

# Etiologija, klinička slika i procjena učinkovitosti terapije u djece s epileptičkim statusom liječenih u Klinici za dječje bolesti od 2015. do 2020.

---

Jović, Silvija

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:373060>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Silvija Jović**

**ETIOLOGIJA, KLINIČKA SLIKA I PROCJENA UČINKOVITOSTI TERAPIJE U  
DJECE S EPILEPTIČKIM STATUSOM LIJEČENIH U KLINICI ZA DJEČJE  
BOLESTI OD 2015. DO 2020.**

**Diplomski rad**

**Akadska godina**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Julije Meštrović, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Silvija Jović**

**ETIOLOGIJA, KLINIČKA SLIKA I PROCJENA UČINKOVITOSTI TERAPIJE U  
DJECE S EPILEPTIČKIM STATUSOM LIJEČENIH U KLINICI ZA DJEČJE  
BOLESTI OD 2015. DO 2020.**

**Diplomski rad**

**Akadska godina**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Julije Meštrović, dr. med**

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. DEFINICIJA.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
1.3. ETIOLOGIJA.....	3
1.4. KLASIFIKACIJA EPILEPTIČNIH NAPADAJA.....	5
1.4.1. S obzirom na ishodište .....	5
1.4.2. Prema kliničkoj prezentaciji .....	5
1.4.3. S obzirom na dob .....	8
1.4.4. Prema trajanju .....	8
1.5. KLINIČKA SLIKA EPILEPTIČNIH NAPADAJA .....	8
1.5.1. Konvulzivni napadaj .....	8
1.5.2. Nekonvulzivni napadaj .....	9
1.6. DIJAGNOSTIKA .....	11
1.6.1. EEG .....	11
1.6.2. Lumbalna punkcija i hemokulture .....	11
1.6.3. Određivanje razine antiepileptičkih lijekova i toksikološka analiza .....	11
1.6.4. Metabolički i genetički testovi .....	12
1.6.5. Neuroslikovne pretrage.....	12
1.7. LIJEČENJE .....	13
1.7.1. Smjernice za terapiju .....	13
1.7.2. Patofiziologija i uloga GABA receptora u liječenju .....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	17
3. MATERIJALI I METODE .....	19
3.1. ISPITANICI.....	20
3.2. ORGANIZACIJA ISTRAŽIVANJA.....	20
3.3. MJESTO PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA .....	20
3.4. METODA PRIKUPLJANJA I OBRADJE PODATAKA .....	20
3.5. ETIČKA NAČELA .....	21
4. REZULTATI .....	22
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČCI .....	39
7. LITERATURA .....	41
8. SAŽETAK.....	46
9. SUMMARY.....	48
10. ŽIVOTOPIS.....	50

*Od srca zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Juliju Meštroviću na susretljivosti prilikom izrade diplomskog rada te odgovornom i prijateljskom pristupu.*

*Zahvaljujem prim. Mariji Meštrović na nesebično izdvojenom vremenu, strpljenju i stručnoj pomoći.*

*Hvala mojoj cijeloj obitelji, a posebno roditeljima, na podršci pruženoj tijekom svih ovih godina studiranja. Vaše molitve i riječi ohrabrenja bile su „vjetar u leđa“ kada mi je najviše trebalo.*

*Hvala svim mojim kolegama na uljepšavanju studentskih dana. Posebno hvala mojoj vježbovnoj skupini s kojom sam imala priliku kroz svakodnevne izazove postavljene pred nas uvijek koračati s osmijehom.*

*Hvala svim dragim prijateljima izvan fakulteta što su uvijek vjerovali u mene i ohrabrivali me na putu prema ostvarenju svih mojih ciljeva.*

*Na kraju zahvaljujem Slavku koji me bezuvjetno podržavao, proživljavao sa mnom i ono najteže te se iskreno radovao svakom mom uspjehu.*

*“Achieving a dream is about more than just what you accomplish. It's about who you become in the process!”*

*John C. Maxwell*

## **POPIS SKRAĆENICA:**

AS – Apgar zbir

CT – kompjutorizirana tomografija

EEG – elektroencefalogram

ES – epileptički status

ESES – električni epileptički status u spavanju

GABA – gama aminomaslačna kiselina

GABAR – GABA receptori

GUK – glukoza u krvi

ILEAE – Internacionalna liga za borbu protiv epilepsije

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

KBC – Klinički bolnički centar

MR – magnetna rezonanca

NMDAR – receptori N-metil-dasparaginske kiseline

NOSE – *new-onset* epileptički status

SŽS – središnji živčani sustav

## **1. UVOD**

## 1.1. DEFINICIJA

Tradicionalno, epileptički status (ES) je definiran kao napadaj koji ne prestaje ni nakon 20 minuta, odnosno kao više napadaja u seriji između kojih bolesnik ne dolazi k svijesti. Danas je stav takav da se ES-om smatra konvulzivni toničko-klonički napadaj koji traje 5 ili više minuta, odnosno dva ili više napadaja između kojih bolesnik ne dolazi k svijesti. U slučaju žarišnog epileptičkog napadaja ili apsansa govorimo o ES-u ako napadaj traje dulje od 10 minuta (1).

Prema smjernicama međunarodnog društva *Neurocritical Care Society* iz 2012. godine osim klinički vidljivih kontinuiranih ili ponavljanih napadaja u definiciju statusa ulazi i elektroencefalografska abnormalna aktivnost koja upućuje na napadaj i ukoliko on nije klinički očit (2).

Prema definiciji Internacionalne lige za borbu protiv epilepsije (ILEAE) iz 2015. godine, temeljenoj na patofiziološkim saznanjima i potrebi hitne kliničke intervencije, ES se definira kao stanje koje je rezultat neuspjeha mehanizama odgovornih za prestanak napadaja ili inicijacije mehanizama koji vode u abnormalno protrahirani napadaj, odnosno stanje koje može imati dugotrajne posljedice uključujući neuronalnu smrt, neuronalno oštećenje i promjenu neuronalne mreže (3).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Podatci temeljeni na većem broju populacijskih studija diljem svijeta procjenjuju sveukupnu incidenciju epileptičkog statusa unutar pedijatrijske populacije na 3-42 epizode na 100 000 djece godišnje (4). Smatra se da su >10% prvih napadaja epileptički statusi (trajanja >30 minuta), tj. prema novoj definiciji oko 40% epileptičkih napadaja je trajanja epileptičkog statusa (5).

Kada govorimo o posebno teškim kliničkim oblicima bolesti valja istaknuti da je incidencija refraktornog epileptičkog statusa (RES) 12-40% sveukupnih slučajeva ES-a. Rjeđi je super refraktorni ili maligni ES (trajanja  $\geq 24$  sata) čija je incidencija 10-15% među pacijentima hospitaliziranim zbog ES. Okvirno oko 2,5-8 od 100 000 djece godišnje razvije RES, dok super RES razvije 1 od 100 000 djece godišnje. Veća incidencija ES-a i RES-a uočena je među djecom mlađom od 2 godine (4).



U djece s epilepsijom učestalost ES-a je 9-27%, a kod njih 10% ES predstavlja prvu prezentaciju bolesti (4,5). S druge strane gotovo 60% djece nema povijest bilo kakvih neuroloških deficita koji bi prethodili epizodi ES-a (4).

Mortalitet je u pedijatrijskoj populaciji niži u usporedbi s odraslima. Kratkoročni mortalitet, unutar 30 dana od otpuštanja iz bolnice, varira između 3 i 9%. Najveći rizični čimbenik predstavlja podležeća etiologija pa je tako simptomatska (akutna više nego odgođena) etiologija povezana s lošijim ishodom (4). Studije koje opisuju dugoročno praćeni mortalitet (do smrti ili završetka studije) pokazuju različite rezultate s širokim rasponom od 0 do 40%. Uočeno je kako djeca koja su bila dobi <1 godine u vrijeme prezentacije statusa imaju značajno veći postotak umrlih (16%) u usporedbi s 3% među dobnom skupinom 1-19 godina. Dob ispod 5 godina predstavlja rizični faktor za smrtni ishod. Očekivano, RES se povezuje s višim mortalitetom koji iznosi 16-32% (4).

### 1.3. ETIOLOGIJA

Postoje brojne klasifikacije ES-a prema uzročnim čimbenicima. Razlikujemo nekoliko osnovnih kategorija ES s obzirom na poznavanje etiologije (6,7). Kriptogena etiologija uključuje pacijente kod kojih nije poznata podležeća lezija središnjeg živčanog sustava (SŽS) ili oštećenje mozga koje bi mogli smatrati uzrokom ES-a (7).

Otprilike polovica epizoda ES-a događa se kod pacijenata s otprije poznatom epilepsijom dok druga polovica, poznata kao *new-onset* ES (NOSE), nastaje *de novo* (8). Također, uočeno je da preko 40% pacijenata s dijagnozom NOSE unutar narednih 10 godina razvija kroničnu epilepsiju. Rizik razvoja kronične epilepsije uslijed ES-a varira s obzirom na etiologiju. Učestaliji je kod organski uzrokovane epilepsije nego u slučaju metaboličke podloge (8). U bolesnika s epilepsijom uzrok ES-a je u 32% slučajeva snižena razina antiepileptičkih lijekova (5).

Simptomatski ES uzrokovan je najčešće upalom SŽS-a (55%), febrilitetom (22%), moždanim udarima (21%) ili kroničnom progresivnom encefalopatijom te traumom (8%). Od ostalih uzroka valja istaknuti nisku razinu glukoze ili elektrolita (8%), intoksikaciju (8%), prirođeni metabolički poremećaj (4,2%) i strukturne abnormalnosti mozga (naslijeđene, prirođene ili stečene) registrirane slikovnim pretragama (8%) (Tablica 1). U rijetke, ali moguće uzroke ES-a, ubrajamo autoimune bolesti (autoimuni encefalitis uzrokovan anti-NMDAR

antitijelima ili limbički encefalitis uzrokovan antitijelima VGKC, LGI, CASPR2) ili paraneoplastične sindrome. Kada govorimo o rijetkim uzrocima kod adolescentica treba razmišljati o eklampsiji. Od autoimunih bolesti Rasmussenov encefalitis i Hashimotov tireoiditis su najčešći uzroci ES-a, a od genetičkih epilepsija najčešće se ES-om očituju Alpersov sindrom (mutacija gena POLG1) i Dravetin sindrom (mutacije gena SCN1A) (5).

**Tablica 1.** Podjela epileptičkog status s obzirom na uzročne čimbenike

Etiologija	Podvrste
Poznata (simptomatska)	Akutna (moždani udar, malarija, encefalitis, CNS infekcije, metabolički poremećaj itd.)
	Odgođena (posttraumatska, postencefalitička, nakon moždanog udara itd.) – uključuje pacijente s određenim neurološkim poremećajem koji predstavlja predisponirajući čimbenik za nastanak napadaja
Nepoznata (kriptogena)	Progresivna (tumor, progresivne mioklone eiplepsije kao Laforina bolest, demencije)
	ES u definiranim elektrokliničkim sindromima

**Kratice:** SŽS – središnji živčani sustav; ES – epileptički status

Uzroci nastanka ES-a uvelike se razlikuju u razvijenim zemljama u odnosu na zemlje u razvoju. Za razliku od zemalja u razvoju u kojima je dominantan uzrok ES-a kod djece infekcija SŽS-a, ES u sklopu febriliteta ili idiopatski ES čini većinu slučajeva u razvijenim zemljama. Iako je akutna simptomatska etiologija sveukupno rjeđa u razvijenim zemljama i u njima su unutar ove skupine vodeći uzrok infekcije SŽS-a (9).

Febrilni ES uključuje epileptičke napadaje praćene temperaturom koja traje preko 30 minuta pri kojima analiza cerebrospinalnog likvora ne ukazuje na akutnu infekciju SŽS-a (7). Među djecom s prvim febrilnim napadajem izgleda da febrilni ES nastaje kao posljedica kombinacije nižeg praga za razvoj napadaja i pogoršane regulacije duljine trajanja napadaja. U

usporedbi s jednostavnim konvulzijama, febrilni ES se povezuje s mlađom dobi (srednja dob djece s ES-om bila je 15 mjeseci u usporedbi sa srednjom dobi djece s jednostavnim konvulzijama koja je bila 19 mjeseci) te nižim stupnjem povišene temperature (srednja temperatura djece s ES-om bila je 39,1 °C dok je u djece s jednostavnim konvulzijama bila 39,6 °C) koja traje duži period (1-24 h). Također, abnormalnosti temporalnog režnja, nedonošenost, ženski spol i pušenje tijekom trudnoće povezani su sa povećanim rizikom za razvoj febrilnog ES-a. Pozitivna obiteljska anamneza febrilnog ES-a ili epilepsije ne povećava rizik za razvoj febrilnog ES-a u usporedbi sa jednostavnim konvulzijama u febrilitetu (10).

## 1.4. KLASIFIKACIJA EPILEPTIČNIH NAPADAJA

Epileptički napadaji mogu se klasificirati s obzirom na ishodište, prema kliničkoj prezentaciji, s obzirom na dob i prema trajanju napadaja.

### 1.4.1. S obzirom na ishodište

Temeljna klasifikacija kategorizira epileptičke napadaje temeljem područja mozga u kojem napadaj nastaje na tri osnovne kategorije (11):

- **Žarišni napadaji**, prethodno imenovani parcijalnima, započinju u području ili mreži neurona koje se nalaze u jednoj moždanoj hemisferi. Mogu biti diskretno lokalizirani ili šire distribuirani.
- **Generalizirani napadaji** uključuju bilateralne mreže obje hemisfere mozga od samog početka.
- **Napadaji nepoznatog ishodišta.**
- „**Žarišni koji napreduje u bilateralni toničko-klonički**“ napadaj izdvaja se kao posebna kategorija zbog svoje učestalosti i važnosti, iako je to više odraz napredovanja jednoga u drugi obrazac epileptičke aktivnosti nego jedinstven tip napadaja.

### 1.4.2. Prema kliničkoj prezentaciji

U kliničkoj je prezentaciji napadaja ključno je razlučiti dva osnovna taksonomska kriterija (6):

- Stupanj kvalitativnog ili kvantitativnog pogoršanja svijesti
- Prisutnost ili odsutnost motorne komponente

Žarišni napadaji mogu, ali ne moraju biti praćeni pogoršanjem svijesti pa se na taj način i klasificiraju. Ako postoji pogoršanje svijesti u bilo kojem segmentu napadaja klasificirat će se kao fokalni napadaj s pogoršanjem svijesti (11). Generalizirani se napadaji opisuju se kao motorni i nemotorni (apsans) napadaji. Stupanj svijesti kod generaliziranih napadaja ne ističe se kao klasifikacijski kriterij jer je velika većina (iako ne svi) takvih napadaja praćena pogoršanjem svijesti (11). S obzirom na prisutnost motorne komponente ES može biti konvulzivni (motorni) ili nekonvulzivni (nemotorni) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Podjela epilepsija s obzirom na kliničku prezentaciju

<b>Žarišni početak</b>	Očuvana svijest
	Poremećena svijest
	Motorički početak
	Nemotorički početak
<b>Generalizirani početak</b>	Žarišni s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke
	Motorički
	Toničko-klonički
	Ostali motorički
	Nemotorički (apsans)
<b>Nepoznati početak</b>	Motorički
	Toničko-klonički
	Ostali motorički
	Nemotorički
	Neklasificirani

**Modificirano prema:** Fisher RS i sur, 2017. (11).

Klasifikacija epileptičkih napadaja ILEAE iz 2015. godine je općeprihvaćena klasifikacija kako u kliničkoj praksi, tako i u literaturi (3). Prema toj klasifikaciji u odnosu na dva prethodno navedena osnovna taksonomska kriterija postoji nekoliko vrsta ES-a (Tablica 3) (3,6).

**Tablica 3.** Podjela ES s obzirom na motoričke simptome

	<b>Vrste</b>	<b>Podvrste</b>
<b>S istaknutim motoričkim simptomima</b>	Konvulzivni ES (sinonim toničko-klonički ES)	– generalizirani konvulzivni – fokalni početak koji evaluira u bilateralni konvulzivni ES – nepoznato je li fokalni ili generalizirani
	Miokloni ES (istaknuti miokloni trzaji)	– s komom – bez kome
	Žarišni motorički	– ponavljajući žarišni motorički napadaji (Jackson) – epilepsia partialis continua – adverzivni status – okuloklonički status – iktalna pareza (žarišni inhibitorni ES)
	Tonički status	
	Hiperkinetički status	
<b>Bez istaknutih motoričkih simptoma (nekonvulzivni ES)</b>	ES s komom	<i>subtle</i> ES
	ES bez kome	- Generalizirani: tipični apsans status; atipični apsans status; miokloni apsans status - Žarišni: bez poremećaja svijesti (s autonomnim, senzornim, vizualnim, olfaktornim, gustatornim, emocionalnim, psihičkim ili auditornim simptomima); afazički status; s poremećajem svijesti - Nepoznato žarište: autonomni ES

**Kratice:** ES – epileptički status.

### 1.4.3. S obzirom na dob

S obzirom na dob, ES se mogu podijeliti u (3,6):

- **novorođenačka** (0-30 dana)
- **rano djetinjstvo** (1 mjesec do 2 godine)
- **djetinjstvo** (>2 godine do 12 godina)
- **adolescencija i odrasla dob** (>12 do 59 godina)
- **starija dob** (>60 godina)

### 1.4.4. Prema trajanju

S obzirom na trajanje, ES se mogu podijeliti u (5):

- **rani ili prijeteći ES** – trajanje 5-30 minuta
- **utvrđeni ES** – trajanje preko 30 minuta
- **refraktorni ES** - traje unatoč primjeni dva ili više antiepileptičkih lijekova
- **super-refraktorni ES** – trajanje danima ili tjednima

## 1.5. KLINIČKA SLIKA EPILEPTIČKIH NAPADAJA

### 1.5.1. Konvulzivni napadaj

Konvulzivni (motorni) ES s generaliziranim napadajima očituje se kloničkim, toničkim, toničko-kloničkim ili miokloničkim napadajima koji su udruženi sa značajnim poremećajima svijesti (5).

Generalizirani klonički napadaj započinje, napreduje i završava s neprekidnim ritmičkim trzajima udova obje strane tijela, a često su uključeni i glava, vrat, lice i trup. Mnogo su rjeđi od toničko-kloničkih napadaja i uobičajeno se događaju kod novorođenčadi (11).

Generalizirani tonički napadaj manifestira se bilateralnom ukočenošću udova ili njihovom elevacijom, često uz prisutnu ukočenost vrata. Tonička aktivnost može biti trajni abnormalni položaj tijela u fleksiji ili ekstenziji, ponekad praćen tremorom ekstremiteta (11).

Generalizirani toničko-klonički ES je najučestaliji tip napadaja koji se susreće u kliničkoj praksi (12). Nekoliko sati prije početka toničko-kloničkog ES-a epileptička aktivnost raste u frekvenciji i jačini, dolazi do pojave diskretnih toničko-kloničkih grčeva, potom grube

kontinuirane motoričke aktivnosti koja postupno slabi i prelazi u toničko stanje, a potom se nastavlja iregularni mioklonus (lica, šaka ili stopala) uz poremećaj svijesti do kome (3).

Pojam mioklonus podrazumijeva iznenadne, brze, često ponavljajuće kontrakcije dijelova tijela, odnosno mišićnih skupina ili iznenadni gubitak tonusa s brzim oporavkom (3). Mioklonus u odnosu na klonus je kraći i nema regularnih ponavljajućih radnji (11). Miokloni ES se definira kao dugotrajni, kontinuirani ili diskontinuirani „klasteri“ mioklonizama s ili bez poremećaja stanja svijesti (3).

Žarišni motorni (konvulzivni) status očituje se u okviru Rasmussenova encefalitisa kao *epilepsia partialis continua* (Koževnikov). U bolesnika sa žarišnim epileptičkim statusom svijest je očuvana ili minimalno reducirana, a napadaji koji mogu trajati danima, mjesecima ili godinama, ne pojavljuju se u dubokom snu (5). Lokalizirana priroda napadaja uz očuvanu svijest i postiktalnu smušenost i slabost (Toddova paraliza) smatraju se karakterističnima za ovaj tip napadaja, ali se s obzirom na postojeće iznimke ne mogu smatrati patognomoničnima (13).

### **1.5.2. Nekonvulzivni napadaj**

Nekonvulzivni epileptički napadaj definira patološka aktivnost na elektroencefalogramu (EEG) unatoč odsutnosti pridruženih toničko-kloničkih pokreta ili nedostatka očitih kliničkih znakova napadaja. Prezentira se prvenstveno pogoršanjem mentalnog statusa te može biti prisutna suptilna motorna komponenta kao što je tonička devijacija bulbusa (2). Može se razviti iz konvulzivnog statusa nakon njegova liječenja ili može nastati *de novo* (12). Nekonvulzivnom statusu u bolesnika u komi prethodi konvulzivni status u čak do 46% slučajeva (5). Uz izostanak dominantne motorne komponente karakterizira ga promijenjen mentalni status, okulo-motorne abnormalnosti, nereagiranje i perzistentni napadaji u EEG-u stoga bi svi pacijenti s produljenom postiktalnom smušenošću ili neobjašnjivim gubitkom svijesti trebali biti podvrgnuti EEG monitoringu (12). Tri glavna parametra u kliničkoj slici koja navode na dijagnozu NCSE uključuju nagli početak, fluktuaciju mentalnog statusa i suptilne kliničke znakove kao što su treptanje i različiti automatizmi (14). Automatizmi predstavljaju nehotične, autonomne pokrete koji se događaju s pogoršanjem svijesti, uključujući i one koji su gesturalni (npr. sakupljajući pokreti prstima) ili oroalimentarni (npr. cmakanje usnama) (14).

Dva su najčešća tipa nekonvulzivnog epileptičkog statusa: apsans ES i kompleksni parcijalni ES (14). Apsans ES može biti tipični i atipični (3). Kod tipičnog apsans poremećaj

svijesti može biti od vrlo blagog do dubokog stupora. Lice u takvog pacijenta je bez izražaja (kao u transu), pacijent sporo reagira na vanjske podražaje, hod je često nestabilan, a mogu biti vidljivi i ritmički trzaji vjeđa, usana i lica (3). Jednostavni automatizmi, poput cmakanja usnica, zijevanja, trljanja ili žvakanja mogu pratiti napadaj (14). Apsans se smatra atipičnim ako ima spori početak ili završetak, promjene tonusa ili EEG šiljak-valove trajanja <3 sekunde (11). Atipični apsans ES klinički je karakteriziran fluktuirajućim poremećajem stanja svijesti, često popraćenim drugim iktalnim simptomima kao što su ponavljajući tonički ili atonički napadaji i segmentalni ili generalizirani trzaji. Kliničke značajke i abnormalnosti u EEG-u više variraju u usporedbi s onima kod tipičnog apsans napadaja (3). Kompleksni parcijalni napadaji, za razliku od jednostavnih parcijalnih napadaja, povezani su s poremećajem svijesti. Međutim, svijest obično nije potpuno izgubljena. Napadaji obično počinju prestankom verbalnih i motoričkim aktivnosti uz pojavu nepomičnog pogleda. Pacijenti mogu biti u stanju opisati auru prije ovog događaja, što može pomoći razlikovanju ovoga tipa napadaja od apsansa (14).

Nekonvulzivni ES s komom (*subtle* ES) kao poseban entitet predstavlja nekonvulzivni ES koji završi komatoznim stanjem. Generalno se povezuje sa značajnim ozljedama SŽS-a i, za razliku od ostalih tipova nekonvulzivnih ES-a, čestim smrtnim ishodom. Subtle ES nastaje kao prirodno napredovanje neliječenog ili nedovoljno liječenog generaliziranog toničko-kloničkog napadaja u kojem su motorički fenomeni iscrpljeni. Dakle, konvulzivna motorička aktivnost je minimalna, ali prisutna, poput trzaja vjeđa, lica ili čeljusti, ritmičkih nistagmoidnih trzaja očiju ili ritmičkih suptilnih žarišnih trzaja trupa ili ekstremiteta. Ovi se jednostavni pokreti tijela razlikuju od automatizama. Unatoč ovim pokretima pacijenti su stuporozni ili komatozni i imaju bilateralne iktalne promjene u EEG-u (14).

Pacijenti s žarišnim NCSE doživljavaju kliničke simptome koji odgovaraju epileptogenim žarišnim regijama. Mogu se manifestirati senzoričkim i autonomnim simptomima. Mogu biti popraćeni poremećajima ponašanja, poremećajima hoda (pseudoataksija), govora i viših moždanih funkcija (pseudodemencija) ovisno o području koje je zahvaćeno napadajem (1,15). Među poremećaje viših moždanih funkcija ubrajamo i anterogradnu amneziju, glavobolju i ravnodušnost. Ostali simptomi uključuju konfabulacije, halucinatorne deluzije i delirij (15).



## 1.6. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostička obrada treba poslužiti za isključivanje upalne, strukturne, autoimune, metaboličke i genetičke etiologije (5).

### 1.6.1. EEG

EEG je svakako indiciran kod djeteta s ES-om. Može dati odgovor postoje li žarišne ili generalizirane epileptiformne nepravilnosti što može pomoći pri daljnjem ispitivanju etiologije ES-a. Također je koristan kada postoji sumnja na *pseudostatus epilepticus* (neepileptički ES) ili nekonvulzivni ES te može usmjeriti dijagnostičke i terapijske odluke (16). Preporuča se započeti video EEG monitoring bolesnika u ES-u (optimalno 15 minuta nakon prijema) u trajanju od 48 sati radi prepoznavanja evolucije konvulzivnog u nekonvulzivni status (5).

### 1.6.2. Lumbalna punkcija i hemokulture

U slučaju prvog epileptičkog napadaja u febriliteti lumbalna punkcija (LP) je uvijek potrebna kada su izraženi pozitivni meningitički znakovi (kočenje šije, Brudzinski, Kernigov znak) u djeteta s napadajima u febrilitetu ili kada anamnestički podatci i klinički simptomi upućuju na postojanje infekcije SŽS-a ili meningitisa. Dakle indikacija za LP je klinička sumnja na infekciju u febrilnog ili afebrilnog bolesnika. Također, kod djece mlađe od 12 mjeseci koja nisu redovito cijepljeno protiv *Hemophilus influenzae* i *Pneumococcus spp.* ili ako je riječ o djetetu s prethodnim neurološkim oštećenjima treba učiniti LP. Indicirano je razmotriti/učiniti i oligoklonske vrpce, PCR za HSV 1,2, enteroviruse u likvoru, kulturu likvora na gljivice, posebno u imunokompromitirane djece. Kontraindikacije za LP su povišen intrakranijski tlak, kardiorespiratorno zatajenje i infekcije kože u području punkcije, dok je trombocitopenija (<20 000) relativna kontraindikacija (5). Nakon uvođenja bakterijskih konjugiranih cjepiva u program imunizacije novorođenčadi ne preporučuje se rutinska lumbalna punkcija u djece sa febrilnim ES (17). Svakom djetetu treba individualno pristupiti i procijeniti potrebu LP, osim u slučaju kliničke slike koja upućuje na infekciju SŽS-a kada obavezno valja učiniti LP. U slučaju febriliteta u djeteta s ES-om uvijek treba uzeti hemokulture (5).

### 1.6.3. Određivanje razine antiepileptičkih lijekova i toksikološka analiza

Ako dijete s epilepsijom liječeno antiepileptičkim lijekom razvije ES moguće je da su razine lijeka niske, da postoji neadekvatno doziranje, neusklađenosti ili prekid terapije stoga je preporučeno razmatranje razine lijeka u krvi kada dijete sa liječenom epilepsijom razvije ES. U slučaju da je na temelju anamneze indicirano učiniti toksikološku analizu, potrebna je

specifična analiza seruma, a ne samo probir toksikologije urina (16). Toksikološki probir u urinu otkriva u načelu opojna sredstva, a ne specifične lijekove (5).

#### **1.6.4. Metabolički i genetički testovi**

Preporuke za metaboličke testove postoje kada početna obrada ne otkrije etiologiju, naročito ukoliko na temelju povijesti bolesti posumnjamo na metabolički poremećaj. Također je u novorođenčadi, dojenčadi i djece s recidivirajućim epileptičkim napadajima i/ili refraktornim epileptičkim statusom potrebno provesti i metaboličku obradu (5). Nema dovoljno dokaza ni za niti protiv da se metabolički probir provede u svakog djeteta s ES-om kao i za molekularno-genetičku analizu u djece s ES-om, ali je svakako indiciran ako prethodno provedenim pretragama nije nađen uzrok (5,16).

#### **1.6.5. Neuroslikovne pretrage**

Neuroslikovne pretrage indicirane su radi procjene etiologije i adekvatnog odabira liječenja. Značajne su za otkrivanje uzroka koji se mogu liječiti (npr. neurokirurški). Iako je kompjutorizirana tomografija (CT) često prikladnija, magnetna rezonanca (MR) ipak nudi veći izvor informacija, stoga je indicirana kad god je to moguće. U otkrivanju abnormalnosti strukture mozga MR ima značajnu osjetljivost. Pretrage svakako treba obaviti tek nakon što je dijete stabilizirano. Nema dovoljno dokaza koji podržavaju rutinsku primjenu slikovnih pretraga ni dovoljno dokaza protiv njih u djece s ES-om (5). Predloženi dijagnostički obrazac koji treba što hitnije završiti i izvršavati paralelno uz primjenu terapije (18):

##### **1. Svi pacijenti**

- Mjerenje glukoze uz pomoć glukometra.
- Monitoriranje vitalnih znakova.
- CT (prikladan za većinu slučajeva).
- Laboratorijski testovi: GUK, KKS, osnovni metabolički panel, kalcij (ukupni, ionizirani), magnezij, razina antiepileptičkih lijekova.
- Kontinuirani EEG monitoring.

##### **2. Nakon procjene na temelju kliničke prezentacije**

- MR.
- LP.
- Opsežan toksikološki panel koji uključuje toksine koji često uzrokuju napadaje (izonijazid, triciklički antidepresivi, teofilin, kokain, simpatomimetici, alkohol, organofosfati i ciklosporin).

- Ostali laboratorijski testovi: testovi jetrene funkcije, troponini, koagulacijski testovi, plinska analiza arterijske krvi, razina antiepileptika, toksikološki probir (krvi i urin), probir na prirođene metaboličke bolesti (5).

## 1.7. LIJEČENJE

### 1.7.1. Smjernice za terapiju

Smjernice Američkog Društva za Epilepsiju iz veljače 2016. nude sljedeći algoritam za terapiju epileptičkog statusa (19):

#### Stabilizacijska faza (0-5 min)

- Stabilizacija pacijenta (vitalne funkcije, neurološki pregled)
- Bilježiti vrijeme napadaja, monitorirati vitalne znakove.
- Procijeniti oksigenaciju, dati O<sub>2</sub> preko nazalne kanile ili maske, intubirati ukoliko je potrebno.
- Glukometrija – Ako je glukoza u krvi <60 mg/dL:
  - Djeca <2 godine: 4 ml/kg glukoze 12,5% intravenski.
  - Djeca ≥2 godine: 2 ml/kg glukoze 25% intravenski.
- Uspostaviti intravenski pristup te uzeti uzorak za elektrolite, hematologiju, toksikološki probir, prema potrebi uzorak krvi za mjerenje razine antikonvulziva.

#### Lijekovi prvog izbora (5-20 min)

Inicijalna terapija izbora su benzodiazepini. Prva linija terapije uključuje 3 ekvivalentna lijeka od kojih odaberemo:

- Intramuskularni midazolam (10 mg >40 kg, 5 mg 13-40 mg, jedna doza lijeka).
- Intravenski lorazepam (0,1 mg/kg, max: 4 mg u jednoj dozi koja se može jednom ponoviti).
- Intravenski diazepam (0,15-0,2 mg/kg, max: 10 mg u jednoj dozi koja se može jednom ponoviti).

Ako nam ni jedna od prethodno navedenih opcija nije dostupna odabiremo jedan od sljedećih:

- Intravenski fenobarbital (15 mg/kg jedna doza).
- Rektalni diazepam (0,2-0,5 mg/kg, max: 20 mg u jednoj dozi).

- Intranazalni midazolam, bukalni midazolam 0,3 mg/kg (max. 10 mg).

### **Lijekovi drugog izbora (20-40 minuta)**

Jedna od ponuđenih opcija daje se kao jedna doza:

- Intravenski fenitoin (20 mg/kg, maksimalno 1500 mg u jednoj dozi).
- Intravenski valproat (40 mg/kg, maksimalno 3000 mg u jednoj dozi).
- Intravenski levetiracetam (60 mg/kg, maksimalno 4500 mg u jednoj dozi).

Ako niti jedna od gore navedenih opcija nije dostupna:

- Intravenski fenobarbital (15 mg/kg maksimalna doza).

### **Lijekovi trećeg izbora (40-60 minuta)**

Ponavljanje terapije druge faze ili anestetske doze lijekova (tiopentala, midazolama, fenobarbitala ili propofola) uz obavezan kontinuiran EEG monitoring. Ovaj se algoritam usredotočuje na konvulzivni ES jer je najučestaliji i povezan sa znatnim mortalitetom i morbiditetom (19).

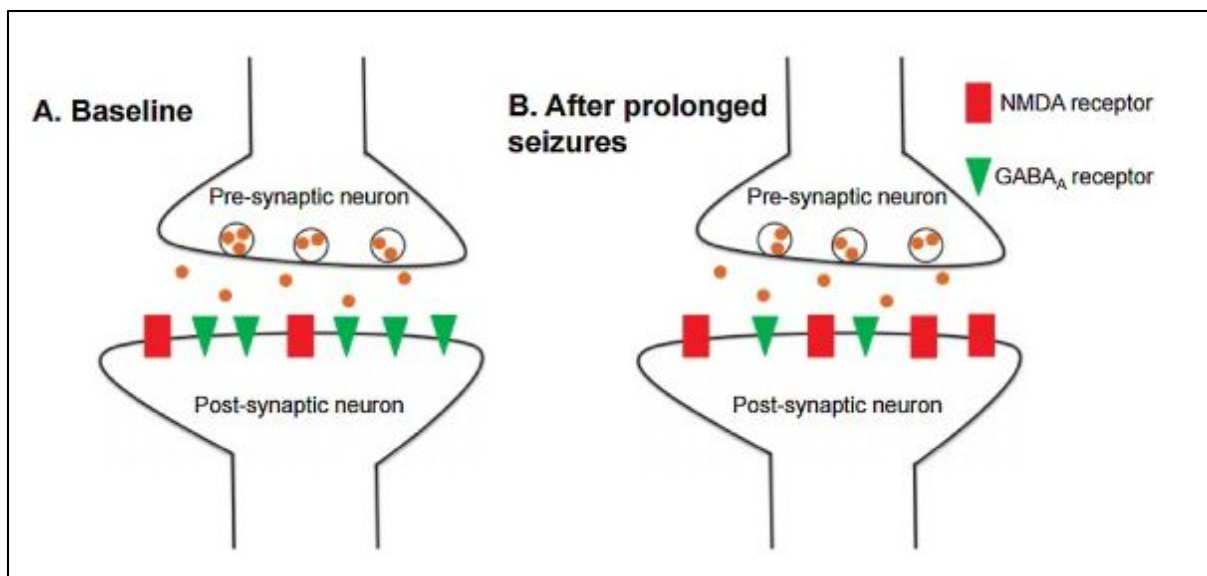
Iako intravenski lorazepam i intravenski diazepam dovode do bržeg prekida napadaja, vrijeme potrebno za uspostavljanje venskog puta može umanjiti taj učinak. U slučaju da nemamo uspostavljen venski put midazolam primijenjen u bukalnu sluznicu ili diazepam primijenjen rektalno prihvatljivi su stoga antikonvulzivi prvog izbora za liječenje akutnog toničko-kloničkog napadaja koji traje najmanje 5 minuta (20). Prema nekim istraživanjima vrijeme zaustavljanja napadaja od njegova prepoznavanja na hitnom prijemu značajno je kraće kod upotrebe bukalnog midazolama u usporedbi sa intravenskim diazepamom (2,39 minuta u usporedbi sa 2,98 minuta) zbog značajne razlike u bržem početku primjene terapije (22). Rezultati randomiziranog kontrolnog pokusa sugeriraju da bukalni midazolam u dozi od 0,3 mg/kg može biti jednako učinkovit i sigurniji od intravenskog diazepama za liječenje akutnih konvulzivnih napadaja u djece. Bukalni se midazolam kod kuće može koristiti vrlo jednostavno, sigurno i učinkovit (21). U odnosu na rektalni diazepam bukalni se midazolam pokazao jednako sigurnim, ali učinkovitijim (23).

Postoje snažni dokazi da je druga linija terapije često manje učinkovita od početne terapije, a treća znatno manje učinkovita od početne terapije (19). Sve je više dokaza da što duže napadaji traju teže će se moći zaustaviti. Postoji istraživanje koje pokazuje da je terapija prve linije zaustavila napadaje kod 80% pacijenata kada je primijenjena u roku od 2 sata nakon

početka napadaja, ali kod manje od 40% pacijenata uspješno je kontroliran napadaj kada je terapija primijenjena nakon 2 sata (21).

### 1.7.2. Patofiziologija i uloga receptora gama aminomaslačne kiseline u liječenju

Gama aminomaslačna kiselina (GABA) je inhibitorni neurotransmitor koji se nalazi u mozgu, a prigušuje ekscitabilnost neurona. GABA djeluje putem svojih receptora poznatih kao GABA receptori (GABAR). Postoje različiti tipovi GABAR, ovisno o dijelu mozga i funkciji dotične moždane strukture, sastavljeni od podjedinica koje su raspoređene na brojne načine (24). Ispitivanja su pokazala da su tijekom ES-a koji nastaje iz hipokampusa GABAR manje učinkoviti u inhibiranju neurona. Hipokampus je dio mozga koji je uključen u pamćenje i važan je za stvaranje i održavanje određenih vrsta napadaja (24). Također je dokazano da se tijekom epileptičkog statusa GABAR-i internaliziraju, što znači da se premještaju unutar neurona pa ne mogu obavljati inhibicijsku funkciju. Čak i ako se GABAR ne internaliziraju, mogu proći postupak nazvan *defosforilacija*, što može smanjiti njihovu učinkovitost (24). Prema rezultatima dvaju istraživanja koja su koristila *in vitro* modele postoje produžena epileptiformna izbijanja i reducirana GABA-om posredovana inhibicija sinapsi zbog internalizacije GABAR koji imaju  $\gamma 2$  podjedinicu nakon sat vremena (25). Benzodiazepini, poput diazepama, djeluju na GABAR. Njihova internalizacija kao rezultat dugotrajnih napadaja može nam objasniti zašto benzodiazepini ne djeluju tako dobro u kontroli ES kako napadaji napreduju (24). Samo-održavajući napadaji ne ovise samo o gubitku GABA-ergičke inhibicije, već i o povećanoj glutamatergičkoj ekscitaciji. Receptori N-metil-D-asparaginske kiseline (NMDAR) olakšavaju depolarizaciju neurona u prisutnosti glutamata omogućavajući priljev kationa u stanicu. Dugotrajni napadaji potiču NMDAR da prijeđu iz unutarstaničnog prostora na sinaptička i izvansinaptička mjesta stanične stijenke, povećavajući ekscitabilnost neurona. Nadalje, aktivacija NMDAR može posredno dovesti do rezistencije na GABA povećanjem unutarstaničnog kalcija, koji aktivira fosfatazu kalcineurin, koja dovodi do smanjenja broja GABAR. Kalcineurin i druge fosfataze mogu prema tome djelovati kao posrednici benzodiazepinske rezistencije u produljenim napadajima i mogu biti potencijalna meta u liječenju u ES-a (25). Objašnjeni patofiziološki mehanizmi, iako pretežito istraženi na životinjskim modelima, mogu poslužiti u svrhu usmjeravanja terapije (Slika 1).



**Slika 1.** Promjene u koncentraciji neurotransitorskih receptora na početku i tijekom održanog napadaja (25)

Dakle, dok GABA-ergički lijekovi gube učinkovitost trajanjem ES-a, antagonisti NMDA često su terapijski učinkoviti u prekidu produženog ES-a (25). U modelima kolinergičke stimulacije ES-a, antagonisti NMDA nisu učinkoviti u prekidu benzodiazepin-refraktornog ES-a. Međutim, kada se ti lijekovi kombiniraju s benzodiazepinima, oni djeluju sinergistički na zaustavljanje napadaja. Ketamin se sve više koristi za prekidanje refraktornog ES-a. Najčešće je korišten anestetik za održavanje krvnog tlaka i respiracije. On je nekompetitivni antagonist NMDA, za razliku od ostalih lijekova treće linije kao što su propofol, midazolam i fenobarbital koji djeluju na GABAR. U istraživanju u kojem je 60 bolesnika s refraktornim ES-om liječeno ketaminom u ustanovama širom Sjeverne Amerike dobiveni su rezultati koji sugeriraju da ketamin može zaustaviti refraktorni ES kod 50–60% bolesnika, dok konvencionalni anestetici treće linije poput midazolama ili propofola nisu uspjeli (26). Odlaganje prekidanja napadaja, tj. kašnjenje za svaku minutu od početka statusa povećava vjerojatnost za 5% da će status trajati dulje od 60 minuta, tj. da će postati refraktoran zbog čega je ključno što ranije započeti terapiju (5).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj rada je usporediti odabrane parametre među djecom hospitaliziranom u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split zbog ES u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 1. siječnja 2020. godine kako bi istražili:

- Incidenciju ES s obzirom na dob i spol
- Etiologiju ES te njen utjecaj na duljinu trajanja
- Može li se komplikacije u trudnoći, prilikom poroda ili nizak Apgar zbir (AS) povezati s duljim trajanjem ES
- Imaju li klinički djeca s poteškoćama u ranom perinatalnom periodu i usporenim psihomotornim razvojem ES duljeg trajanja
- Postoji li razlika duljine trajanja prvihu odnosu na ponovljenje ES
- Utječe li raniji početak primjene terapije (u prehospitalnom periodu) na trajanje ES
- Koja je linija terapije najčešće bila potrebna kako bi se ES zaustavio
- Postoji li razlika u učinkovitosti intravenske i rektalne primjene benzodiazepina
- Postoji li razlika odgovora na medikamentoznu terapiju u pacijenata s prethodno dijagnosticiranom epilepsijom u odnosu na ostale
- Postoji li povezanost etiologije i odgovora na medikamentoznu terapiju
- Kakva je učinkovitost primjenjivanih lijekova

Hipoteze ovog rada su:

- Incidencija ES će biti veća u mlađoj životnoj dobi (0-4 godine)
- Većina ES će odgovoriti na primjenu lijekova prvog izbora liječenja
- Pacijenti s prethodnom dijagnozom epilepsije imat će kraće trajanje ES



### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. ISPITANICI**

U istraživanje je uključeno 70 pacijenata liječenih od epileptičkog statusa u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 1. siječnja 2020. godine. Kriteriji uključanja u istraživanje su bili: dob mlađa od 19 godina i prisustvo barem jedne epizode epileptičkog statusa. Kriteriji isključenja iz istraživanja su bili: električni *status epilepticus* u spavanju, aktivne psihijatrijske bolesti, pseudoepileptički status.

### **3.2. ORGANIZACIJA ISTRAŽIVANJA**

Prema načinu prikupljanja podataka istraživanje je opservacijsko, a prema vremenskoj orijentaciji retrospektivno.

### **3.3. MJESTO PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA**

Istraživanje je provedeno na Klinici dječje bolesti KBC-a Split.

### **3.4. METODA PRIKUPLJANJA I OBRADJE PODATAKA**

Podatci su prikupljeni pretraživanjem bolničkog protokola i arhive Klinike za dječje bolesti KBC-a Split. Kod svakog pacijenta analizirani su: dob, spol, iz kakve su trudnoće i poroda, AS pri rođenju, da li je uredan rani perinatalni i kasniji psihomotorni razvoj, je li pacijent imao podležeću epilepsiju, kakva je klinička prezentacija ES-a (konvulzivni, nekonvulzivni), etiologija ES-a, broj napadaja (prvi ili ponovljeni), trajanje ES-a, udio refraktornih i superrefraktornih statusa, vrijeme primjene terapije (prije prijema ili po dolasku na prijem), vrsta primijenjene terapije, terapija na koju status prestaje. U istraživanje nisu uključena 4 pacijenta s dijagnozom električni *status epilepticus* u spavanju (ESES) te 1 pacijent kojem iz arhivske medicinske dokumentacije nije bilo moguće odrediti terapiju jer je status zaustavljen u drugoj bolnici, a u našu je Kliniku premješten dogovorno radi dijagnostičke obrade.

Prikupljeni podatci su uneseni u program za izradu tabličnih proračuna Microsoft Excel. U statističkoj obradi korištene su metode deskriptivne statistike: Hi kvadrat ( $\chi^2$ ) test, Fisher test te Mann-Whitney test za kvantitativne varijable. Podatci su izraženi kao mjere središnje

raspodjele podataka (srednja vrijednost ili medijan) uz pripadajuće mjere raspršenosti podataka (standardna devijacija, interkvartilni raspon [Q1-Q3] ili 95% interval pouzdanosti [95% CI]) Kao kriterij statističke značajnosti određen je  $p < 0.05$ . Za obradu je korišten statistički paket SPSS 20 (*IBM SPSS Statistics*). Dobiveni podatci prikazani su tablično i grafički.

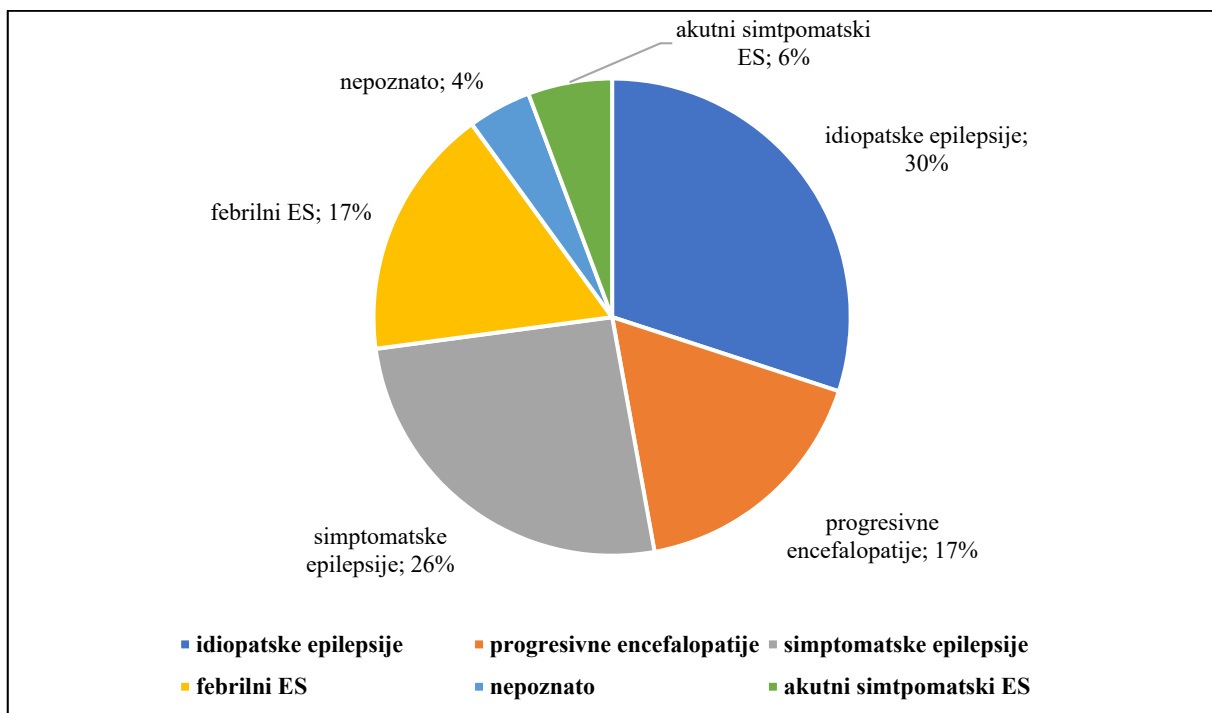
### **3.5. ETIČKA NAČELA**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podatci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-20-2.

#### **4. REZULTATI**

## Incidencija, dobna i spolna distribucija

U Klinici za dječje bolesti KBC-a Split bilo je 70 hospitalizacija zbog „epileptičkog statusa“ od 1. siječnja 2015. do 1. siječnja 2020 god. Polovica uključenih ispitanika bila je mlađa od 5,1 godinu, a podjednako su zastupljena oba spola (35, 50% djevojčica naspram 35, 50% dječaka). Nije bilo statističke razlike u dobi između muških i ženskih ispitanika (4 naspram 5,6 godina,  $p=0,977$ ). Raspodjela vrsta ES prema etiološkim čimbenicima prikazana je na Slici 2.



**Slika 2.** Prikaz udjela (%) različitih vrsta etiologije

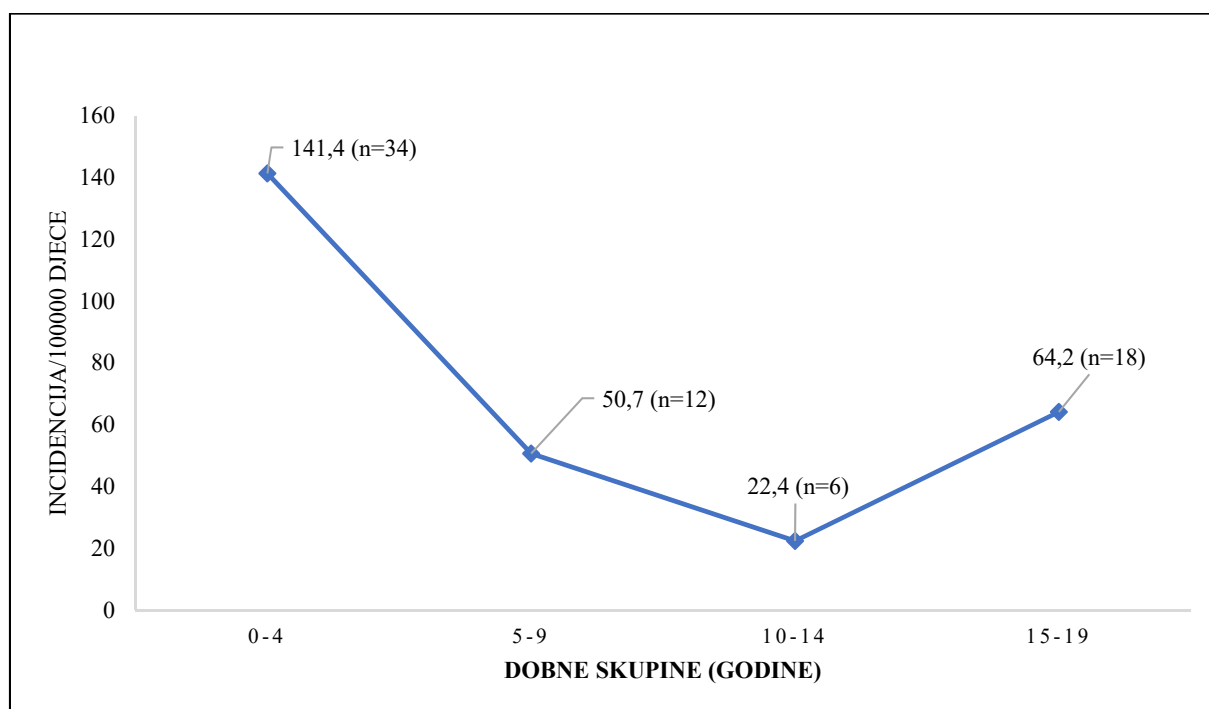
Kumulativna incidencija hospitalizacija svih ispitanika iznosi 53,24 na 100000 stanovnika (95% CI 41,5-67,2). Gledajući analize osjetljivosti prema spolu, kumulativna incidencija hospitalizacija ženskih ispitanika iznosi 54,21 na 100000 stanovnika životne dobi  $\leq 19$  godina (95% CI 37,8-75,4), a muških ispitanika 52,30 na 100000 stanovnika životne dobi  $\leq 19$  godina (95% CI 36,4-72,7).

Gledajući dobne skupine, najveća incidencija ES-a je u dobi 0-4 godine. Incidencija u dobi 0-4 godine za 2,8 puta je veća u odnosu na incidenciju dobne skupine od 5-9 godina, a čak za 6,3 puta veća u odnosu na incidenciju dobne skupine 10-14 godina (Tablica 4 i Slika 3).

**Tablica 4.** Prikaz kumulativnih incidencija hospitalizacija ispitanika u odnosu na dobne skupine.

Dobne skupine (godine)	Broj hospitalizacija	Incidencija na 100000 stanovnika životne dobi ≤19 godina (95% CI)
0-4	34	141,44 (98,00-198,00)
5-9	12	50,72 (26,00-88,60)
10-14	6	22,40 (8,40-49)
15-19	18	64,25 (38,00-101,00)

Podatci su prikazani kao broj i incidencija na 100000 stanovnika (95% interval pouzdanosti).  
**Kratice:** 95% CI – 95% interval pouzdanosti.



**Slika 3.** Prikaz kumulativnih incidencija hospitalizacija ispitanika u odnosu na dobne skupine.

### Prikaz parametara u svezi trudnoće i poroda

Dječaci i djevojčice se nisu statistički značajno razlikovali prema komplikacijama u trudnoći ( $p=0,113$ ) niti po komplikacijama u porodu ( $p=0,282$ ) ili poteškoćama u ranom perinatalnom periodu ( $p=0,611$ ). Također se nisu statistički značajno razlikovali po AS

( $p=0,592$ ). Tablica 5. prikazuje moguće faktore rizika za hospitalizaciju djece zbog epileptičkog statusa u odnosu na spol.

**Tablica 5.** Prikaz parametara u svezi trudnoće i poroda ispitanika prema spolu

Variable	Ukupno (n=70)	Djevojčice (n=35)	Dječaci (n=35)	p
<b>Komplikacije u trudnoći</b>	12 (17)	3 (9)	9 (26)	0,113
<b>Komplikacije u porodu</b>	19 (27)	7 (20)	12 (34)	0,282
<b>Poteškoće u perinatalnom periodu</b>	23 (33)	10 (29)	13 (37)	0,611
<b>Usporeni psihomotorni razvoj</b>	30 (43)	11 (31)	19 (54)	0,091
<b>Apgar zbir (medijan (min-maks))</b>	10 (3-10)	10 (5-10)	10 (3-10)	0,592
<b>Etiologija</b>	<b>Idiopatske epilepsije</b>	21 (30)	13	8
	<b>Progresivne encefalopatije</b>	12 (17,1)	10	2
	<b>Simptomatske epilepsije</b>	18 (25,7)	4	14
	<b>Febrilni ES</b>	12 (17,1)	6	6
	<b>Nepoznato</b>	3 (4,3)	1	2
	<b>Akutni simptomatski ES</b>	4 (5,7)	1	3

Rezultati su prikazani kao broj (postotak).

Analiza je rađena  $\chi^2$  testom osim za AS kod kojeg je korišten Mann-Whitney U test.

### Analiza duljine trajanja napadaja

Medijan trajanja ES u svih hospitaliziranih bolesnika je iznosio 0,67 sati (Q1-Q3: 0,42-1,48; min-maks: 0,12- 96). Nismo dokazali razliku duljine trajanja napadaja prema kliničkoj slici ( $p=0,146$ ), broju napadaja ( $p=0,225$ ), prvih u odnosu na ponovljene napadaje ( $p=0,594$ ), terapiji prije prijema ( $p=0,418$ ), inicijalnoj terapiji na prijemu ( $p=0,163$ ), vrijednostima AS ( $p=0,283$ ), psihomotornom razvoju (uredan, usporen) ( $p=0,529$ ) ni prema ponovljenoj inicijalnoj terapiji ( $p=0,629$ ).

Medijan duljine trajanja kod bolesnika s epilepsijom za 0,415 sati je kraći u odnosu na bolesnike koji nemaju prethodno dijagnosticiranu epilepsiju ( $p=0,010$ ). Medijan duljine trajanja za 1,25 sati je veći kod refraktornih statusa u odnosu na ostale ( $p<0,001$ ).

Postoji razlika duljine trajanja epileptičkog statusa s obzirom na terapiju koja zaustavlja status ( $p < 0,001$ ). Medijan trajanja napadaja u skupini djece kojima je status zaustavljen anestheticima je za 6,5 sati veći nego u djece kojima je status zaustavljen inicijalnom terapijom benzodiazepinima ( $p < 0,001$ ) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Prikaz duljine trajanja (sati) napadaja u odnosu na ispitivane varijable.

	Varijabla	Vrijednost	p
<b>Klinička slika</b>	<b>Konvulzivni (n=51)</b>	0,67 (0,42-1; 0,16-48)	0,146
	<b>Nekonvulzivni (n=17)</b>	1 (0,5-2; 0,12-96)	
<b>Epilepsija</b>	<b>Ne (n=26)</b>	0,915 (0,5-2,5; 0,25-96)	0,010
	<b>Da (n=42)</b>	0,5 (0,33-1; 0,12-48)	
<b>Refraktorni</b>	<b>Ne (n=47)</b>	0,5 (0,33-0,75; 0,12-96)	<0,001
	<b>Da (n=21)</b>	1,75 (1-2,5; 1-12)	
<b>Prvi/Ponovljeni</b>	<b>Prvi (n=47)</b>	0,75 (0,5-1; 0,12-96)	0,594
	<b>Ponovljeni (n=21)</b>	0,5 (0,33-2; 0,25-48)	
<b>Terapija prije prijema</b>	<b>Rektalno (n=27)</b>	0,5 (0,41-1,17; 0,25-96)	0,418
	<b>Intravenski (n=14)</b>	0,915 (0,50-9,5; 0,33-44)	
	<b>Ništa (n=26)</b>	0,67 (0,39-1,14; 0,12-48)	
<b>Terapija na koju prestaje</b>	<b>Benzodiazepini (n=47)</b>	0,5 (0,33-0,83; 0,12-2)	<0,001
	<b>Bolus (n=8)</b>	0,915 (0,44-1,5; 0,33-2)	
	<b>Anestetici (n=13)</b>	7 (2,5-42; 0,5-96)	
<b>Terapija na prijemu</b>	<b>Rektalno Diazepam (n=19)</b>	0,5 (0,33-1; 0,25-96)	0,163
	<b>Intravenski Diazepam (n=49)</b>	0,75 (0,5-1,66; 0,12-48)	
<b>Apgar zbir</b>	$\leq 7$	0,5 (0,33-1; 0,16-2)	0,283
	$\geq 8$	0,67 (0,5-2; 0,12-96)	
<b>Psihomotorni razvoj</b>	<b>Uredan (n=39)</b>	0,67 (0,5-2; 0,12-96)	0,529
	<b>Usporen (n=29)</b>	0,5(0,41-1; 0,25-48)	

Rezultati su prikazani kao medijan (Q1-Q3; min-maks).

U analizi je korišten Mann-Whitney U test kad uspoređujemo trajanje između dviju skupina i Kruskal Wallis test za usporedbu trajanja između 3 skupine.



Postoji statistički značajna povezanost duljine trajanja i etiologije ( $p=0,013$ ). Razliku čine vremena između etiologija idiopatske epilepsije i progresivne encefalopatije; progresivne encefalopatije i simptomatske epilepsije; progresivne encefalopatije i febrilni ES ( $p=0,025$ ). Medijan trajanja u etiologiji progresivne encefalopatije za 0,42 sati je veći nego u etiologiji idiopatske epilepsije. Medijan trajanja u etiologiji progresivne encefalopatije za 0,5 sati je veći nego u etiologiji simptomatske epilepsije i etiologiji febrilni ES (Tablica 7). Skupine pacijenata s etiologijom akutni simptomatski ES i onih kojima etiologija nije poznata (u dijagnostičkoj obradi) nisu analizirane zbog malog uzorka.

**Tablica 7.** Prikaz duljine trajanja prema etiologiji

<b>Etiologija</b>	<b>Trajanje (h)</b>	<b>p</b>
Idiopatske epilepsije	0,58 (0,38-1; 0,25-48)	0,025
Progresivne encefalopatije	1 (1-2; 0,42-44)	
Simptomatske epilepsije	0,5 (0,31-1; 0,12-26)	
Febrilni ES	0,5 (0,42-0,83; 0,16-7)	
Nepoznato	2 (0,75-0,96; 0,75-96)	
Akutni simptomatski ES	6,4 (0,58-33,8; 0,5-41)	

Rezultati su prikazani kao medijan (Q1-Q3; min-maks).  
Kruskal Wallis test.

Nismo dokazali statistički značajnu razliku duljine trajanja s obzirom na kombiniranu terapiju prije dolaska u bolnicu i na prijemu ( $p=0,094$ ) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Prikaz duljine trajanja prema inicijalnoj terapiji primijenjenoj prije prijema i inicijalnoj terapiji primijenjenoj po dolasku na prijem

Terapija		N	Trajanje	P*
Prije prijema	Prijem			
Rektalno	Rektalno	12	0,5 (0,27-1,7; 0,25-96)	0,094
Rektalno	Intravenski	17	0,75 (0,46-1,5; 0,33-12)	
Intravenski	Rektalno	7	0,67 (0,33-1; 0,33-2)	
Intravenski	Intravenski	7	4 (0,83-41; 0,5-44)	
Bez	Intravenski	24	0,67 (0,35-1; 0,12-48)	

\*Kruskal Wallis test

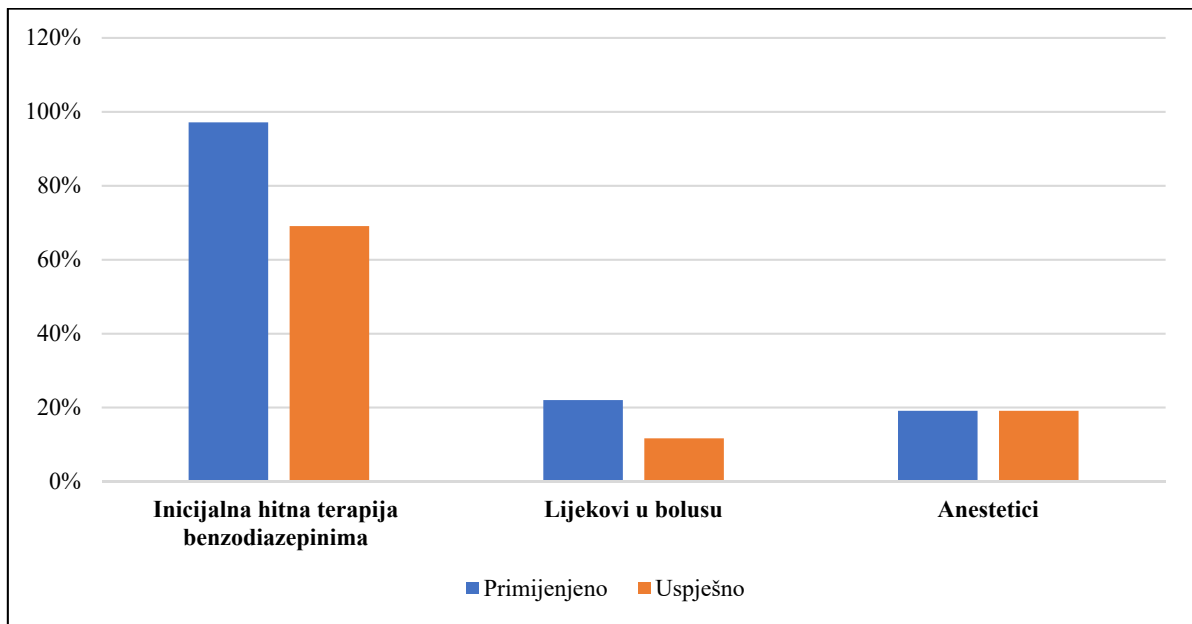
### Analiza primijenjene terapije

Uspoređujući vrijeme primjene terapije s obzirom na trajanje ES, utvrđeno je da je terapija većinski ordinirana za napadaje s trajanjem >20 minuta (Tablica 9)

**Tablica 9.** Prikaz broja (%) ispitanika u odnosu na terapiju prestanka napadaja prema duljini trajanja napadaja ( $\leq 20$ ; >20 minuta)

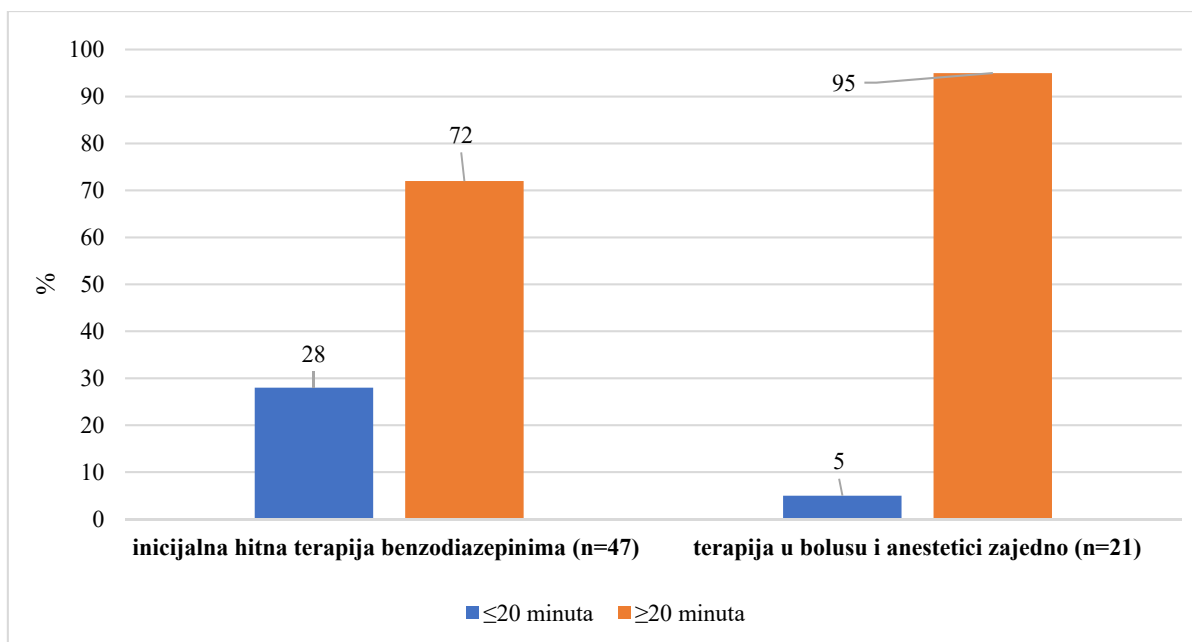
Varijabla		Terapija		
		Benzodiazepini (n=47)	Bolus (n=8)	Anestetici (n=13)
Trajanje	$\leq 20$ minuta	13 (28)	1 (12,5)	0
napadaja (h)	>20 minuta	34 (72)	7 (87)	13 (100)

Proporcija uspješnosti terapije u zaustavljanju ES prikazana je na Slici 4.



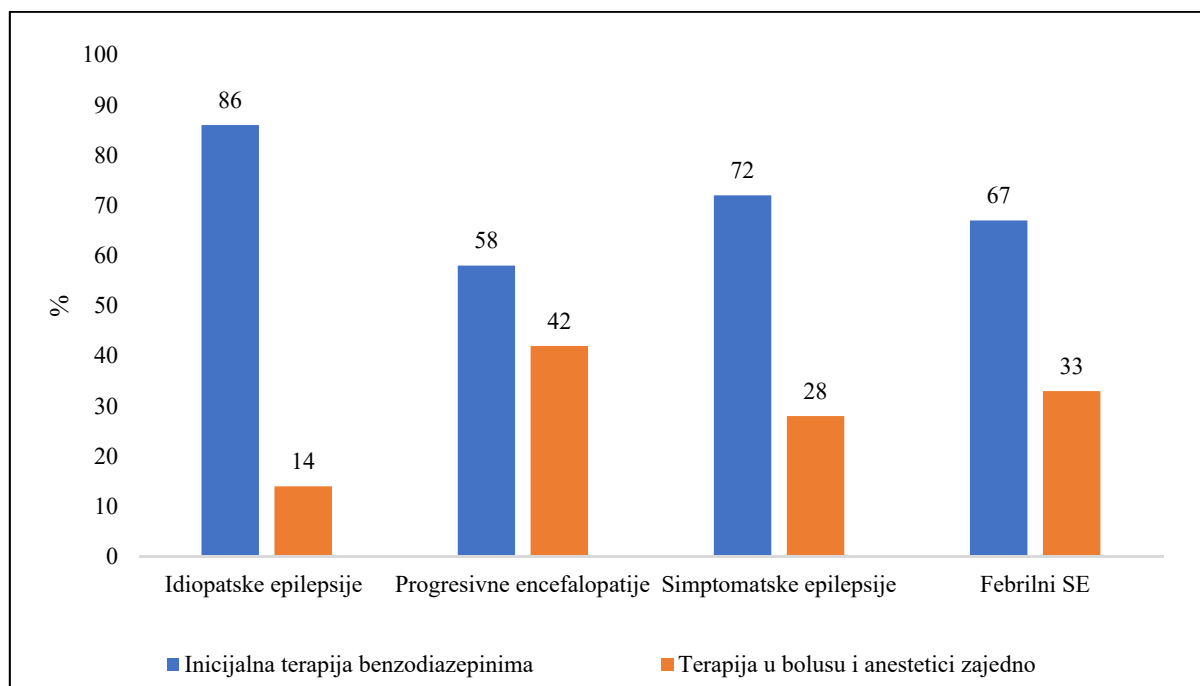
**Slika 4.** Prikaz uspješnosti primijenjene terapije za zaustavljanje ES (%)

U skupini djece koji su primili bolus ili anestetik bilo je samo 1 (4,7%) djetete s trajanjem napadaja  $\leq 20$  min što znači da je za 5,6 puta veći udio ispitanika s trajanjem napadaja  $\leq 20$  min u skupini koji su primili inicijalnu hitnu terapiju benzodiazepinima u odnosu na terapije bolusa i anestetika zajedno ( $p=0,049$ ) (Slika 5).



**Slika 5.** Prikaz udjela (%) hospitalizacija prema vremenu trajanja napadaja ( $\leq 20$  i  $> 20$  min) u odnosu na terapiju na prijemu (benzodiazepini, bolus i anestetik zajedno)

Uzimajući u obzir uzročne čimbenike i primijenjenu terapiju utvrđeno je da je učinak inicijalne terapije benzodiazepinima najveći u etiologiji idiopatskih epilepsija na razini značajnosti od 90% u odnosu na sve ostale. Najmanji je u etiologiji progresivnih encefalopatija. Nadalje, u određenim etiologijama (idiopatske epilepsije, progresivne encefalopatije, simptomatske epilepsije, febrilni ES) napadaj je završio u 46 (73%) od ukupno 63 hospitaliziranih pacijenata inicijalnom hitnom terapijom benzodiazepinima.



**Slika 6.** Prikaz udjela inicijalne hitne terapije benzodiazepinima i terapija bolusom i anestheticima zajedno u odnosu na etiologiju bolesti

Medijan duljine trajanja napadaja u skupinama s etiologijom idiopatske epilepsije, progresivne encefalopatije, simptomatske epilepsije, febrilni ES, a liječenih inicijalnom hitnom terapijom benzodiazepinima iznosi 0,5 sati (Q1-Q3: 0,33-0,875; min-maks: 0,12-2), onih liječenih s bolusom i anestheticima zajedno 1,79 sati (Q1-Q3: 0,87-6,25; min-maks: 0,33-48). Medijan trajanja napadaja u bolesnika liječenih bolusom i/ili anestheticima za 1,49 sat je veći nego onih liječenih inicijalnom hitnom terapijom benzodiazepinima ( $p < 0,001$ ). Ova analiza je bez skupina s nepoznatom etiologijom (u procesu dijagnostičke obrade) i s etiologijom akutnih simptomatskih ES-a. U nepoznatoj etiologiji bilo je 3 pacijenta od kojih jednom ES zaustavljen inicijalnom hitnom terapijom benzodiazepinima, a u skupini etiologije akutni simptomatski ES bila su 4 pacijenta od kojih je također jednom pacijentu ES zaustavljen inicijalnom hitnom terapijom benzodiazepinima (Tablica 8).

**Tablica 10.** Procjena učinkovitosti terapije prema primijenjenom lijeku

<b>Terapija</b>	<b>N</b>	<b>Učinkovitost (N)</b>	<b>Učinkovitost (%)</b>
Diazepam	68	47	69,1
Midazolam	17	14	82,3
Fenobarbital*	2	2	/
Propofol*	5	4	/
Tiopental*	3	2	/

\*Za lijekove koji su primijenjeni u ograničenog broja pacijenata učinkovitost nije izražena u postotku

## **5. RASPRAVA**

ES je definiran kao kontinuirani klinički ili elektroencefalografski epileptički napadaj koji traje minimalno 5 minuta ili ponavljajući napadaj bez potpunog povratka svijesti s ukupnim trajanjem 5 minuta ili više ima incidenciju od 9,9 do 41/100000 osoba godišnje s vrhuncem među djecom u prvom desetljeću života i starijom populacijom nakon 6 desetljeća života (27). Većina epidemioloških istraživanja temelji se uglavnom ili isključivo na odrasloj populaciji, a kako je dob temeljna odrednica epidemiologije ES-a i mnogi se epidemiološki aspekti razlikuju između odraslih i djece značajno je istaknuti istraživanja koja su uključivala djecu. Populacijske studije na području Europe (28-31) i Sjedinjenih Američkih Država (6) koja su uključivala djecu i odrasle i jedno istraživanje u Londonu (9) koje je uključivalo samo pedijatrijsku populaciju navode incidenciju ES-a u pedijatrijskoj populaciji u rasponu od 3,86 do 38/100 000 godišnje. Dvije se studije odnose samo na konvulzivni ES, a tri na oba klinička podtipa (konvulzivni i nekonvulzivni ES) (28). Prema rezultatima retrospektivne populacijske studije iz Japana koja uključuje samo djecu i sve kliničke podtipove incidencija ES-a je 42/100 000 godišnje. Omjer pojavnosti ES-a kod muškog u odnosu na ženski spol u studijama širom svijeta iznosi od 1:1 do 2:1 (4).

Epileptički status je hitno stanje koje unatoč nižoj incidenciji od brojnih drugih stanja u pedijatriji zbog pratećih morbiditeta i mortaliteta zaslužuje veliku pažnju i napore kako bi što više saznali o etiologiji, potencijalnim prediktorima teže kliničke prezentacije i načinu na koji možemo pružiti najadekvatniju terapiju svakom pacijentu. Svrha je ovog istraživanja procijeniti incidenciju, dobnu i spolnu distribuciju te pojavnost različitih kliničkih podtipova ovog hitnog stanja na području Splitsko-dalmatinske županije. Osim toga istražiti što više parametara koji bi mogli utjecati na duljinu trajanja statusa, analizirati terapijski pristup koji je služio za zaustavljanje statusa, procijeniti učinkovitost terapije i eventualnu poveznicu s nekim od ispitivanih parametara. Takva su ispitivanja vrlo važna za sagledavanje pojedinih zdravstvenih problema, njihove raširenosti i specifičnosti te nam daju osnovu za strategiju preventivnih mjera i planiranje terapijskog pristupa. U retrospektivnom istraživanju provedenom u KBC-u Split kumulativna incidencija hospitalizacija pacijenata životne dobi  $\leq 19$  god. u istraživanom petogodišnjem razdoblju Splitsko-dalmatinske županije na 100000 stanovnika  $\leq 19$  god. iznosila 53,24/100 000 prema popisu stanovnika iz 2011. godine što je nešto više u odnosu prema navedenim istraživanjima. Omjer dječaka u odnosu na djevojčice bio je jednak (1:1). Istraživanje uključuje konvulzivne i nekonvulzivne epileptičke statuse. Udio konvulzivnih iznosio je 72,80%, a nekonvulzivnih 27,20%.

Krivulje koje opisuju distribuciju ES-a po godinama na cjelokupnoj populaciji pokazuju J oblik s većom incidencijom ispod 5 godina i preko 60 godina (29). Nekoliko istraživanja koja prikazuju dobnu distribuciju u pedijatrijskoj populaciji ukazuju na veću pojavnost u mlađoj životnoj dobi. Prema istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama u koje je bilo uključeno 394 djece u dobi od 1 mjeseca do 16 godina ES je bio najučestaliji u dobi mlađoj od 2 godine sa udjelom od >40%. Oko 45% djece u ovom istraživanju imalo je povijest epileptičkih napadaja. Srednja dob među ispitivanom djecom bila je 4,4 godine i uključivala je 89% pacijenata s prvom epizodom epileptičkog statusa. Također, prema rezultatima navedenog istraživanja u skupini mlađe djece ES se primarno događa kod djece koja nemaju prethodna neurološka oštećenja i nemaju povijest epileptičkih napadaja, a u starije djece se primarno događa kod onih koji imaju otprije poznate epileptičke napadaje i koji uglavnom imaju neke neurološke abnormalnosti (30). Prospektivna studija provedena u Švicarskoj navodi kao je dob u kojoj se javlja vrhunac incidencije ES-a među djecom razdoblje 0-4 godine. U tom je istraživanju 42,4% pacijenata imalo otprije poznatu dijagnozu epilepsije (31). Pretražujući literaturu može se uočiti da se incidencija u mlađoj životnoj dobi pojavljuje jednako u istraživanjima koja uključuju samo konvulzivne ili samo nekonvulzivne statuse kao i u prethodno navedenim istraživanjima koja objedinjuju ova dva klinička podtipa napadaja. Istraživanje koje se odnosi samo na konvulzivni ES navodi kako se češće javlja kod dobne skupine <1 godine u odnosu na dobnu skupinu 1-4, 5-9 i 10-15 godina (28). S druge strane, istraživanje koje uzima u obzir samo nekonvulzivne statuse u dobi od 2 mjeseca do 18 godina, navodi kako je 30% pacijenata bilo dobi <1 godine (32).

U istraživanju provedenom na našoj Klinici najviša je incidencija u dobi 0-4 godine (141,44 na 100 000 djece) zatim slijedi pad do dobi 15-19 godina kada je uočen ponovni blaži porast incidencije (64,25 na 100 000 djece). Medijan životne dobi djevojčica iznosio je 4 godine, a dječaka 5,6 godina. Pretpostavka je da je veća učestalost u incidenciji ES-a od očekivane u starijoj dječjoj dobi, u razdoblju puberteta i adolescencije, najvjerojatnije povezana s eksperimentiranjem s neredovitim uzimanjem propisane terapije. Nagli prekid terapije antiepilepticima uvijek je rizičan i može rezultirati ne samo povratom napadaja, već i dugotrajnim napadajima u trajanju statusa (33). Pridržavanje režima uzimanja terapije može biti problematično kod bolesnika s epilepsijom, posebno u dobnoj skupini adolescenata. Adolescenti postaju svjesni svoga tijela i ne žele se razlikovati od svojih vršnjaka. Također mogu imati osjećaj da uzimanje antiepileptičkih lijekova predstavlja stigmatizaciju ili ih razdvaja od njihovih vršnjaka. Odbacivanje epilepsije može rezultirati preuzimanjem rizika kao



što su odbacivanje lijekova ili drugih mjera opreza. Nije neobično da adolescenti zaborave uzeti svoje antiepileptike (ili druge lijekove) ili samoinicijativno ukinu terapiju. Neželjeni štetni učinci ovih lijekova mogu dodatno pogoršati suradljivost (34, 35).

Prilikom provođenja ove retrospektivne studije etiologije su kategorizirane kao u istraživanju koje su proveli Kumar i sur. u kojem se također dobna skupina mlađa od 4 godine ističe kao najvulnerabilnija za razvoj epileptičkog statusa (36). Najučestalija etiologija bila je idiopatska epilepsija s udjelom od 30%. Druga je prema učestalosti simptomatska epilepsija od koje je bolovalo 25,7% pacijenata. Progresivne encefalopatije bile su jednako zastupljene kao i febrilni ES (17,1%), a akutni simptomatski ES imala su 4 pacijenta s udjelom od 5,7%. 3 (4,3%) pacijenta nisu imala poznatu etiologiju jer su još uvijek bili u dijagnostičkoj obradi. U skupinu idiopatske/kriptogene epilepsije pridružene su parcijalne i generalizirane epilepsije i epilepsije nepoznatog uzroka. U simptomatske epilepsije pridružene su hipoksičko-ishemijske encefalopatije, intrakranijske hemoragije, cerebralne paralize i malformacije SŽS-a. U progresivne encefalopatije pridružene su neurogene i maligne bolesti, a u akutni simptomatski ES pacijenti kojima je dijagnosticirana akutna infekcija SŽS-a i akutne sistemske bolesti. Više studija govori u prilog febrilnom statusu kao jednom od najučestalijih uzroka ES-a, iako najčešće ograničen na mlađu životnu dob. Akutni simptomatski ES također se češće javlja kod mlađe životne dobi. Za stariju djecu, idiopatska i simptomatska epilepsija su uobičajene etiologije (4,37). Kumar i sur. također naglašavaju kako se u njihovom istraživanju akutni simptomatski ES većinom pojavljivao kod pacijenata dobi  $\leq 5$  godina (36). Navedeno može biti objašnjenje zašto je u tom istraživanju značajno veći udio akutnih simptomatskih ES-a u usporedbi s rezultatima ovog istraživanja te značajno manji udio idiopatskih epilepsija. Raspon dobi u tom istraživanju bio je od 6 mjeseci do 12 godina, a ovo istraživanje uključuje djecu od 7,5 mjeseci do 18 godina i 3 mjeseca što je značajno veći udio starije djece u ispitivanom uzorku. Iako se prekid ili promjena antiepileptika smatra jednim od glavnih predisponirajućih faktora za razvoj ES-a neke studije pokazuju kako preko 48% slučajeva ES-a kod pacijenata s poznatom epilepsijom dogodilo unatoč optimalnim razinama antiepileptičkih lijekova. Generalno je ovo dosta čest uzrok kod pacijenata s epilepsijom, ali je u toj skupini prognoza dobra čak i kod onih koji se manifestiraju refraktornim ES-om (38).

Eksperimentalna istraživanja pokazala su da je najkraće trajanje ES-a koje bi moglo stvoriti oštećenje neurona samo 30 minuta, dok kritično trajanje ES-a za stvaranje nepovratnih dugoročnih kliničkih posljedica kod ljudi ostaje nepoznato (39). Stoga je važno istražiti što sve može utjecati na duljinu trajanja ES-a. U ovom istraživanju medijan trajanja ukupno u svih

hospitaliziranih bolesnika je iznosio 0,67 sati. Među ispitivanim varijablama dokazano je da postoji statistički značajna povezanost duljine trajanja i etiologije. Progresivne encefalopatije bile su statistički značajno duljeg trajanja od simptomatskih epilepsija i febrilnih ES-a (medijan trajanja bio je za 0,5 h veći) te od idiopatskih epilepsija (medijan trajanja bio je veći za 0,42 h). Medijan trajanja u etiologiji progresivne encefalopatije bio je 1 sat. Više studija govori u prilog lošijeg ishoda kod duljeg trajanja statusa. Trajanje  $\geq 1$  h povezano je s većim mortalitetom (41). Postoji studija koja govori u prilog etiologiji kao jednom od najvažnijih prognostičkih faktora te opisuje najviši mortalitet kod pacijenata koji su imali akutnu simptomatsku ili progresivnu encefalopatiju kao etiologiju u podlozi ES-a (41). Rezultati velike retrospektivne studije provedene na 602 pacijenta potvrđuju kako pacijenti s progresivnom encefalopatijom imaju viši rizik razvoja superrefraktornog ES-a. Ove pacijente navedena studija predlaže kao ozbiljne kandidate za propisivanje lijekova za hitnu prehospitalnu terapiju napadaja prije samog iskustva prve epizode ES-a te ističe važnost pravovremene edukacije roditelja ili skrbnika o primjeni takve terapije u slučaju pojavljivanja napadaja (42). Također je dokazana statistički značajna razlika duljine trajanja statusa u pacijenata s epilepsijom u odnosu na one koji nemaju otprije poznatu epilepsiju. U ispitanom uzorku prethodno dijagnosticiranu epilepsiju imalo je 61,8% pacijenata. Medijan duljine trajanja kod bolesnika s epilepsijom za 0,415 sati je kraći u odnosu na bolesnike koji nemaju prethodno dijagnosticiranu epilepsiju. Kod tih pacijenata kao dominantan razlog razvoja ES-a u literaturi se navodi nepridržavanje ili promjena terapije (20-55%). Mortalitet je u ovoj skupini pacijenata nizak i iznosi 0-6% (41). Nismo dokazali statistički značajnu razliku duljine trajanja prvih u odnosu na ponovljene statuse. Prvi napadaj u trajanju statusa imalo je 69,1% od ukupnog broja pacijenata a ponavljani status manifestiralo je njih 30,8%. Usporen psihomotorni razvoj imalo je 42,6% pacijenata i nije dokazana statistički značajna razlika u duljini trajanja statusa u odnosu na pacijente s urednim psihomotornim razvojem.

Epileptički status zahtijeva promptnu terapiju. Klinički, prestanak napadaja postaje manje vjerojatan kako se produljuje vrijeme početka terapije. Nekoliko studija opisuju povezanost između odgođenog liječenja ES-a i produženih napadaja te lošijeg odgovora na antikonvulzive. Studija koja je proučavala razliku među djecom kojima je medijan trajanja prije početka terapije bio 45 minuta u usporedbi s onima kojima je medijan trajanja prije početka terapije bio 30 minuta navodi kako svaka minuta odgode početka terapije dovodi do 5% porasta kumulativnog rizika da status potraje preko 60 minuta (43). Unatoč važnosti vremena početka terapije pravovremeno liječenje se ne uspije postići u većine pacijenata. Prema

nekim studijama samo je 31% do 54% pacijenata liječeno prije dolaska u bolnicu, stoga prehospitalno razdoblje predstavlja propuštenu priliku za pravodobnu intervenciju. Nadalje, pokazalo se da putovanje do bolnice obično traje 30 minuta (44). Prema rezultatima ovog istraživanju veći je udio pacijenata primio inicijalnu terapiju prije dolaska u bolnicu. Na uzorku od 70 hospitaliziranih pacijenata 60% primilo je inicijalnu terapiju prije prijema (kod kuće ili u kolima HMP). 64% među njima primilo je diazepam klizmu, a 33% diazepam i.v. Samo je 1 pacijent primio midazolam bukalno. Nismo dokazali statistički značajnu razliku duljine trajanja s obzirom na primjenu inicijalne kombinirane (rektalne ili i.v. ili oboje) terapije benzodiazepinima prije dolaska u bolnicu o odnosu na primjenu kombinirane inicijalne terapije benzodiazepinima na prijemu. Zbog nedostupnosti precizne razdiobe vremena primjene terapije (minute) u dokumentaciji nije analizirano točno vrijeme od trenutka početka napadaja do inicijacije terapije što predstavlja ograničenje rezultata ove analize. Bukalni se midazolam prema više studija pokazao učinkovitijim u prehospitalnoj fazi liječenja od rektalnog diazepama, a jednako sigurnim no prehospitalna terapija jako ovisi o lokalnoj praksi i dostupnosti određenih lijekova (23, 45). Bukalni midazolam u Hrvatskoj nije dostupan.

Bolnička terapija također ovisi o dostupnosti lijekova, kliničkoj procjeni i vremenu koje je prošlo do dolaska u bolnicu. Prema postupniku za konvulzivni epileptički status u hitnoj službi koji se koristi u KBC-u Split unutar 5 minuta potrebno je obaviti hitni pregled prema algoritmu ABC, mjeriti vrijeme napadaja, pratiti vitalne znakove, primijeniti kisik, priključiti bilježenje EKG-a, izmjeriti glukozu u krvi te ukoliko postoji hipoglikemija primijeniti glukozu i.v. te osigurati 2 intravenska puta koji služe za primjenu lijekova i pretrage (elektroliti, toksikološki probir, razina antiepileptika u krvi). Unutar 5 minuta od lijekova se primjenjuje diazepam klizma od 5 mg (<10 kg) ili 10 mg (>10 kg) rektalno ili, ukoliko postoji venski put, diazepam intravenski 0,2-0,5 mg/kg. Iduća linija terapije su lijekovi u bolusu (midazolam intravenski 0,1-0,2 mg/kg ili fenobarbital 15-20 mg/kg intravenski), a ako se napadaj nastavi duže od 40 minuta uključuju se anestetici (midazolam u kontinuiranoj infuziji, propofol 2-4 mg/kg/h ili tiopental 3-5 mg/kg/h). Slika 4 prikazuje tip intervencije kakav su zahtijevali hospitalizirani pacijenti te uspješnost iste u zaustavljanju epileptičkog statusa. Kod većine pacijenata (69,1%) epileptički status je zaustavljen inicijalnom hitnom terapijom koristeći diazepam klizmu ili intravenski diazepam 0,2-0,5 mg/kg. Ponavljanje prve linije kako bi se status zaustavio trebalo je 54,3% pacijenata. Oko 11,7% odgovorilo je na terapiju bolusom dok je 19,12% zahtijevalo uporabu treće linije terapije (anestetici) kako bi se status zaustavio. Midazolam je dat u bolusu u dozi 0,1-0,2 mg/kg i u trećoj liniji kao anestetik. Učinkovitost

lijeka bila je 82,3%. Kod 6 od 14 (42,8%) pacijenata uspješno je zaustavljen status primjenom lijeka u bolusu dok je kod ostalih (57,14%) bilo potrebno primijeniti kontinuiranu infuziju u znatno višoj dozi lijeka. Retrospektivna studija provedena na 602 pacijenta u Srbiji u periodu od 15 godina također govori u prilog midazolama kao najučinkovitijeg lijeka u zaustavljanju ES-a. U čak 90,3% pacijenata u toj studiji uspješno je zaustavljen status primjenom ovog lijeka, a 78,9% je trebalo je pri tome anestetske doze kao treću liniju terapije (42). Prednost je midazolama što brzo prodire krvno-moždanu barijeru. Prema različitim studijama učinkovitost je procijenjena od 71% do 97% (46). Pronađena je povezanost terapije koja zaustavlja status i etiologije. Učinak inicijalne hitne terapije benzodiazepinima u ovom uzorku najveći je u etiologiji idiopatskih epilepsija na razini značajnosti od 90% u odnosu na sve ostale. Najmanji je u etiologiji progresivnih encefalopatija. Ukoliko ES perzistira unatoč primjerenoj uporabi 2 intravenska lijeka, od kojih je jedan iz skupine benzodiazepina, smatramo ga refraktornim ES-om. Pojavljuje se u 29-43% slučajeva ES-a. Najčešći je kod akutne simptomatske etiologije i progresivnih encefalopatija (47,42). Oni pacijenti kod kojih se ES nastavi 24 h ili više nakon početka terapije anestheticima, uključujući one gdje se ES ponavlja nakon smanjenja doza ili povlačenja anestetika, ubrajaju se u skupinu super-refraktornih ES-a (48). U ovom istraživanju pojavnost refraktornog ES-a u ukupnom uzorku hospitaliziranih pacijenata iznosila je 30%, a superrefraktornog SE 8,6%. U Jedinici intenzivnog liječenja je boravilo 37,14% pacijenata.

Provedeno istraživanje ima određena ograničenja. Usporedili smo učinkovitost lijekova iz različitih linija terapije. Prema literaturi učinkovitost s trajanjem statusa i primjenama sljedećih linija terapije sve više opada. Međutim, obzirom da se svaki status liječiti prema protokolu, ovo je jedini način usporedbe učinkovitosti kakav se pronalazi i u proučavanoj literaturi. Nadalje, nismo mogli izbjeći kumulativni učinak u procjeni lijeka koji se daje nakon prethodno neučinkovitih lijekova. Da bi utvrdili izolirani utjecaj terapije ispitanici bi trebali biti usklađeni po svim varijablama. Komparativna usporedba midazolama s ostalim anestheticima izostaje zbog veličine uzorka. Također, razvidno iz cjelokupne analize, trajanje kao mjera učinkovitosti primijenjene terapije ovisi i o etiologiji i prethodno dijagnosticiranoj epilepsiji. Pri usporedbi povezanosti duljine trajanja i etiologije skupine pacijenata kojima etiologija nije poznata (u dijagnostičkoj obradi) i akutnih simptomatskih ES-a nisu uključene u analizu zbog malog uzorka.

## **6. ZAKLJUČCI**

Na temelju rezultata ovog istraživanja postavljaju se sljedeći zaključci:

1. Postoji značajno veća incidencija epileptičkog statusa u mlađoj životnoj dobi (0-4 godine).
2. U pubertetu i adolescenciji (15-19 godina) dolazi do ponovnog, ali blažeg porasta incidencije ES što povezujemo s neadekvatnom suradljivošću ove skupine pacijenata u uzimanju antiepileptičke terapije. Ovaj nam podatak govori u prilog važnosti redovitog uzimanja propisane terapije kako bi preventivno djelovali na ovo stanje.
3. Čak 69% ukupno analiziranih ES zaustavljeno je inicijalnom terapijom benzodiazepinima (diazepam rektalno ili intravenski), dakle odgovorilo je na lijekove prvog izbora pri liječenju ES.
4. Pacijenti s prethodnom dijagnozom epilepsije imali su statistički značajno kraće trajanje ES.
5. Progresivne encefalopatije statistički su značajno duljeg trajanja u odnosu na ostale etiologije i u ovoj je etiologiji najmanji učinak inicijalne terapije benzodiazepinima.
6. Učinak inicijalne terapije benzodiazepinima u ovom uzorku najveći je u etiologiji idiopatskih epilepsija na razini značajnosti od 90% u odnosu na sve ostale.
7. U skupini pacijenata koji su primali terapiju u bolusu i anestezije midazolam se pokazao učinkovitim u 82% pacijenata.

## **7. LITERATURA**

1. Barišić N. Bolesti živčanog sustava i mišića. U: Mardešić D, i sur. Pedijatrija. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 998-1036.
2. Wylie T, Sandhu DS, Goyal A, Najib Murr. Status epilepticus. StatPearls [Internet]; [Citirano 26. svibanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430686/>.
3. Epileptički status. U: Gašparović V, i sur. Hitna medicina. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 230-44.
4. Gurcharran K, Grinspan ZM. The burden of pediatric status epilepticus: epidemiology, morbidity, mortality, and costs. *Seizure*. 2019;68:3-8.
5. Barišić N, Prpić I, Sabol Z, Cvitanović-Šojat Lj, Juraški RG, Novak M. i sur. Epileptički napadaji - dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja. *Paediatr Croat*. 2016;60:52-66.
6. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, O'Rossetti A, Scheffer I, Shinnaret S i sur. A definition and classification of status epilepticus: Report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515-23.
7. Barzegar M, Mahdavi M, Behbehani AG, Tabrizi A. Refractory convulsive status epilepticus in children: etiology, associated risk factors and outcome. *Iran J Child Neurol*. 2015;9:24-31.
8. Valton L, Benaiteau M, Denuelle M, Rulquin F, Hachon Le Camus C, Hein C i sur. Etiological assessment of status epilepticus. *Rev Neurol*. 2020;176:408-26.
9. Kamate M. Clinical profile and short-term outcome of pediatric status epilepticus. *Indian Pediatr*. 2020;57:207-8.
10. Dale C, Hesdorffer I, Shlomo S, Darrell VL, Douglas R, Nordli J, i sur. Risk factors for febrile status epilepticus: a case-control study. *J Pediatr*. 2013;163:1147-51.
11. Fisher RS, Bonner AM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531-42.
12. Cherian A, Sanjeev VT. Status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12:140-53.
13. Khan Z, Bollu PC. Epilepsia partialis continua. StatPearls [Internet]; 2020. [Citirano 10. ožujka 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532275/>.
14. Andrew KC, Shlomo S. Nonconvulsive status epilepticus. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29:65-72.
15. Nagayama M, Yang S, Geocadin RG, Kaplan PW, Hoshiyama E, Shiromaru-Sugimoto A i sur. Novel clinical features of nonconvulsive status epilepticus. *F1000Res*. 2017;6:1690.



16. Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K i sur. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology*. 2006;67:1542-50.
17. Haro K, Igarashi R, Hoshina T, Kojiro M, Kusuhara K. Utility of the performance of lumbar puncture for febrile children with status epilepticus in the bacterial conjugate vaccine era. *Pediatr Infect Dis*. 2018;37:963-6.
18. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B , Bleck TP, Glauser T i sur. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.
19. American Epilepsy Society issues guideline and treatment algorithm for convulsive status epilepticus. [Internet] New guideline for treatment of prolonged seizures in children and adults. Dostupno na: [https://www.aesnet.org/about\\_aes/press\\_releases/guidelines2016](https://www.aesnet.org/about_aes/press_releases/guidelines2016).
20. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD001905.
21. Tonekaboni SH, Shamsabadi FM, Anvari SS, Mazrooei A, Ghofran M. A comparison of buccal midazolam and intravenous diazepam for the acute treatment of seizures in children. *Iran J Pediatr*. 2012;22:303–8.
22. Glauser T, Shinnar Sh, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J i sur. Evidence based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the american epilepsy society. *Epilepsy Curr*. 2016;16:48-61.
23. Mpimbaza A., Ndeezi G., Staedke S., Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2008;121:e58-64.
24. Epilepsy Foundation [Internet]. GABA Receptors in status epilepticus epilepsy; 2018 [Citirano 13.veljače 2018.]. Dostupno na: <https://www.epilepsy.com/article/2018/2/gaba-receptors-status-epilepticus>.
25. Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Ulate-Campos A, Tobias Loddenkemper AP. Timing in the treatment of status epilepticus: From basics to the clinic. *Seizure*. 2019;68:22-30.

26. Kapur J. Role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. *Epilepsia Open*. 2018;3:165–8.
27. Sánchez S, Rincon F. Status epilepticus: epidemiology and public health needs. *J Clin Med*. 2016;5(8):71.
28. Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*. 2007;48:1652-63.
29. Ong CT, Sheu SM, Tsai CF, Wong YS, Chih-Cheng Chen S. Age-dependent sex difference of the incidence and mortality of status epilepticus: a twelve year nationwide population-based cohort study in taiwan. *PLoS One*. 2015;10:e0122350.
30. Shinnar S, Pellock JM, Moshé SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM i sur. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia*. 1997;38:907-14.
31. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPISTAR). *Neurology*. 2000;55:693-7.
32. Abend NS, Dlugos DJ. Nonconvulsive status epilepticus in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Neurol*. 2007;37:165-70.
33. Epilepsy Foundation [Internet]. Discontinuing antiepileptic drugs. Dostupno na: <https://epilepsy.chicago.org/epilepsy/treatment/discontinuing-antiepileptic-drugs/>.
34. Child and Adolescent Mental Health Services [Internet]. M.C. Besag F. Epilepsy in adolescence. Dostupno na: <https://www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/attachments/Chapter42Besag2015.pdf>.
35. French JA, Staley BA. AED treatment through different ages: As our brains change, should our drug choices also? *Epilepsy Curr*. 2012;12:22-7.
36. Kumar M, Kumari R, Narain NP. Clinical profile of status epilepticus (se) in children in a tertiary care hospital in bihar. *J Clin Diag Res*. 2014;8:PC14–PC17.
37. Uzair M, Ibrahim A, Zafar F, Sultan T. Etiology and outcomes of convulsive status epilepticus in children. *Pak J Med Sci*. 2019;35:620–3.
38. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: A systematic review. *Arch Neurol*. 2010;67:931–40.
39. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*. 1993;34:537-53.
40. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia*. 1994;35:27-34.

41. Stelzer FG, Bustamant G de Oliviera, Sander H, Sakamoto AC, Fernandes RMF. Short-term mortality and prognostic factors related to status epilepticus. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73:670-5.
42. Kravljanac R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children: A 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:584-90.
43. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol.* 2008;7:696-703.
44. Hill CE, Parikh AO, Ellis C, Myers JS, Litt B. Timing is everything: where status epilepticus treatment fails. *Ann Neurol.* 2017;82:155-165.
45. Canadian Pediatric Society [Internet]. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus; 2008 [Citirano 28. veljače 2018.]. Dostupno na: <https://www.cps.ca/en/documents/position/convulsive-status-epilepticus>.
46. Alford EL, Wheless JW, Phelps SJ. Treatment of generalized convulsive status epilepticus in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015;20:260–89.
47. Basha M, Mahulikar A, Desai A, Suchdev K, Shah A. Updates in refractory status epilepticus. *Crit Care Res Pract.* 2018;2018:9768949.
48. Strein M, Holton-Burke JP, Smith LR, Brophy GM. Prevention, treatment, and monitoring of seizures in the intensive care unit. *J Clin Med.* 2019;8:1177.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Svrha istraživanja jest procijeniti incidenciju, dobnu i spolnu distribuciju te pojavnost različitih kliničkih podvrsta epileptičkog statusa na području Splitsko-dalmatinske županije. Nadalje, cilj je bio istražiti koji je terapijski pristup korišten za zaustavljanje statusa te procijeniti učinkovitost terapije i povezanost s trajanjem epileptičkog statusa.

**Metode istraživanja:** Ovo retrospektivno istraživanje je provedeno u Klinici za dječje bolesti u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 1. siječnja 2020. godine. Analizirajući povijest bolesti djece hospitalizirane zbog epileptičkog statusa uključeno je ukupno 70 pacijenata oba spola. Kriteriji uključenja u istraživanje su bili: dob mlađa od 18 godina i prisustvo barem jedne epizode epileptičkog statusa. Kriteriji isključenja iz istraživanja su bili: električni *status epilepticus* u spavanju, aktivne psihijatrijske bolesti i pseudoepileptički status. Istraživanje je provedeno sukladno svim etičkim načelima i normama.

**Rezultati:** Polovica uključenih ispitanika bila je mlađa od 5,1 godinu, a podjednako su zastupljena oba spola (35, 50% djevojčica naspram 35, 50% dječaka). Nije bilo statističke razlike u dobi između muških i ženskih ispitanika (4 naspram 5,6 godina,  $p=0,977$ ). Kumulativna incidencija hospitalizacija svih ispitanika iznosi 53,24 na 100000 stanovnika (95% CI 41,5-67,2), odnosno 54,21 na 100000 (95% CI 37,8-75,4) u ženskih ispitanika i 52,30 (95% CI 36,4-72,7) u muških ispitanika. Najveća incidencija ES-a je u dobi 0-4 godine koja je značajno veća u odnosu na više dobne skupine. Dječaci i djevojčice se nisu statistički značajno razlikovali prema komplikacijama u trudnoći ( $p=0,113$ ), porodu ( $p=0,282$ ) i ranom perinatalnom periodu ( $p=0,611$ ) te Apgar zbiru ( $p=0,592$ ). Nema značajne razlike u trajanja napadaja prema kliničkoj slici ( $p=0,146$ ), broju napadaja ( $p=0,225$ ), prvih u odnosu na ponovljene napadaje ( $p=0,594$ ), terapiji prije prijema ( $p=0,418$ ), terapiji na prijemu ( $p=0,163$ ), Apgar zbiru ( $p=0,283$ ), psihomotornom razvoju ( $p=0,529$ ) i ponovljenoj terapiji ( $p=0,629$ ). Ipak, postoji razlika duljine trajanja epileptičkog statusa s obzirom na terapiju koja zaustavlja status ( $p<0,001$ ). Postoji statistički značajna razlika u trajanju ES između različitih etiologija ( $p=0,025$ ).

**Zaključci:** Postoji značajno veća incidencija epileptičkog statusa u mlađoj životnoj dobi (0-4 godine), a u pubertetu i adolescenciji (15-19 godina) dolazi do ponovnog, ali blažeg porasta incidencije epileptičkog statusa. Prethodna dijagnoza epilepsije, etiologija epileptičkog statusa i određena terapija značajno utječu na trajanje epileptičkog statusa. Potrebna su daljnja istraživanja za dodatno utvrđivanje čimbenika koji utječu na pojavnost i trajanje epileptičkog statusa.

## **9. SUMMARY**

**Objective:** The purpose of the study was to assess the incidence, age and gender distribution and the incidence of different clinical subtypes of status epilepticus in the Split-Dalmatia County. Furthermore, the aim was to investigate which therapeutic approach was used to stop the status and to evaluate the effectiveness of the therapy and the correlation with the duration of the status epilepticus.

**Research methods:** This retrospective study was conducted at the Department of Pediatrics of the University Hospital of Split in the period from January 1, 2015 to January 1, 2020. Analyzing the medical history of children hospitalized for status epilepticus, a total of 70 patients of both gender were included. Criteria for inclusion in the study were: age under 18 years and the presence of at least one episode of status epilepticus. Exclusion criteria from the study were: electrical status epilepticus at sleep, active psychiatric illness, and pseudoepileptic status. The research was conducted in accordance with all ethical principles and norms.

**Results:** Half of the included respondents were younger than 5.1 years, and both sexes were equally represented (35, 50% girls vs. 35, 50% boys). There was no statistical difference in age between male and female subjects (4 vs. 5.6 years,  $p=0.977$ ). The cumulative incidence of hospitalizations of all subjects was 53.24 per 100,000 population (95% CI 41.5-67.2), or 54.21 per 100,000 (95% CI 37.8-75.4) in female subjects and 52.30 (95% CI 36.4-72.7) in male subjects. The highest incidence of ES is at the age of 0-4 years, which is significantly higher compared to higher age groups. Boys and girls did not differ statistically significantly according to complications in pregnancy ( $p=0.113$ ), childbirth ( $p=0.282$ ) and early perinatal period ( $p=0.611$ ) and Apgar score ( $p=0.592$ ). There is no significant difference in the duration of seizures according to the clinical picture ( $p=0.146$ ), the number of seizures ( $p=0.225$ ), the first in relation to recurrent seizures ( $p=0.594$ ), therapy before admission ( $p=0.418$ ), therapy on admission ( $p=0.163$ ), Apgar score ( $p=0.283$ ), psychomotor development ( $p=0.529$ ) and repeated therapy ( $p=0.629$ ). However, there is a difference in the duration of status epilepticus with respect to status-stopping therapy ( $p<0.001$ ). There is a statistically significant difference in the duration of ES between different etiologies ( $p=0.025$ ).

**Conclusions:** There is a significantly higher incidence of status epilepticus at a younger age (0-4 years), and in puberty and adolescence (15-19 years) there is a new but mild increase in the incidence of status epilepticus. A previous diagnosis of epilepsy, the etiology of status epilepticus, and certain therapies significantly affect the duration of status epilepticus. Further research is needed to further determine the factors influencing the incidence and duration of status epilepticus.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Silvija Jović

**Datum i mjesto rođenja:** 31. prosinca 1994. godine, Split, Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatica

**Adresa stanovanja:** Vinkovačka 8, 21000 Split, Hrvatska

**Telefon:** +385919518336

**E-adresa:** [silvija.jovic.sj@gmail.com](mailto:silvija.jovic.sj@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE**

2001. – 2009. Osnovna škola Plokite, Split

2009. – 2013. V. Gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim jezikom (B2)

Smisao za timski rad i organizacijske vještine stečen kroz aktivno bavljenje sportom

Vješto baratanje Microsoft Office™ alatima (MS Word, MS PowerPoint, MS Excel)

Vozačka dozvola B kategorije

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

Aktivno članstvo u konjičkom klubu K.K "Sveti Mihovil"

Jahačka dozvola