

ЕПИЛЕПТИЧКИ СТАТУС И ТЕРАПИЈА

Петровић Н. Т.¹, Митић Р.¹, Митровић В.С.¹, Милошевић Н.М.¹, Кривокапић М.², Јаковљевић М.²

¹Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Здравствени центар Косовска Митровица

EPILEPTIC STATUS AND THERAPY

Петровић Н. Т.¹, Митић Р.¹, Митровић В.С.¹, Милошевић Н.М.¹, Кривокапић М.², Јаковљевић М.²

¹Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

²Health center Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Epileptic status is one of the most urgent conditions in medicine, whose positive outcome is directly dependent of adequate treatment. The estimation of epileptic status incidence is not available. According to population studies, the incidence varies from 16 to 18 at a sample of 100000 people. The status treatment consists of a line of procedures whose goal is to stop it in as little time as possible. Medication therapy is the basis of it, and it is needed that intravenous medications are used urgently in an adequate dose, at an adequate speed (intravenous burden dose), with an adequate symptomatic therapy and correction of eventual provocation status factors. General medications used to initially treat the status are benzodiazepines, fenitoin and fenobarbiton. Randomized studies have shown that lorazepam has pharmacokinetic advantages over diazepam and that it doesn't initiate respiratory depression as often as midazolam. Also, it is more efficient than fenitoin, and more efficient than fenobarbiton. Medication treatment is confirmed to be efficient at breaking the status at nearly all of the patients, but the final outcome depends on the initial cause. If the status cannot be ended by application of conventional doses of basic medications, then a refractory status may be discussed. It may be treated by a prolonged anesthesia using barbiturates, midazolam or lorazepam.

Key words: Epileptic status, Therapy.

САЖЕТАК

Еpileптички статус представља једно од најургентнијих стања у медицини чији повољан исход директно зависи од адекватног лечења. Процена инциденције еpileптичког статуса није позната. На основу популационих студија инциденца варира од 16 до 18 на 100.000 становника. Лечење статуса обухвата низ поступака са циљем да се прекине у што краћем року. Медикаментна терапија је основна и подразумева што хитнију примену лекова интравенским путем у адекватној дози и адекватном брзином (интравенска доза оптерећења), уз адекватну симптоматску терапију и корекцију евентуалних провокативних фактора статуса. Основни лекови за иницијално лечење статуса су безодиазепини, фенитоин и фенобарбитон. Рандомизоване студије су показале да лоразепам има фармакокинетске предности у односу на диазепам и да ређе изазива респираторну депресију у односу на мидазолам. Такође, ефикаснији је од фенитоина, а сличне је ефикасности као фенобарбитон. Медикаментно лечење прекида статус код скоро свих болесника, али крајњи исход зависи од основног узрока. Уколико за два сата није могуће прекинути статус применом конвенционалних доза основних лекова, онда се говори о рефрактарним статусима. Они се лече продуженом анестезијом барбитуратима, мидазоламом или лоразепамом.

Кључне речи: Еpileптички статус, Терапија.

Увод. Еpileптички статус је најургентније неуролошко стање чији је спектар клиничких манифестација и даље недовољно познат а дијагностика и лечење представљају изазов чак и најискуснијим клиничарима. Прво спомињање стања које несумњиво представља опис еpileптичког статуса забележено је клинастим писмом у Вавилону око 600-700 година пре нове ере. Термин "статус еpileптикус" се појављује у литератури крајем седме деценије прошлог века, а настао је енглеским преводом лекција о еpileпсији француског неуролога Trousseau (1).

Дефиниција. Појединачни еpileптички напади уобичајно трају кратко и имају тенденцију да спонтано престају. Уобичајено трајање појединачних напада је неколико минута. У случајевима када постоји тенденција ка спонтаном настављању напада ради се о еpileптичком статусу. Генерализовани тоничко-клонички статус обухвата низ напада између којих је болесник у коми и има вегетативне поремећаје. У општем случају који је примењив за све типове напада, под еpileптичким статусом се подразумева стање у коме је еpileптичка активност присутна током 30 минута или дуже, што

узрокује широк спектар клиничких simptoma sa veoma raznovrsnom patofiziološkom, anatomskom i etiološkom osnovom (1). Uprkos teorijskim okvirima definicije statusa, niko ne čeka 30 minuta trajanja napada da bi započeo intravenusku primenu anti epileptika. Većina lekara započne intravenusku primenu antistatusnog leka ukoliko ne uoče jasnu tendenciju prekida napada već posle nekoliko minuta. Uočavaće ove realnosti je dovela do operacionalizacije definicije statusa koja predviđa kraći period trajanja napada pre nego što se postavi dijagnoza statusa koja opravdava intenzivno lečenje. Ova definicija glasi: *Generalizovani, konvulzivni epileptički status kod odraslih i dece starije od pet godina podrazumeva prisustvo napada u trajanju od najmañe 5 minuta koji su ili a) kontinuirani, ili b) se sastoje od višeg pojeđinačnih napada između kojih bolesnik ne oporavlja svest potpuno* (2).

Инциденција. Просечна инциденција statusa iznosi 16-18 na 100.000 stanovnika. Инциденција је највећа код болесника млађих и старијих од 65 година. Инциденција statusa је посебно висока код деце млађе од годину дана и старијих од 70. година. Инциденција у првој години живота је највећа (135,2/100.000). Инциденција код старијих од 1. године до 10. година се прогресивно смањује. Између 10. и 50. године живота инциденција варира у уским опсезима од 4-7/100.000. Између 50. и 70. година инциденција постепено расте и достиже други екстрем код старијих од 70. година (88,3/100.000 код 70-то годишњака, односно 98,9/100.000 код 80-то годишњака (3). И ако је инциденција statusa највећа у првој години живота, због величине популације укупан број болесника са статусом је највећи код старијих од 70. година.

Етиологија statusa је најважнија карактеристика од које зависи исход. Код 65-75% болесника етиологија statusa може се утврдити (*симптоматски статуси*) док код преосталих 25-35% узрок остаје непознат (*криптогени статуси*) (3).

Акутним симптоматским статусом сматрамо појаву statusa унутар седам дана од појаве неког од акутног узрока: инфекција ЦНС-а, трауме мозга, цереброваскуларне болести, акутне дифузне енцефалопатије или токсично-метаболичка оштећења. Фебрилни статус предствља посебну групу акутног симптоматског statusa који је изазван болестима које су праћене високом фебрилношћу код деце у одсуству другог акутног симптоматског узрока.

Код *хроничног епилептичког statusa* временски интервал између неуролошког оштећења и појаве statusa дужи је од седам дана, а углавном дужи и од године дана. Узроци хроничног епилептичног statusa могу се поделити на:

1. *Прогресивне хроничне симптоматске узроке* (тумори, метагазе, апсцеси и сл.)
2. *Непрогресивне хроничне симптоматске узроке* (постинфарктна циста, последица старе повреде, запаљења и сл.).

Епилептички статус се може јавити код болесника у склопу раније присутне епилепсије и зове се *ин-*

теркурентни статус и по правилу је изазван криптогеним, хроничним непрогресивним или ређе хронично прогресивним узроком.

Иницијални статус се јавља као прва епилептичка манифестација у животу и има лошију прогнозу. Изазван је акутним симптоматским узроцима или неуролошким обољењима.

Интеркурентни статус се најчешће јавља код болесника са рефракторним парцијалним епилепсијама. У земљама са високо развијеним здравственим системом иницијални статуси су чешћи од интеркурентних statusa, док у нашој земљи интеркурентни статуси су скоро два пута чешћи од иницијалних statusa. Ово се да објаснити нередовним узимањем антиепилептика од стране болесника који болују од епилепсије и повременом несташицом антиепилептичких лекова. У настајању интеркурентног statusa значајан утицај имају провокациони фактори. Сам провокациони фактор по правилу није довољан за изазивање епилептичког напада код болесника који немају предходну епилепсију. Најчешће евидентирани провокациони фактори су: грешке у антиепилептичкој терапији, злоупотреба алкохола, несаница, интеркурентне инфекције са фебрилним стањем, узимање неких лекова, оптерећење организма водом, физички и умни премор и сл.

Класификација statusa. Најчешћи типови statusa су генерализовани тоничко-клонички (78%), парцијални моторни (10%) и неконвулзивни (10%) статус (4).

Физиолошке промене у статусу. Епилептички статус је по правилу праћен променом физиолошких параметара у виду хипотензије, хипоксије, хиперпирексије са последичним оштећењем осетљивих структура мозга, а посебно Пуркињевих ћелија у малом мозгу и неурона у неокортексу и хипокампусу. На основу степена компезованости физиолошких поремећаја промене током генерализованог конвулзивног statusa могу да се поделе у два стадијума: А) **рани** (компезовани), и Б) **касни** (декомпезовани) стадијум. Прелазак у декомпезовану фазу зависи од етиологије statusa, снаге конвулзија, примењене терапије и појаве компликације statusa. Декомпезовани стадијум може да наступи већ после 30 минута од почетка statusa. Током *компезоване фазе* јавља се скок артеријског крвног притиска, повећан проток крви кроз мозак, интракранијална хипертензија, пад парцијалног притиска O₂ и CO₂, повећање степена метаболизма и лактатна ацидоза. Током *декомпезоване фазе*, долази до губитка ауторегулације, тако да веома повећане метаболичке потребе не могу да се задовоље због немогућности допремања кисеоника и хранљивих супстанци крвоотоком. Јавља се хипоксија, измена састава интрацелуларне и екстрацелуларне средине, хипогликемија, хипертермија, хипотезија и кардио-васкуларни колапс. Аутономне промене су и даље присутне док се кардиореспираторна функција прогресивно смањује и не успева да задовољи метаболичке потребе.

Лечење statusa. Основни циљ терапије statusa јесте да се напади прекину у што је могућем краћем периоду. Орјетационо је то време до 20-30 минута. Након тог периода настаје фаза декомпензације, што пове-

ћава ризик за настанак неуролошких оштећења и неповољан исход статуса (5). Отежавајућа околност је чињеница да већина пацијената са статусом долази у контакт са лекаром значајно после 30 минута (6). Због тога ово најургентније стање у неурологији захтева неодложну примену 1) мера за одржавање виталних функција; 2) антистатусних лекова и 3) мера за дијагностиковање основних обољења односно стања која су довела до статуса (7). У сваком случају, што се медикаментна терапија примени раније ефекат је бржи и потпунији, а потребне дозе лекова мање (8). Неопходно је код свих болесника обезбедити адекватну кардиореспираторну функцију и гасних анализа, одређивање нивоа шећера, комплетне крвне слике, процену функције јетре и бубрега и електролитног статуса. Због теоријске могућности да је статус изазван хипогликемијом потребно је интравенски дати 50мл 50% глукозе, а болесницима код којих постоји податак о алкохолизму дати 250мг тиамина интравенски (9). Пратити перманентно виталне параметре, кориговати ацидозу и електролитне поремећаје и пратити бубрежну функцију.

Табела 1. - Шема лечења епилептичког статуса (9)

1. Опште мере

- обезбедити респираторну функцију
- надzirати виталне параметре (ЕКГ, крвни притисак, телесна температура)
- заштита од повређивања
- кратка анамнеза (трауме, ранији напади, употреба алкохола, лекови)
- соматски и неуролошки преглед
- увођење 2 сталне и сигурне венске линије
- узимање крви на лабораторијске анализе (гасне анализе, гликемијауреја, крвна слика, електролити, нивои лекова)
- инфузија 50 мл 50% глукозе и 250 мг тиамина (уколико постоји податак о шећерној болести или алкохолизму)

2. Примена антиепилептичких лекова

3. Дијагностички поступци

- даље анализе крви (токсикол., вирусолошке анализе, итд)
- допунска испитивања (лумбална пункција, ЦТ, НМР)
- комплетирање анамнестичких података

4. Лечење компликација

- ацидоза и електролитни поремећаји
- срчане аритмије и хипотензија
- плућни едем и респираторна инсуфицијенција
- хиперексија
- рабдомиолиза (миоглобинурија)
- дисеминована интравенска коагулација
- инфекције
- фрактуре
- акутна бубрежна инсуфицијенција
- интракранијална хипертензија

Примена медикамената представља најважнији поступак у лечењу епилептичког статуса. Због тога је за успешно лечење неопходно добро познавање особина лекова, њиховог правилног дозирања и нежељених дејства (9). Идеалан лек би био онај који:

- Ефикасно прекида сваки тип статуса без обзира на узрок,
- Има велику јачину тако да запремински мала количина лека може да се примени у дози оптерећења,
- Брзо продире у мозак уз одсуство редистрибуције и кумулације,
- Има велику сигурност тј. мали степен нежељених дејстава,
- Постоји у облику интравенског и оралног препарата за наставак хроничне терапије (11).

Интравенска доза оптерећења. У лечењу епилептичког статуса лек треба применити искључиво интравенским путем у адекватној дози и адекватном брзином. Интравенска примена довољно велике дозе лека адекватном брзином, са циљем да се постигне неопходна концентрација антиепилептика на месту деловања, назива се интравенска доза оптерећења леком (11).

Стадијуми лечења статуса. Епилептички статус се сходно клиничким карактеристикама и тренутку започињања терапије може поделити у четири стадијума: То су: 1) уводни стадијум; 2) стадијум раног статуса (првих 30 минута статуса); 3) стадијум развијеног статуса (више од 30 минута трајања); и 4) стадијум рефрактарног статуса (1). Иницијално лечење статуса представља лечење у прва три стадијума (4 рани стадијуми) и релативно је успешна код већине болесника (12). Терапија 4-тог стадијума (рефрактарни стадијум) се примењује после 1-2h трајања статуса уколико је иницијална терапија неефикасна. У таквим ситуацијама се предузима поступак увођења болесника у општу интравенску анестезију (5,6).

Иницијално лечење статуса. Епилептичком статусу код болесника са хроничном епилепсијом често предходи продормални стадијум, током којег се јавља серија епилептичких напада који временом постају учесталији и могу да пређу у епилептички статус. Примена лекова у овој фази најчешће спречава развој епилептичког статуса (13). Ефикасна је интравенска примена диазепама и лоразепама (14), интраназална, букална или интрамускуларна примена мидазолама (15), интрамускуларна примена фосфенитоина (16), или ректална примена раствора диазепама (17). Иако је терапија у већини случајева ефикасна и сигурна, треба је спроводити опрезно пошто може да проводица поспаност. Због описаних случајева респираторне депресије код интравенске примене диазепама, интравенску терапију не треба да примењују особе које нису оспособљене за лечење евентуалних компликација (18). У раном стадијуму епилептичког статуса, препоручује се интравенска примена бензодиазепина и то најчешће лоразепама као иницијалне терапије (19). Лоразепам има дужи антиконвулзивни ефекат од других бензодиазепина, ређе изазива депресију дисања и хипотензију и терапијска доза може сигурно да се примени за најкраће време. Алтернатива је примена других бензодиазепина (диазепам или мидазолам). Код болесника код којих је ова терапија била успешна, захтева хоспиталну опсервацију у наредна 24 часа. Код болесника код којих се ради о првој епилептичној манифестацији не треба уводити хроничну

антиепилептичку терапију уколико је статус провоциран узимањем опојних дрога, алкохолном или лековима (нпр. Изониазид, антипсихотици или амиофилин). Код болесника са предходном епилепсијом треба направити евалуацију досадашње терапије, проверити комплијансу и испитати утицај евентуалних провокативних фактора (9). Код болесника код којих иницијална примена бензодиазепина није ефикасна (тако да се напади наставе до стадијума развијеног статуса), постоје четири терапијске опције избора: примена континуиране инфузије бензодиазепина (мидазолама, лоразепама или диазепама), интравенска доза оптерећења фенобарбитона, фенитоина или фосфенитоина (9). И ако је у неким случајевима једино ефикасно средство, континуирану инфузију бензодиазепинских препарата треба избегавати због могуће респираторне депресије и хипотензије. После примене интравенске дозе општења антиепилептика првог избора, лечење треба наставити поновљеним оралним, односно парентералним дозама фенобарбитона или фенитоина.

Лоразепам

Лоразепам је бензодиазепин који је у клиничку праксу уведен 1973. године. Мање је липосолубилан од диазепама, не узрокује ефекат редистрибуције и не кумулира се у мишићима и масном ткиву. Има висок афинитет за бензодиазепинске рецепторе, што му омогућава постизање високих концентрација у мозгу (20). Антиконтвулзивни ефекат се постиже унутар 3 минута (1-15 минута) слично као код примене диазепама (21). Његов максимални ефекат корелира са концентрацијом у плазми и мозгу. Терапијске концентрације у плазми се одржавају од 18 до 72 часа. Полувреме елиминације износи између 8 и 25 часова (5, 11,22). Приближно једнаке концентрације у плазми и мозгу постижу се после интравенске, интрамускуларне и оралне примене (20). Овако повољне фармакокинетске и фармакодинамске карактеристике, а првенствено дуже трајање антиконвулзивног ефекта, дају му предност у односу на диазепам за лечење статуса епилептикуса. Метаболише се у јетри, а ниједан од његових метаболита нема клинички значај. Код болесника са вирусним хепатитисом полувреме елиминације није продужено, док је код болесника са алкохолном цирозом полувреме елиминације дуже за 50% (23). Лоразепам се уобичајно примењује у интравенском болусу у дози од 0,1мг/кг (4-8мг код одраслих) брзином 2мг/мин (24). Континуирана доза лоразепама се препоручује код терапијски рефрактарног статуса у дози од 0,3 до 9мг/сат чиме се постиже ниво хируршке анестезије, а постепеним повећањем дозе превазилази толеранција на антиконвулзивни ефекат (25). Предност лоразепама у односу на остале бензодиазепине (диазепам, мидазолам) за иницијално лечење статуса епилептикуса су релативно велика ефикасност, брзо наступање дејства, дуго трајање антиконвулзивног ефекта, изостанак редистрибуције, мањи ризик од настанка респираторне депресије код поновљеног давања лека у болусу због изостанка акумулације, ретка појава хипотензије и стабилност у физиолошком раствору са малим степеном преципитације. У дозама у којима се даје у статусу,

његова фармакокинетика није измењена болестима јетре и бубрега. Недојаци су постојање платоа ефикасности, релативно брзи развој толеранције и потреба за применом антиепилептика првог реда (фенитоин и фенобарбитон).

Диазепам

Дуго година диазепам је био лек избора у лечењу епилептичког статуса. За лечење статуса мора да се примени искључиво интравенски, или изузетно ректално. Слабо је растворљив у води, а да би се применио интравенским путем меша се са пропилен-гликолом и тетрагликолом који детергентском активношћу омогућавају стабилност у воденом раствору. У ретким случајевима, при примени великих доза, пропилен гликол одговоран је за изазивање ацидозе, хипотезије или срчаних аритмија (26). Већ после 1 минута по интравенском давању диазепам достиже високе концентрације у мозгу и постиже антиконвулзивно дејство, али се због изразите липосолубилности брзо редистрибуише. Због тога антиконвулзивни ефекат траје до 20 минута (после тога само 3-5% укупне дозе остаје у мозгу), али је због кумулисања у масном ткиву полувреме елиминације дуго (40-70 часова), а самим тим и нежељено седативно дејство (27). Полувреме елиминације је продужено (успорен катаболизам) код обољења јетре (59-116 часова), а скраћено је за око 30% (убрзан катаболизам) код болесника који примају лекове који индукују ензиме оксидативног метаболизма у јетри (26) После интрамускуларне примене апсорпција је спора и неправилна, а максимални ниво лека у плазми наступају тек после 30-60 минута, због чега овај начин примене треба избегавати (28). Ректална примена раствора диазепама омогућава постизање већих концентрација у плазми и бољи ефекат него после оралне или интрамускуларне примене. Код одраслих, максимални ефекат се постиже после 10-20 минута од ректалне примене, а код деце већ после 5-6 минута и одржава се током наредних 35-40 минута, иако је биорасположивост варијабилна (око 50%). Овај начин примене лека представља могућу алтернативу интравенској примени, пре свега због сигурности и могућности да се лек примени од стране немедицинског особља у кући болесника. Уобичајена доза диазепама у статусу јесте интравенска ињекција неразблаженог препарата у дози од 10 до 20 мг брзином 2-5мг/мин (1). Интравенски болус од 10 мг може се поновити после 15 минута до максималне дозе 40 мг. Континуирана инфузија од 8 мг/сат током три сата, може се применити уколико дође до рецидива напада, али треба бити обазрив због опасности од хипотезије (29). Раствор диазепама за интравенску инфузију мора бити свеже припремљен пошто се диазепам адсорбује за поливинил-хлорид у пластици, тако да се после стајања од 24 сата, губи око 95% активности диазепама. Раствор се припрема тако што се 20 мг диазепама пажљиво измеша са најмање 250 мл физиолошког раствора. Најбоље је одмах га употребити. Диазепам је веома ефикасан у различитим типовима статуса, свој антиконвулзивни ефекат брзо остварује (унутар 1 минута) практичан је за примену пошто се може дати интравенским и ректалним путем. Главни недо-

стаји су кратко време деловања, редистрибуција и акумулација при поновљеној примени, склоност ка изазивању респираторне депресије, седације и хипотензије, измењена фармакокинетика код болесника са оштећењем јетре, слаба ресорпција после интрамускуларне примене и преципитација у концентрованим растворима услед интеракције са другим лековима или адсорпције на зидове пластичне боце и система за инфузију током пролонгираног контакта.

Мидазолам

Мидазолам је у клиничку праксу уведен 1982 године као краткотрајни анестетик, каснијих година уочено је његово антиконвулзивно дејство. Добро је растворљив у води због чега је раствор лека у ампули стабилан без додатка детергента. У условима физиолошке рН његов имидазолски прстен мења структуру, постаје липосолубилан и брзо пролази кроз крвно-мождану баријеру. То је једини бензодиазепин који се у фази раног епилептичког статуса може успешно применити интрамускуларним путем и ова особина му даје извесну предност у односу да диазепам и лоразепам (30). Током трајања статуса, долази до пада рН крви, због чега се липосолубилност мидазолама смањује што може представљати извештај проблем у лечењу развијеног статуса (31). После интрамускуларне ињекције 80-100% се апсорбује, са достизањем ефикасних концентрација у плазми за 7 до 10 минута и максималним учинком после 25 минута (32). При интравенској примени у дози од 0,3 мг/кг током 20 секунди, максимални седативни ефекат се постиже унутар 2 минута, односно 40 секунди код старијих (33). Полувреме дистрибуције му је око 15 минута због велике липосолубилности, а полувреме елиминације 1,5 до 3,5 (просечно 2) часа, али је код старијих људи значајно продужено (до 10 сати). Елиминацију лека успоравају болести јетре, док поремећена функција бубрега не утиче значајно на фармакокинетику мидазолама (34). Мидазолам се највише користи за лечење продромалног и раног стадијума статуса. Интрамускуларно примењен мидазолам у дози 0,15-0,30 мг/кг, ефикасно прекида нападе унутар 5-10 минута код 82% болесника (35). Мидазолам има скоро душло јачи антиконвулзивни и седативни ефекат у односу на диазепам. Препоручене дозе код одраслих су 5-10 мг не већом брзином од 4 мг/минут. Болус се може поновити после 15 минута до максималне дозе од 0,3 мг/кг (36). У стадијуму развијеног статуса мидазолам се примењује у виду континуиране инфузије. Режим дозирања које се саветује је интравенска болус ињекција 0,1-0,3 мг/кг после које следи инфузија 0,05-0,4 мг/кг на час (37). Највећа предност мидазолама јесте интрамускуларна предност лека током премониторне фазе. Остале предности су велика ефикасност, брзо наступање дејства, спорије наступање толеранције у поређењу са другим бензодиазепинима и ретко изазивање хипотезије. Највећи недостаци су му кратко трајање ефекта после појединачне дозе (потребно је поновити дозу или паралелно применити антиепилептик првог реда) ни склоност ка изазивању респираторне депресије. Мидазолам има значајну улогу и у лечењу развијеног и резистентног статуса, с обзиром

на то да може болесника да уведе у дубоку интравенску анестезију са значајно мањим хипотезивним ефектом од барбитурата (38).

Фенитоин

Парентерални препарат фенитоина уведен је у клиничку праксу 1956. године и дуго је сматран леком избора у лечењу статуса (39). Иницијална доза фенитоина треба се применити искључиво интравенским путем. Интрамускуларна примена лекова се не препоручује чак и када је венски приступ онемогућен због кристализације на месту ињекције, одакле се споро отапа и неправилно ресорбује током наредних дана, са достизањем мањих концентрација у плазми него после оралног давања и уз велику учесталост појаве стерилних апсеса (40). После ректалне примене не ресорбује се (40). Пошто се слабо раствара у води, интравенски препарат се добија мешањем са пропилен-гликолом, етанолом и натријум-хидроксидом што омогућава растворљивост, али повећава кардиоваскуларних нежељених дејства (41). После интравенске примене споро продире у мозак (после 15-20 минута), тако да антиепилептички ефекат наступа касније у односу на бензодиазепине, али дуже траје (42). Метаболише се у јетри. Током давања у интравенској дози оптерећења, фенитоин фенитоин значајно не ремети стање свести. Уобичајна доза фенитоина која се даје у статусу износи 18-20 мг/кг. У случају наставка напада доза може да се повећа до укупне дозе 30 мг/кг (40). Препорука је да се фенитоин даје растворен у физиолошком раствору натријум-хлорида у концентрацији од 5-20 мг/мл. Интравенска инфузија не сме да прелази брзину од 50 мг/мин уз обавезан ЕКГ мониторинг. Примена фенитоина је индикувана у стадијуму развијеног статуса. Предности фенитоина су продужен антиконвулзивни ефекат, одсуство депресије стања свести и дисања (нарочито важно код повреда главе), одсуство толеранције и могућност наставка хроничне пероралне терапије. Недостаци су му релативно слаба ефикасност (око 50% прекинутих статуса), погоршавање апсасних статуса, немогућност брзе примене и споро наступање дејства. Не препоручује се употреба фенитоина за лечење напада у склопу акутне интермитентне порфирије (1).

Фосфенитоин

Фосфенитоин је динатријум фосфатни естар фенитоина који се у крвотоку и ткивима хидролизује широко распрострањеним циркулишећим фосфатазама до фенитоина. Фосфенитоин је инертна супстанца која је растворљива у води без додатка пропилен-гликола или етанола и која антиконвулзивни ефекат остварује разградњом до фенитоина. Фосфенитоин и фенитоин су делотворни у еквимоларном односу, док је тежински однос 1,5:1 у корист фосфенитоина. Доза фосфенитоина се изражава као еквивалент дози фенитоина. Осим могућности брже интравенске примене, значајне предности су му и мањи ризик од појаве тромбофлебитиса на месту инфузије, као и могућност интрамускуларне примене (43, 44). После интрамускуларне примене 10-20 мг/кг фосфенитоина, терапијске концентрације у

серуму се постижу код више од 50% болесника после 5-20 минута и код више од 60% после 40 минута, са одржавањем ефективне концентрације око 4 часа (45). На месту интрамускуларне примене осим благе болне осетљивости других нежељених ефекта нема. Због повољних фармакокинетских особина у поређењу са бензодиазепинима представљају терапију избора у премониторном стадијуму епилептичког статуса (45). Ефикасан је за цео спектар епилептичких манифестација и главни недостатак му је значајно виша цена.

Фенобарбитон

Фенобарбитон је лек избора за лечење развијеног епилептичког статуса. Натријумова со (фенобарбитон-натријум) се одлично раствара у води па може да се примени интравенским, интрамускуларним, ректалним или пероралним путем(1). Фенобарбитон је слабо липофилан пошто је у срединама физиолошким вредностима рН око 50% молекула дисоцијовано, па знатно спорје пролази кроз хемато-енцефалну баријеру у поређењу са диазепамом или тиопентоном. Максималан однос концентрације у мозгу и крви достиже тек кроз 12-60 минута, а концентрације лека у ликвору максимално износе 50% концентрације у крви (45). Доза фенобарбитона које се примењују су у распону од 10-20мг/кг, што код већине људи износи 1000-2000 мг. Брзина примене не треба да превазилази брзину од 100 мг/минут да би се избегла потенцијална хипотезија. Фенобарбитон се може применити безбедно интравенски чак и после иницијалне дозе диазепама од 20 мг која није прекинула статус, у дози од 20мг/кг и брзином до 100 мг/мин (46). Фенобарбитон представља лек избора у терапији одмаклог некомплицованог статуса, а у високим дозама се може применити и за лечење рефрактерног статуса. Основне предности су велика ефикасност, одсуство развоја толеранције на антиепилептички ефекат, практичност и могућност брзе примене лека и ниска цена. Недостаци су му депресија стања свести, ризик од појаве хипотезије при брзом давању и ретко појава депресије дисања при примени високих доза. Апсолутно је контраиндициран код болесника са акутном интермитентном порфиријом.

Лечење рефрактерног статуса

Епилептички статус се сматра рефрактерним (терапијски резистентним) уколико не може да се прекине применом 2 антиепилептика првог реда, током 2 сата (47). Циљ лечења рефрактерног статуса је да се: 1) прекине свака епилептичка активност 2) прекине свака моторна активност (превенција рабдомиолизе и хиперпирексије), и 3) смањи мождана метаболичка активност и потреба за енергентима(1). Рефрактерни статус се лечи увођењем у анестезију чији је циљ да прекине сваку електрохемијску активност мембране неурона, чима се укида свака врста комуникација између неурона. У том циљу, на располагању су 1) интравенска анестезија бензодиазепинима: мидазоламом или лоразепамом; 2) интравенска анестезија барбитуратима; 3) интравенска анестезија пропофолом или етомидатом; и 4) инхалациона анестезија халотаном или изофлураном. Рела-

тивна предност за лечење рефрактерног статуса је на страни мидазолама обзиром да је дубина коме слична а тиме и ефикасност, док су хипотезивни ефект и комулација лека у организму много мање изражени него при примени тиопентона. Паралелно са увођењем у општу анестезију, неопходно је наставити са интравенском применом два антиепилептика првог реда до концентрација које су на горњем опсегу терапијских вредности (6). Терапија је изразито ефикасна и доводи до прекида статуса свих болесника. Упркос томе, коначан исход код ових болесника је неповољан пошто су терапијски резистентни статуси по правилу изазвани деструктивним лезијама мозга, чија је прогноза сама по себи лоша (27).

Тиопентон натријум

Тиопентон се у лечењу статуса примењује искључиво у виду интравенске инфузије. Због велике липосолубилности брзо продире у мозак у концентрацијама које су довољне за увођење у анестезију чак и при примени малих доза (250 мг). Већ после 10-20 секунди испољава се анестетички ефекат, са достизањем максималних концентрација у мозгу унутар 30-ак секунди (1). Због велике липосолубилности има изражен ефекат редистрибуције са таложењем у масном ткиву и мишићном ткиву због чега му је антиконвулзивни и анестетички ефекат кратак када се примењује у виду болусних ињекција (7-10 минута) (48). Антиконвулзивни ефекат се региструје већ при нивоима лека у плазми од 5 до 15 мг/л, "burst supresion" ЕЕГ образац се региструје при нивоима 30-40мг/л, док при нивоима од 70мг/л настаје потпуна електрична тишина (49). Разграђује се у јетри. Не постоји јединствен став које су дозе тиопентона оптималне за лечење рефрактерног статуса. Код пет болесника са статусом код којих је предходна антиепилептичка терапија била неуспешна, статус је прекинут давањем најпре болусне дозе тиопентона (100-250мг током 20 секунди) праћене поновљеним болусним дозама од 50мг на сваких 2-5 минута до престанка епилептиформне ЕЕГ активности. Настављено је са даљом континуираном инфузијом раствором тиопентона у физиолошком раствору (5мг/мл) брзином 0,5-1,5 мл/мин (3-5 mg/kg/h) наредних 12 часова од престанка епилептиформне активности у ЕЕГ-у. Лек је потом постепено искључен током наредних 12 часова (50). Сви болесници треба да буду на артефицијалној вентилацији уз континуирано регистровање ЕЕГ активности и крвног притиска и уз примену свих неопходних симптоматских мера у јединици интензивне неге (1). И поред тога, компликације ове терапије су значајне и манифестују се најпре у виду изражене хипотензије која често захтева примену допамина, а понекад и смањење дозе тиопентона, односно прекид терапије (51).

Остали лекови за терапију рефрактерног статуса

Поред анестетичких барбитурата за лечење рефрактерног статуса могу се још применити: 1) интравенска анестезија мидазоламом или лоразепамом; 2) интравенска анестезија пропофолом или етомидатом и 3) инхалациона анестезија халотаном или изофлураном.

Терапијски протокол за лечење статуса

Епилептички статус представља ургентно медицинско стање и лечење мора да се спроводи по унапред припремљеном терапијском протоколу у коме су предвиђени основни и алтернативни терапијски поступци, начин њиховог извођења и сатница. У лечењу епилептичког статуса време има улогу кључног фактора, а централни део протокола чине лекови који се примењују суцесивно или у комбинацији. Потребно је да постоји увежбани тим, чији чланови треба да добро познају и спроводе мере одржавања респираторне и кардиоваскуларне функције и реанимације. На крају приказујемо један протокол који је по мишљењу аутора практичан за лечење епилептичког статуса.

Табела 2. - Терапијски протокол за лечење епилептичког статуса.

Сатница	Медикаментозни приступи	Немедикаментозни поступци
0-5 мин.	50%ml 50% глукозе	обезбедити дисање, проверити виталне параметра, отворити две венске линије
6-20 мин.	lorazepam 4 mg (2 mg/min) или diazepam 10mg (5mg/min) поновити после 10 минута	анамнеза, соматски неуролошки преглед, допунске анализе
21-30 мин.	fenobarbiton 10 mg/kg (100 mg/min)	лечење компликација
31-60 мин.	fenobarbiton 30 mg/kg (100 mg/min)	
61-80 мин.	fenobarbiton "гигантским" дозама или мидазолам у континуираној инфузији	обезбедити асистирану вентилацију, мониторинг виталних параметара
81-90 мин.	позвати анестезиолога и припремити болесника за увођење у хируршку анестезију	

У случају појаве фармакорезистентног епилептичког статуса треба размотрити могуће разлоге терапијског неуспеха: 1) субдозираниост антиепилептика; 2) неадекватан избор лека (употреба фенитоина и/или фенобарбитона код порфирије); 3) постојање прогресивне болести мозга као узрока статуса (најчешће велике

структурне или инфекције); 4) појава компликација током статуса (хипотезија, ренална инсуфицијенција, метаболички поремећаји, хипертермија); 5) погрешна дијагноза (псеудоепилепсија) (9).

ЛИТЕРАТУРА

- Shorvon SD. Status epilepticus: its clinical features and treatment in and adults. Cambridge University Press, 1994.
- Lowenstein DH, Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1990; 40(Suppl 1): S3-S8.
- Hesdorffer DC, Lograscino G, Cascino G, et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minesota, 1965-1984 *Neurology* 1998;50:735-41
- Kostić V.S.-*Neurologija za studente medicine*; Beograd 2007. 178-180.
- Bleck TP. Menagment approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40:S59-S63.
- Sokić D. Analiza faktora rizika za nastanak oštećenja mozga u epileptičkom statusu. *Doktorska disertacija*. Medicinski fakultet, Beograd 2001.
- Delgado-Escueta AV, Bajorek JG. Status epilepticus: Mechanismus of brain damage and rational managment. *Epilepsia* 1982;23(suppl 1): S29-S41.
- Walton NY, Treiman DM. Phenobarbital tretment of status epilepticus in rodent model. *Epilepsy Res* 1989;4: 216-221.
- Shorovon SD. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Blackwell Science, Oxford 2000; 174-193.
- Delgado-Escueta AV, Treiman DM, Focal status epilepticus: modern concepts. In: Luders H, Lesser RP (eds). *Epilepsi: electroclinical syndromes*. London: Springer. 1987: 347-391.
- Barry E, Hauser WA, Status epilepticus: the interaction of epilepsi and acute brain disease. *Neurology* 1993;43: 1473-1478.
- DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterchouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164-169.
- Mitchell WG, Status epilepticus and acute repetitive seozures in children, adolescents, and young adults: etiology, outcome and tretmant. *Epilepsia* 1996;60:657-666.
- Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich SK, Gottwald MD, Oneil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparasion of lorazepam, diazepam and placebo for the tretment of out-of hospital status epilepticus. *New Engl J Med* 2001; Vol.345,9:631-637.
- Towne AR, DeLorenzo. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emer Med* 199; 17:323-328.
- De Toledi JC, Ramsay RE. Fosphenytoin in patient with status epilepticus: improved tolerability versus increased costs. *Drug Dsf* 2000;22: 459-466.
- Lockman LA. Other antiepileptic drugs: Paraldehyde. In Levy RH, Dreifuss FE, Matson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic drugs*. Raven Press, New York 1989: 881-886.
- Pellock JM. Menagment of acute seizure episodes. *Epilepsia* 1998; 39(suppl 1) S28-S35.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparasion of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group*. *N Engl J Med* 1998;339:792-798.
- Homan RW, Unwun DH. Benzodiazepines: lorazepam, In Levy R, Mattison R, Meldrum B, Penry Jk, Dreiffus FE(eds) *Antiepileptic drugs*. Raven Press, New York, 1989:841-854.
- Delgado-Escueta AV, Enrile-Bascal F. Combination therapy for status epilepticus: intravenous diazepam and phenytoin. *Adv Neurol* 1983;34:477-486.

22. Maytal J, Novak GP, King KC. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures. *J Child Neurol* 1991;6:319-323.
23. Kraus JW, Desmond PV, Marchall JP, Johnson RF, Schenker S, Wilkinson GR. Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin Pharm Therapeut* 1978; 24:411-419.
24. Crawford TO, Mitchell WG, Sondgrass SR. Lorazepam in childhood status epilepticus and serial seizures: effectiveness and tachyphylaxis. *Neurology* 1987;37:190-195.
25. Labar DR, Ali A, Root J. High-dose intravenous lorazepam for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurology* 1994; 44:1400-1403.
26. Schmidt D. Benzodiazepines: Diazepam. In Levy RH, Dreifuss FE, Matson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic drugs*. Raven Press, New York 1989:735-764.
27. Celesia GG, Booker HE, Sato S. Brain and serum concentrations of diazepam in experimental epilepsy. *Epilepsia* 1974; 15: 417-425.
28. Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emerg Med* 199;17:323-328.
29. Walker MC, Tong X, Brown S, Shorvon SD, Patsalos PN. Comparison of single and repeated-dose pharmacokinetics of diazepam. *Epilepsia* 1998;39:283-289.
30. Mayhew FE. IM midazolam for status epilepticus in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1998; 17:643-645.
31. Dundee YW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:519-543.
32. Raines A, Henderson TR, Swinyard EA, Dretchen KL. Comparison of midazolam and diazepam by the intramuscular route for the control of seizures in mouse model of status epilepticus. *Epilepsia* 1990; 31: 313-317.
33. Patsalos PN, Bell DM, Richards G, Sander JWAS, Oxley JR, Dhillon S, Cromarty J. Pharmacokinetic evaluation of intravenous and intramuscular midazolam in patient with epilepsy. *Epilepsia* 1991;32 (suppl 1):29.
34. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:519-543.
35. Ghillain S, VanRijckevorsel-Harmant K, Harmant J, DeBarysy TH. Midazolam in the treatment of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:732.
36. Galvin GM, Jelinek GA. Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control. *Archives of Emergency Medicine* 1987;4: 169-172.
37. Schmidt D. Benzodiazepines-an update. In: Pedley TA, Meldrum BS (eds). *Recent advances in epilepsy*. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1985:125-135.
38. Sokić DV. Efikasnost terapije, recidivi epileptičkog statusa i respiratorne komplikacije pri lečenju epileptičkog statusa intravenskom primenom diazepam i midazolama. *Srp Arh Celok Lek* 1992; 120: 229-232.
39. Murphy JT, Schwab RS. Diphenylhydantoin (Dilantin) sodium used parenterally in control of convulsions. *JAMA* 1956; 160:385-388.
40. Ramasy RE. Pharmacokinetics and clinical use of parenteral phenytoin, phenobarbital and paraldehyde. *Epilepsia* 1989;30 (suppl 2): S1-S3.
41. Glazko AJ. Phenytoin: chemistry and methods of determination. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic drugs*. Raven Press, New York 1989: 159-176.
42. Cloyd JC, Gummit RJ, McLain L.W. Status epilepticus: the role of intravenous phenytoin. *JAMA* 1980; 244:1479-1481.
43. Jamerson B. Venous irritation related to intravenous administration of phenytoin versus fosphenytoin. *Pharmacotherapy* 1994; 14:47-52.
44. Uthman BM, Wilder BJ. Intramuscular use of fosphenytoin: an overview. *Neurology* 1996; 46:24-28.
45. Houghton GW, Richens A, Toseland PA, Savidson S, Falconer MA. Brain concentrations of phenytoin, phenobarbitone and primidone in epileptic patients. *Euro J Clin Pharmacol* 1975; 9:73-78.
46. Sokić DV. Fenobarbiton-natrijum u intravenskoj dozi opterećenja u lečenju epileptičkog statusa. *Srp Arh Celok Lek* 1992; 120: 19-25.
47. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol* 1999; 14: 602-609.
48. Kleijn E, Baars AM, Vree TB, Dries A. Clinical Pharmacokinetics of drugs used in the treatment of status epilepticus. *Adv Neurol* 1983; 34: 421-440.
49. Turcant A, Delhumeau A, Premel-Cabic A, Granry JC, Conttineau C, Six P, Alain P. Thiopental pharmacokinetics under conditions of long-term infusion. *Anesthesiology* 1985; 63: 50-54.
50. Partinen M, Kovanen J, Nilsson E. Status epilepticus treated by barbiturate anesthesia with continuous monitoring of cerebral function. *Br Med J* 1981; 282: 520-521.
51. Orłowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1984;12:367-372.