

# Utjecaj prehospitalne terapije na tijek liječenja epileptičkog statusa u djece u KBC-u Rijeka

---

**Batur, Josipa**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:612129>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Josipa Batur

UTJECAJ PREHOSPITALNE TERAPIJE NA TIJEK LIJEČENJA EPILEPTIČKOG  
STATUSA U DJECE U KBC-U RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Josipa Batur

UTJECAJ PREHOSPITALNE TERAPIJE NA TIJEK LIJEČENJA EPILEPTIČKOG  
STATUSA U DJECE U KBC-U RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Kristina Lah Tomulić, doc. dr. sc., dr. med

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Igor Prpić, dr. med

2. doc. dr. sc. Jelena Radić Nišević, dr. med.

3. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med

Rad sadrži 37 stranica, 12 slika, 3 tablice, 35 literaturnih navoda.

## Zahvala

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Kristini Lah Tomulić na pruženoj prilici, vođenju kroz pisanje ovog rada, strpljivosti i susretljivosti.

Hvala mojoj obitelji, posebno mami, tati i bratu, na potpori, pomoći, slušanju i razumijevanju kroz sve ove godine.

Hvala dragim prijateljima i prijateljicama bez kojih ovo ne bi vrijedilo.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija epileptičkog statusa.....	1
1.2. Epidemiologija epileptičkog statusa u djece .....	3
1.3. Patofiziologija i sistemski učinci epileptičkog statusa .....	3
1.4. Semiologija epileptičkih statusa .....	5
1.5. Klinička slika epileptičkog statusa u djece.....	7
1.5.1. Nekonvulzivni epileptički status.....	7
1.5.2. Konvulzivni epileptički status.....	8
1.6. Komplikacije epileptičkog statusa u djece .....	9
1.7. Klinička obrada epileptičkog statusa u djece .....	9
1.8. Terapija epileptičkog statusa u djece.....	10
2. SVRHA RADA .....	14
3. ISPITANICI I METODE .....	15
3.1 Ispitanici .....	15
3.2 Metode .....	15
4. REZULTATI.....	16
5. RASPRAVA.....	24
6. ZAKLJUČAK .....	30
7. SAŽETAK.....	31
8. SUMMARY .....	32
9. LITERATURA.....	33
10. ŽIVOTOPIS .....	37

## **Popis skraćenica i akronima**

CK- (*engl.* creatine kinase) kreatin kinaza

CK- MB- (*engl.* Creatin kinase myoglobin binding) izoenzim kreatin kinaze

CT- (*engl.* Computed tomography) kompjutorizirana tomografija

EEG- elektroencefalogram

EKG- elektrokardiogram

GABA- (*engl.* Gamma-aminobutyric acid gama) gama aminomaslačna kiselina

IBIS- Integrirani bolnički informacijski sustav

ILAE- (*engl.* International League Against Epilepsy) Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije

JIL- Jedinica intenzivnog liječenja

KBC- Klinički bolnički centar

NMDA- N- metil- D- aspartat

MR- magnetska rezonancija

SE- (*lat.* Status Epilepticus) epileptički status

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija epileptičkog statusa

Epileptički status (status epilepticus, SE) označava životno ugrožavajuće stanje koje zahtijeva brzo prepoznavanje kako bi se pravovremeno krenulo s odgovarajućim liječenjem i tako izbjeglo oštećenje neurona. Smatra se jednim od najurgentnijih stanja u neurologiji (1-4).

Definicija se više puta mijenjala kroz povijest. Prema prvoj definiciji Međunarodne lige protiv epilepsije (eng. *International League Against Epilepsy*, ILAE) klasifikacija napadaja, koja je razvijena 1964. i odobrena 1970., epileptički status je definiran u dodatku publikacije kao napadaj koji traje dovoljno dugo ili se ponavlja dovoljno često da uzrokuje trajno i postojano stanje (5). Potom je u reviziji iz 1981., definicija minimalno izmijenjena u "napadaj koji traje dovoljno dugo ili se ponavlja dovoljno često da se oporavak između napadaja ne događa" (5).

Ova objašnjenja nisu bila dovoljno precizna jer nisu definirala trajanje napadaja koji je "fiksno i trajno" ili "dovoljno dugo", niti su uključivala patofiziologiju i klinički opis (semiologiju) epileptičkog statusa. Budući da ILAE definicije SE nisu pružile preciznu definiciju trajanja, različite funkcionalne definicije su pružene u udžbenicima, istraživačkim radovima i kliničkim ispitivanjima. Na temelju istraživanja Meldruma i suradnika postavljena je definicija SE kao trajanja napadaja od 30 minuta (5). Temelj ove definicije bio je da se nepovratno neuronsko oštećenje može dogoditi nakon 30 minuta kontinuirane aktivnosti napadaja (5). Stoga je ova definicija prihvaćena za epidemiološke studije usmjerene na posljedice i prevenciju SE. S druge strane kliničari su argumentirali potrebu za ranijim početkom liječenja, budući da se prognoza SE pogoršava s duljinom trajanja napadaja.

Nekoliko prijedloga za kraći vremenski okvir epileptičkog statusa je naknadno izneseno, ali nijedan nije bio temeljen na znanstvenim dokazima pruženim od strane prospektivnih studija (5). Ovaj problem riješen je u članku Lowensteina i suradnika (6). Konvulzivni epileptički



status kod odraslih i djece starije od pet godina definiran je kao napadaj koji traje pet ili više minuta kao kontinuirani napadaj ili dva ili više odvojena napadaja između kojih nema potpunog oporavka svijesti. Ova definicija je općenito prihvaćena od strane kliničke zajednice i koristi se kao naputak kada bi trebalo započeti hitno liječenje generaliziranog konvulzivnog SE (6). Kao osnovnu istraživačku (ili konceptualnu) definiciju, ILAE radna skupina za klasifikaciju (Core Group on Classification) predložila je sljedeće: „Generalizirani, konvulzivni epileptički status odnosi se na stanje u kojem ne dolazi do aktivacije 'normalnih' čimbenika koji služe za prekid tipičnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja” (5). Iako je ova razlika između pragmatične, kliničke definicije i osnovne istraživačke definicije generaliziranog konvulzivnog statusa usmjerena na liječenje generaliziranog konvulzivnog SE, drugi oblici SE nisu bili uključeni. ILAE Radna skupina za klasifikaciju epileptičkog statusa predložila je stoga definiciju koja obuhvaća sve tipove epileptičkih statusa, uzima u obzir trenutno znanje o patofiziologiji, te potrebu za adresiranjem kliničkih odluka o vremenskim točkama liječenja, kao i provođenje epidemioloških i kliničkih studija. Ta definicija glasi: “Epileptički status je stanje koje proizlazi ili iz neuspjeha mehanizama odgovornih za prekid napadaja ili iz pokretanja mehanizama koji dovode do abnormalno dugotrajnih napadaja (nakon vremenske točke t1). To je stanje koje može imati dugoročne posljedice (nakon vremenske točke t2), uključujući oštećenje i smrt neurona, promjenu neuronskih mreža, ovisno o tipu i trajanju napadaja” (5). U epileptičkom statusu dolazi do abnormalno produljenih epileptičkih napadaja (nakon vremenske točke t1). Vremenske točke t1 i t2 su vremena koja su dogovorno određena, temeljem višegodišnjeg istraživanja prirodnog tijeka različitih oblika epileptičkog statusa. Razlikuju se ovisno o vrsti epileptičkog statusa, a predstavljaju vremensku točku u kojoj bi se trebalo započeti liječenje statusa (t1) te vremensku točku do koje bi status trebao biti zaustavljen, budući da se nakon nje mogu očekivati dugotrajne posljedice (t2) (1, 2, 4, 5).

## **1.2. Epidemiologija epileptičkog statusa u djece**

Incidencija SE u dječjoj dobi procjenjuje se da iznosi između 17 do 23 na 100.000 godišnje (4). Stope incidencije, uzroci i prognoza značajno variraju s obzirom na dob. Najveća incidencija je u prvoj godini života u novorođenčadi i dojenčadi te iznosi 51 – 135/100.000, pri čemu je u 80% riječ o febrilnom epileptičkom statusu. Oko 60% djece je bez neuroloških bolesti prije prve epizode SE (2,4,7). U Sjedinjenim Američkim Državama, incidencija SE iznosi 3.6 na 100,000 pedijatrijskih bolesnika. Prema provedenim studijama, distribucija ukupne incidencije je bimodalna s najvišim procjenama u prvim godinama života (od rođenja do četvrte godine starosti) i nakon 60. godine života (8). Značajan postotak djece (16 do 38%) i odraslih (42 do 50%) s epileptičkim statusom anamnestički ima epilepsiju. Kratkoročna smrtnost (unutar 30 dana) od epileptičkog statusa kreće se od 7,6 do 22% među svim dobnim skupinama i najviša je među starijim osobama (9). Kratkoročni mortalitet iznosi 2,5 – 5%, u novorođenčadi s epileptičkim statusom iznosi do 26%. Viši je u bolesnika u jedinicima intenzivnog liječenja, od 5 – 8% (7). Rezidualne neurološke posljedice javljaju se u varijabilnim stopama, kod neke djece zaostaju neurološki deficiti i encefalopatije zaostaju (4).

## **1.3. Patofiziologija i sistemski učinci epileptičkog statusa**

U samoj definiciji epileptičkog statusa spomenuti su patofiziološki procesi – oni koji dovode do produljenja napadaja i oni koji dovode do njegovih patofizioloških posljedica. Pretjerana aktivacija ekscitatornih receptora za aminokiseline ili prekomjerno otpuštanje glutamata može uzrokovati produžene napadaje. S druge strane do epileptičkog statusa mogu dovesti lijekovi i spojevi koji antagoniziraju učinke gama-aminomaslačne kiseline (GABA), glavnog inhibitornog neurotransmitera u mozgu. Najosjetljivija područja uključuju limbički sustav, mali mozak, srednje kortikalno područje i talamus (10). Kako epileptički status napreduje, postaje sve otporniji na lijekove, posebno benzodiazepine. Rezistencija se objašnjava kontinuiranom povećanom internalizacijom A receptora gabaaminomaslačne kiseline (11).

Ove promjene uzrokuju smrt neurona na više načina. Višestruki nizvodni mehanizmi, uključujući upalu, razgradnju krvno-moždane barijere i promjene u ekspresiji gena mogu dovesti do kronične epilepsije i kognitivnog propadanja (11). Epileptički status uzrokuje razne patofiziološke poremećaje koji se događaju kako bi nadoknadili visoke metaboličke potrebe, što se očituje posljedicama na sistemskoj razini. Veliko otpuštanje katekolamina uzrokuje značajnu aktivaciju simpatikusa što rezultira patofiziološkim događajima u više organskih sustava. U takvom stanju prijeti opasnost od razvoja respiratorne insuficijencije do koje mogu dovesti apneja tijekom epileptičkog statusa, asinkrone kontrakcije dijafragme, opstrukcija gornjih dišnih puteva, aspiracija želučanog sadržaja, začepljenje dišnog puta gustom sluzi i neurokardiogeni plućni edem (12). Više je teorija o nastanku plućnog edema u epileptičkom statusu. Tumačise učincima katekolamina na miokard čime se povećava pritisak na lijevu stranu srca, što rezultira plućnim edemom. Prema neurohemodinamičkoj teoriji nagli porast sistemskog vaskularnog otpora uzrokuje preusmjeravanje krvi u plućnu cirkulaciju s ekstravazacijom tekućine u alveole (12). Objašnjava se i naglim porastom plućnog tlaka koji narušava stijenke kapilara i uzrokuje propuštanje tekućine u alveole, što je u skladu s eksudativnom karakteristikom plućnog edema (12). Postoji i teorija adrenergičke preosjetljivosti plućnih venula: simpatetička navala izravno stimulira  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergičke receptore u plućnom vaskularnom sustavu povećavajući propusnost endotela i uzrokujući plućni edem bez obzira na bilo kakve sistemske promjene (12). Hipoksemija se smatra odgovornom za neke od komplikacija SE-a. Može nastati zbog oštećene ventilacije, povećane potrošnje kisika, prekomjerne salivacije ili traheobronhijalnih sekreta. Napadaji povezani s hipoksemijom dovode do daljnjih metaboličkih poremećaja, uključujući smanjene razine glukoze u mozgu, laktacidozu i iscrpljenost adenzin trifosfata u mozgu. Teška hipoksemija i acidoza mogu uzrokovati oštećenje funkcije miokarda, smanjeni udarni volumen i hipotenziju, dodatno narušavajući staničnu funkciju. Kontinuirana mišićna kontrakcija

iscrpljuje zalihe glikogena, prebacujući proizvodnju energije s aerobnog disanja na anaerobnu glikolizu. Time se povećava proizvodnja mliječne kiseline, što dovodi do razvoja metaboličke acidoze. Uz metaboličku acidozu, zbog povećane proizvodnje ugljičnog dioksida uslijed napadaja i smanjenog uklanjanja zbog alveolarne hipoventilacije, nastaje i respiratorna acidoza (12). Koncentracija glukoze u krvi obično je povišena na početku napadaja posljedično velikom otpuštanju katekolamina, ali produženi napadaji često rezultiraju hipoglikemijom jer metabolički zahtjevi premašuju opskrbu. Pod utjecajem katekolamina u početku je povišen i krvni tlak, no i on opada s vremenom i dolazi do hipotenzije. Uz to opada i cerebralni protok krvi. Premda ostaje iznad normalnih razina, cerebralni protok krvi nije dovoljan da zadovolji povećane potrebe za hranjivim tvarima i kisikom (4). Nakon otprilike 30 minuta trajnih napadaja, kompenzacijski mehanizmi nisu dovoljni za održavanje stanične homeostaze i dolazi do nepovratne neuronske ozljede. Kao posljedica sistemske hipertenzije, dolazi do povećanja cerebralnog perfuzijskog tlaka što u kombinaciji s oštećenom cerebralnom autoregulacijom, dovodi do nekontroliranog povećanja cerebralnog krvnog protoka i intrakranijskog tlaka (12).

#### **1.4. Semiologija epileptičkih statusa**

Prema klasifikaciji epileptičkog statusa ILAE iz 2015. svaki status se određuje na temelju četiri razine- semiologije, etiologije, elektroencefalografskog zapisa i dobi (1, 2, 4).

Određivanje se bazira na kliničkoj prezentaciji, prisutnosti ili odsutnosti motoričkih simptoma i prema stupnju kvalitativnog ili kvantitativnog poremećaja svijesti. Epileptički status kod kojeg dominiraju motorički simptomi prema semiologiji može biti konvulzivni, mioklonički, žarišni motorički, tonički ili hiperkinetički epileptički status (1). Nadalje se dijeli na podtipove kako je prikazano u tablici 1.

Tablica 1. Podjela epileptičkog statusa s dominantno motoričkim simptomima (1)

1. Konvulzivni SE	2. Mioklonički SE	3. Žarišni motorički SE	4. Tonički SE	5. Hiperkinetički SE
generalizirani konvulzivni	s komom	ponavljajući žarišni motorički napadaji (Jackson)		
žarišni početak koji evaluira u bilateralni konvulzivni ES	bez kome	epilepsia partialis continua		
nepoznat (žarišni ili generalizirani)		adverzivni status		
		iktalna pareza		

*SE- Status Epilepticus*

Epileptički status kod kojeg ne dominiraju motorički simptomi je nekonvulzivni status i može biti s komom ili bez kome (1). Nekonvulzivni epileptički status bez kome dijeli se na nekoliko podtipova koji su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Podjela nekonvulzivnog epileptičkog statusa bez kome (1)

1. Generalizirani SE	2. Žarišni SE	3. Nepoznato
tipični absans status	bez poremećaja svijesti (aura continua)	autonomni epileptički status
atipični absans status	afazični status	
miokloni absans status	s poremećajem svijesti	

*SE - Status Epilepticus*

Etiološki se dijeli na status s poznatom etiologijom i status s nepoznom etiologijom koji se naziva i kriptogeni. Poznata etiologija uključuje akutni SE (npr. moždani udar, intoksikacija), odgođeni SE (npr. posttraumatski, postencefalitički), progresivni SE (npr. tumori) i SE kod definiranih elektrolitskih poremećaja. Prema elektroencefalografskom nalazu epileptički status dijeli se po lokalizaciji uzorka, nazivu uzorka, morfologiji, vremenski ovisnim značajkama, modulaciji i učinku terapije na EEG (1,2). Ovisno o dobi klasificira se na SE u neonatalnom razdoblju (0 do 30 dana života), SE rane dječje dobi (od 1. mjeseca do 2. godine života), SE dječje dobi (od 2. do 12. godine života), SE u adolescentnoj i odrasloj dobi (od 12. do 59. godine života) te na SE u starijoj dobi (preko 60. godine života) (1,4). Podjela je prikazana u tablici 3.

Tablica 3. Podjela epileptičkog statusa u dječjoj dobi (1)

SE u neonatalnom razdoblju	SE rane dječje dobi	SE dječje dobi	SE u adolescentnoj i odrasloj dobi
0 do 30 dana	od 1. mjeseca do 2. godine	od 2. do 12. godine	od 12. do 59. godine

*SE- Status Epilepticus*

## 1.5. Klinička slika epileptičkog statusa u djece

### 1.5.1. Nekonvulzivni epileptički status

Nekonvulzivni epileptički status očituje se raznolikom kliničkom slikom. Prezentira se kvalitativnim ili kvantitativnim poremećajima svijesti, poremećajem ponašanja ili mentalnog stanja, poremećajem percepcije, s vegetativnim i subjektivnim simptomima, te s izostankom konvulzivnih simptoma u trajanju od najmanje 10 minuta. Bolesnici se najčešće doimaju odsutni ili zagledani (1). Mogu se zamijetiti poremećaji hoda (pseudoataksija), govora

(afazija), viših moždanih funkcija (pseudodemencija), te nistagmus, devijacija pogleda i diskretni repetitivni pokreti lica (7). Razlikuju se nekonvulzivni SE s komom i bez kome. Pri apsans- statusu t1 iznosi 10-15 minuta, a t2 još uvijek nije definiran (1, 2).

### 1.5.2. Konvulzivni epileptički status

**Mioklonički status** opisuje se kao dugotrajni, kontinuirani ili diskontinuirani “klasteri” mioklonizama koji traju dulje od 30 minuta sa ili bez poremećaja svijesti. Može biti generalizirani ili žarišni, a etiološki simptomatski ili nepoznate etiologije (1,2). U kliničkoj slici mogu biti prisutni automatizmi (repetitivni obrasci motoričke aktivnosti) poput mljackanja, mumljanja, vrištanja, smijanja, raznih pokreta ruku i nogu i drugih radnji.

**Klonički napadaji** očituju se prolongiranim i pravilnim trzajima dijelova ili cijelog tijela koji obuhvaćaju iste skupine mišića, a **atonički napadaji** naglim smanjenjem ili gubitkom mišićnog tonusa zbog čega bolesnik pada. Kod miokloničkih napadaja prisutni su mioklonizmi odnosno iznenadni i kratki trzaji mišića najčešće lica i udova, ali ponekad i glave, vrata ili trupa (1). Mioklonički SE nepoznate etiologije često prelazi u generalizirani toničko-klonički epileptički status. SE poznate etiologije javlja se kod bolesnika s progresivnim mioklonalnim epilepsijama, Dooseovim i Dravetinim sindromom ili kod infekcija, upala, te neurodegenerativnih, toksično- metaboličkih ili anoksičnih oštećenja mozga. U **toničko-kloničkom napadaju** može inicijalno doći do ispuštanja krika zbog nagle i snažne toničke kontrakcije respiratorne muskulature, posljedično snažnog izdisaja i forsiranog prolaska zraka kroz glasnice. Krajem kloničke faze može doći do popuštanja sfinktera pa bolesnici nevoljno mokre ili rjeđe defeciraju (1). Pri toničko-kloničkom statusu t1 vrijeme iznosi pet minuta, a t2 < 30 minuta. Pri žarišnom epileptičkom statusu s poremećajem svijesti t1 iznosi 10 minuta, a t2 30-60 minuta (1,2).

## **1.6. Komplikacije epileptičkog statusa u djece**

Patofiziološki događaji koji provociraju epileptički status mogu dovesti do različitih ishoda. Mogući ishod je da SE reagira na terapiju i njome se terminira napadaj, ali u određenih je teže postići odgovor na terapiju. Tada može doći do komplikacija kao što su recidivni epileptički status, produljeni SE, refraktorni ili superrefraktorni status. Moguće je da osoba doživi samo jedan epileptički status u životu, no kod nekih se to događa više puta što se naziva recidivnim epileptičkim statusom. Rizik od budućih napadaja bilo koje vrste je visok kada je prvi napadaj kod djeteta progredirao do epileptičkog statusa (13). Ostali faktori rizika za recidivni epileptički status uključuju abnormalni elektroencefalogram (EEG), napadaj tijekom spavanja, povijest prethodnih febrilnih napadaja i fokalni postiktalni deficit, uključujući Toddovu paralizu (14). Neka djeca, posebno ona s produljenim ili neadekvatno liječenim epileptičkim statusom, mogu imati rezidualne neurološke deficite (15). Kao i kod ponavljanja napadaja, neurološki ishod prvenstveno ovisi o uzroku epileptičkog napadaja (16). Refraktorni epileptički status koji je definiran kao trajna aktivnost napadaja unatoč odgovarajućoj terapiji, razvija se kod otprilike jedne trećine djece s SE i povezan je s višom smrtnošću i morbiditetom (17).

## **1.7. Klinička obrada epileptičkog statusa u djece**

Kod pristupa djetetu u epileptičkom statusu potrebno je što prije odrediti razinu glikemije da se isključi hipoglikemija kao uzrok SE. Po prestanku napada potrebno je analizirati kompletnu krvnu sliku i učiniti laboratorijske pretrage krvi za glukozu, elektrolite (Na, K, Ca, Mg), kreatinin, ureju, CK, CK- MB, provjeriti acidobazni status i napraviti toksikološku analizu. Za razumijevanje uzroka i sukladno tome odabir daljnjeg liječenja najvažniji su klinička slika i EEG nalaz. Kada je moguće i ukoliko je potrebno treba učiniti kompjutoriziranu tomografiju (CT), te magnetnu rezonanciju (MR) mozga. Prema potrebi valja provjeriti i cerebrospinalni likvor lumbalnom punkcijom, posebno u one djece koja su febrilna i postoji sumnja na meningitis ili encefalitis kao uzrok SE; prije toga treba svakako klinički, oftalmološkim



pregledom i neuroslikovnim pretragama isključiti postojanje povišenog intrakranijskog tlaka radi rizika od hernijacije mozga tijekom punkcije likvora. Tada treba učiniti i hemokulturu, urinokulture te radiogram grudnih organa (1,2). Kod sumnje na SE u nejasnim stanjima potrebno je učiniti EEG za postavljanje dijagnoze epileptičkog statusa, naročito u novorođenčadi i dojenčadi (18).

### **1.8. Terapija epileptičkog statusa u djece**

Epileptički status životno je ugrožavajuće stanje koje predstavlja jedno od najčešćih hitnih stanja u djece (4, 6, 21). Postupak liječenja stoga kreće od zbrinjavanja vitalnih funkcija i hemodinamske stabilizacije djeteta. Zbrinjavanje započinje održavanjem prohodnosti dišnog puta i osiguravanjem položaja kojim se izbjegavaju ozljede. To se čini tako da se na lice stavi maska ili nosni nastavak s kisikom i po potrebi se izvrši aspiracija sline ili povraćanog sadržaja. Iz kapilarne krvi uzima se uzorak krvi za kontrolu razine glikemije brzim testom da bi se time isključila ili potvrdila hipoglikemija kao uzrok SE. Ukoliko je moguće potrebno je otvoriti venski put. Vitalne funkcije se monitoriraju i prate (EKG, frekvencija pulsa i respiracije, krvni tlak, saturacija). Važno je utvrditi početak napadaja i zabilježiti vrijeme kada je dana terapija (1, 2, 18,19). Prema dosadašnjim saznanjima hitno liječenje treba započeti unutar prvih pet minuta od početka napadaja. Smjernice Američkog epileptološkog udruženja (American Epilepsy Society) iz 2016. nalažu da liječenje epileptičkog napadaja treba započeti kod napadaja koji traju pet ili više minuta (21). Brojne druge smjernice ne definiraju tako jasno vrijeme potrebe za terapijom, navode da treba ordinirati terapiju unutar prvih pet minuta, ali uglavnom nije naznačeno točno u kojoj minuti (18, 21). Iz tih razloga u medicinskoj literaturi često se susreće termin „produljeni epileptički napadaj“. Taj termin označava epileptički napadaj koji spontano ne prestaje nakon treće minute. Budući da je dokazano da epileptički napadaj najčešće ne traje dulje od jedne do dvije minute te najčešće sam od sebe spontano prestaje, svaki napadaj koji traje i nakon treće minute može se

okarakterizirati kao produljeni epileptički napadaj (21).

Za liječenje je važna podjela epileptičkog statusa na sljedeće faze: rana faza (dulje od pet minuta), ustanovljeni epileptički status (od 10 do 30 minuta), refraktorni epileptički status (dulje od 30 minuta) i suprarefraktorni epileptički status (dulje od 24 sata). Rana faza može nastupiti postepeno uz suptilne znakove ili naglo i iznenadno, te uz pojačanje intenziteta. Do ustanovljenog statusa dolazi ako napadaj traje i dalje u kontinuitetu ili se radi o seriji napadaja između kojih nema vremena za oporavak stanja svijesti, ili je inicijalna terapija bila neuspješna. Ukoliko terapija i dalje ne rezultira prekidom napadaja, dolazi do refraktornog statusa. Suprarefraktorni epileptički status je onaj koji perzistira unatoč liječenju antikonvulzivima i nakon 24 sata (1).

Postoje određene razlike kod liječenja konvulzivnog i nekonvulzivnog epileptičkog statusa. Za konvulzivni status postupak je preciznije definiran i odvija se na sljedeći način: u prvih pet do 10 minuta trajanja napadaja prva linija liječenja su benzodiazepini. Kod primjene benzodiazepina postoji rizik od depresije disanja, hipotenzije i kardiovaskularnog kolapsa. U slučaju da prevladavaju inhibirajuće nuspojave benzodiazepina koristi se antidot flumazenil. Ako napadaj ne prestane, benzodiazepine treba ponoviti nakon pet do 10 minuta. Ukoliko niti nakon toga nije došlo do prekida epileptičkog statusa, primjenjuju se lijekovi druge linije kao što su levetiracetam, fenobarbiton i fenitoin, U toj fazi ne ponavljaju se benzodiazepini zbog mogućnosti akumulacije i neučinkovitosti uzrokovane smanjenom senzitivnošću GABA receptora piramidnih stanica hipokamusa. Kod statusa koji traje od 30 do 60 minuta indicirana je opća anestezija propofolom, midazolamom u infuziji, tiopentalom ili pentobarbitalom. Kod suprarefrakternog statusa može se nastaviti primjena anestetika ili se razmatra liječenje ketaminom, hipotermijom ili intravenskim magnezijem (1, 2, 7, 18, 22).

Postoje dvojbe oko liječenja nekonvulzivnog epileptičkog statusa jednako agresivnim metodama kao onim koje se primjenjuju kod konvulzivnog. Također je potrebno u što kraćem

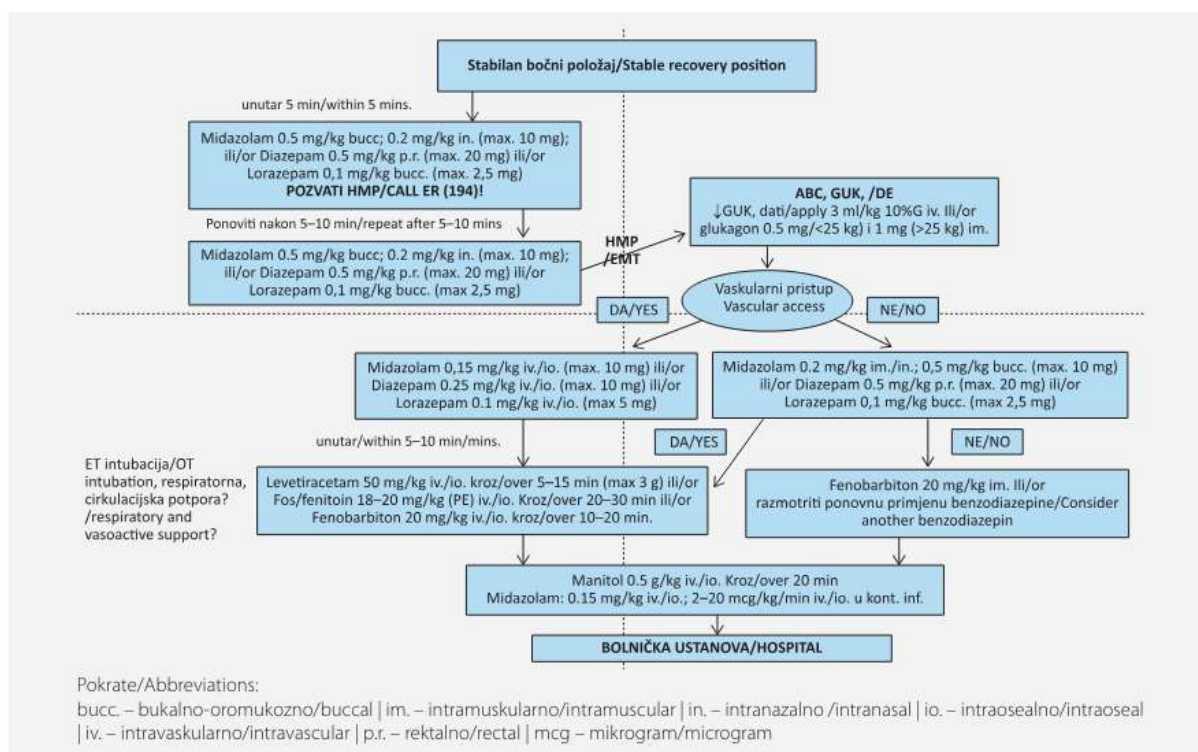
roku prepoznati i započeti liječenje, ali poduzimajući minimalnu sedaciju kako bi se izbjeglo induciranje ili produljenje kome i respiratorne depresije (7, 18).

Roditelje djece koja boluju od epilepsije potrebno je educirati o postupcima liječenja kako bi im mogli u što kraćem roku i u vlastitom domu ili nekom drugom okruženju pružiti pomoć.

Treba ih educirati o postavljanju djeteta u stabilan bočni položaj i održavanju prohodnosti dišnog puta. U slučaju napadaja koji traje dulje od tri minute u vanbolničkom okruženju, nakon poduzimanja osnovnih mjera izbjegavanja ozljede i otvaranja dišnog puta, potrebno je žurno primijeniti neki od benzodiazepina. Preporuča se dati midazolam bukalno ili diazepam u obliku klizme, te isto ponoviti ako napadaj potraje dulje od pet, odnosno 10 minuta.

Istovremeno treba kontaktirati hitnu medicinsku pomoć. Po dolasku tima hitne medicinske pomoći, preporučuje se ordinirati još jednu odgovarajuću dozu benzodiazepina ukoliko napadaj nije prekinut, po mogućnosti drugačijim putem primjene u odnosu na onu koja je već dana. Naglasak je cijelo vrijeme na tome da je epileptički status životno ugrožavajuće stanje, te se prati ABCDE protokol. Poželjno je osigurati intravaskularni pristup, a ako to nije moguće postavlja se intraosealni pristup krvotoku. Doza benzodiazepina može se iznimno primijeniti intramuskularno.. Ukoliko se uspije uspostaviti intravaskularni pristup, daje se levetiracetam, a u slučaju izostanka njegova učinka započinje se s primjenom midazolama u trajnoj infuziji. Svakako je preporučljivo dijete čim prije transportirati u ustanovu koja omogućuje intenzivno liječenje, pri tom kontinuirano nadzirući bolesnika uz provođenje dijagnostike i ordiniranje terapije (2, 7, 18, 20- 22).

Priložena slika 1. prikazuje preporučeni algoritam za zbrinjavanje konvulzivnog epileptičkog napadaja.



Slika 1. Algoritam zbrinjavanja konvulzivnoga epileptičkog napadaja od strane roditelja, skrbnika, liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timova hitne medicinske pomoći. (21)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog retrospektivnog istraživanja je utvrditi kada su djeca s epileptičkim statusom zaprimljena u JIL Klinike za pedijatriju primila prvu antikonvulzivnu terapiju, te da li je ranija primjena terapije utjecala na dužinu boravka u JIL-u. Razmatrajući duljinu boravka, postupke u liječenju i razvoj komplikacija nastoji se utvrditi je li bilo značajne razlike u onih bolesnika koji su prethodno zaprimili terapiju i onih koji nisu. Ovim istraživanjem želimo potvrditi našu hipotezu da ranija primjena antikonvulzivne terapije dovodi do ranijeg zaustavljanja epileptičkog statusa i time bržeg oporavka bolesnika.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1 Ispitanici**

Ispitanici su svi bolesnici u dobi od rođenja do 18 godina života koji su od 01.01.2018. do 31.12.2023. godine bili hospitalizirani na odjelu za intenzivnog liječenja Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka zbog epileptičkog statusa.

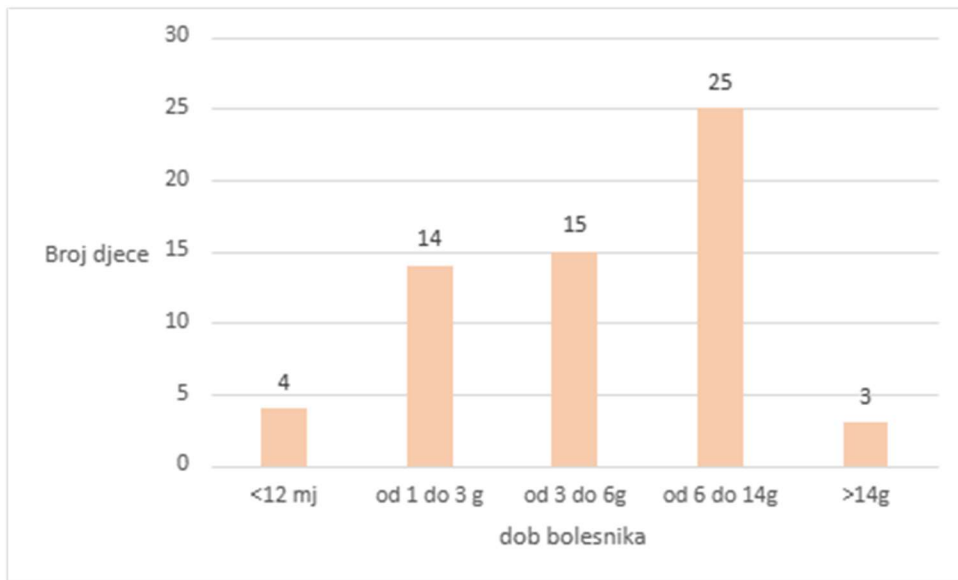
#### **3.2 Metode**

Za ovo retrospektivno istraživanje korišteni su podaci iz integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) KBC-a Rijeka i povijesti bolesti ispitanika. Analizirani su demografski podaci o dobi i spolu djece te o komorbiditetima. Isto tako, obrađeni su i podaci o epileptičkom statusu- je li riječ o prvom epileptičkom statusu ili recidivu, trajanju epileptičkog statusa i uzroku. Nadalje, analizirani su podaci o terapiji; o tome je li zaprimljena prije dolaska na Odjel intenzivnog liječenja djece, od strane koga je ordinirana nazivu i dozi lijeka te načinu primjene. Zatim, pregledani su podaci o tijeku liječenja, broju dana provedenih na Odjelu intenzivnog liječenja djece, primjeni antiedematozne terapije, komplikacijama kao što su refraktorni epileptički status i recidiv SE za vrijeme boravka na Odjelu. Naposljetku, uzeti su u obzir i podaci o smrtnom ishodu liječenja. Prikupljeni podaci unešeni su i statistički obrađeni pomoću računalnog programa MS Excel 2007 (Microsoft Corporation S.A.D.). Dobiveni podaci prikazani su grafički, ukupnim brojem te postotnim udjelom, te deskriptivnim statističkim metodama- prosječna vrijednost. Statistički značajna razlika između uspoređivanih varijabli nije učinjena. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka, 5. veljače 2024., klasa 003-05/24-1/16, ur. broj: 2170-29-02/1-24-2.

#### 4. REZULTATI

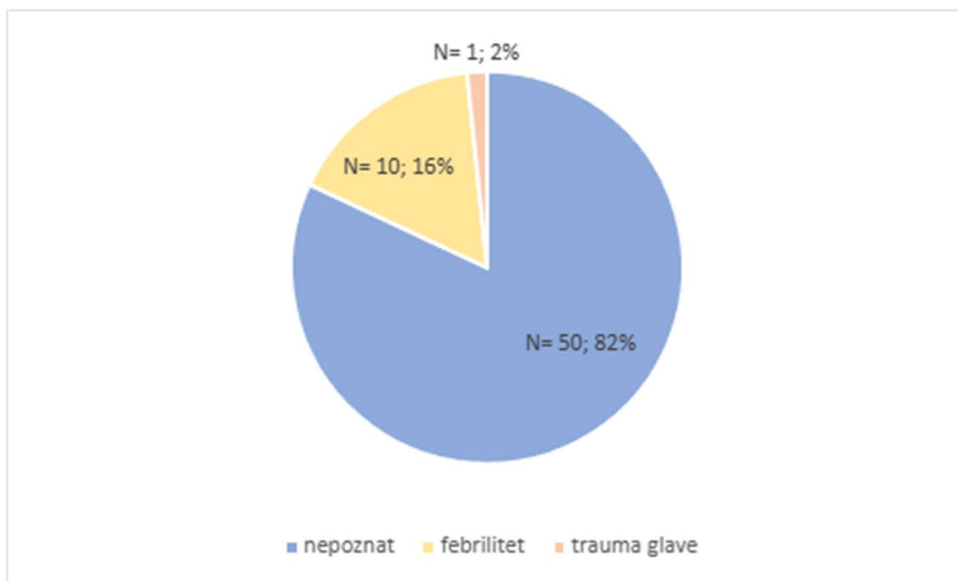
U petogodišnjem razdoblju od 01.01.2018. do 31.12.2023. zbog epileptičkog statusa na Odjel intenzivnog liječenja djece Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka zaprimljen je 61 bolesnik.

Najmlađi bolesnik pri prijemu imao je 25 dana, a najstariji 16 godina. Prosječna dob bolesnika pri prijemu bila je 5,67 godina. Podatci o dobi ispitanika prikazani su na slici 2.



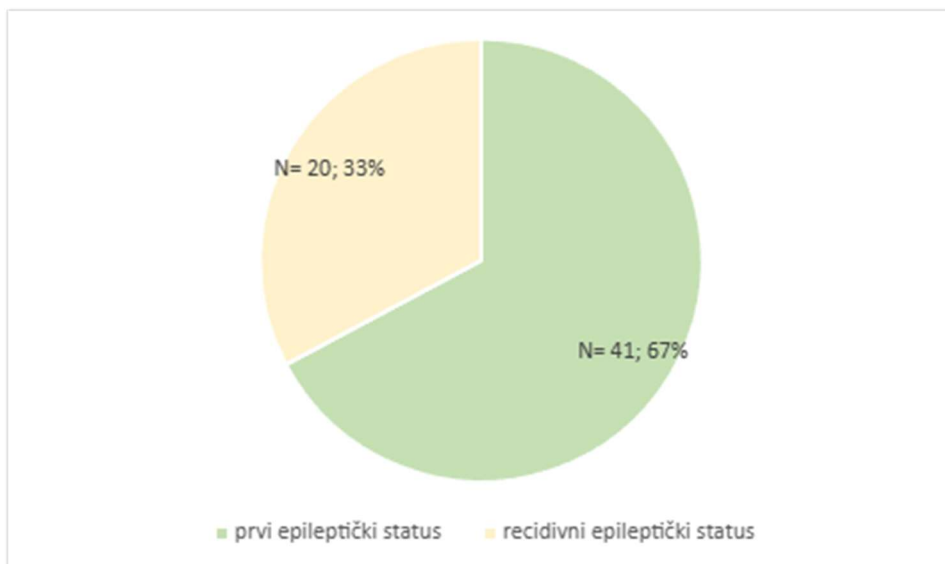
*Slika 2. Raspodjela ispitanika po dobnim skupinama zaprimljenih na Odjel intenzivnog liječenja djece zbog epileptičkog statusa Klinike za pedijatriju u razdoblju između 2018. i 2023.*

Od ukupnog broja zaprimljenih bolesnika, 30 su bile djevojčice (49,2%), a 31 (50,8%) dječaci. Ranije poznate kronične bolesti ili poteškoće u razvoju imao je 31 ispitanik (50,8%). Kod 10 (16,39%) ispitanika uzrok epileptičkog statusa bio je vezan uz vrućicu, kod jednog (1,64%) trauma glave, a za 50 ispitanika (81,97%) uzrok nije bio poznat u trenutku prijema. Podatci o uzroku epileptičkog statusa prikazani su na slici 3.



*Slika 3. Uzrok epileptičkog statusa u trenutku prijema u djece zaprimljene u razdoblju od 2018. do 2023. na Odjel intenzivnog liječenja djece KBC Rijeka.*

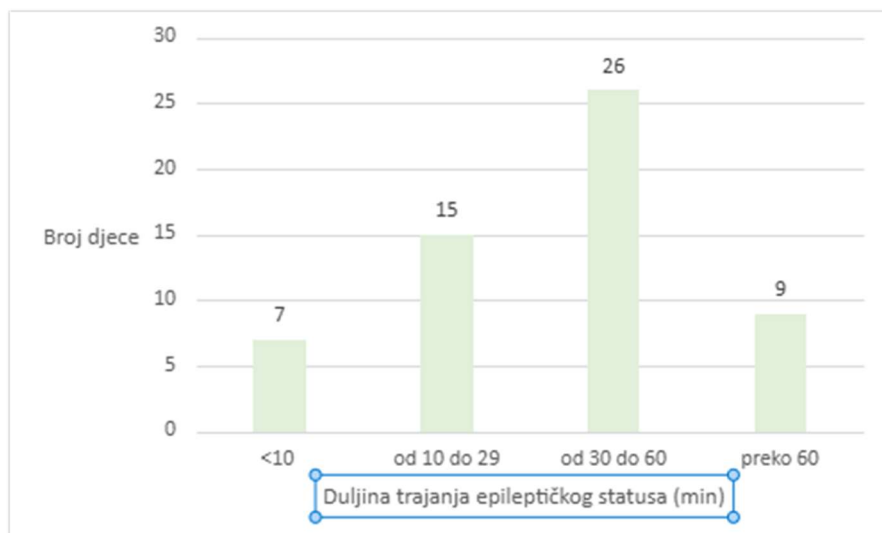
Zbog prvog epileptičkog statusa zaprimljen je 41 bolesnik (67,21%), a dok je ostalih 20 (32,79%) zaprimljeno uslijed recidivnog epileptičkog statusa (slika 4).



*Slika 4. Odnos bolesnika koji su hospitalizirani na Odjel intenzivnog liječenja djece uslijed prvog epileptičkog statusa i onih s recidivom u ispitivanom razdoblju (2018.- 2023)*

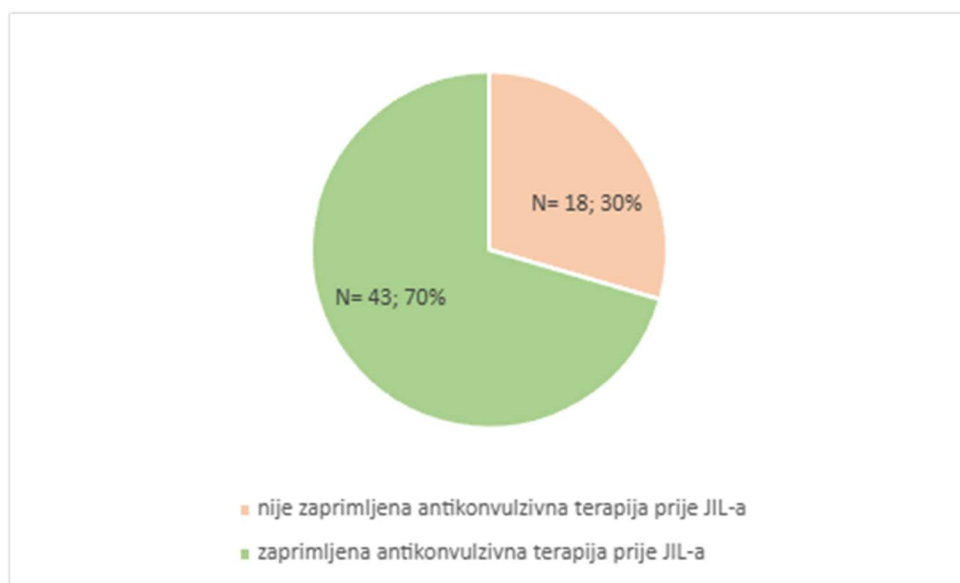


Najkraće trajanje epileptičkog statusa bilo je pet minuta, a najdulje 180 minuta. U prosjeku je epileptički status trajao oko 45 minuta. Za troje bolesnika (4,91%) nisu bili zabilježeni podatci o trajanju napada (slika 5).



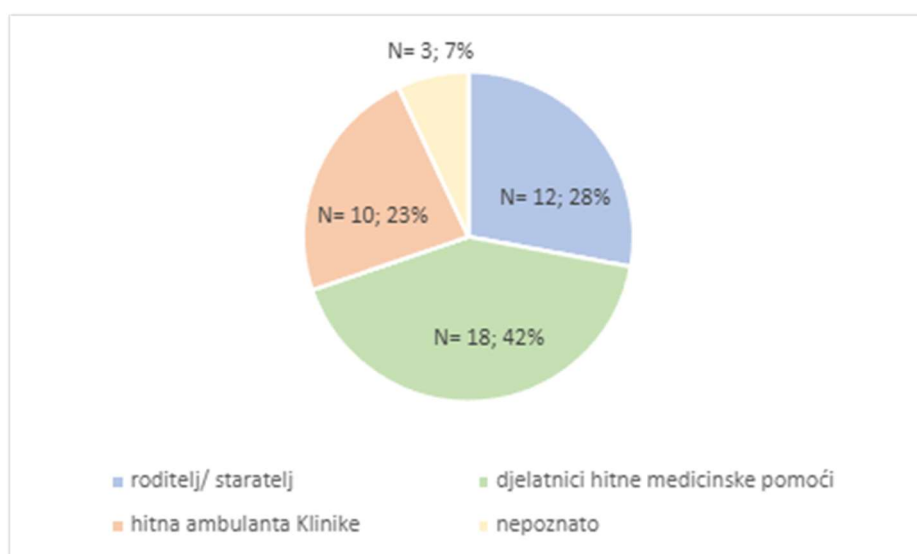
Slika 5. Prikaz duljine trajanja epileptičkog statusa u vremenskim intervalima u bolesnika zaprimljenih na Odjel za intenzivno liječenje Klinike za pedijatriju između 2018. i 2023.

Prije prijema na odjel intenzivnog liječenja antikonvulzivnu terapiju zaprimilo je 43 djece (70,49%), a kod 18 (29,51%) nije primijenjena terapija (slika 6).



Slika 6. Udio bolesnika sa i bez prehospitalno zaprimljenom antikonvulzivnom terapijom u ispitivanom razdoblju (2018.-2023)

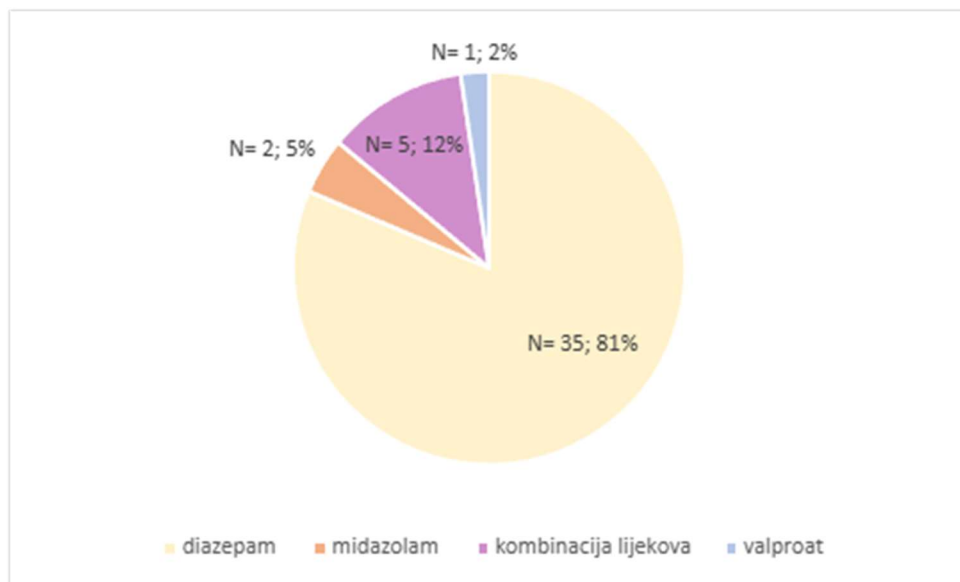
Terapija je najčešće ordinirana od strane djelatnika hitne medicinske pomoći koja je pozvana na intervenciju. Tako je bilo u 18 slučajeva (41,86%). Sljedeće po učestalosti terapiju je primijenio roditelj/ staratelj na mjestu događaja u 12 slučajeva (27,90%). Po dolasku u hitnu ambulantu Klinike za pedijatriju antikonvulzivnu terapiju zaprimilo je 10 bolesnika (23,26%). Za troje ispitanika (6,98%) nije bilo podataka o vremenu zaprimanja terapije (slika 7).



Slika 7. Podjela bolesnika s epileptičkim statusom zaprimljenih u JIL Klinike za pedijatriju (2018.-2023.) ovisno o osobi koja je primijenila prvu antikonvulzivnu terapiju.

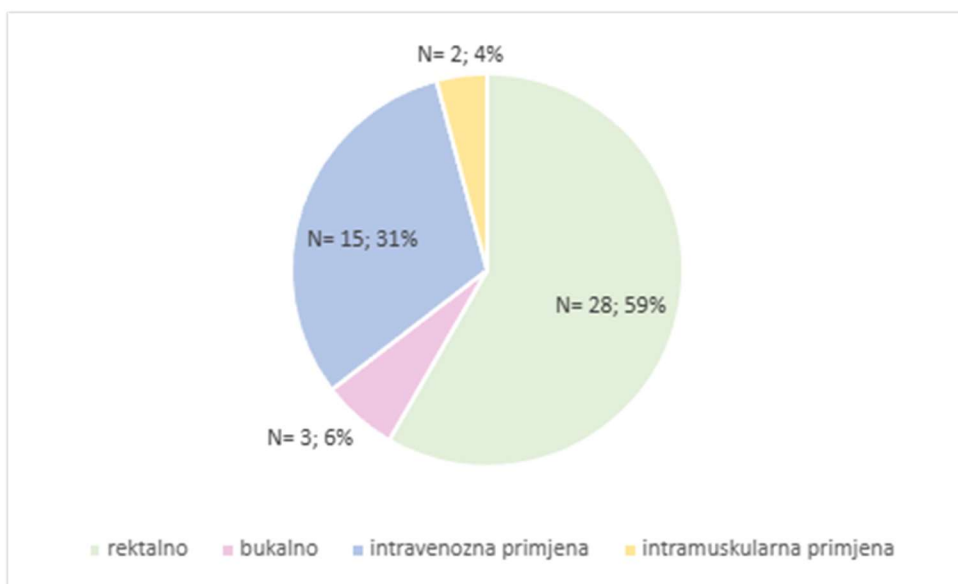
Najčešće primijenjena antikonvulzivna terapija u epileptičkom statusu u naših ispitanika bio je diazepam i to kod 35 bolesnika (81%). Ostali lijekovi koji su se primijenili prije dolaska na Odjel intenzivnog liječenja djece bili su midazolam kod dvaju bolesnika (5%) te kombinacije više lijekova- diazepam ili midazolam s fenobarbitonom, tiopentalom ili propofolom kod pet

bolesnika (12%). U jednom slučaju bio je primijenjen valproat (2%). Primijenjene terapije prikazane su na slici 8.



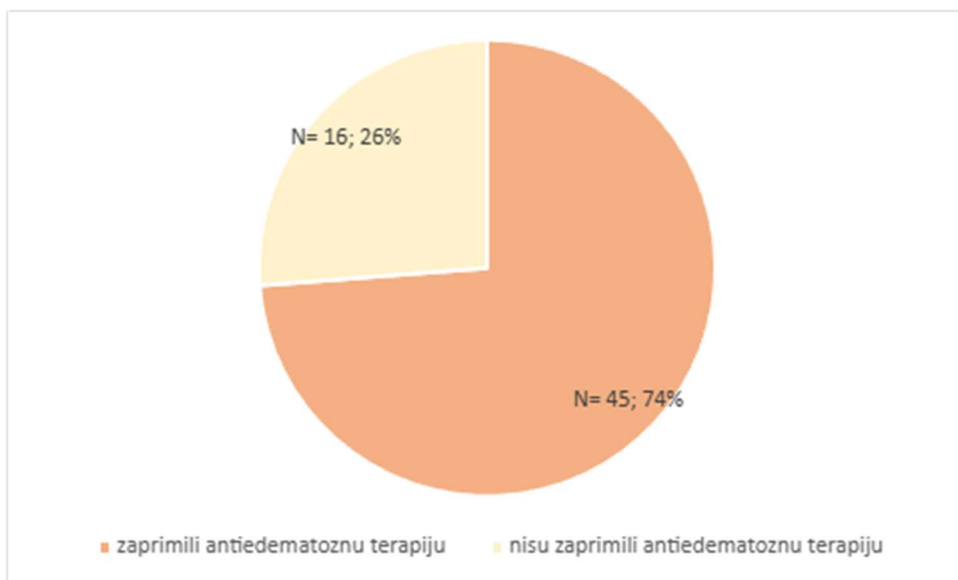
*Slika 8. Prikaz ordinirane antikonvulzivne terapije kod djece zaprimljene zbog epileptičkog statusa u JIL Klinike za pedijatriju u razdoblju 2018.-2023.*

Najčešće je prva ordinirana antikonvulzivna terapija bila primijenjena rektalno (diazepam), nakon toga intravenski (također diazepam). Dva bolesnika terapiju su primila bukalno (midazolam) a dva bolesnika intramuskularno diazepam (slika 9).



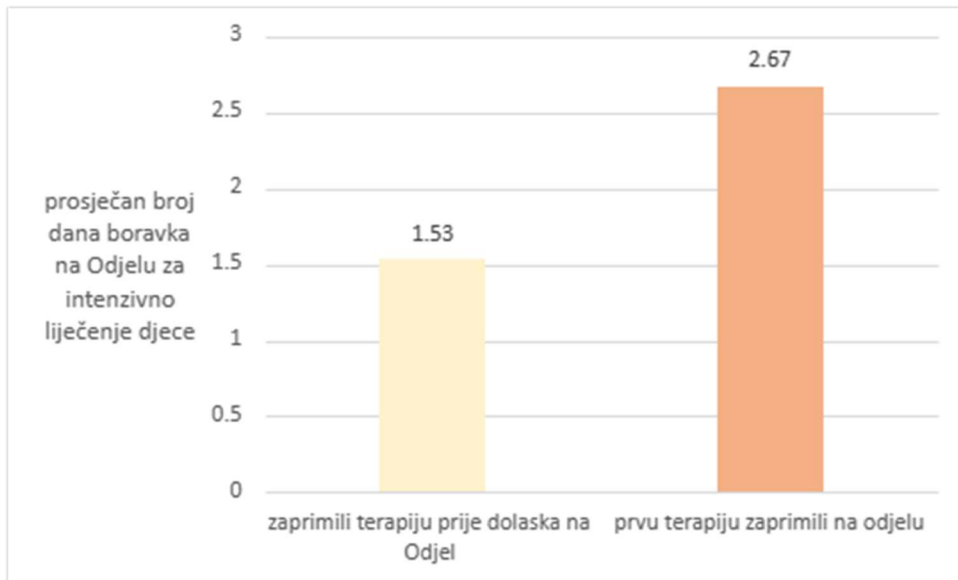
Slika 9. Prikaz načina na koji je primijenjena antikonvulzivna terapija u djece zaprimljene u JIL Klinike za pedijatriju u ispitivanom razdoblju od 2018.- 2023.

Većina ispitanika, N=45, 74% je po prijemu na Odjel intenzivnog liječenja djece zaprimilo antiedematoznu terapiju (slika 10).



Slika 10. Udio djece koja su zaprimila antiedematoznu terapiju po dolasku na Odjel za intenzivno liječenje djece Klinike za pedijatriju zbog epileptičkog statusa u razdoblju od 2018. do 2023.

Djeca koja su primila antikonvulzivnu terapiju prije dolaska na odjel intenzivnog liječenja u prosjeku su boravila na intenzivnoj 1,53 dana, a ona koja nisu primila terapiju boravila su u prosjeku 2,67 dana. Najdulji boravak (osam dana) zabilježen je u slučaju djeteta koje nije primilo prehospitalnu terapiju, dok je najdulji boravak s prethodno zaprimljenom terapijom iznosio tri dana (slika 11).

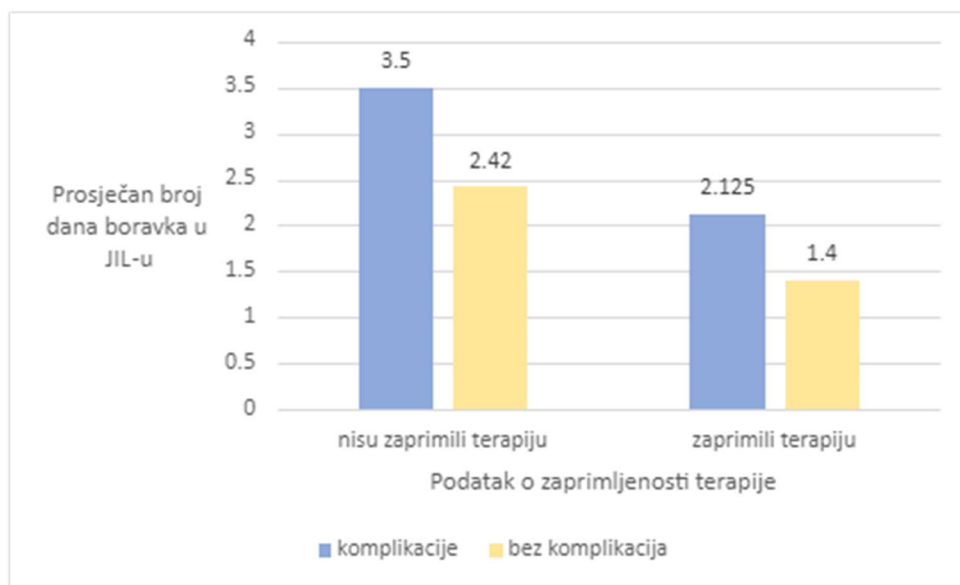


Slika 11. Prikaz prosječnog broja dana boravka na Odjelu za intenzivno liječenje djece zbog epileptičkog statusa i vrijeme primjene prve antikonvulzivne terapije.

Pod komplikacijama su analizirani podatci o recidivu i refraktornom epileptičkom statusu za vrijeme boravka na Odjelu. Od ukupnog broja djece koja su zaprimila terapiju prije dolaska u Jedinicu intenzivnog liječenja (N=43), osmero ih je doživjelo neku od navedenih komplikacija, odnosno 19%. Od onih koji nisu zaprimili terapiju (N= 18) komplikacije je imalo četvero djece, odnosno 22%.

Među djecom koja su razvila komplikacije za vrijeme hospitalizacije ona koja nisu zaprimila antikonvulzivnu terapiju prehospitalno u prosjeku su provela 3,5 dana u JILu, dok su ona sa prehospitalno zaprimljenom terapijom boravila u prosjeku 2,12 dana. Ispitanici koji nisu razvili komplikacije za vrijeme boravka na Odjelu za intenzivno liječenje

djece bez prehospitalno zaprimljene antikonvulzivne terapije u prosjeku su proveli na Odjelu 2,42 dana, dok su oni s prehospitalno zaprimljenom terapijom boravili u JILu 1,4 dana. Rezultati su prikazani na slici 12.



*Slika 12. Prikaz prosječnog broja dana provedenih na Odjelu za intenzivno liječenje djece s epileptičkim statusom s obzirom na razvoj komplikacija za vrijeme boravka i vrijeme primjene prve antikonvulzivne terapije.*

Nije bilo smrtnih ishoda u ispitivanom razdoblju.

## 5. RASPRAVA

Epileptički status predstavlja hitno stanje u neurologiji. U pedijatrijskoj populaciji se češće javlja nego u adultnoj (7, 21, 25). Uzrok tome je nezrelost dječjeg mozga i sklonost podržavanju kontinuirane epileptogene aktivnosti (7).

Analizirali smo podatke o dobi bolesnika koji su u razdoblju od 2018. do 2023. boravili na Odjelu za intenzivno liječenje djece KBC-a Rijeka. Najveći udio bolesnika bio je u dobi između šest i 12 godina. Broj dječaka i djevojčica bio je podjednak. Dosad provedena istraživanja sugeriraju da nema značajne razlike u pojavi epileptičkog statusa ovisno o spolu (23, 24).

Uzrok epileptičkog statusa u naših ispitanika u trenutku prijema u JIL je najčešće bio nepoznat. Konvulzije provocirane febrilitetom bile su uzrok epileptičkog statusa u 10 bolesnika mlađih od pet godina. Najviša učestalost je u prvoj godini života pri čemu je najčešći uzrok febrilitet (25).

Većina djece ispitivane u ovom istraživanju hospitalizirana je zbog prve epizode epileptičkog statusa. Prema studiji nadzora epileptičkog statusa u djetinjstvu Sjevernog Londona (North London Status Epilepticus in Childhood Surveillance Study, NLSTEPSS) provedenoj u Velikoj Britaniji 2006. isto tako je većina ispitanika bila hospitalizirana uslijed prvog epileptičkog statusa.

Slični podatci su dobiveni i kada se radilo o komorbiditetima. U istom istraživanju oko 50% bolesnika imalo je neke od ranije poznate neurološke bolesti (poremećaje u razvoju, kongenitalne sindrome, neurološke bolesti) što korelira s našim rezultatima (23). Neki genetički sindromi kao što su Dravetov sindrom, generalizirana epilepsija s febrilnim napadajima plus, Angelmanov sindrom i drugi skloni su prezentaciji s ponavljajućim epizodama epileptičkog statusa (4). Studije na glodavcima i ljudskim blizancima pokazale su da je u razvoju epileptičkog statusa važna genetska predispozicija (26). U rizične faktore

ubrajaju se i povijest prethodnog epileptičkog statusa, simptomatska etiologija epilepsije te dob ispod 12 mjeseci kod prvog epileptičkog napadaja (4). Otprilike 60% djece je bez neuroloških poremećaja prije prve epizoda SE-a (27).

Ovo retrospektivno istraživanje pokazalo je da je dužina boravka u danima na Odjelu intenzivnog liječenja djece u bolesnika koji su prehospitalno primili antikonvulzivnu terapiju bila kraća nego kod djece koja su terapiju primila tek na Odjelu. Terapiju je u ovom istraživanju zaprimilo 70% ispitanika (N=43) i oni su prosječno proveli 1,53 dana na Odjelu za intenzivno liječenje, a preostalih 18 bolesnika koji nisu prehospitalno zaprimili terapiju, prosječno su boravili 2,67 dana u JILu. Djeca koja su prije prijema u JIL primila antikonvulzivnu terapiju, rjeđe su razvila komplikacije. Istraživanje o efektu prehospitalne terapije na ishod epileptičkog statusa u djece provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama 1995. pokazalo je da je prehospitalna terapija diazepamom bila povezana s kraćim trajanjem epileptičkog statusa i manjom vjerojatnošću ponovljenih napadaja u hitnoj službi. Ispitivana je razlika u trajanju SE, potrebe intubacije i recidiva SE kod primjene rektalne i intravenske terapije diazepamom i utvrđeno da nema značajne razlike. Dobiveni rezultati sugeriraju da prehospitalna primjena diazepamom u bilo kojem obliku može skratiti trajanje epileptičkog statusa kod djece i pojednostaviti daljnje liječenje ovih pacijenata (29). Kod odabira terapije i načina primjene postoje neznatne razlike u smjernicama i uputama za liječenje, no sva dostupna literatura ističe da je vrijeme od ključne važnosti u liječenju i zaustavljanju napadaja. Sama definicija SE prilagođena je kliničkim potrebama. Iz tog razloga je naglasak da napadaj koji traje dulje od pet minuta treba medikamentozno zaustaviti. Najučinkovitije za ishod liječenja i oporavak je omogućiti terapiju djetetu unutar prvih pet do 20 minuta od početka napadaja. Prema istraživanju na 460 bolesnika zaprimljenih na Odjel intenzivnog liječenja pokazano je da je liječenje značajno uspješnije ukoliko je pravovremeno primijenjena prva linija antikonvulzivnih lijekova (30). S primjenom prve doze u prosjeku se



kasni oko 60 minuta (30). Dvije i više doza benzodiazepina povezane su s rizikom razvoja respiratorne depresije, a kašnjenje u terapiji s razvojem refrakternog i superrefrakternog statusa koji zahtijeva liječenje na odjelima za intenzivno liječenje. Rana primjena prve doze benzodiazepina u vanbolničkim uvjetima najčešće zahtijeva primjenu dodatne druge doze zbog hipodoziranosti prve doze (30-32). Pravovremeno ordinirana inicijalna doza benzodiazepina, unutar pet do 20 minuta od početka epileptičkog statusa značajno smanjuje potrebu za transferom bolesnika u jedinice intenzivnog liječenja(30-32). Podatci dobiveni 2019. godine u studiji na 141 djetetu o vremenu ordiniranja terapije u odnosu na početak statusa sugeriraju da postoji kašnjenje u primjeni prve doze antikonvulzivne terapije kod bolesnika koji dolaze u hitni odjel zbog SE i da je to povezano s produljenim napadajima kod nekih pacijenata. Većina djece sa SE u navedenoj studiji imala je potpunu regresiju nakon jedne adekvatne doze benzodiazepina. (33). Trajanje napadaja preko trideset minuta važna je vremenska odrednica jer tada popuštaju kompenzacijski mehanizmi organizma i češća su neurološka oštećenja (30). Nakon pete minute trajanja konvulzivnog statusa dolazi do internalizacije GABA receptora što uzrokuje rezistenciju na GABA-ergičke lijekove poput benzodiazepina. Istovremeno, hiperkalijemija doprinosi depolarizaciji GABA-A receptora smanjujući njihovu inhibitornu funkciju. Počinje i eksternalizacija NMDA receptora, koji se premještaju u sinapsu, stoga je važno započeti terapiju SE što ranije. Tijekom prvih 30 minuta napada, antiepileptički učinak benzodiazepina smanjuje se dvadeset puta, što je dokaz farmakorezistencije povezane s trajanjem napada (7).

Tijekom ovog istraživanja nije uvijek bilo moguće precizno odrediti u kojem trenutku je epileptički napadaj započeo i koliko je proteklo od početka napadaja do primjene prve antikonvulzivne terapije. Rezultati su pokazali da je terapiju najčešće ordinirao djelatnik hitne medicinske pomoći, a nešto rjeđe roditelj/ staratelj ili je ordinirana po dolasku u hitnu

ambulantu. Za pretpostaviti je da je kod većine djece ipak prošlo dulje vremensko razdoblje do prekidanja napadaja budući da je većini tek po intervenciji hitne pomoći prekinut SE. Smjernice za liječenje SE navode da su benzodiazepini antiepileptički lijekovi prve linije u hitnim slučajevima (34). Prema brojnim istraživanjima intravenozna terapija je najbolja u zaustavljanju napadaja i ishodu liječenja, međutim ponekad je praktičnije koristiti lakše primjenjive metode primjene lijekova koje mogu provoditi i oni koji nisu zdravstveno osoblje uz manje nuspojava. U više studija u kojima je mjereno vrijeme potrebno da se zaustave konvulzije, intranazalni midazolam bio je značajno bržeg djelovanja od rektalnog diazepama (2 minute naspram 3 minute) (19). Prema retrospektivnom istraživanju provedenom 2019. u Zurichu dokazano je da je intranazalni midazolam bio uspješniji u zaustavljanju napadaja kod djece nego kod odraslih (35). Kada se uspoređuju intravenozni diazepam i intranazalni midazolam, diazepam je ipak brži u zaustavljanju konvulzija (30). Međutim, kada se uzme u obzir ukupno vrijeme potrebno za unos intravenoznog diazepama (uz postavljanje venskog puta), ispostavi se da je djelovanje intranazalno ordiniranog midazolama brže (19).

Intranazalna primjena midazolama povoljna je zbog neinvazivnosti, mogućnosti izravnog prijenosa u mozak, dobre prokrvljenosti nosne sluznice, relativno velikog apsorpcijskog područja i izbjegavanja metabolizma prolaska kroz jetru (7). Prema sadašnjim podacima raznih studija, bukalni, intranazalni i intramuskularni pristup su učinkovitiji od rektalnog (19). Primjerom istraživanja preko 200 slučajeva hospitalizacije zbog epileptičkih napadaja u djece prosječne dobi od tri godine iz 2005. dobiveno je daje bukalni midazolam učinkovitiji od rektalnog diazepama za djecu koja su došla u bolnicu s akutnim napadajima i nije bio povezan s povećanom učestalošću respiratorne depresije (32). U tijeku napadaja oromukozna primjena midazolama može biti otežana zbog hiperaslivacije i grčenja mišića lica radi čega je teško umetnuti štrcaljku između desni i obraza. Prilikom takve primjene u usnu šupljinu može doći

do odgođenog početka djelovanja. Prednosti su jednostavnost, praktičnost, brzina, pouzdanost i društvena prihvatljivost u njenoj primjeni za razliku od rektalne primjene diazepama (7).

U ovom istraživanju rezultati pokazuju da je najčešća primjena antikonvulzivne terapije upravo putem rektalne klizme. Najviša učestalost primjene lijeka rektalnim putem prisutna je ne samo kada lijek primjenjuju roditelji/ staratelji već i kod djelatnika hitne medicinske pomoći, a nerijetko i u hitnom traktu. Redovno zastupljen u literaturi je i lorazepam, lijek iz skupine benzodiazepina kojeg nema na hrvatskom tržištu. Nema veće razlike u djelovanju u odnosu na diazepam i midazolam. Indikacije i kontraindikacije su im zajedničke, kao i antidot- flumazenil. Najkraći poluživot ima midazolam, zatim lorazepam i na poslijetku diazepam. (19) Prema navedenom, najučinkovitiji je diazepam kada se primjeni intravenozno; za kućnu primjenu najpraktičniji je intranazalni midazolam. Liječnik bi trebao uvijek nastojati postaviti venski put i primijeniti intravenozni diazepam (7). Usprkos tome, rezultati više istraživanja uključujući i ovo pokazuju najveću učestalost rektalne primjene diazepama (19). Neke mane rektalne primjene diazepama uočavaju se prilikom suzbijanja napadaja na javnim mjestima, u osoba koje koriste invalidska kolica, te kod starije djece i adolescenata. Kada se govori o bioraspoloživosti, rektalnim putem moguća je nepravilna apsorpcija a uz promjenjivu koncentraciju u plazmi i produljeno vrijeme postizanja vršne koncentracije. Budući da je diazepam topljiv u lipidima brzo se redistribuira u periferna tkiva, što može dovesti do brzog smanjenja koncentracije u mozgu s kraćim trajanjem kliničke učinkovitosti (7).

Na Odjelu intenzivnog liječenja djece kod većine bolesnika primijenjena je antiedematozna terapija. Antiedematozna terapija se ordinira jer je SE stanje koje dovodi do povišenja intrakranijalnog tlaka. Preporuka je u liječenju edema mozga primijeniti 20%-tni manitol 0,5 g/kg po dozi 3 – 4 puta na dan, furosemid u dozi 0,5 – 1 mg/kg intravenski, te deksametazon 0,15 mg/kg po dozi 3 – 4 puta na dan vodeći računa o ravnoteži tekućine i elektrolita (7).

U ovom istraživanju nije bilo smrtnih ishoda. Mortalitet povezan sa epileptičkim statusom može biti posljedica samog napadaja ili respiratornih, kardiovaskularnih ili metaboličkih komplikacija. U prospektivnim studijama, stopa smrtnosti tijekom hospitalizacije u visoko razvijenim zemljama kretala se od 2,7 do 5,2%. Prijavljene dugoročne stope smrtnosti SE-a u djece variraju između 3,8 i 17%. Osnovna etiologija epileptičkog statusa je glavni prediktor smrtnosti (18, 25).

## 6. ZAKLJUČAK

Epileptički status hitno je stanje u neurologiji osobito za pedijatrijsku populaciju. Ključno je pravovremeno prepoznati ovu hitnoću i započeti liječenje. Osnovna terapija su benzodiazepini, premda se po raznim smjernicama ponešto razlikuju vrste lijekova i način primjene. U svakom slučaju važno je ordinirati antikonvulzivnu terapiju što ranije, a rezultati ovog istraživanja kao i brojnih drugih navedenih kroz ovaj rad idu u prilog tome. Kod onih ispitanika koji su zaprimili antikonvulzivnu terapiju prije dolaska na Odjel intenzivnog liječenja djece prosječna dužina boravka trajala je 1,53 dana, za razliku od onih koja nisu, gdje je prosječna dužina boravka trajala 2,63 dana. Prilikom razvijanja komplikacija za vrijeme liječenja oporavak je i dalje u prosjeku trajao kraće kod onih koji su zadobili terapiju prethodno hospitalizaciji.

## 7. SAŽETAK

Epileptički status je najčešće hitno stanje u pedijatrijskoj neurologiji. Nastaje zbog neuspjeha mehanizama odgovornih za prekid napadaja ili iz pokretanja mehanizama koji dovode do abnormalno dugotrajnih napadaja. Klinički se definira kao epileptički napadaj koji traje dulje od pet minuta. Cilj ovog istraživanja je ustanoviti utječe li rana prehospitalna primjena antikonvulzivne terapije na duljinu liječenja i razvoj komplikacija. Retrospektivno smo analizirali podatke o 61 djetetu hospitaliziranom zbog epileptičkog statusa na Odjelu intenzivnog liječenja djece Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka u petogodišnjem razdoblju (01.01.2018-31.12.2023). Djeca su bila podjednako raspoređena po spolu, prosječne dobi 5,67 godina. Polovica ispitanika je imala od ranije poznate neurološke bolesti. Epileptički status prosječno je trajao 45 minuta. Terapija je u najviše slučajeva bila ordinirana od strane hitne medicinske pomoći, pri čemu je najčešće primjenjivan diazepam rektalnim putem. Djeca koja su zaprimila antikonvulzivnu terapiju prije dolaska na Odjel u prosjeku su tamo provela 1,53 dana naspram prosječnih 2,67 dana koliko su boravila ona djeca koja nisu prehospitalno zaprimila terapiju. Djeca s prvotno zaprimljenom terapijom također su razvila manje komplikacija. U navedenom razdoblju nije bilo smrtnih ishoda liječenja. Kao i u brojnim sličnim istraživanjima, rezultati prikazuju da prehospitalno primjenjena antikonvulzivna terapija skraćuje dužinu boravka u JILu.

Ključne riječi: antikonvulzivna terapija, djeca, epileptički status

## **8. SUMMARY**

Status epilepticus is a condition that arises either from the failure of mechanisms responsible for terminating seizures or from the activation of mechanisms that lead to abnormally prolonged seizures. Clinically, it is defined as a seizure lasting longer than five minutes. It is one of the most common emergencies in pediatric neurology. The aim of this study is to determine whether prehospital administration of anticonvulsant therapy positively affects the duration of treatment and the development of complications. We retrospectively analyzed data on 61 children hospitalized for status epilepticus in the Pediatric Intensive Care Unit of the University Hospital Center Rijeka over five years (January 1, 2018 - December 31, 2023). The children were evenly distributed by gender, with an average age of 5.67. Half of the patients had pre-existing conditions. Status epilepticus lasted an average of 45 minutes. In most cases, therapy was administered by emergency medical personnel, with rectal diazepam being the most commonly used. The study found that children who received therapy earlier had shorter stays in the unit. On average, they spent 1.53 days in the unit compared to 2.67 days for those who did not receive therapy. Children who initially received therapy also developed fewer complications. There were no fatalities during the study period. As in many similar studies, the results support prehospital therapy administration because it shortens the length of hospitalization in the Intensive Care Unit.

Keywords: status epilepticus, children, anticonvulsant therapy

## 9. LITERATURA

- 1) Briner V., Adamec I., Barun B., Bašić S., Bilić E., Borovečki F. i sur. Neurologija za medicinare, 2. izdanje. Medicinska naklada Zagreb, 2019.
- 2) Petelin Gadže Ž., Poljaković Z., Nanković S., Šulentić V. Epilepsija dijagnostički i terapijski pristup. Medicinska naklada Zagreb 2019.
- 3) Demarin V., Trkanjec Z., Neurologija za stomatologe. Medicinska naklada Zagreb, 2008.
- 4) Wilfong A. Clinical features and complications of status epilepticus in children. U UpToDate [Internet]; 2024. Citirano: 1.6.2024.
- 5) Trinka E., Cock H., Hesdorffer D., Rossetti A.O., Scheffer I.E., Shinnar, S. i sur. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56: 1515-1523.
- 6) Lowenstein D.H., Bleck, T. and Macdonald, R.L. It's Time to Revise the Definition of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 1999; 40: 120-122.
- 7) Barišić N., Rubić F. Epileptički status u pedijatriji – dijagnostički i terapijski postupci. *Liječnički vjesnik*, vol. 145, br. Supp 1, 2023, str. 184-198.
- 8) Lu M, Faure M, Bergamasco A, Spalding W, Benitez A, Moride Y i sur. Epidemiology of status epilepticus in the United States: A systematic review. *Epilepsy & behavior : E&B* vol. 112. 2020.
- 9) Wylie T, Sandhu DS, Murr NI. Status Epilepticus. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Citirano: 1.6.2024.
- 10) Behera K, Rana S, Kanitkar M, Adhikari M. Status Epilepticus in Children. *Med J Armed Forces India*. 2005; 61(2):174-8.
- 11) Walker M.C., Pathophysiology of status epilepticus. *Neuroscience Letters*. Vol. 667. 2018; 84-91.



- 12) Hawkes, M.A., Hocker, S.E. Systemic Complications Following Status Epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 18, 7. 2018.
- 13) Raspall-Chaure M, Scott Rod C. Convulsive status epilepticus in children. *Annals of Indian Academy of Neurology* 10 (Suppl 1): p S7-S18, Apr–Jun 2007.
- 14) Berg A. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up.” *Epilepsia* vol. 49, suppl. 1.2008.
- 15) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2001;42:1461–7.
- 16) Chin, Richard F M. “The outcomes of childhood convulsive status epilepticus.” *Epilepsy & behaviour : E&B* vol. 101,Pt B; 2019.
- 17) Fountain, N B. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* vol. 41 Suppl 2 (2000): S23-30.
- 18) Wilfong A. Management of convulsive status epilepticus in children. U UpToDate [Internet]; 2024. Citirano 1.6.2024.
- 19) Richter D., Petković Ramadža D., Žigman T.. Hitna pedijatrijska ambulanta. 2. izdanje. Medicinska naklada Zagreb. 2023.
- 20) Meštrović J., Arapović A., Banac S., Batinić M., Baraba Dekanić K., Barčot Z.i sur. Hitna stanja u pedijatriji. 3. izdanje. Medicinska naklada Zagreb. 2022.
- 21) Prpić, I., Verbić, A., Kolić, I.,Radić Nišević, J. Izvanbolničko liječenje motoričkih epileptičkih napadaja u djece. *Liječnički Vjesnik*.145 (Supp 1).2023.;205-213.
- 22) Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *CNS drugs* vol. 34,1. 2020.; 47-63.
- 23) Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet (London, England)* vol. 368,9531. 2006; 222-9

- 24) Chegondi M, Garland MM, Sendi P, Jayakar AR, Totapally BR. Course and Outcome of Children with Convulsive Status Epilepticus Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit. *Cureus* vol. 11,4 e4471. 16 Apr. 2019.
- 25) Corey LA, Pellock JM, Boggs JG, Miller LL, DeLorenzo RJ. Evidence for a genetic predisposition for status epilepticus. *Neurology* vol. 50,2; 1998.
- 26) Kravljjanac R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: a study of 302 cases. *Epilepsia* vol. 52,2. 2011; 358-63
- 27) Singh R. K., Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG i sur. *Neurology* vol. 74,8. 2010; 636-42
- 28) Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia* vol. 48,9. 2007; 1652-1663
- 29) Alldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatric neurology* vol. 12,3. 1995; 213-6
- 30) Chin, Richard Fm. What are the best ways to deliver benzodiazepines in children/patients with prolonged convulsive seizures? *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape* vol. 16 Spec No 1.2014; S50-8
- 31) Sathe AG, Underwood E, Coles LD, Elm JJ, Silbergleit R, Chamberlain JM i sur. Patterns of benzodiazepine underdosing in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. *Epilepsia* vol. 62,3 2021.
- 32) McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B i sur. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* vol. 366,9481. 2005.

- 33) Cohen NT, Chamberlain JM, Gaillard WD. Timing and selection of first antiseizure medication in patients with pediatric status epilepticus. *Epilepsy research* vol. 149. 2019.
- 34) Alansari K, Barkat M, Mohamed AH, Al Jawala SA, Othman SA. Intramuscular Versus Buccal Midazolam for Pediatric Seizures: A Randomized Double-Blinded Trial. *Pediatric neurology* vol. 109. 2020.
- 35) Theusinger OM, Schenk P, Dette-Oltmann K, Mariotti S, Baulig W. Treatment of Seizures in Children and Adults in the Emergency Medical System of the City of Zurich, Switzerland - Midazolam vs. Diazepam - A Retrospective Analysis. *The Journal of Emergency Medicine* vol. 57,3. 2019.

## 10. ŽIVOTOPIS

Josipa Batur rođena je 3.9.1998. u Zadru. Tamo je započela obrazovanje 2005. u Osnovnoj školi Šime Budinića i nastavila 2013. u Gimnaziji Franje Petrića. 2018. upisuje Integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Studij završava 2024. godine.

Za vrijeme studija pet godina je radila kao demonstrator na Zavodu za medicinsku biologiju i genetiku i dvije godine na Katedri za internu medicinu.

Aktivno je sudjelovala u događanjima i projektima udruge CroMSIC te je u kolovozu 2023. provela mjesec dana na studentskoj razmjeni u Norveškoj na odjelu hitne medicine u Sveučilišnoj bolnici sv. Olava u Trondheimu.

U akademskoj godini 2023./2024. aktivno je sudjelovala na studentskim kongresima “MedRi znanstveni piknik” i “Kongresu hitne medicine”. Iste akademske godine bila je tajnica i jedan od članova osnivača Studentske sekcije za psihijatriju i psihološku medicinu. Tečno govori engleski jezik i služi se njemačkim jezikom.