

EPILEPTIČKI STATUS – AKTUALNI PRISTUP TERAPIJI

Andrea Šimić Klarić^{1,2}, Borislav Vuković³, Zdravko Andrić⁴

¹Služba za dječje bolesti, Opća županijska bolnica Požega, Osječka 107,
HR-34000 Požega, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Cara Hadrijana 10E,
HR-31000 Osijek, Hrvatska

³Služba za neurologiju, Opća županijska bolnica Požega, Osječka 107,
HR-34000 Požega, Hrvatska

⁴Infektivni odjel, Opća županijska bolnica Požega, Osječka 107, HR-34000 Požega, Hrvatska

Autor za dopisivanje: doc. dr. sc. Andrea Šimić Klarić, dr. med.
Služba za dječje bolesti, Opća županijska bolnica Požega, Osječka 107,
HR-34000 Požega, Hrvatska
Adresa e-pošte: andrea.simic-klaric@po.t-com.hr

Pregledni članak

Primljeno: 20. rujna 2015. Prihvaćeno: 5. listopada 2015.

Sažetak

Epileptički status jedno je od hitnih neuroloških stanja, a definira se kao epileptički napad koji traje dulje od 30 minuta ili kao serija epileptičkih napada koji se ponavljaju tako da nema oporavka između dvaju napada. Liječenje epileptičkoga napada počinje ukoliko traje dulje od pet minuta.

Cilj je ovoga preglednog članka dati uvid u definiciju, kliničku sliku, pojavnost, patofiziologiju i način liječenja epileptičkoga statusa. Pregledom trenutačno važećih smjernica predložimo način liječenja epileptičkoga statusa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao i u bolnici. Što prije započne liječenje epileptičkoga statusa, manji je rizik od mortaliteta i nastanka trajnih oštećenja mozga tijekom epileptičkoga statusa.

Ključne riječi: Epileptički status – klasifikacija, komplikacije, dijagnoza, terapija lijekovima, etiologija, metabolizam, mortalitet, radionuklidno snimanje; Dijete; Novorođenče

Uvod

Epileptički status hitno je neurološko stanje, a definira se kao epileptički napad koji traje dulje od 30 minuta ili kao serija epileptičkih napada koji se ponavljaju tako da nema oporavka između dvaju napada (1). Incidencija epileptičkoga statusa iznosi 18-23 djece na 100 000 djece godišnje (2).

Klinički oblik epileptičkoga statusa može biti lako prepoznatljiv, u vidu toničkih, kloničkih ili toničko-kloničkih grčeva uz promjenu stanja svijesti, ali može biti i klinički „tih” te je tada teže prepoznatljiv. Epileptički status, dakle, može biti konvulzivan i nekonvulzivan. Konvulzivni epileptički status najčešće je generaliziran, u obliku toničko-kloničkih, kloničkih, toničkih, mioklo-

ničkih konvulzija ili konvulzija tipa apsans, ali može biti i parcijalan, jednostavan ili kompleksan. Kod jednostavnoga parcijalnog statusa, žarišni su napadi motorički te mogu biti praćeni afazijom, devijacijom bulbusa, somatosenzornim, vidnim ili autonomnim simptomima. Prilikom kompleksnoga parcijalnog statusa mogu se ponavljati parcijalni napadi sa suženom sviješću ili smuše- nošću (3).

Nekonvulzivni epileptički status definira epileptička aktivnost na elektroencefalogramu, bez kliničke slike u smislu generaliziranih toničko-kloničkih grčeva (4). Karakteriziraju ga stalne alternacije stanja svijesti bez jasne motoričke konvulzivne aktivnosti. Može davati simptome smušenosti, promjene ponašanja ili psihoze

te minimalne kliničke simptome kao što su ovi: promjena veličine zjenica, nistagmus i stereotipija. Javlja se i u djece s hipoksično-ishemičnim ili posttraumatskim encefalopatijama i u djece s encefalitisom (1), ali najčešće u djece koja imaju otprije poznatu epilepsiju. Kontinuirani elektroencefalografski zapis jedini je način razlikovanja konvulzivnoga i nekonvulzivnoga epileptičkog statusa.

Bez obzira na definiciju koja postavlja granicu trajanja epileptičkoga statusa na 30 minuta, potrebno je agresivno zaustavljati svaku neprekinutu konvulzivnu aktivnost koja traje dulje od 5 do 10 minuta. Većina napada u odraslih, ali i u djece, prestaje spontano u tome razdoblju. Ukoliko ne prestanu spontano, takvi napadaji mogu prijeći u epileptički status (1). Ukoliko neprestana konvulzivna aktivnost traje dulje od 60 minuta, govori se o refraktornome epileptičkom statusu. Svaka minuta trajanja epileptičkoga statusa za 5% povećava rizik da će napad trajati dulje od 60 minuta, a time povećava i rizik za oštećenje mozga (5).

Metaboličke posljedice epileptičkoga statusa jesu hipoglikemija, hipoksija, acidoza te rhabdomioliza i hipertermija kod prolongiranoga napada. Nakon 30 minuta trajanja konvulzija nastaje dekompenzirana hipoksija te postoji mogućnost nastanka oštećenja mozga. Dolazi do porasta glutamata kao neuroekscitacijskoga neurotransmitera, hipoglikemije, manjka ATP-a i fosfokreatina te acidoze. Zbog toga je epileptički status vezan uz povećan mortalitet i morbiditet, smrt te ireverzibilno oštećenje mozga. Što prije započne liječenje, veća je šansa za prekidanje statusa.

Etiologija

U djeteta s prvim epileptičkim statusom potrebno je učiniti određene pretrage kao što su ove: kompletna krvna slika (kako bi se potvrdila ili otklonila sumnja na infekciju i sepsu), biokemijski nalazi – elektroliti, glukoza u krvi, razina antiepileptika u serumu, toksikološki probir, lumbalna punkcija, elektroencefalografija (EEG) i kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR) mozga (1). Te pretrage obavljaju se kako bi se otkrio mogući predležeci uzrok epileptičkoga statusa te kako bi se isti mogao liječiti.

Ukoliko je prisutna povišena tjelesna temperatura, sumnja se na infekciju središnjega živčanog sustava. U tome slučaju potrebno je učiniti lumbalnu punkciju, posebno u djece mlađe od dvije godine (1) kod kojih je klinička simptomatologija često nespecifična. Također se preporuča učiniti lumbalnu punkciju u imunološki suprimirane djece te u djece koja su nedavno primala anti-

biotike. Ipak, nalaz lumbalne punkcije treba procijeniti oprezno, jer sam napadaj može uzrokovati blagu pleocitozu u likvoru u 4-20% djece s epileptičkim statusom (6). U odsutnosti povišene tjelesne temperature, lumbalna punkcija preporuča se samo ukoliko se ne može pronaći uzrok perzistentne encefalopatije. Ukoliko se ne dokaže infektivna bolest, diferencijalno-dijagnostičkim postupcima treba se razmotriti mogućnost autoimunoga encefalitisa.

Elektroencefalogram se prije svega koristi u epileptičkome statusu kako bismo razlikovali epileptički od neepileptičkoga statusa (npr. zbog metaboličkih uzroka i drugo). Dijete s ranije dijagnosticiranom epilepsijom ima 10% veći rizik razvijanja epileptičkoga statusa (7). U razvoju epileptičkoga statusa pogoduju loša suradnja roditelja i djece prilikom uzimanja terapije, ukidanje ili promjena terapije te preniska doza antiepileptika, kao i interakcija s drugim lijekovima. Manje od 15% djece koja dolaze u epileptičkome statusu imaju otprije poznatu epilepsiju (8). To je još rjeđe u djece mlađe od dvije godine, kada su febrilne konvulzije, infekcije središnjega živčanog sustava, sepse, traume ili moždani udar bili češći uzroci (9).

Konvulzije koje se događaju prvi puta, u 10% djece očitovat će se epileptičkim statusom (10).

Prilikom odabira dijagnostičke metode u traženju etioloških uzroka epileptičkoga statusa preporuča se obaviti magnetsku rezonanciju, koja ima prednost pred kompjutoriziranom tomografijom. Magnetska rezonancija mozga osjetljivija je prilikom otkrivanja mogućih abnormalnosti u djece s epileptičkim statusom, koje se nalaze u 30% djece s kliničkom slikom epileptičkoga statusa (2).

Kod dojenčadi u koje se ponavljaju epileptički statusi potrebno je isključiti dijagnozu teške epileptičke encefalopatije, Dravetovoga sindroma, genetičkim testiranjem.

Najčešći razlozi zbog kojih nastaje epileptički status jesu epilepsija, infekcije središnjega živčanog sustava, poremećaji razvoja mozga, tumori, traume, vaskularne anomalije, cerebrovaskularni inzulti, febrilni status, trovanja, elektrolitski poremećaji, kromosomopatije i metaboličke bolesti.

Liječenje epileptičkoga statusa

Potrebno je prekidati svaku neprekinutu konvulzivnu aktivnost koja traje dulje od 5 do 10 minuta. Većina napada prestaje spontano u tome razdoblju. Ukoliko se epileptički status spriječi ili se započne rana terapija, mortalitet se značajno smanjuje.

Ako epileptički napad traje dulje od 5 minuta, potrebno je sljedeće:

1. Poduzeti osnovne mjere reanimacije (engl. *Airway, Breathing, Circulation* - ABC), naći venski put i staviti bolesnika u bočni položaj. Pulsnim oksimetrom potrebno je pratiti zasićenost kisikom te uzeti serum za osnovne laboratorijske pretrage;
2. Dati lijek prvoga izbora, iz skupine benzodiazepina – lorazepam, diazepam ili midazolam. Ukoliko pacijent ima uspostavljen venski put, potrebno je dati lorazepam ili diazepam intravenski (0,3 mg/kg), a ukoliko nema, tada će dobiti midazolam intramuskularno (0,2 mg/kg) ili bukalno (0,5 mg/kg), ili diazepam rektalno (0,5 mg/kg). Benzodiazepine može se dati još jednom nakon pet minuta;
3. Ako napad nije prestao, a dijete ne uzima fenitoin u terapiji, preporuča se već nakon prvoga benzodiazepina dati intravenski fenitoin 20 mg/kg tijekom 20-30 minuta u infuziji. Ako dijete inače uzima fenitoin, tada je potrebno dati fenobarbital 20 mg/kg tijekom 20 minuta ili fenitoin 10 mg/kg;
4. Ukoliko status nije zaustavljen, započinje se intravenska infuzija midazolama, visoke doze fenobarbitala ili tiopental (4 mg/kg i.v.), uz prijem u Jedinicu intenzivne skrbi (11).

Terapijski se u Sjedinjenim Američkim Državama kao prvi lijek koristi lorazepam 0,1 mg/kg intravenski, ali taj lijek u nas nije registriran na listi lijekova. Prvi je izbor u liječenju epileptičkoga statusa u naše djece diazepam intravenski. Potrebno ga je primijeniti unutar dvije minute zbog moguće depresije disanja, što je češće nakon više od dvije primijenjene doze. Diazepam intravenski može se ponovno dati nakon 5-10 minuta. Osim toga, diazepam se može primijeniti i rektalno (2). Neka istraživanja nisu pokazala prednost lorazepama pred diazepamom u liječenju epileptičkoga statusa (12), dok su druga pokazala superiornost lorazepama (13) pred diazepamom u prekidanju epileptičkoga statusa.

Sljedeći je lijek izbora, također iz skupine benzodiazepina, midazolam. Midazolam se može primijeniti bukalno (0,5 mg/kg) ili intramuskularno (u djece od 13 do 40 kg doza je 5 mg, a u djece teže od 40 kg doza je 10 mg), (2). Usporedbom ne-intravenskoga midazolama i rektalnoga ili intravenskoga diazepama, novija istraživanja zaključuju jednaku učinkovitost midazolama u prekidanju epileptičkoga statusa (14).

Doza bilo kojega benzodiazepina može se ponoviti pet minuta nakon prethodne, ukoliko napad nije prestao. Benzodiazepini počinju djelovati nakon dvije minute, a primijenjeni rektalno nakon 10 minuta. Kod aplikacije benzodiazepina, potrebno je paziti na moguću depresiju

respiracije. U slučaju predoziranja, antidot je flumazenil.

Samo dvije trećine pacijenata pozitivno odgovara na terapiju prvoga izbora u obliku benzodiazepina (4).

Ako je dijete mlađe od dvije godine, potrebno je u slučaju perzistencije epileptičkoga statusa razmotriti upotrebu piridoksina od 100 mg intravenski zbog mogućih konvulzija ovisnih o piridoksinu.

Ukoliko status ne prestaje, prelazi se s terapije benzodiazepinima na antiepileptike duljega djelovanja. Fenitoin ili fenobarbital intravenski trebali bi se primijeniti ukoliko napad uz primijenjene benzodiazepine traje dulje od 15 minuta. Davanje fenitoina trebalo bi početi nakon neuspjeha prve doze benzodiazepina. Fenitoin je u prednosti pred fenobarbitalom jer rjeđe izaziva depresiju disanja i manje mijenja stanje svijesti.

U obzir dolazi i fosfenitoin, koji kao i fenitoin može uzrokovati srčane aritmije. Ta dva antiepileptika usmjerena su na žarišne epilepsije pa su slabije djelotvorni ili nedjelotvorni kod generaliziranih epilepsija. U obzir dolazi i valproat koji može uzrokovati oštećenje jetre, pogotovo u djece mlađe od dvije godine, djece s poremećajem funkcije mitohondrija i djece na politerapiji antiepilepticima. Štetne pojave valproata mogu biti pancitopenija, pankreatitis, disfunkcija i manjak trombocita, hipersenzitivne reakcije (npr. Steven-Johnsonov sindrom) i encefalopatija vezana uz hiperamoniemiju. Fenobarbital može uzrokovati sedaciju, respiracijsku depresiju i hipotenziju. U literaturi se navodi i terapija refraktornoga statusa levetiracetamom koji se izlučuje preko bubrega (2).

U slučaju refraktornoga epileptičkog statusa, preporuča se dijete premjestiti u Jedinicu intenzivnoga liječenja radi praćenja vitalnih funkcija te uvođenja u farmakološku komu što se postiže kontinuiranom infuzijom midazolama, fenobarbitala ili tiopental. Na taj način zaustavit će se epileptički status u 74-100% bolesnika.

Ishod

Mortalitet u epileptičkome statusu je 0-2% u djece koja boluju od epilepsije ili imaju febrilni epileptički status, dok je mortalitet 12-16% u djece sa simptomatskim epileptičkim statusom. (15). Od bolesnika koji prežive epileptički status, 9% ima nove neurološke deficite nakon epileptičkoga statusa (16).

LITERATURA

1. Freilich ER, Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard DW. Pediatric

- status epilepticus: identification and evaluation. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(6):655-61.
2. Abend NS, Loddenkemper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(6):668-74.
 3. Cvitanović-Šojat Lj. Konvulzije. U: Meštrović J, i sur. Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 312-3.
 4. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck PT, Glauser T, i sur. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):3-23.
 5. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC, i sur. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):696-703.
 6. Johnson KB, Michelson KA, Lyons TW, Nigrovic LE, Lanschaft A, Leviton A, i sur. Pediatric status epilepticus how common in cerebrospinal fluid pleocytosis in the absence of infection? *Seizure.* 2014;23(7):573-5.
 7. Sanchez Fernandez I, Abend NS, Amdt DH, Carpenter JL, Chapman KE, Cornett KM, i sur. Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults: a retrospective multicenter study. *J Pediatr.* 2014;164(2):339-46.
 8. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Frobish D, Smith SN, i sur. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology.* 2004;63(6):1027-34.
 9. Hussain N, Appleton R, Thorburn K. Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus: a retrospective 5-year review. *Seizure.* 2007;16(4):305-12.
 10. Singh RT, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, i sur. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology.* 2010;74(8):636-42.
 11. Lee J, Huh L, Korn P, Farrell K. Guideline for the management of convulsive status epilepticus in infants and children. *BC Med J.* 2011;53(6):279-85.
 12. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, i sur. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(16):1652-60.
 13. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. 2014. rujun [citirano 15. lipnja 2015.];(9):[92 str.] Dostupno na URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003723.pub3/full#pdf-section>.
 14. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2015;49:325-36.
 15. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of pediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5(9):769-79.
 16. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics.* 1989;83(3):323-31.

STATUS EPILEPTICUS – CURRENT THERAPY GUIDELINES

Andrea Šimić Klarić^{1,2}, Borislav Vuković³, Zdravko Andrić⁴

¹Pediatric Department, General County Hospital Požega, Osječka 107, HR-34000 Požega, Croatia

²Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Cara Hadrijana 10E, HR-31000 Osijek, Croatia

³Neurology Department, General County Hospital Požega, Osječka 107, HR-34000 Požega, Croatia

⁴Department of Infectious Diseases, General County Hospital Požega, Osječka 107, HR-34000 Požega, Croatia

Review

Abstract

Status epilepticus is neurological emergency, defined as seizure lasting more than 30 minutes, or series of repeating seizures without full recovery of consciousness between two seizures. Therapy of status epilepticus should be started when the seizure lasts longer than 5 minutes.

The aim of this article is to give an insight in definition, symptoms, incidence, pathophysiology and therapy of status epilepticus. Actual therapy guidelines are listed for status epilepticus in pre-hospital as well as in hospital setting. Earlier and more aggressive therapy of status epilepticus is related to a lower morbidity and mortality of status epilepticus, as well as lower incidence of hypoxic brain injury.

Key words: Status epilepticus – classification, complications, diagnosis, drug therapy, etiology, metabolism, mortality, radionuclide imaging; Child; Infant