prolongovaný RSE (Trinka et Leitinger, 2022).

Cílem vyšetřování RSE/SRSE je verifikace diagnózy, zejména u pacientů se subtilními/nekonvulzivními příznaky, monitorace terapeutické odezvy, event. identifikace komplikací. Je zásadní pro diagnostiku NCSE a určení odpovědi RSE/SRSE na léčbu. Kontinuální EEG vyšetření (cEEG) je třeba za-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:
Not applicable.

Consent for publication:
Not applicable.

Authors' contributions:
Not applicable.

Cit. zkr: ***Neurol. praxi.* 2024;25(3):192-196**
https://**doi**.org/**10.36290/neu.2024.021**
Článek přijat redakcí: 10. 3. 2024
Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2024

doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA
zdenek.vojtech@homolka.cz

hájit do 1 hodiny od počátku SE a pokračovat v něm 24–48 hodin, při SRSE často i déle. Může prokázat potlačení elektrografických záchvatů nebo navození vzorce burst-suppression (Ferlisi et Shorvon, 2012). Terapeutická morfologie vzorce burst-suppression není striktně definována. Někteří autoři doporučují jako terapeutický cíl 50–70 % supresí. Popis dalších pomocných vyšetření (neurozobrazovacích a laboratorních), jejichž výčet přináší následující sdělení, překračuje zaměření tohoto textu.

Cílem léčby klinických a elektrografických, časných a rozvinutých SE je jejich zastavení. Při RSE/SRSE jsou patofyziologické mechanismy odpovědné za jejich farmakoresponzivitu překonané či změněné. Kromě pokračování léčby ASM je tedy třeba zvážit její eskalaci. Dále se u RSE/SRSE uplatňují excitotoxické a jiné mechanismy, které mohou vést k poškození neuronů. Zejména konvulzivní RSE je spojen s kardiorespirační nestabilitou, hypoxií, hypoglykemií a hypertermií (Sánchez Fernández et al., 2019). K léčbě záchvatů se tedy přidává prevence neuronálního a orgánového (často multisystémového) poškození (Hocker, 2015) a prevence/léčba často se vyskytujících nežádoucích účinků agresivní terapie. Proto je důležitá intenzivistická léčba, jejíž popis opět přesahuje rámec tohoto sdělení.

Refrakterní status epilepticus

Incidence RSE je 3,9/100 000/rok. Vyvine se u 9–43 % pacientů se SE a končí smrtí u 17–39 % dospělých (u dětí méně) (Rossetti et Lowenstein, 2011; Reznik et al., 2016). U vysokého podílu pacientů vede k neurologické morbiditě, prodloužení doby hospitalizace a potřebě rehabilitace (Novy et al., 2010). Pro léčbu RSE neexistuje všeobecně přijímané léčebné schéma (Vossler et al., 2020). Není shoda ani na tom, zda je po selhání léčby BZD a dalším ASM indikováno spíše podávání dalšího neanestezujícího ASM, nebo zavedení terapeutického kómatu intravenózně podávanými anestetiky (Alvarez et al., 2016). Rizika neuronálního poškození u fokálních, nekonvulzivních a absence RSE jsou podstatně nižší než u konvulzivního RSE. Proto je u nich práh pro užití anestetik vyšší (Holtkamp, 2018) a obvykle se léčí méně agresivně pomocí nesedujících ASM. Naopak NCSE u kriticky nemocných může být indikací k agresivní léčbě. U konvulzivního RSE obvykle anestetika používáme.

V současnosti je kromě v předchozím článku uvedených ASM k dispozici pro intravenózní použití několik novějších ASM (lakosamid – LCM, brivaracetam – BRV, perampanel – PER). PER je zatím v ČR dostupný pouze v tabletové formě a ve formě suspenze a bývá podáván nemocným se RSE/SRSE nazogastrickou či nazojenunální sondou. Výhodná je zejména kombinace PER s ketaminem. Podle jedné studie léčba ASM zastavila RSE u více než 50 % pacientů (Novy et al., 2010).

Anestetiky rozumíme nejčastěji používaná léčiva (midazolam, propofol, pentobarbital, thiopental), pokud jsou podávána v anestetických dávkách. Používají se v léčbě zejména konvulzivního RSE (Ferlisi et al., 2019). V porovnání s ASM je jejich podávání zatíženo rizikem závažných vedlejších účinků. Dat o výběru konkrétního anestetika pro léčbu RSE je nedostatek.

Podle studie Sutter et al. (2014) je při použití anestetik úmrtnost 3× a riziko infekce 4× vyšší. Podle studie Marchi et al. (2015) je riziko nového neurologického deficitu 7×, úmrtí 9× a infekce 4× vyšší a hospitalizace byla o 1 týden delší. Výsledky těchto retrospektivních studií je třeba interpretovat obezřetně, protože pacienti léčení anestetiky byli zřejmě nemocnější, jejich RSE závažnější a většina prací také neuváděla další faktory, které mohly ovlivnit výsledek (např. časování a dávkování léčby, komedikaci). Podle některých studií může kratší, ale hlubší terapeutické kóma snížit výskyt komplikací a špatných funkčních výsledků (Mulhofer et al., 2019). Záleží i na lokálních zvyklostech. Podle práce Alvarez et al. (2016) byla anestetika podávána častěji v USA než ve Švýcarsku. Tato léčba prodloužila hospitalizaci, ale nebyla spojena s vyšší úmrtností.

Midazolam (MDZ) se k léčbě RSE používá často vzhledem k rychlému nástupu účinku a krátkému působení. Jeho použití je komplikováno např. prodloužením poločasu při kontinuálním podávání, potenciální interakcí s řadou farmak, neurotoxicitou, hepatotoxicitou a kardiorespirační depresí (Vossler et al., 2020). Metaanalýza užívání MDZ u dětí prokázala, že je stejně efektivní jako jiná anestetika, ale je spojeno s nižší mortalitou (Gilbert et al., 1999). Naopak jiná studie porovnávající MDZ s diazepamem prokázala jejich srovnatelnou účinnost, ale u MDZ vyšší zastoupení relapsu záchvatů a vyšší mortalitu (Singhi et al., 2002). Relapsy záchvatů se podle jiné práce vyskytovaly u 47–57 % pacientů. U dospělých se doporučuje nasycovací dávka v rozmezí 0,03–0,50 mg/kg (nejčastěji 0,15 mg/kg) a kontinuální infuze 0,02–2,90 mg/kg/h (nejčastěji 0,4–1,2 mg/kg/h). Infuze se zahajuje nízkou dávkou a titruje se.

U dospělých pacientů se propofol (PRO) používá v léčbě RSE/SRSE vzhledem k rychlému nástupu účinku a rychlému zotavení po jeho vysazení. Studie u dospělých prokázaly, že zastaví RSE/SRSE u 67 % pacientů (Rossetti et al., 2004). Ačkoli propofol navodí burst-suppression během 35 minut po začátku podávání, pro udržení tohoto vzorce mohou být nezbytné opakované úpravy dávkování. U dětí je podávání propofolu v této indikaci relativně kontraindikováno vzhledem k riziku rozvoje propofolového infuzního syndromu (srdeční selhání, rhabdomyolýza, metabolická acidóza, ledvinové selhání a někdy úmrtí). Toto riziko významně stoupá při dávkách propofolu přesahujících 65 µg/kg/min. a v rizikových populacích, např. u pacientů s mitochondriálními poruchami (Vasquez, 2019). Dalšími rizikovými faktory pro rozvoj propofolového syndromu je i současné podávání katecholaminů a kortikoidů, a zřejmě i malnutrice. Kromě toho propofol může vést ke vzniku dyskinez, které mohou imitovat záchvaty (McHugh, 1991). Úmrtí byla pozorována při současném podávání PRO a léčbě ketogenní dietou. Existují obavy, že infuzní syndrom není specifický pro PRO a může být důsledkem cerebrální suprese. V retrospektivní studii u dětských pacientů byl PRO pro potlačení záchvatů účinnější než thiopental (THP). U dospělých pacientů je obvyklé podávání intravenózních bolů 1–2 mg/kg opakovaně každých 3–5 minut do maximální dávky 10 mg/kg. Rychlost následující infuze bývá 1–10 mg/kg/h. Někdy je třeba vyšší dávkování než 10 mg/kg/h. Vzhledem k riziku propofolového infuzního syndromu nesmí v takových případech doba podávání přesáhnout 48 hodin.

Barbituráty – pentobarbital (PTB) v USA a THP v Evropě – se k léčbě RSE užívají nejdéle a mají vysokou účinnost. Metaanalýza dospělých pacientů porovnávala účinnost PTB,

MDZ a PRO. Ačkoli byla medikace PTB spojena se signifikantně nižším výskytem relapsu záchvatů a nutností změny medikace, vyskytovala se u ní častěji hypotenze (Meyer et al., 2002). V dětské populaci se účinnost PTB uvádí 74–100 %. Někteří autoři se domnívají, že kromě protizáchvatového účinku mají barbituráty v důsledku snížení bazální teploty také neuroprotektivní působení. Barbituráty způsobují kardiorespirační supresi a imunosupresi a mají dlouhý biologický poločas. Roztok pro intravenózní aplikaci obsahuje propylenglykol, který při kumulaci může zapříčinit hyperosmolaritu a laktátovou acidózu, které mohou vyústit v srdeční arytmie, hypotenzi, renální a multiorgánové selhání (Bledsoe et Kramer, 2008). U THP je iniciální dávka pro dosažení vzorce burst-suppression 2–5 mg/kg/h. Rychlost následné infuze určuje udržení vzorce burst-suppression. Trvání podávání se podle různých studií pohybuje v rozmezí 4–65 hodin. Dosažení vzorce burst-suppression se v léčbě RSE/SRSE dlouho považovalo za terapeutický cíl (Brophy et al., 2012), což se v poslední době zpochybňuje (Hawkes et al., 2023) a za cíl se považuje vymizení záchvatů.

Vysazování anestetik se provádí u pacientů, kteří jsou saturováni ASM (Rubin et al., 2020). O jeho načasování a rychlosti je málo dat. Předčasné vysazení hrozí relapsem záchvatů; pozdní zase závažnějšími nežádoucími účinky.

Super-refrakterní status epilepticus

U 15–35 % pacientů s RSE se přes léčbu anestetiky vyvíjí stav v SRSE (Shorvon et Ferlisi, 2011). Jeho incidence je 2,3/100 000/rok a nejvyšší je u dětí do 1 roku věku (Novy et al., 2010). Pro léčbu SRSE neexistují postupy založené na důkazech. Neexistují ani evidence-based data pro podávání ASM, jako je BRV, LCM, LEV nebo VPA. Doporučovanou léčbou je i zde pokračování podávání intravenózních anestetik, ASM, event. kortikoidů. S ohledem na vysokou mortalitu SRSE se na některých pracovištích využívá léčba, pro kterou nejsou důkazy o její účinnosti a bezpečnosti. Pouze léčba terapeutickou hypotermií a brexanolonem byly testovány v randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) s níže uvedenými nepříliš nadějnými výsledky. Pro jiné způsoby léčby existují o bezpečnosti a účinnosti pouze omezená data.

Kvalita studií a počet pacientů v nich jsou nízké. V metaanalýze 266 pacientů se SRSE byly prokázány akutní cerebrální léze u ~ 40 % pacientů a etiologie zůstávala neznámá u ~ 22 % (Novy et al., 2010). Hospitalizační mortalita byla 24 %. Čím déle autoři SRSE léčili, tím nižší byla (zdánlivě paradoxně) mortalita a vyšší pravděpodobnost přerušení SRSE. Tím byl však vyšší středně těžký až těžký výsledný neurologický deficit.

U SRSR přicházejí v úvahu farmakologické i nefarmakologické metody.

Z farmakologických metod jde o podávání (Bayrlee et al., 2015):

- inhalačních anestetik (isofluran, desfluran),
- neurosteroidů,
- imunoterapie,
- ketaminu,
- etomidátu,
- ketogenní diety,
- paraldehydu,
- lidocainu,
- brexanolonu,
- verapamilu,
- magnesia a pyridoxinu.

Isofluran a desfluran potencují GABAA receptory. Podle jedné studie vede jejich dlouhodobé podávání (až 55 hodin) u SRSE vždy k zastavení záchvatů; mortalita však byla 2/3 (Kofke et al., 1989). Podle jiné práce popisující 6 pacientů vyžadovali všichni nemocní vazopresorickou podporu a u tří se objevil paralytický ileus, tři pacienti zemřeli (Mirsattari et al., 2004).

Neurosteroidy (např. allopregnanolon) zvyšují senzitivitu GABAA receptorů. Teoretickými východisky jejich užívání je internalizace receptorů u RSE/SRSE. Byla potvrzena jejich bezpečnost, nikoli však účinnost (Holtkamp, 2018). V práci popisující dva dětské pacienty byl však syntetický analog allopregnanolonu (ganaxolon) efektivní v zastavení SRSE (Singh et al., 2022).

Protože SRSE může být zapříčiněn imunitními pochody, používají někteří autoři imunomodulační léčbu SRSE i tehdy, není-li zřejmá jeho imunitní příčina. V úvahu přicházejí kortikoidy, ACTH, plazmaferéza nebo podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) samostatně nebo v kombinacích. Pro účinnost imunomodulační léčby u SRSE obecně neexistují důkazy. Byla použita na malých souborech pacientů se suspektní imunitní etiologií, u těžkých epileptických encefalopatií a řídce se vyskytujících epileptických syndromů (Vossler et al., 2020). V přehledu 37 dětských pacientů bez průkazu imunitní etiologie bylo dosaženo kontroly záchvatů jen u sedmi.

Ketamin je antagonista glutamátových N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDAR-antagonista). Je vedle konvenčních anestetik užíván stále častěji. Loading dávka je 0,5–5 mg/kg a následně kontinuální infuze 1–10 mg/kg/hod. Vzhledem k jeho neurotoxicitě a pravděpodobnému synergickému účinku se doporučuje podávat současně s GABAergními látkami (PRO). Dosavadní zprávy o jeho využití v léčbě RSE prokazují povzbudivé výsledky s přerušením SRSE v 64–91 % případů (Sabharwal et al., 2015; Höfler et al., 2016) a snížením potřeby vazopresorické podpory. Léčba ketaminem dále nezvyšuje nitrolební tlak (Alkhachroum et al., 2020). Vedlejšími účinky léčby mohou být halucinace a sympatické adrenergní působení.

Etomidát je další anestetikum, jehož mechanismus účinku není znám. Je dobře tolerovaný. Jeho účinnost u RSE byla dokumentována na 8 pacientech (Yeoman et al., 1989). Hypotenze se vyskytla u 5 nemocných, 2 pacienti zemřeli. Reverzibilní inhibice syntézy kortizolu vyžadovala hormonální substituci.

Ketogenní dieta funguje subakutně v řádu několika dní až týdnů. Na malých souborech pacientů s RSE/SRSE byla prokázána její možná účinnost s vymizením elektrografických záchvatů v 20–90 %. Udržení terapeutické ketózy však může být v podmínkách JIP obtížné (Katz et al., 2021).

Paraldehyd funguje zatím neodhaleným mechanismem a je dobře tolerovaný. Vzhledem k nebezpečí tvorby krystalů a reaktivitě s plasty je třeba používat čerstvě připravené roztoky a skleněné náčiní. U dospělých nejsou o jeho použití u RSE/SRSE zprávy. U dětí s rozvinutým SE je jeho rektální podávání méně účinné než intravenózní fenytoin (Chin et al., 2008).

Lidocain je Ib antiarytmikum modifikující sodíkové kanály. Může vést k potlačení SE refrakterních na fenytoin. Ve studii shrnující výsledky u 37 dětských pacientů se popisovala účinnost 36 % bez výrazných vedlejších účinků (Hamano et al., 2006).

Verapamil je blokátor kalciových kanálů. Inhibuje však též P-glykoprotein, což je trans-

portér, jehož inhibice snižuje dostupnost ASM v mozku. O jeho použití u RSE je málo sdělení.

Brexanolon je modulátor GABAA transmise a používá se v léčbě poporodní deprese. U RSE/SRSE nebyla jeho účinnost pro vysazení anestetik a vymizení RSE na více než 24 hodin prokázána.

Pro užití magnesia a pyridoxinu neexistují mimo specifické indikace důkazy (Arya et Rotenberg, 2019). Magnesium je široce používáno k léčbě záchvatů při eklampsii. Zprávy o jeho použití u RSE jsou anekdotické a výsledky léčby nepřesvědčivé (Rossetti, 2009).

Z nefarmakologických metod lze použít (Ferlisi et Shorvon, 2012):

- akutní epileptochirurgický výkon,
- přímou korovou stimulaci, obvykle pomocí responzivní neurostimulace (RNS),
- stimulaci n. vagi (VNS),
- hlubokou mozkovou stimulaci (DBS),
- elektrokonvulzivní terapii (ECT),
- repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS),
- terapeutickou hypotermii,
- derivaci mozkomíšního moku.

Epileptochirurgické operace byly podle studií na malých souborech pacientů pro kontrolu záchvatů u RSE/SRSE účinné. Resekce a RNS lze zvážit v případě dobře definované zóny začátku záchvatu (Oderiz et al., 2015; Trinka et Brigo, 2019). Navigují se pomocí PET, iktální SPECT nebo chronické/peroperační invazivní EEG (Bhatia et al., 2013). Pokud zóna začátku záchvatů zasahuje do eloquentních oblastí, jsou kazuistická sdělení i o užití mnohočetných subpiálních transekcí (Atkinson et al., 2012). Nečetné kazuistiky referují i o kalozotomii (Greiner et al., 2012) a funkční hemisferotomii (McGinity et al., 2016).

RNS lze použít v případě jedné, maximálně dvou dobře definovaných zón začátku záchvatu. Pro metaanalýzu (Ernst et al., 2023) bylo k dispozicí 10 pacientů (8 při morfologických lézích, 2 u NORSE). RNS přerušila SRSE v 7 případech v rozmezí 1–27 dní. Dva nemocní na komplikace SRSE zemřeli.

Neuromodulační techniky se mohou použít u difuzních lézí a v případech, kdy zóna začátku záchvatu zasahuje do eloquentních oblastí (San-juan et al., 2019). Pro jejich metaanalýzu v léčbě SRSE bylo k dispozici jen 45 pacientů (San-Juan et al., 2019). U VNS bylo dosaženo v > 90 % přerušení záchvatů. U všech pacientů TMS a DBS přerušily záchvaty, ale u DBS se komplikace vyskytly u 50 % pacientů.

V metaanalýze 38 pacientů s RSE/SRSE (která však zahrnovala i pacienty s epilepsia partialis continua) (Dibué-Adjei et al., 2019) vedla implantace VNS k přerušení RSE/SRSE u 74 % pacientů. SE se nepodařilo potlačit u 18 % a 11 % pacientů zemřelo. Medián trvání SE před implantací byl 18 dní a po implantaci 8 dní. Příznivý funkční výsledek byl u 82 % nemocných. Podle jiné metaanalýzy použití VNS shrnující údaje o 28 pacientech vedla implantace k vymizení záchvatů u 76 % generalizovaných RSE a u 25 % pacientů s fokálním RSE. Přesto autoři uzavírají, že důkazy pro implantaci VNS u generalizovaného RSE jsou nedostačující (Zeiler et al., 2015).

V kazuistických sděleních byly cílem DBS ncl. anterior thalami, ncl. centromedianus thalami a zona incerta. V metaanalýze DBS thalamických jader zakládající se na údajích o 8 pacientech bylo dosaženo signifikantní redukce či vymizení záchvatů u šesti (Sobstyl et al., 2020). Podle menších studií má DBS potenciál přerušit SRSE ve > 80 % případů (Trinka et Brigo, 2019). Souhrnně je dlouhodobý výsledek úmrtí (35 % pacientů), těžký neurologický deficit (13 %), nedefinovaný deficit (4 %) a zotavení do výchozího stavu (35 %).

Ze souhrnu 8 kazuistických sdělení o využití ECT z léčbě RSE/SRSE vyplývá, že vymizení záchvatů bylo dosaženo v 80 % případů a kompletní zotavení u 27 % pacientů (Lambrecq et al., 2012). Nežádoucí účinky se vyskytovaly u 5 %. Podle další práce na souboru 10 pacientů ECT zastavila SRSE bez závažných vedlejších účinků (Woodward et al., 2023). Ojedinělá kazuistika popisuje úspěšné použití ECT i u těhotné se SRSE (Singla et al., 2023). Ojedinělá sdělení poskytují i informace o kombinaci různých nefarmakologických metod (např. VNS a ECT – Katzell et al., 2023) (v této práci však neúspěšné).

Při rTMS je pulzní intrakraniální elektrický proud elektromagneticky indukován. U většiny osob řetězce nízkofrekvenčních (≤ 1 Hz) pulzů vedou ke korové supresi (Maeda et al., 2002). V metaanalýze zabývající se rTMS bylo zkoumáno 21 pacientů, 13 dospělých a 8 dětí. Ačkoli došlo k redukci záchvatů u ~ 70 % pacientů, autoři došli k závěru, že metodu nelze k rutinnímu použití doporučit (Zeiler et al., 2015). rTMS po dobu 2 měsíců se uvádí jako léčebná alternativa u epilepsia partialis continua. Terapii je však nutno opakovat.

Terapeutická hypotermie připadá při léčbě SRSE v úvahu vzhledem k potenciálu redukce energetických nároků mozku a excitatorní neurotransmise a neuroprotektivnímu působení. Práce na malých souborech pacientů a kazuistiky referovaly její pozitivní výsledky, randomizovaná kontrolovaná studie je však nepotvrdila. Nicméně byly zaznamenány některé slibné účinky a o terapeutické hypotermii se v případech RSE/SRSE uvažuje jako o perspektivní adjuvantní terapii (Legriel, 2019). Panují však obavy z její bezpečnosti.

Anekdotická sdělení prokazují u RSE přechodný efekt drenáže mozkomíšního moku s instilací vzduchu (Kohrmann et al., 2006).

Závěr

Evidence-based vodítka pro léčbu RSE/SRSE jsou nedostatečná. U konvulzivního RSE se používají intravenózně podávaná anestetika. Dokud nebudou k dispozici data z randomizovaných kontrolovaných studií, je léčba v konkrétních případech závislá na klinické rozvaze, která musí zohlednit etiologii, věk pacienta, klinickou symptomatologii a předpokládané metabolické nároky SE.

LITERATURA

1. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, et al. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology.* 2020;95(16):e2286-e2294. doi: 10.1212/WNL.0000000000010611.
2. Alvarez V, Lee JW, Westover MB, et al. Therapeutic coma for status epilepticus: differing practices in a prospective multicenter study. *Neurology.* 2016;87(16):1650–1659. doi: 10.1212/WNL.0000000000003224.
3. Atkinson M, Atkinson B, Norris G, et al. Refractory status epilepticus secondary to CNS vasculitis, a role for epilepsy surgery. *J Neurol Sci.* 2012;315:156-159. doi: 10.1016/j.jns.2011. 11. 029.
4. Bayrlee A, Ganeshalingam N, Kurczewski L, Brophy GM. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015;15(10):66. doi: 10.1007/s11910-015-0589-2.
5. Bledsoe KA, Kramer AH. Propylene glycol toxicity complicating use of barbiturate coma. *Neurocrit Care.* 2008;9:122-4. doi: 10.1007/s12028-008-9065-z.
6. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):3-23. doi: 10.1007/s12028-012-9695-z.
7. Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, et al. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus – a systematic review. *Brain Stimul.* 2019;12(5):1101-1110. doi: 10.1016/j.brs.2019. 05. 011.

8. Ernst LD, Raslan AM, Wabulya A, et al. *J Neurosurg.* 2023:1-9. doi: 10.3171/2023. 4. JNS23367. Epub ahead of print.
9. Ferlisi M, Hocker S, Trinka E, et al. The anesthetic drug treatment of refractory and super-refractory status epilepticus around the world: results from a global audit. *Epilepsy Behav.* 2019;101(pt B):106449. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106449.
10. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2314-28. doi: 10.1093/brain/aws091.
11. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: A meta-analysis. *J Child Neurol.* 1999; 14(9):602-9. doi: 10.1177/088307389901400909.
12. Greiner HM, Tillema JM, Hallinan BE, et al. Corpus callosotomy for treatment of pediatric refractory status epilepticus. *Seizure.* 2012;21(4):307-9. doi: 10.1016/j.seizure.2012. 01. 010.
13. Hawkes MA, Eliliwi M, Wijdicks EFM. The Origin of the Burst-Suppression Paradigm in Treatment of Status Epilepticus. *Neurocrit Care.* 2023 Nov 3. doi: 10.1007/s12028-023-01877-0. Epub ahead of print.
14. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia.* 2018;59(4):739-744. doi: 10.1111/epi.14016.
15. Hocker S. Systemic complications of status epilepticus – An update. *Epilepsy Behav.* 2015;49:83-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2015. 04. 024.
16. Höfler J, Rohracher A, Kalss G, et al. (S)-Ketamine in Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus: A Retrospective Study. *CNS Drugs.* 2016;30(9):869-76. doi: 10.1007/s40263-016-0371-2.
17. Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs.* 2018;78(3):307-326. doi: 10.1007/s40265-017-0859-1.
18. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol.* 2008;7:696-703. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70141-8.
19. Katz JB, Owusu K, Nussbaum I, et al. Pearls and Pitfalls of Introducing Ketogenic Diet in Adult Status Epilepticus: A Practical Guide for the Intensivist. *J Clin Med.* 2021;10(4):881. doi: 10.3390/jcm10040881.
20. Katzell L, Beydler EM, Holbert R, et al. Electroconvulsive therapy use for refractory status epilepticus in an implantable vagus nerve stimulation patient: A case report. *Front Psychiatry.* 2023;14:1126956. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1126956.
21. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol.* 2019;85(3):421-432. doi: 10.1002/ana.25416.
22. Kofke WA, Young RS, Davis P, et al. Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology.* 1989;71:653–659. doi: 10.1097/00000542-198911000-00005.
23. Kohrmann M, Huttner HB, Gotthardt D, et al. CSF-air-exchange for pharmacorefractory status epilepticus. *J Neurol.* 2006;253:1100–1101. doi: 10.1007/s00415-006-0181-4.
24. Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, et al. Refractory status epilepticus: electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy. *Seizure.* 2012;21(9):661-4. doi: 10.1016/j.seizure.2012. 07. 010.
25. Legriel S. Hypothermia as a treatment in status epilepticus: A narrative review. *Epilepsy Behav.* 2019;101(Pt B):106298. doi: 10.1016/j.yebeh.2019. 04. 051.
26. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, et al. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Critic Care Med.* 2015;43(5):1003–1009. doi: 10.1097/CCM.0000000000000881.
27. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol.* 2002;59(2):205-10. doi: 10.1001/archneur.59. 2. 205.
28. McGinity M, Andrade N, Karkar K, et al. Functional hemispherectomy for refractory status epilepticus in 2 adults. *World Neurosurg.* 2016;93:e411-486. doi: 10.1016/j.wneu.2016. 06. 086.
29. McHugh P. Acute choreoathetoid reaction to propofol. *Anaesthesia.* 1991;46: 425. doi: 10.1111/j.1365-2044.1991.tb09583.x.
30. Mulhofer WG, Layfield S, Lowenstein D, et al. Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2019;60(3):921-934. doi: 10.1111/epi.14706.
31. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol.* 2004;61(8):1254-1259. doi: 10.1001/archneur.61. 8. 1254.
32. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia.* 2010;51(2):251–256. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02323.x.
33. Oderiz CC, Aberastury M, Besocke AG, et al. Surgical treatment of focal symptomatic refractory status epilepticus with and without invasive EEG. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2015;4:96–98. doi: 10.1016/j.ebcr.2015. 08. 005.
34. Reznik ME, Berger K, Claassen J. Comparison of intravenous anesthetic agents for the treatment of refractory status epilepticus. *J Clin Med.* 2016;5(5):pii:E54. doi:10.3390/jcm5050054.
35. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):922-930. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70187-9.
36. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, et al. Propofol treatment of refractory status epilepticus: A study of 31 episodes. *Epilepsia.* 2004;45(7):757-63. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.01904.x.
37. Rubin DB, Angelini B, Shoukat M, et al. Electrographic predictors of successful weaning from anaesthetics in refractory status epilepticus. *Brain.* 2020;143(4):1143-1157. doi: 10.1093/brain/awaa069.
38. Sabharwal V, Ramsay E, Martinez R, et al. Propofol-ketamine combination therapy for effective control of super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015;52(Pt A):264-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015. 07. 040.
39. Sanchez Fernandez I, Abend NS, Agadi S, et al. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: A multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure.* 2014;23(2):87-97. doi: 10.1016/j.seizure.2013. 10. 004.
40. San-Juan D, Dávila-Rodríguez DO, Jiménez CR, et al. Neuromodulation techniques for status epilepticus: A review. *Brain Stimul.* 2019;12(4):835-844. doi: 10.1016/j.brs.2019. 04. 005.
41. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain.* 2011;134(Pt 10):2802-18. doi: 10.1093/brain/awr215.
42. Singh RK, Singh R, Stewart A, et al. Intravenous ganaxolone in pediatric super-refractory status epilepticus: a single hospital experience. *Epilepsy Behav Rep.* 2022;20:100567. doi: 10.1016/j.ebr.2022.100567.
43. Singhi S, Murthy A, Singhi P, et al. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol.* 2002;17:106-10. doi: 10.1177/088307380201700203.
44. Singla L, Shah M, Moore-Hill D, et al. Electroconvulsive therapy for super refractory status epilepticus in pregnancy: case report and review of literature. *Int J Neurosci.* 2023;133(10):1109-1119. doi: 10.1080/00207454.2022.2050371.
45. Sobstyl M, Stapińska-Syniec A, Rylski M. Deep brain stimulation for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure.* 2020 Oct;81:58-62. doi: 10.1016/j.seizure.2020. 07. 022.
46. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology.* 2014;82(8):656–664. doi: 10.1212/WNL.0000000000000009.
47. Trinka E, Brigo F. Neurostimulation in the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2019;101(Pt B):106551. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106551.
48. Trinka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneap Minn).* 2022 1;28(2):559-602. doi: 10.1212/CON.0000000000001103.
49. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure.* 2019 May;68:62-71. doi: 10.1016/j.seizure.2018. 05. 012.
50. Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, et al. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr.* 2020;20(5):245-264. doi: 10.1177/1535759720928269.
51. Woodward MR, Doddi S, Marano C, et al. Evaluating salvage electroconvulsive therapy for the treatment of prolonged super refractory status epilepticus: A case series. *Epilepsy Behav.* 2023;144:109286. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109286.
52. Yeoman P, Hutchinson A, Byrne A, et al. Etomidate infusions for the control of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med.* 1989;15(4):255-259. doi: 10.1007/BF00271062.
53. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, et al. VNS for refractory status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2015;112:100-13. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015. 02. 014.