



::Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt

Ten dokument jest tłumaczeniem francuskich zaleceń napisanych przez Dr M. Chipaux i Prof. O. Dulac zredagowanych i opublikowanych przez Orphanet w 2008 roku.



Niektóre wymienione procedury, głównie wymienione leki, mogą nie być dostępne w kraju, w którym praktykujesz.

Synonimy:

zespół Dravet

Definicja:

Typowa postać ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt charakteryzuje się: **prawidłowym rozwojem psychomotorycznym przed wystąpieniem napadu padaczkowego, stanem drgawkowy**, który często prowokowany jest podwyższoną temperaturą ciała, jest długotrwały i pojawia się **około szóstego miesiąca życia**, a czasem wcześniej. Te napady mogą mieć charakter grand mal i drgawek ogniskowych przechodzących z jednej strony ciała na drugą, często z ponapadowymi zaburzeniami ruchu. Kolejne pojawiające się polimorficzne napady nie są związane z podwyższoną temperaturą, często towarzyszy im **mioklonia i wtórna niepełnosprawność intelektualna** głównie dotycząca rozwoju mowy oraz **ataksja**. Badania EEG i MRI nie wykazują żadnych specyficznych nieprawidłowości. Zespół jest najczęściej spowodowany mutacją, najczęściej *de novo*, genu *SCN1A*, który koduje kanał sodowy.

Dodatkowe informacje:

[Przeczytaj abstrakt w Orphanecie](#)

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=33069

Zalecenia dla pracowników pogotowia ratunkowego

Wezwanie do pacjenta cierpiącego na zespół Dravet

Synonimy

- ▶ Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt

Etiologia

- ▶ zespół padaczkowy najczęściej spowodowany mutacją genu *SCN1A*

Szczególne zagrożenia w nagłych wypadkach

- ▶ drgawki często prowokowane podwyższoną temperaturą ciała i długotrwałe
- ▶ napady toniczno-kloniczne (grand mal)
- ▶ nagła śmierć

Leki najczęściej stosowane przy długotrwałym leczeniu

- ▶ walpronian, klobazepam, stiripentol w połączeniu z
- ▶ +/- klonazepam, topiramatem, lewetiracetam

Powikłania

- należy uważać na ryzyko rozwinięcia się ataku drgawkowego w napad grand mal
- należy uważać na ryzyko wydłużonego mioklonicznego napadu grand mal z okresami nieświadomości i zmiennymi miokloniami dystalnymi
- należy mieć na uwadze niepełnosprawność intelektualną

Specjalna opieka medyczna przed hospitalizacją

- ▶ Drgawki należy leczyć podając wysokie dawki benzodiazepin doodbytniczo lub nawet dożylnie
- ▶ Jeżeli takie leczenie zostało już rozpoczęte przez rodziców, ale nie dało efektu, należy wystąpić do pacjenta zespół resuscytacji pediatrycznej
- ▶ Należy unikać stosowania leków obciążających: wysokich dawek barbituranów, karbamazepiny, okskarbazepiny, wigabatryny, lamotryginy
- ▶ Jednocześnie należy wdrożyć leczenie hipertermii i jej przyczyn
- ▶ Należy uważać na interakcje stiripentolu z innymi lekami. Ten lek wydłuża okres półtrwania innych leków katabolizowanych przez cytochrom P450 (włącznie z fenobarbitem, fenytoiną i klobazepam): taki efekt występuje dopiero przy drugim podaniu ze względu na kumulację leku spowodowaną wydłużonym okresem półtrwania

Zalecenia dla szpitalnych oddziałów ratunkowych

Zalecenia postępowania w stanach nagłych

1. Powikłania neurologiczne: drgawki i atak grad mal

Napady gorączkowe lub niegorączkowe, uogólnione lub jednostronne przechodzące z jednej strony na drugą. Napady te mogą wystąpić w pierwszych miesiącach życia. Czasami **występują po nich zaburzenia ruchu**, które mogą trwać od kilku minut do kilku godzin. Mogą przejść w atak grand mal, który czasem jest bardzo wydłużony.

▶ Postępowanie doraźne

Jeżeli atak spowodowany jest gorączką należy szukać jej przyczyn.

EEG powinno zostać wykonane tylko jeśli istnieją wątpliwości co do rozpoznania napadów grand mal.

▶ Postępowanie terapeutyczne

Diazepam podany doodbytniczo lub dożylnie w dawce 0,5 mg/kg jest lekiem z wyboru w napadzie drgawkowym.

Jeżeli trwa on ponad 10 minut nie należy stosować barbituranów ze względu na ryzyko “małego przepływu” (kilka obserwacji).

Zastosowanie **Clonazepamu** w następujących dawkach: 0,05 mg/kg dawka początkowa najlepiej dożylnie lub przez rurkę nosowo-żołądkową kiedy utrudniony jest dostęp żylny, następnie 0,1 mg/kg/6 godzin – w zależności od rozwoju napadu podać ponownie lub zwiększyć dawkę monitorując oddechy i pracę serca.

Można także podać midazolam.

Przy braku poprawy należy zastosować fenytoinę

- Dawka początkowa to 15 mg/kg potem 5 mg/kg po czterech godzinach jeśli poziom fenytoiny w osoczu jest niższy niż 20 mg/l dwie godziny po podaniu pierwszej dawki
- **Interakcja ze stiripentolem ogranicza wcześniejsze podanie** fenytoiny z wyjątkiem specjalistycznych oddziałów, w których można zapewnić monitorowanie poziomu fenytoiny w osoczu
- **W praktyce**, należy starać się dostosować dawkę co osiem godzin przez 36 h na podstawie poziomu fenytoiny w osoczu aby uniknąć przedawkowania fenytoiny, które może spowodować, że w wyniku efektu paradoksalnego atak grand mal będzie oporny na leczenie. **Stężenie fenytoiny w osoczu powinno wynosić 15 do 20 mg/l.**

Należy unikać podawania leków przeciwdrgawkowych, ponieważ mogą nasilać drgawki: barbiturany, lamotrygina, karbamazepina, okskarbazepina, wigabatrin.

Należy wziąć pod uwagę interakcje z lekami podczas leczenia Stiripentolem, sprawdzić informacje o interakcji z lekami w dodatku.

Powikłania związane z napadami grand mal należy leczyć według standardowego protokołu.

W każdym przypadku ważne jest by nie przerywać normalnego leczenia pacjenta (włącznie z podawaniem leków przez rurkę nosowo-żołądkową, jeżeli nie istnieje forma do wstrzykiwań) by uniknąć nagłego efektu odstawienia.

Diazepam
0,5 mg/kg doodbytniczo lub i.v.

Jeżeli stan trwa > 10 minut



Klonazepam
Dawka początkowa 0,05 mg/kg i.v. lub przez rurkę nosowo-żołądkową
Potem 0,1 mg/kg/6 godzin
W razie potrzeby zwiększyć monitorując oddechy i pracę serca

Jeżeli nie ma poprawy



Fenytoina
Dawka początkowa 15 mg/kg potem 5 mg/kg 4 godziny później jeśli poziom fenytoiny w osoczu po 2 godzinach < 20 mg/l.
Dawkę fenytoiny należy dostosowywać co 8h upewniając się, że poziom fenytoiny w osoczu wynosi 15-20 mg/l.

▶ **Leczenie następcze**

- W przypadku krótkich i "normalnych" ataków z czynnikiem wyzwalającym (gorączka, odstawienie leku, wrażliwość na światło, zmęczenie, zatrucie..): wystarczy konsultacja neurologiczna lub pediatryczna. Hospitalizacja nie jest niezbędną za każdym razem.
- W przypadku poważnego napadu lub napadu grand mal pacjenta powinien szybko obejrzeć jego neurolog lub pediatra, aby zmienić leczenie.

2. Wyjątkowy przypadek ataku grand mal bez drgawek

- ▶ **Przedłużone zamroczenie**, często powiązane ze zmiennymi miokloniami i sporadycznie z innymi typami napadów drgawkowych.
- ▶ Często ataki grand mal są trudne do rozpoznania.
- ▶ Diagnozowane są przez badanie **EEG**.
- ▶ Leczeniem z wyboru jest dożylne podawanie benzodiazepin. Fenytoina i fenobarbital często mogą nasilać ataki.

3. Specjalne przypadki SUDEP (nagłej niewyjaśnionej śmierci podczas epilepsji)

- ▶ **Podwyższone ryzyko nagłej niewyjaśnionej śmierci.**
- ▶ Podejrzuje się, ale nie jest to udowodnione, że przyczyną mogą być zaburzenia rytmu serca spowodowane patologią kanału sodowego.
- ▶ Postępowanie standardowe jak przy normalnym zatrzymaniu akcji serca i oddechu.

4. Powikłania pourazowe

- ▶ Ataki drgawkowe (uogólnione napady toniczno-kloniczne, nasilone mioklonie) mogą powodować upadki, ponieważ dzieci nie potrafią ich wyczuwać i przygotować się do nich.
- ▶ Ryzyko urazu głowy, krwotoków, krwiaków i złamań.

- ▶ Ich leczenie powinno się odbywać według standardowego protokołu.

Interakcje z lekami

- ▶ Ważne jest by upewnić się, że nie zachodzi interakcja z lekami przyjmowanym przez pacjenta długotrwale, zwłaszcza jeżeli jest to Stiripentol. Lista interakcji znajduje się w dodatku.

Znieczulenie

- ▶ Możliwe interakcje z długotrwale stosowanym leczeniem.
- ▶ Należy mieć na uwadze niepełnosprawność średniego i ciężkiego stopnia.

Działania prewencyjne

- ▶ **Należy monitorować temperaturę**, ponieważ gorączka może wywołać nowy napad: leczyć szybko lekami przeciwgorączkowymi.
- ▶ **Szybko leczyć nowe ataki drgawkowe**

Dodatkowe działania terapeutyczne i hospitalizacja

- ▶ Pacjenci z zespołem Dravet są często niepełnosprawni intelektualnie w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Pierwsze drgawki pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Z tych dwóch powodów bardzo ważne jest aby rodzina była obecna przy pacjencie w trakcie wizyty pogotowia lub w szpitalu.
- ▶ Nie należy przerywać normalnego leczenia szczególnie przeciwpadaczkowego.
- ▶ Ważne, aby przedstawione przez rodziców zalecenia od neurologa dziecięcego zostały wzięte pod uwagę przez lekarza pogotowia ratunkowego.
- ▶ Rodzicom należą się wyjaśnienia na temat choroby, podjętego leczenia i prowadzonych działań diagnostycznych.

Dawstwo organów



Teoretycznie nie ma przeciwwskazań do donacji organów.

Dodatek

1. Interakcje leków ze Stiripentolem

STIRIPENTOL działa głównie przez blokowanie cytochromu P450 (CYO), głównie CYP3A4, ale także CYP1A2, 2C19 i 2D6. W rezultacie zwiększa się stężenie w osoczu i okres półtrwania leków metabolizowanych w wątrobie przez ten sam CYP:

- TEOFILINA (nie zaleca się podawania ze STIRIPENTOLEM)
- doustne leki przeciwzakrzepowe (nie zaleca się podawania ze STIRIPENTOLEM)
- pochodne sporyszu
- MAKROLIDY (ERYTROMYCINA, JOZAMYCINA, ROKSYTROMYCINA)
- leki przeciwartymiczne
- beta-blokery
- leki hipnotyczne
- leki antydepresyjne
- CYKLOSPORYNA

- digitoksyna
- testosteron
- lidokaina parenteralnie

! Te interakcje obejmują także inne leki przeciwdrgawkowe szczególnie KARBAMAZEPINĘ (przeciwwskazana w zespole Dravet), FENYTOINĘ i KLOBAZAM. Ale dawka nie powinna być zmieniana bez konsultacji z neurologiem dziecięcym: pozytywne rezultaty przynosi zastosowanie dobazepamu w połączeniu ze STIRIPENTOLEM.

W przypadku łączonego leczenia z kwasem walproinowym należy obniżyć jego dawkę, ze względu na obniżony klirens i zmniejszenie apetytu przy normalnych dawkach. W związku z tym stężenie kwasu walproinowego w osoczu będzie niższe niż normalnie. Dawka nie powinna być zmieniana bez konsultacji z neurologiem dziecięcym.

2. Produkty, które należy stosować ostrożnie

Stosowanie wymienionych produktów wymaga ostrożności. Ich stosowanie wymaga ścisłego monitorowania klinicznego w trakcie i po leczeniu Stiripentolem. Przez większość czasu dawka powinna być dostosowana do stężenia leku w osoczu.

Klasy terapeutyczne:

- LEKI ANTYHISTAMINOWE
- NSAIDS
- BENZODIAZEPINY
- BETA-BLOKERY
- BIGUANIDY
- ANTYKONCEPCJA HORMONALNA
- LEKI NASENNE
- SULFAMIDY POWODUJĄCE HIPOGLIKEMIE

Bibliografia`

- ▶ Dravet C, Bureau M. 2003 Severe myoclonic epilepsy in infants. In : Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (4th edn), pp 89-114, London : John Libbey
- ▶ Dravet C, (1978) : Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 8 :543-548
- ▶ Benloumis A, Nabbout R, Feingold J et al. (2001) : Genetic predisposition to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 42:204-209
- ▶ Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol.* 2005;95:71-102.
- ▶ Chiron C, Bahi-Buisson N, Plouin P. [Treatment of status epilepticus in children with epilepsy]. *Arch Pediatr.* 2004 Oct;11(10):1217-24. Review. French.
- ▶ Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T et al. Midazolam as first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000;22:239-42
- ▶ Richard MO, Chiron C, d'Athis P et al. Phenytoin monitoring in status epilepticus in infants and children. *Epilepsia* 1993;34:144-50

- ▶ Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:508-12
- ▶ Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy : a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *The Lancet* 2000;356:1638-42 STICLO study group
- ▶ Chiron C, SUDEP chez l'enfant, *Epilepsies* (in press)

Te zalecenia zostały przygotowane we współpracy z: Dr. M. Chipaux i Professor O. Dulac z Centre de Référence des Epilepsies Rares, l'Association Française pour les Epilepsies (Réseau Aispace) oraz Association Epilepsie-France i Dr Gilles BAGOU -SAMU-69, Lyon.

Completion date: 28 maja 2010

Translation : Orphanet Poland

Date of translation: luty 2014