



Epileptički status u pedijatriji – dijagnostički i terapijski postupci

Management of pediatric status epilepticus – diagnostic and therapeutic procedures

Nina Barišić¹, Filip Rubić²,

Povjerenstvo za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ)

¹Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

²Zavod za intenzivno liječenje, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Ključne riječi

EPILEPTIČKI STATUS; DIJAGNOSTIKA;
TERAPIJA; RAZINE ZBRINJAVANJA;
PREPORUKE; DJECA; NOVOROĐENČAD

Key words

STATUS EPILEPTICUS; DIAGNOSIS;
THERAPY; LEVELS OF CARE;
RECOMMENDATIONS; CHILDREN; NEWBORNS

SAŽETAK. Epileptički status je najčešće neuropedijatrijsko hitno stanje u hitnim ambulancama i čini 1% od svih hitnih stanja. Cilj rada je racionalizacija dijagnostičkih preporuka i terapijskih postupaka za epileptički status u pedijatriji prema dobi i okolnostima. Motorički generalizirani epileptički status trajanja duljeg od četiri minute potrebno je prekinuti optimalno unutar 5 – 20 minuta trajanja epileptičkog statusa (ES), primarno intravenski (i.v.) primjenom diazepam (0,2 mg/kg), a u novorođenčeta fenobarbitona i.v. 20 mg/kg u bolničkim uvjetima. U izvanbolničkim uvjetima primjenjuju se benzodiazepini: midazolam bukalno (za starije od 3 mjeseca) ili midazolam intramuskularno (i.m.) ili klizmu diazepam (rektalno) za djecu >12 mjeseca, maksimalno dvije doze s razmakom od 5 minuta ako ES ne prestaje. Ako je ES refrakteran (RSE) primjenjuje se od 20. minute trajanja levetiracetam 40 mg/kg i.v. zbog mogućnosti brze pripreme ili fenobarbiton, uz B6 100 mg i.v. u novorođenčeta. U superrefrakternom statusu primjenjuju se anestetici: midazolam u infuziji ili ketamin i.v. u infuziji. Epileptički status do najdulje 10 minuta od početka trajanja zbrinjava se na mjestu događaja ili u I. razini, nakon kliničkog pregleda i anamneze, prekidanjem napadaja. Potom se dijete transportira u II., a novorođenče i dojenče optimalno u III. razinu zbrinjavanja. Benzodiazepini su efikasni u zaustavljanju 80 – 90% epileptičkih napada u fazi prijetećeg prije razvoja ustanovljenog ES-a (5 – 10 min). Nema statistički značajne razlike u učinkovitosti između antiepileptičkih lijekova druge linije. Nema dovoljno dokaza za preporuku anestetika iz 3. linije liječenja ES-a. U novorođenčadi, dojenčadi i djece s ES-om potrebno je isključiti infekciju središnjega živčanog sustava (ŠŽS), ishemiju, intrakranijalne hemoragije, intoksikacije, strukturne abnormalnosti i provesti metaboličku i genetsku obradu. Neuroslikovni prikaz MR-a mozga indiciran je u svakog bolesnika s epileptičkim statusom. Video EEG monitoring neophodan je u dijagnostici ES-a, ponajprije nekonvulzivnog, koji je česti nastavak konvulzivnog ES-a, i bezuvjetan u praćenju učinkovitosti terapije ES-a antiepileptičkim lijekovima i anestetima.

SUMMARY. Status epilepticus is the most common neuropediatric emergency in emergency departments, accounting for 1% of all emergencies. The aim of the manuscript is the rationalization of diagnostic recommendations and therapeutic procedures for status epilepticus in pediatrics according to age and circumstances. Motor generalized epileptic status lasting longer than 4 minutes should be terminated optimally within 5–20 minutes of (epileptic status) ES duration, primarily i.v. using diazepam (0.2 mg/kg), and in the newborn, phenobarbitone intravenous (i.v.) 20 mg/kg in hospital conditions. In outpatient settings, benzodiazepines are used, buccal midazolam, (for infants older than 3 months), or midazolam intramuscular (i.m.) or diazepam rectal tube for children >12 months, maximum 2 doses with an interval of 5 minutes if ES does not stop. If ES is refractory, 20 minutes after onset levetiracetam 40mg/kg i.v. is used or phenobarbitone, with B6 100 mg i.v. in the newborn. In super-refractory status, anesthetics are used: midazolam in infusion – or ketamine i.v. in infusion. Status epilepticus for a maximum of 10 minutes from the beginning of the duration, is treated out of hospital in Level I, after a clinical exam and history, by stopping the seizure. Child is transported afterward to 2nd, and the newborn and infant optimally to 3rd level of care if feasible. Benzodiazepines are effective in stopping 80–90% of epileptic seizures in the impending phase before the development of established status SE. There is no statistically significant difference in efficacy between second-line antiepileptic drugs. Levetiracetam i.v. is the drug of the first choice from the second line due to the possibility of quick preparation. There is not enough evidence to recommend anesthetics from the 3rd line of treatment for SE. In newborns, infants and children with ES, is necessary to rule out infection of the central nervous system (CNS), ischemia, intracranial hemorrhages, structural abnormalities and to carry out metabolic and genetic investigations. Brain MR imaging is indicated in each patient with status epilepticus. Video EEG monitoring is necessary in the diagnosis of primarily nonconvulsive ES, which is a frequent continuum of convulsive ES, and mandatory in monitoring the effectiveness of ES therapy with antiepileptic drugs and anesthetics.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Nina Barišić, prim. dr. med., Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb, e-pošta: barisic.nina@gmail.com

Uvod

Epileptički status (ES) prema definiciji *International League against epilepsy* (ILAE) jest stanje uzrokovano poremećajem mehanizama potrebnih za zaustavljanje napada ili inicijalno mehanizama koji uzrokuju genuzu epileptičkog napada, što je uzrok prolongiranih napada (trajanja > t1) i uključuje dugoročne teške posljedice (trajanja > t2). Kriteriji za definiciju ES-a primjenjuju se neovisno o dobi.

ES je najčešće hitno stanje u pedijatrijskoj neurologiji u hitnim ambulancama.

Anamneza i opis napada od neprocjenjivog je značenja za dijagnozu epileptičkih napada i razlikovanje epileptičkih od neepileptičkih napadaja, uz klinički pregled.

Cilj rada je identifikacija, definicija i procjena postupaka: dijagnostičkih pretraga i racionalnog terapijskog izbora uključujući razine zbrinjavanja^{1–5, Suplement} – u izvanbolničkim uvjetima i timski intrahospitalni pristup u epileptičkom statusu, u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 0 – 18 godina.

Metode

Pretragom baze *PubMed* od 1990. do 2022. ustanovljeno je da su publicirana ukupno 2.353 rada, u zadnjih pet godina 871, s temom epileptičkog statusa za dob od 0 – 18 godina, uglavnom preglednih članaka (tablica A, Suplement).

Do sada je objavljeno 11 postupnika za epileptički status u pedijatrijskoj populaciji. Oko 85% su terapijski, a 15% dijagnostički, dok se 15% odnosi na postupke za zbrinjavanje bolesnika, a svega 1,6% na procjenu kakvoće postupaka.⁶ Mišljenje eksperata, stav skupine stručnjaka ili pregled literature često se predlaže za preporuke, tako da je razina dokaza i klase (GRADE razina 2 B i C, i razina 3) niže značajnosti za podatke vezane za pedijatrijsku populaciju među postupnicima međunarodnih društava za neurologiju i urgentnu medicinu.^{5,6}

Provedeno je pretraživanje bazirano na preporukama za dijagnostiku i/ili terapiju epileptičkog statusa u febrilnom ili afebrilnom stanju, za dob od 0 – 18 godina, uključujući ES u novorođenčadi: *International League Against Epilepsy* (ILAE), *American Academy of Pediatrics* (AAP), *American College of Emergency Physicians* (ACEP), *American Academy of Neurology* (AAN), *Child Neurology Society* (CNS), postupnici AAN-a i CNS-a te *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) za epileptički status u djece. Za procjenu preporuka primijenjena je klasifikacija *American Academy of Neurology* (AAN) klase I.–IV. i *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) sustav (1 A-C tzv. jake pre-

poruke i 2 A-C slabe) prema prilogu (7 – 9, v. Suplement, tablica A).

Epileptički status (ES): Definicije, klasifikacija i etiologija

Definicija. U praksi i prema klasifikaciji i definiciji ILAE od 2015. godine prema semiologiji razlikuju se ES s dominantno motoričkim znakovima koji se dijagnosticiraju klinički (bez EEG-a) i nemotorni SE, generalizirani ili žarišni, s poremećajem svijesti ili bez njega, i zahtijevaju EEG za dijagnozu. Generalizirani motorni toničko-klonički epileptički napadaj, koji traje najmanje pet ili više od pet minuta ili dva ili više kratka napadaja između kojih bolesnik ne dolazi k svijesti, treba smatrati epileptičkim statusom i adekvatno ga liječiti.¹⁰ Navedeni kriteriji za definiciju ES-a primjenjuju se i u novorođenčadi. 10% do čak 40% prvih konvulzivnih generaliziranih napada u trajanju epileptičkog statusa, tj. dulji od pet minuta, čine 1 – 2% svih hitnih stanja u pedijatriji. ILAE definira dva različita vremena t1 (t1 = operativno vrijeme kada treba započeti s prekidanjem napada benzodiazepinima): t1 za generalizirani motorni ES jest 5 minuta, za žarišni je 10 minuta, a za nemotoroni napad tipa apsansa t1 iznosi dulje od 10 do 15 minuta; t2 je nepoznato za nekonvulzivni napad. T2 je tzv. kritično vrijeme kada nastaju teške posljedice: smrt neurona i oštećenje sinapsi, predstavlja granicu do koje je potrebno i poželjno prekinuti napad: t2 vrijeme za generalizirani napad jest 30 minuta, a za žarišni motorni 60 minuta.^{10,11}

Klasifikacija ES-a temeljem vremena trajanja i operativno vrijeme (trajanja ES) t1 za motorni ES (generalizirani toničko-klonički) u kojemu preba primjeniti terapiju: 1. faza – trajanje napada 5 – 10 min je tzv. prijeteći ES; 2. faza je ustanovljeni ES od 10 – 30 minuta: vrijeme u kojem treba započeti s prekidanjem ES-a je u 5. minuti, a motorni status treba biti prekinut prije razvoja ireverzibilnih promjena neurona, dakle prije 30. minute, optimalno unutar 20 minuta od početka napada.

Refrakterni ES (RES) jest onaj koji traje 60 minuta i dalje, do 120 minuta, unatoč primjeni dva ili tri anti-epileptika (javlja se u 20 – 40% djece s ES-om).

Superrefrakterni status prema definiciji traje dulje od 24 sata i nakon prekidanja primjene anestetika ponovno se pojavljuje i nastavlja.^{10,11}

Temelj klasifikacije ES-a obuhvaća četiri osovine: a) semiologiju, b) etiologiju, c) EEG i d) dob.

Etiologija ES-a obuhvaća strukturne abnormalnosti, infektivne, autoimune, metaboličke, genetske uzroke i intoksikacije.

Najčešće je ES simptomatski, udružen s različitim bolestima, kao što su: infekcije središnjega živčanog sustava, hipoksija ili hipoperfuzija ili/i ishemija mozga,

strukturna abnormalnost, trauma, različiti metabolički poremećaji (poremećaji glikemije, ionske i acidobazne ravnoteže) ili otrovanja lijekovima (npr. antidepresivima) te genetski epileptički sindromi (Dravet, Alpers).

Epidemiologija. Incidencija konvulzivnog statusa u pedijatriji je od 5 – 25/100.000 do 15 – 35/100.000, u prosjeku 18/100.000 djece na godinu; 5 % ES-a predstavlja vitalnu ugrozu za dijete. Najviša je incidencija ES-a u novorođenčadi i dojenčadi 51 – 135/100.000, pri čemu je u 80% riječ o febrilnom epileptičkom statusu.¹³ Uzrok je nezrelost mozga i sklonost podržavanju kontinuirane epileptogene aktivnosti. Kratkoročni mortalitet iznosi 2,5 – 5%, u novorođenčadi s ES-om iznosi do 26%; viši je u bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja, od 5 – 8%; neurološke komplikacije zaostaju u 10 – 20%.¹⁴

Generalizirani dominantno motorni ES. Konvulzivni dominantno motorni ES (generalizirani toničko-klonički ili žarišni do bilateralni) s generaliziranim napadajima očituje se toničko-kloničkim napadima i značajnim poremećajima svijesti. ES s generaliziranim motornim napadima pojavljuje se u encefalopatijama različite etiologije; praćen je dubokim poremećajima svijesti i povezan je s obostranim epileptogenim izbijanjima u EEG-u. Generalizirani motorički ES obuhvaća mioklonički ES (s komom ili bez kome), tonički i hiperkinetski ES.¹¹

Žarišni motorički (konvulzivni) ES. Žarišni motorički ES udružen s očuvanom svijesti ili je svjesnost minimalno reducirana. Žarišni motorički ES uključuje ponavljajuće žarišne motoričke napade (Jacksonovog tipa, *epilepsia partialis continua* (Koževnikov), adverzivni, okuloklonički i žarišni inhibitorni ES (iktalne pareze).¹¹ U EEG-u kontinuirana asimetrija upućuje na žarišni ili žarišni do bilateralni motorički toničko-klonički ES.

Nekonvulzivni (bez izraženih motoričkih znakova) ES uključuje podjelu temeljem stupnja poremećaja svijesti druge skupine: udruženi s komom (koji predstavljaju vitalnu ugrozu) i bez kome. Semiološki se razlikuju generalizirani, najčešće apsans ES (tipični ili atipični ili mioklonički) sa značajnim poremećajem svijesti ili žarišni ES (ranije psihomotorni) (tablica 1) koji uključuje auru kontinuu, s autonomnim, vizualnim, slušnim, senzornim, okusnim i olfaktornim, emotivnim/psihičkim simptomima, zatim afazični i žarišni ES s poremećajem svjesnosti.¹¹

Novorođenački i dojenački ES. Novorođenački ES prema predloženoj definiciji jest svaka elektrografski registrirana epileptogena aktivnost za vrijeme snimanja novorođenčeta s epileptičkim napadima ukupnog trajanja dulje od 50% cjelokupnog trajanja snimanja u bilo kojem elektrografskom zapisu trajanja 1 epohe (epoha = najčešće 1 sat), u trajanju >10 minuta konti-

nuiranog snimanja.^{15,16} Za sada jasna i čvrsta definicija motoričkog ES-a u novorođenčadi nije dostupna.

Novorođenački napadi i novorođenački ES su simptomatski, žarišni konvulzivni i nekonvulzivni (elektrografski) – dokazani samo EEG-om, bez kliničkih znakova, elektroklinički ili isključivo klinički (bez EEG korelata), stereotipije, patološki položaji, autonomni i s arestom ponašanja, u pravilu su provocirani (prigodni). Epileptički napadi se pojavljuju s učestalošću 1 – 5 na 1.000 živorođene djece.^{10,15,17,18}

Febrilni epileptički status definicija (FES) odgovara definiciji febrilnoga epileptičkog napada: FES je epileptički napad provociran vrućicom bez prethodne anamneze o afebrilnim epileptičkim napadajima i u kojeg je isključena akutna infekcija središnjega živčanog sustava (SŽS), pri čemu je početak vrućice unutar 24 h prije početka napadaja ili čija se vrućica prepoznaje tek nakon početka napadaja, trajanja duljeg od 30 minuta. Febrilni ES kao i febrilne konvulzije najčešće se pojavljuju u djece mlađe od dvije godine.¹⁹ Febrilni ES rijetko spontano regredira, prekidanje FES-a u 70% djece zahtijeva više od dva antiepileptička lijeka (AEL) druge linije; može dovesti do razvoja oštećenja hipokampusu, pri čemu se može registrirati fokalno usporenje na EEG-u oko 72 sata nakon febrilnog ES.^{19,20,21} Febrilni ES je najčešći uzrok prve epizode ES-a i superrefraktornog ES-a (u 50%). U cerebrospinalnom likvoru (CSL) pleocitoza se nalazi u 33%. Febrilni ES su tipični i za neke genetske epilepsije: generalizirana genetska epilepsija s febrilnim epileptičkim napadima (GEFS+) odnosno epileptička encefalopatija i Dravet sindrom.

Epileptički status u febrilitetu ili afebrilnom stanju koji se prvi put pojavljuje u bolesnika koji ne boluje od epilepsije naziva se novonastali refrakterni epileptički status (engl. *new-onset refractory epileptic status* – NORSE). Predstavlja kliničku prezentaciju, a ne dijagnozu/određenu bolest, u bolesnika bez aktivne epilepsije, bez (preegzistentnih) neuroloških bolesti, bez strukturalnih, metaboličkih ili toksičnih uzroka.^{22,23}

Epileptički sindrom povezan s febrilitetom uzrokovanim infekcijom (engl. *febrile infection-related epilepsy syndrom* – FIRES) podvrsta je NORSE; vrlo je rijetka: 1 : 1.000.000 djece i teška neencefalitička encefalopatija s akutnim eksplozivnim početkom trajanja refrakternog i superrefrakternog ES-a, najčešće u školskoj dobi, nakon prethodne febrilne infekcije u periodu dva tjedna do 24 sata ranije, koja uzrokuje značajno neurološko oštećenje, epilepsiju i visok rizik mortaliteta uz nedovoljno razjašnjenu etiologiju.

Infekcije su najčešći pokretač i NORSE-a u djece. Etiologija infekcija središnjega živčanog sustava može se potvrditi tzv. metagenomičkim sekvenciranjem (višestruki ciljevi: tip – *shotgun*)²⁴ slijedeće generacije uzoraka seruma, likvora i bioptata moždanog tkiva.

TABLICA 1. POSTUPCI I TERAPIJA U DJETETA U EPILEPTIČKOM STATUSU U FUNKCIJI VREMENA (30,31,43,44,45,70,71)

TABLE 1. PROCEDURES AND THERAPY IN A CHILD WITH STATUS EPILEPTICUS AS A FUNCTION OF TIME (30,31,43,44,45,70,71)

Vrijeme / Time	Intervencije u hitnoj službi ili u izvanbolničkim uvjetima / Interventions in the emergency department or in out of hospital setting
0 – 5 min Faza stabilizacije / Stabilisation phase	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stabilizacija bolesnika (dišni put, disanje, cirkulacija, neurološki pregled) / Stabilization of the patient (airway, breathing, circulation, neurologic exam) 2. Mjeriti vrijeme od početka napada i vitalne parametre / Measure the time from the beginning of the seizure and vital parameters 3. Primijeniti zrak/kisik preko maske, razmotriti intubaciju ako je indicirana / Administer air/oxygen via mask, consider intubation if indicated 4. EKG/ECG 5. GUK iz prsta (0,5 g/kg i.v. glukoza za GUK<3mmol/l): 25% G 2 ml/kg ili 10% G 5 ml/kg i.v. / Glucose level (from the finger) (0.5 g/kg glucose for G<3mmol/l) 25% G 2 ml/kg or 10% G 5 ml/kg 6. Postavi i.v. put / enable intravenous access
5–20 min 1. linija benzodiazepini / 1 st line benzodiazepine	<p>Diazepam i.v. 0,15 – 0,2 mg/kg (rizik/risk: apnea – AMBU !!) ili/or u izvanbolničkoj ustanovi / out of hospital: midazolam i.m. 0,2 mg/kg = 5 mg do/up 40 kg, 10 mg i.m. za/for>40 kg TM/BW ili/or midazolam 0,3 – 0,5 mg/kg bukalno za dob/buccal for age >3 m – 11 m: 2,5 mg, 1 do 4 godina / 1 to 4 y: 5 mg, 5 – 9 godina/y: 7,5 mg, 10 – 17 godina/y 10 mg; ili/or: 5 mg (doza za TM / dosis for BW 15 – 40 kg), 10 mg (doza za TM / dosis for BW >40 kg) 10 mg = maksimalna doza/maximal dose; klizma diazepam (rektalno): 0,5 mg/kg/doza (>11 m do 5 godina), 0,3 mg/kg (6 – 11 godina), 0,2 mg/kg (> 12 godina)/ diazepam tube (rectal) 0.5 mg/kg/dose (>11 m up to 5 y), 0.3 mg/kg (6 – 11 years), 0.2 mg/kg (12 and > y) ili midazolam 0,2 mg/kg intranazalno/intranasal</p>
20–40 min Druga terapijska linija antiepileptici / 2 nd line antiseizure medication	<ol style="list-style-type: none"> 1. levetiracetam (LEV) 40 mg/kg i.v./15 min, održavanje: 20 mg/kg/d u 2 doze i.v. (za <6 mj) 25 mg/kg/d u 2 doze / (dob 0,5 – 4 g), 30 mg/kg u 2 doze/dan (dob 4 – 16 g) / maintenance LEV: 20 mg/kg/day in 2 doses i.v. (for <6 months); 25 mg/kg in 2 doses (age 0.5 – 4 y), 30 mg/kg in 2 doses/day (age 4 – 16 g) ili/or 2. difetoin/diphetoin 20 mg/kg kroz/during 20 min i.v., < 1 mg/kg/min ili/or fenobarbiton 20 mg/kg, i.v. /phenobarbitone 20 mg/kg/i.v. ili/or valproat (VPA) 40 mg/kg i.v. (u infuziji od 2,8 mg/kg/min), kontraindiciran u mitohondrijskim bolestima (POLG mutacije), nuspojava NH₄⁺ / VPA 20–40 mg/kg i.v. (5–10 min) and continues in the infusion of 2.8 mg/kg/h min single dose, contraindicated in mitochondrial diseases (POLG gene mutations), a side effect : NH₄⁺, ili/or lakozamid i.v. 5 – 10 mg/kg kroz 15 – 30 min (maks. 200 mg/15 min), održavanje 13 mg/kg/d u 2 doze / lacosamide i.v. 5 – 10 mg/kg over 15 – 30 min (max 200 mg/15 min), maintenance 13 mg/kg/d in 2 doses edem mozga – 20%-manitol 0,5 g/kg po dozi 3 – 4 puta na dan, furosemid u dozi 0,5 – 1 mg/kg intraveniski te/ brain oedema – 20%-mannitol 0.5 g/kg per dose 3 – 4 times a day, furosemide in a dose of 0.5 – 1 mg/kg intravenously and deksametazon 0,15 mg/kg/dozi 3 – 4 puta na dan uz nadzor elektrolita / dexamethasone 0.15 mg/kg/dose 3 – 4 times a day with attention on electrolyte balance <p>brza sekvenca za indukciju anestezije: tiopental: 4 mg/kg i.v. ili propofol 1 – 1,5 mg/kg ili: / rapid sequence for induction of anesthesia: thiopental: 4 mg/kg i.v. or propofol 1 – 1.5 mg/kg or: kombinacija propofol 1,5 mg/kg + ketamin 1 – 2 mg/kg uz ronkuronij (1x), u pripravnosti antidot – sugammadex / the combination of propofol 1.5 mg/kg + ketamine 1 – 2 mg/kg with roncuronium (1x), in stand by for the antidote – sugammadex sukcinilholin (u slučaju superrefrakternog ES-a) / succinylcholine (in case of super-refractory ES)</p>
40 – 60 min Treća linija (faza) terapije anestetici / The 3 rd line therapy anesthetics	<p>Ako nema povoljnog odgovora / If there is no favourable treatment response</p> <p>midazolam u infuziji: u početnoj dozi – bolus od 0,2 mg/kg i.v., potom u infuziji – 1 – 2 mcg/kg/min/15 min / midazolam infusion (in an initial dose of 0.2 mg/kg i.v., then in infusion – 1 – 2 mcg/kg/min/15 min</p> <p>postupno povećavajući (u slučaju refrakternog statusa) u infuziji: doza 2 – 10 µg/kg/min, 0,05 – 0,2 mg/kg/h do maksimalno 3,3 mg/kg/h / gradually increasing (in refractory SE) in infusion 2 – 10 µg/kg/min, or 0.05 – 0.2 mg/kg/hour up to 3,3 mg/kg/h u slučaju neučinkovitosti infuzije midazolama: /in case of midazolam inefficiency:</p> <p>ketamin – inicijalno 0,5 – 2,5 mg/kg, prosjek 1,5 mg/kg kroz 5 min, max 3 mg/kg infuzija 5 – 10 mcg/kg/min) / ketamine initially 0.5 – 2.5 mg/kg, average 1.5 mg/kg over 5 min, max 3.5 mg/kg infusion 5 – 10 mcg/kg/min, max 1–3 mg/kg/h</p> <p>ketamin kao 1. anestetik 3. linije od 1 – 3 mg/kg/h do 5 dana ili / ketamine as 1st anesthetic of the 3rd line 1–3 mg/kg/h up to 5 days or tiopental inicijalno bolusi 1 – 2 mg/kg svakih 3 – 5 min, max 0,5 – 5 mg/kg/h dok napadi ne prestanu, ili / thiopental initially boluses 1 – 2 mg/kg every 3 – 5 min, max 0.5 – 5 mg/kg/h until seizures stop, or propofol inicijalno bolusi od 1 – 2 mg/kg svakih 3 – 5 min do 3 mg/kg, max u infuziji 2 – 4 mg/kg/h, 20 (– 66) mcg/kg/min / propofol initially boluses of 1 – 2 mg/kg every 3 – 5 min, max 3 mg/kg, infusion max 4 mg/kg/h, oprez za doze > 4 mg/kg/h – opasnost od propofol sindroma (PRIS) / danger of propofol related infusion syndrom (PRIS), pentobarbital 5 mg/kg i.v. bolus, infuziju početi s 0,5 mg/kg/h (povećavajući za 0,5 mg/kg/h svakih 15 – 20 min) do max 3 mg/kg/h / pentobarbital 5 mg/kg i.v. bolus, infusion start with 0.5 mg/kg/h (increasing by 0.5 mg/kg/h every 15 – 20 min) up to a maximum of 3 mg/kg/h, titriranje do prestanka napada uz kontinuirani EEG monitoring / titration until the seizures stop and continuous EEG monitoring</p>

Legenda / Legend: LEV – levetiracetam / levetiracetame, AEL – antiepileptički lijek / antiepileptic drug, TM/BW – tjelesna masa / body weight, m – mjesec / months, d – dan / day, G – glukoza / glucose, NH₄ – amonijak u krvi / blood ammonia level, PRIS – propofol related infusion syndrom / propofol related infusion syndrom, mg – miligram, mcg – milicentigram, kg – kilogram, µg – mikrogram / microgram, h – sat / hour

Nekonvulzivni ES. Nekonvulzivni status može trajati i danima. Može biti popraćen poremećajima ponašanja, poremećajima hoda (pseudoataksija), govora (afazija) i viših moždanih funkcija (pseudodemencija) te minimalnom motoričkom aktivnošću: nistagmus, devijacija pogleda, diskretni repetitivni pokreti lica ili može biti udružen s komom. Nekonvulzivni elektrografski napad može se detektirati pomoću elektroencefalograma (EEG) pri čemu se pojavljuju **ritmičko izbijanje** šiljaka ili šiljak valova/sporih delta valova uz evoluciju u **amplitudi** ($\geq 2 \mu V$) i **frekvenciji** ($>2,5 Hz$) ili ritmička delta/theta aktivnost u EEG-u ili lokalizaciji i morfologiji, trajanja >10 sekundi, pri čemu je značajan dokaz elektrografskog napada/ES-a prekid izbijanja i normalizacija kliničkih znakova uz primjenu benzodiazepina i.v.^{25,26,18}

Nekonvulzivni, elektrografski i elektroklinički ES registrira se u 7 – 48% djece s akutnom encefalopatijom kao komplikacija teškog stanja u jedinicama za intenzivno liječenje. Povezan je s lošim ishodom, lošom kvalitetom života i razvojem epilepsije. Neophodno je EEG monitoriranje u trajanju minimalno 24 – 48 h u svakoga encefalopatskog ili komatoznog bolesnika u JIL-u, u djece nakon konvulzivnoga epileptičkog statusa, recentnih neurokirurških zahvata, subarahnoidalne hemoragije nakon rupture aneurizme, srednje teške i teške traume mozga, nakon srčanog ili respiratornog aresta, sa primjenom hipotermije ili bez nje, encefalopatije u okviru sepse te u tijeku infekcije središnjega živčanog sustava (SŽS-a), u tijeku i nakon primjene ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO-a), u globalnoj hipoksiji, metaboličkim poremećajima, intoksikacijama (npr. cefipim) i neurodegenerativnim bolestima. Elektrografski napadi i elektrografski ES pojavljuju se i u okviru epilepsije (akutne ili nedijagnosticirane); mogu biti simptomatski ili b) simptomatski bez strukturne abnormalnosti.²⁷

Preporuke *Neurocritical Care Society* iz 2012. upućuju da je potrebno liječenje u petoj minuti trajanja i elektrokliničkog i elektrografskog NES-a.²⁸

Elektrografski ES (engl. *EEG only* – tj. uočljiv samo EEG-om) ili elektroklinički ES je epileptički napad koji traje dulje od deset minuta kontinuirano ili ukupnog trajanja $>20\%$ u bilo kojem periodu snimanja trajanja 60 min i dulje.²⁶ Može biti žarišni ili generalizirani. Nekonvulzivni status udružen s komom često evoluira u refrakterni i superrefrakterni.

Funkcionalni (psihogeni) neepileptički status. Osim epileptičkih statusa u JIL-u česti su **neepileptički ili funkcionalni (psihogeni) statusi**: hipermotorni, minimalno motorni ili nemotorni koji su dugotrajni, mogu trajati više desetaka sati. Iktalni EEG zbog artefakata pokreta vrlo često je interpretiran kao patološki, zbog čega se u bolesnika sa psihogenim napadima pri-

mjenjuje u terapiji i anestetici. Intubacija i mehanička ventilacija provodi se čak češće u psihogenim ES nego u slučaju motornoga epileptičkog statusa (1 od 6 bolesnika); pritom se primjenjuju visoke doze antiepileptika i anestetika i imaju lošiji ishod nego neintubirani, uz česte komplikacije i ponovne hospitalizacije, čak do ugradnje stimulatora *n. vagusa* (VNS).²⁹

Epileptički status u definiranih elektrokliničkih sindroma. Najčešći je uzrok neadekvatna terapija: karbamazepin u juvenilnoj mioklonoj epilepsiji (JME) ili Dravet sindromu (DS) ili difetoin u progresivnoj mioklonoj epilepsiji (PME) ili nagli prekid antiepileptičke terapije (AET), neredovito uzimanje propisane AET te intoksikacija lijekovima (psihotropni, neurostimulansi).¹³

Posttraumatski epileptički status češći je u djece nego u odraslih (22% : 16%); osobito su česti u djece mlađe od pet godina i pojavljuju se neposredno nakon traume, nerijetko minimalne, bez znakova oštećenja na nalazu magnetske rezonancije (MR); zahtijevaju brzu primjenu terapije i u pravilu u djece imaju dobru prognozu za razliku od prognoze u odraslih.

Dijagnostika

Dijagnoza konvulzivnog ES-a postavlja se prije svega temeljem kliničkih znakova, a za nekonvulzivni temeljem EEG-a i zahtijeva hitnu dijagnostičku procjenu neuroslikovnim i laboratorijskim pretragama i postupcima radi razjašnjenja etiologije i racionalnoga terapijskog pristupa u ustanovama druge ili optimalno treće razine, optimalno u jedinicama za intenzivno liječenje pedijatrijskih bolesnika.

Preporuke. U bolesnika s ES-om potrebno je HITNO primarno isključiti: 1. infekciju središnjega živčanog sustava, 2. strukturnu abnormalnost mozga (intrakranijalno krvarenje ili ishemiju, traumu), 3. metabolički poremećaj ravnoteže elektrolita (natrija [Na], kalija [K], magnezija, kalcija), glikemije, acidobaznog statusa, hiperamonijemiju, 4. poremećaj srčanog ritma, 5. intoksikacije i razinu antiepileptika ukoliko je bolesnik s epilepsijom i od ranije na terapiji AEL-om. U bolesnika s epileptičkim statusom, ako su isključeni gore navedeni poremećaji i uzroci, potrebno je učiniti osnovne pretrage za nasljedne poremećaje metabolizma u serumu, likvoru (po stabilizaciji bolesnika) i urinu, i isključiti autoimunu i genetsku etiologiju.

Laboratorijske pretrage trebaju započeti već kod samog prijema; u prvih pet minuta treba odrediti glukozu u krvi (uzorak iz prsta) (GRADE 3, razina C). Potrebno je svakako odrediti koncentraciju antiepileptika koji bolesnik uzima ako je poznat i/ili toksikološku analizu (GRADE 2, razina B).¹³ Ako se radi o djevojci u generativnoj dobi (adolescentici) potrebno je učiniti i test na trudnoću.

U 32% djece s ES-om koja od ranije boluju od epilepsije nađena je niska koncentracija AEL-a (iako to nije uvijek i jedini uzrok ES-a), a u 7 – 10% da je lijek prekinut naglo.¹³

Direktni i indirektivni testovi za infektivne bolesti. U bolesnika s ES-om potrebno je isključiti infekciju središnjega živčanog sustava mikrobiološkim, virusološkim i mikološkim pretragama na infektivne uzročnike (hemokulture), molekularnim testovima, PCR pretragom seruma i po mogućnosti likvora, panelom na neurotropne viruse ili panelom na meningoencefalitis, non-polio enteroviruse i respiratorne viruse te serološkim testovima.³⁰

Imunološki testovi za autoimune bolesti. Potrebno je učiniti panel na autoimuni encefalitis (posebno u superrefrakternim ES), paraneoplastične uzroke, isključiti autoimuni tiroiditis te učiniti dodatno antinuklearna antitijela (ANA), antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA), anti-mijelinska oligodendrocitna glikoproteinska (MOG) antitijela.

Metaboličke pretrage. Indicirane su i pretrage koje uključuju probir na metaboličke bolesti, posebno u novorođenčeta i dojenčeta: seruma (laktat, aminokiseline, amonijak), urina (organske kiseline i aminokiseline) i likvora (glukoza, laktat, aminokiseline) (razina B, GRADE 2). Od ukupno 563 djece nasljedni poremećaj metabolizma nađen je u 4,2% djece.¹³

Nema dovoljno dokaza niti za niti protiv da se metabolički probir provede u svakog djeteta s ES-om kao niti za molekularne testove u djece s ES-om. Svakom djetetu je potrebno individualno pristupiti u procjeni testova, a svakako su indicirani ako prethodno provedenim pretragama nije nađen uzrok (GRADE 2).

Genetski testovi. U dojenčadi s ES-om unutar 48 sati nakon primjene primovakcinacije DTPer-om (*difteria-tetanus-pertusis*) i u refrakternim i superrefrakternim statusima indiciran je panel gena na epilepsije (posebno) mutacije gena SCN1 A (DS). Osim Dravet sindroma češći uzrok ES-a su Alpersov sindrom (mutacije gena POLG1), Angelmanov sindrom, ring kromosom 20, Rettov i fragilni X sindrom.³¹

Lumbalnu punkciju (LP) i pregled cerebrospinalne tekućine (CSL) treba obvezno učiniti: ako temeljem kliničkog pregleda i anamneze postoji sumnja na infekciju SŽS-a (u meningoencefalitisu, uzrok ES-a je potvrđen u CSL-u u 6 – 26% ES, u hemokulturi u 2,8%) i posebno u slučaju febrilnoga epileptičkog statusa ili ako postoji sumnja na subarahnoidalno krvarenje te u sve novorođenčadi i dojenčadi (ako to kliničko stanje dopušta). Lumbalnu punkciju treba **uvijek** učiniti u slučaju da su izraženi pozitivni meningitički znakovi (GRADE 1).

Lumbalnom punkcijom u likvoru u ES-u se najčešće nalazi normalan nalaz ili blaga pleocitoza st. 2–42, osim u slučaju infekcije SŽS-a. U pravilu nema

oligoklonskih vrpca osim u autoimunim bolestima SŽS-a.^{12,13,30}

Preporuka. Ako je bolesnik u ES-u nestabilan treba dati antibiotik (cefalosporin treće generacije) i aciklovir prije LP-a, s obzirom na visoku učestalost encefalitisa uzrokovanog HSV1, pa tek kad se u bolesnika stabiliziraju vitalne funkcije učiniti i LP. Razlikovanje simptomatskog RES-a uzrokovanog infekcijom SŽS-a i febrilnog ES-a u malog djeteta vrlo je zahtjevno i terapijski značajno.³¹

Preporuke. CT ili MR: Slikovne pretrage imaju za cilj otkriti strukturnu abnormalnost koja uzrokuje ES; nalaz ponajprije MR mozga značajno utječe na različite modalitete liječenja (razina C, GRADE 3). **Hitna neuroslikovna pretraga i odabir provođenja (UZV/CT/MR).** Sukladno neurološkom i kliničkom statusu i anamnezi indicirana je u sve djece, novorođenčadi i nedonoščadi (osobito u ekstremno nezrele) s epileptičkim statusom, posebno s prvim ES-om, ali i recidivirajućim, uključujući i u Dravet sindromu (DS) i poremećajima svijesti duljeg trajanja. MR mozga je superiorna slikovna metoda u odnosu na CT mozga (ako su zadovoljeni kriteriji) u djece i neophodna za konačnu dijagnostiku (klasa I, GRADE 1A). CT je dostupniji, ne zahtijeva (uvijek) opću anesteziju i opravdan je u slučaju kontraindikacija za izvođenje pretrage MR-om.^{30,32,33,34} Nema dovoljno dokaza više razine da neuroslikovna pretraga nije indicirana, tj. da se ne pristupi slikovnoj pretragi u sve djece koja su imala ES.^{13,34}

Prikaz s kontrastom koristi se u slučaju upale/infekcije, arterio-venske AV malformacije ili tumora.^{31,34} Znakovi povišenoga intrakranijalnog tlaka prije svega mogu ukazivati na encefalitis ili meningitis, a u djeteta s anamnezom o traumatičnim intrakranijalnim krvarenjima.

MR mozga je u 50% normalnog nalaza te treba učiniti pretragu kontrastom, MR angiografiju i venografiju. MR FLAIR/T2 (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) može pokazivati hiperintenzitete u limbičkim/periinsularnim regijama, kasnije se razvija atrofija hipokampusa.³³ MR mozga može u akutnoj fazi pokazati kortikalni edem, edem talamusa i temporalno *flair*, kasnije se u 50% razvija atrofija: temporo-mezijalna ili difuzna, ventrikulomegalija, hiperintenziteti PV bijele tvari, a biopsija mozga može pokazivati gliozu bez upale. Problem u interpretaciji MR-a predstavlja razlikovanje vazogenog edema: hiperintenziteti u T2 i FLAIR (koji može biti povezan s etiologijom) od citotoksičnog (restrikcija difuzije) koji je rezultat oštećenja integriteta neurona u RES-u, posebno u korpus kalozumu i dubokoj sivoj tvari, međutim nerijetko je citotoksični i vazogeni edem odraz učinka terapije, npr. vigabatrinom.^{33,34,35,36} Neophodna je kontrolna pretraga MR mozga radi praćenja evolucije navedenih promjena. Dijagnostički je uz negativan MR u bolesnika s refrakternim ili čestim ES informativan stereo EEG i

PET (pozitronska emisiona tomografija) ili SPECT (engl. *single photon emission tomography*).

EEG. Asimetrija u EEG-u u statusu tipična je za žarišni ES. Morfologija grafoelemenata obuhvaća: oštri šiljak, broj faza (trifazični) te spore valove. EEG je za vrijeme neepileptičkih napadaja normalan ili pokazuje sporu visokovoltaznu aktivnost ili artefakte pokreta.

Iktalni EEG je značajan posebno za dijagnostiku nekonvulzivnog (nemotornog) ES-a te pseudoepileptičkog (tj. neepileptičkoga funkcionalnog statusa). EEG je značajan u cilju praćenja učinka antiepileptika u tijeku ES-a kao i za evoluciju konvulzivnog u nekonvulzivni (nemotorni) ES.³⁷

EEG se mijenja tijekom trajanja ES-a tako da u statusima dugog trajanja prevladavaju neepileptiformne promjene periodičnog ili ritmičkog tipa. Promjene u EEG-u nisu prihvaćene u smislu kriterija za razlikovanje epileptičkog statusa.

EEG u FIRES-u pokazuje spore delta valove (engl. *extreme delta brushes*, EDB), tj. kombinaciju delta i beta aktivnosti: delta (1 – 3 Hz) + beta (20 – 30 Hz). Elektrografski napadi se također registriraju u FIRES-u: brza beta aktivnost (žarišna), pomaci s jedne hemisfere na drugu.³⁸

U bolesnika u komi nakon subarahnoidalne hemoragije povećava se frekvencija paroksizmalnih izbijanja kako se smanjuje oksigenacija. EEG monitoring ranije otkriva odgođenu ishemiju područja *a. carotis interna* od neurološkog pregleda (žarišno usporenje ili alfa delta varijabilnost – asimetrija); vrijedno je uključiti alarm za detekciju supresije u bolesnika u komi.^{26,39}

Značajno je svakog bolesnika s ES-om (trajanja >20 min) i obvezno u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL-u) s poremećajem svijesti ili svjesnosti priključiti na kontinuirani EEG monitoring (minimum 48 sati) koji detektira nekonvulzivne napade u roku od 30 – 60 min.

Standardni video EEG osjetljiviji je za detekciju patoloških promjena od amplitudno integriranog EEG-a, koji je jednostavniji (dostupniji) za primjenu, ali ima ograničenu vrijednost za interpretaciju i zbrinjavanje napada u novorođenčadi, posebno za elektrografске napade. Kontinuirano snimanje višekanalnim (s bipolarnim elektrodama u razmještaju 10 – 20) video EEG-om zlatni je standard monitoringa, ponajprije rizične novorođenčadi, pri čemu je potrebno snimati barem 24 sata nakon prestanka napada ili kad su snimljena barem 3 – 4 napada.

Biopsija mozga je indicirana isključivo ako je na MR-u prisutna žarišna lezija, a etiologija superrefraktornog ES-a nije razjašnjena.

Terapija – postupci

U tijeku epileptičkog napada bolesnike je potrebno postaviti u bočni položaj ili na trbuh s glavom u stranu

(radi uspostavljanja prohodnosti dišnih puteva), spriječiti njihovo ozljeđivanje.

Farmakoterapija ES-a započinje tek nakon procjene i primjene *airway* (A), *breathing* (B), *circulation* (C) i *disability* (D) postupaka.

Tiskani postupnik ili plan zbrinjavanja za svakog bolesnika s lijekovima prve i druge linije u vremenskim okvirima u ambulancama za hitni prijem značajno skraćuje vrijeme do primjene prve doze lijekova prve linije benzodiazepina i do početka primjene anti-epileptičke terapije druge i treće linije.^{12,40,41,42}

Zbrinjavanje ES-a obuhvaća istovremeno: liječenje, tj. prekidanje ES-a, prepoznavanje i zbrinjavanje komplikacija, utvrđivanje i zbrinjavanje etiologije.

Prva linija terapije ES-a. Farmakoterapijski pristup započinje primjenom **benzodiazepina (prva linija)**, vrijeme od početka napada 5 do maksimalno 20 minuta. **Kriterij za benzodiazepin prvog izbora: najbrža moguća primjena.**

Ako epileptički napad traje pet minuta ili dulje (epileptički status) u bolničkim uvjetima daje se diazepam 0,2 mg/kg i.v. (**tablica 1**).^{43,44}

U izvanbolničkim uvjetima i ako nema i.v. pristupa može se primijeniti midazolam i.m. (u djece do 40 kg 0,2 mg/kg, 5 mg maks.), ili 10 mg i.m. (u djece >40 kg) (**tablica 1**) ili midazolam bukalno (za starije od 3 mj.) (**tablica 1**), ili diazepam klizma rektalno (za >11 mj.). Druga (sukcesivna) doza benzodiazepina može se primijeniti pet minuta nakon prve, ukoliko ES i dalje traje, kroz 15 – 30 sekundi. Midazolam za intranazalnu primjenu (raspršivač) još nije odobren u RH.

Potrebno je odrediti glikemiju. Ukoliko se u bolesnika ustanovi hipoglikemija <3 mmol/l i manje istu treba liječiti glukozom, 0,5 g/kg i.v. ili glukagonom 0,02 mg/kg i.m. ako je hipoglikemija rezistentna na terapiju glukozom.

Antipiretici. U febrilitetu se primjenjuju antipiretici. Paracetamol se primjenjuje u dozi 10 – 15 mg/kg i.v. (ili oralno) svakih 4 – 6 sati ili antireumatik ibuprofen 5 – 10 mg/kg peroralno svakih 6 – 8 sati.

Hiponatrijemija manje od 125 mmol/l liječi se 3-postotnom otopinom NaCl 3 ml/kg.

Nije potrebno prekidati napad koji traje tri minute ili kraće od četiri minute i nije potrebno primjenjivati terapiju ako je napad spontano prestao; u febrilnog bolesnika potrebno je primijeniti antipiretske mjere.

Primjena lorazepamima prije pete minute trajanja motornog napada provedena u 171 ispitanika (odrasli) u 25% je uzrokovala nestabilnost vitalnih funkcija, a bez primjene lorazepamima samo u 1,4%. Akutni konvulzivni napadi imaju visoku učestalost spontane regresije i ne zahtijevaju prekidanje napada medikamentima, već suportivnim osnovnim mjerama.

Često se primjenjuju: a) premale ili (rjeđe) b) prevelike doze benzodiazepina u izvanbolničkim uvjetima, što uzrokuje: a) prijam na odjele za intenzivno liječenje ili b) respiratorni arrest.

Preporuka. Liječenje ES-a započinje na mjestu gdje se ES desio. U izvanbolničkim uvjetima uvijek treba primijeniti benzodiazepine: midazolam intramuskularno, bukalno ili diazepam rektalno/ili midazolam intranazalno. Postavljanje i.v. puta oduzima dragocjeno vrijeme za prekidanje napada. U bolničkim uvjetima treba primijeniti i.v. diazepam (i.v. lorazepam) ili midazolam i.m. Pritom se naglašava da midazolam primijenjen i.m. djeluje jednako brzo i efikasno kao diazepam i.v. ili lorazepam i.v. (razina A, GRADE 1). Midazolam primijenjen bukalno ili intranazalno u izvanbolničkim uvjetima preporučuje se radi efikasnosti u usporedbi s diazepamom rektalno koji ima slabiji učinak, odnosno dulje vrijeme je potrebno za prekidanje napada i sprječavanje recidiva.⁴⁵

U slučaju neuspjeha prve linije liječenja ES-a (ukupno dvije doze benzodiazepina *per os* ili rektalno ili i.m.) treba obvezno nastaviti provoditi u bolničkim uvjetima, koji omogućavaju intenzivno liječenje i nadzor EEG-om (odjeli/jedinice za intenzivno liječenje), antiepileptičkim lijekovima druge (2.) linije (levetiracetam, valproat, fenitoin, fenobarbiton) u razdoblju od 20 – 40 minuta od početka napada⁴⁵ (tablica 1).

U drugoj liniji se primjenjuje 1. levetiracetam i.v. u dozi od 40 mg/kg i.v. zbog brže mogućnosti pripreme i manje nuspojave od ostalih AEL-a. U slučaju neuspjeha može se primijeniti 2. fenitoin 20 mg/kg (ako nije od ranije na terapiji fenitoinom) ili fenobarbiton (PB) i.v. (20 mg/kg po dozi) (ako je od ranije na fenitoinu) ili, u slučaju neuspjeha prethodnih AEL-a, podjednako je učinkovit kao i svi ostali AEL 2. linije (levetiracetam, valproat [VPA] i fenitoin) u epileptičkom statusu refrakternom na diazepam (tablica 1) prema studiji ECLIPSE.^{28,46}

Razmaci između dva benzodiazepina prve linije, zatim između prve i druge linije ne bi smjeli biti dulji od deset minuta, optimalno pet minuta.

Svako dijete koje prima i.v. terapiju AEL-ima treba obvezno monitorirati EEG-om, u protivnom ne može se primjenjivati i.v. terapija antiepilepticima druge linije.

U drugoj liniji AEL-a za liječenje ES-a primjenjuje se i lakozamid i.v. 50 – 400 mg (200 mg/15 min) u slučaju refrakternosti prethodno primijenjenog AEL-a, međutim nema dovoljno dokaza za preporuku lakozamida i.v. u 2. liniji liječenja ES-a niti brivaracetama i.v.⁴⁶ U slučaju rezistencije na primjenu LEV-a ili/i difetoina, ili VPA u 2. liniji, najefikasniji je PB i.v. te se stoga preporučuje za situaciju neučinkovitosti liječenja drugom linijom AEL-a (GRADE 3).⁴⁷

Preporuka. Učinkovitost druge linije AEL-a u prekidanju ES-a (44%) manja je od učinkovitosti benzodiazepina iz prve linije (66%) (razina C).⁴² **Pristup sekvencijske primjene dvaju AEL-a iz druge linije:** ako ne uslijedi prekid napada na LEV, tada se primjenjuje fenitoin i.v. ili obrnutim nizom, čime se odgađa faza primjene 3. linije i potreba intubacije prema studiji Concept.^{38,48} Češće se registrira intubacija ako je korišten fenitoin (studija ESETT). Drugim riječima, ako je ES rezistentan na benzodiazepine (dvije doze), tada treba primijeniti prvo LEV i.v. i nakon toga fenitoin i.v. ili PB.⁴⁸

Liječnik iz jedinice za intenzivno liječenje ili anesteziolog treba biti prisutan u slučaju rezistencije ES-a na AEL 2. linije i prije primjene, tj. u fazi pripreme drugog AEL-a iz druge linije. Potreban je nadzor kontinuiranim EEG-om i EKG monitoring. Brza sekvenca indukcije anestezije (propofol, ketamin i intubacija) treba (u principu) uslijediti ako ES nije prekinut nakon drugog AEL-a iz druge linije i ukoliko stanje bolesnika ne zahtijeva raniju primjenu brze sekvence indukcije.⁴⁹

U refrakternom i superrefrakternom ES-u nakon 40. minute treba započeti primjenom treće (3.) linije (midazolam u infuziji, anestetici tiopental, propofol, ketamin) u slučaju neuspjeha druge linije uz video EEG monitoring u jedinicama intenzivnog liječenja.

3. faza/linija liječenja ES-a. Obuhvaća prema preporukama¹² primjenu midazolama u infuziji u početnoj dozi od 0,2 mg/kg do 10 mg po dozi, povećavajući za 0,2 mg/kg/sat svakih 15 – 20 minuta u fazi titracije do supresije izbijanja u EEG-u, nakon čega se nastavlja u infuziji³¹ (u slučaju refrakternog statusa) ili se primjenjuju intravenski opći anestetici na prvom mjestu (nakon midazolama): ketamin, te potom pentobarbital ili propofol, tzv. treća linija lijekova u ES-u), uz mehaničku ventilaciju u jedinicama za intenzivno liječenje (tablica 1).

Ketamin, antagonist N-metil-diaspartatnih (NMDA) receptora u dozi od 1,5 mg/kg i.v. može se primijeniti za superrefrakterni status, potom u infuziji (tablica 1) i u hemodinamski nestabilnog bolesnika, ili se primjenjuje inhalacija anestetika (izoflurana). Prije ukidanja anestetika (nakon 24 – 48 sati) uvodi se antiepileptik i.v. Tijekom ES-a povećava se broj NMDA receptora u sinapsi te je stoga opravdan u liječenju RES-a. Ne izaziva značajnu hipotenziju kao ostali anestetici.

Propofol povećava GABA-ergičku inhibitornu funkciju, djeluje na GABA-A receptore. Primjenjuje se u u bolusu 3 mg/kg i potom u infuziji do maksimalno 4 mg/kg/h. Može inducirati nuspojave, tzv. PRIS sindrom (engl. *propofol related infusion syndrome*) u višim dozama u infuziji s acidozom, bradiaritmijom, hemodinamskom nestabilnošću refrakternom na farmakološku terapiju, može izazvati rhabdomiolizu, hepatomegaliju i lipemiju, mogu se pojaviti i mioklo-

TABLICA 2. TERAPIJA ES U NOVOROĐENČADI I DOJENČADI (52,54)

TABLE 2. TREATMENT OF STATUS EPILEPTICUS IN NEWBORNS AND INFANTS (52,54)

Farmakoterapija / Pharmacotherapy	Doza / Dosis	Način primjene / Administration	Dijagnostički postupak / Diagnostic procedures
1. linija novorođenčad / 1 st line newborns fenobarbiton / phenobarbitone	20 mg/kg inicijalna doza / initial dose 5 mg/kg/d doza održavanja / maintenance 5 mg/kg/day	i.v.	Anamneza i pregled / Medical history and clinical exam UZV mozga/MR / brain US/MR EEG LP
1. linija dojenčad midazolam ili diazepam	0,2 mg/kg/dozi	i.v.	
2. linija / 2 nd line midazolam ili/or levetiracetam piridoksin / piridoxin	0,25 mg/kg 30 – 40 mg/kg/doza inicijalno / initially/dosis 5 – 10 mg/kg/dan doza održavanja / maintenance dosis/day 100 mg/doza – 500 mg / d / day	Infuzija / Infusion Nedostaju podatci o sigurnosti primjene i učinkovitosti / Lack of safety and efficiency evidence i.v.	Metaboličke pretrage / Metabolic tests Laktat, amonijak / Lactate, blood ammonia Organske kiseline / Organic acids Aminokiseline (serum, urin, likvor) / Aminoacids (serum, urine, cerebrospinal fluid CSL) Pretrage likvora citološki, biokemijski i AK / CSL investigations: citologic, biochemistry and aminoacids Komparativna genomski hibridizacija / Comparative genomic hybridisation Biotinidaza / Biotinidase Panel gena na epilepsije / Epilepsy genes panel Sekvenciranje cijelog egzoma / Whole exome sequencing
Refrakterni epileptički status (ES) / Refractory SE			
3. linija / 3 rd line midazolam ili/or ketamin ketogena dijeta (uz deficit GLUT1) / ketogenic diet (for GLUT1 deficiency)	bolus 0,1 – 0,3 mg/kg i.v. / push. 0,06 – 1,5 mg/kg/h / 1 – 30 mcg/kg/min 0,9 – 1,5 mg/kg/h	Infuzija / Infusion Infuzija / Infusion	
piridoksin piridoksal fosfat folna kiselina / folic acid	100 mg 10 mg/kg/dozu svakih 8 sati 2–3 mg/kg/d, nastaviti /continue 5 mg/kg / dan/day ili/or 2,5 mg i.v. za SE lječiv s folinličnom kiseliničinom/for SE folic acid response	i.v., nastaviti u dozi / continue at the dose 30 mg/kg/d 3 dana / 3 days per os	Primijeniti svu terapiju uključujući i piridoksin do dolaska očekivanih nalaza / Apply all therapy, including pyridoxine, until the expected findings are reached
Biotin	5 – 20 mg/dan, nastaviti 10 mg per os dnevno u slučaju deficita biotina / 5 – 20 mg/day, continue 10 mg per os daily in case of biotin deficiency		

ničke diskinezije koje slične epileptičkim napadima. U tom se slučaju može primijeniti hemodijaliza ili EKMO (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) uz agresivne farmakološke metode i elektrostimulaciju srca. U slučaju hiperkarbije propofol povećava cerebrovaskularni tonus i smanjuje cerebralni protok. Pri i.v. primjeni u tijeku 30 – 60 sekundi postiže sedaciju i utječe na promjene u EEG-u. Može se brzo titrirati i brzo ukinuti, t_{1/2} i pri dugoj primjeni

iznosi samo 140 minuta. Mnoge studije ne preporučuju primjenu propofola u djece mlađe od 16 godina u RES-u.³¹

Midazolam u infuziji u studiji klase III bio je gotovo jednako učinkovit (86%) kao infuzija diazepamama 0,01 – 0,1 mg/kg/min (u 89%) u liječenju RES-a. Ako se napadi nastavljaju uz infuziju potrebni su ponovni bolusi midazolama. Doza se povećava da se spriječi razvoj tahifilaksije.

TABLICA 3. TERAPIJSKI POSTUPNIK ZA FIRES^(22, 23, 52 55,56,57, 58)
 TABLE 3. THERAPEUTIC PROCEDURES IN FIRES^(22, 23, 52 55,56,57, 58)

Terapije prve faze – inicijalna terapija ES-a – benzodiazepin/ midazolam / First line therapy – benzodiazepine/midazolam
Refrakterni ES – antiepileptici druge faze: LEV, fenobarbiton / Refractory SE – second line ASM: levetiracetam, phenobarbiton
Superrefraktorni SE: midazolam u infuziji, ketamin, propofol / Superrefractory SE: midazolam infusion, ketamin, propofol
Antivirusni: aciklovir – HSV1 encefalitis + ceftriakson (inicijalno u prvih 24 sata) / Antiviral: acyclovir (HSV1) + cephtriaxone (in the first 24 hours)
U sljedećih 48 sati imunoterapija 1. linije / Next 48 hours – first line immunotherapy
i.v. metilprednisolon 10 – 30 mg/kg 3 – 5 dana + IVIG 5 dana 2 g/kg / i.v. methylprednisolone 10 – 30 mg/kg 3 – 5 days + IVIG 5 days 2 g/kg
U sljedećih 7 dana – ketogena dijeta barem 3 mjeseca / In the next 7 days – ketogenic diet for at least 3 months Pretrage prije početka ketogene dijetе: / Investigations before starting the ketogenic diet: elektroliti, amilaze, jetrene probe, lipaze, amonijak, piruvat aminokiseline, organske kiseline, karnitin, acil karnitin, beta hidroksi butirata / electrolytes, amylases, liver tests, lipases, ammonia, pyruvate amino acids, organic acids, carnitine, acyl carnitine, beta hydroxy butyrate
Imunoterapija 2. linije: anti IL1 (anakinra) 3 – 9 mg/kg/d (uz ketogenu dijetu) / Immunotherapy 2 nd line: anti IL1 (anakinra) 3 – 9 mg/kg/day along with ketodiet U slučaju neuspjeha dolazi u obzir anti IL6 (tocilizumab) ili canakinumab (IL 1 beta inhibitor) / In case of failure – 3 rd line immunotherapy: anti IL6 (tocilizumab) or canakinumab (IL 1 beta inhibitor with a ketogenic diet Anti CD19-rituksimab u slučaju autoimunog encefalitisa / Anti CD19-rituximab in case of autoimmune encephalitis

Legenda / Legend: FIRES – sindrom epilepsije povezan s febrilnom infekcijom / febrile infection related epilepsy syndrome, SE – epileptički status / status epilepticus, LEV – levetiracetam / levetiracetame, ASM – lijek protiv napadaja / antiepileptic medication, IVIG – i.v. imunoglobulin / i.v. immunoglobulin

Primjena pentobarbitala povezana je s razvojem hipertenzije koji često zahtijeva primjenu dugotrajne mehaničke ventilacije i vazopresora.

Superrefraktorni status, npr. FIRES (engl. *febrile infection related epilepsy syndrome*) (tablica 3) može trajati danima, mjesecima, godinama. Upotreba anestetika koji se primjenjuju u jedinicama intenzivnog liječenja (midazolam, ketamin, tiopental, propofol) povezana je s povećanim rizikom infekcija (do četiri puta) i smrtnog ishoda (do tri puta veći rizik) ili dulje hospitalizacije ili čak sedam puta povećanim rizikom neurološkog oštećenja. Terapijska koma, ako je kraćeg trajanja (do dva dana) i dublja može biti povezana i s kraćom hospitalizacijom i boljim ishodom.

U djeteta u tijeku epileptičkog statusa potrebno je **pomno i uporno** procjenjivanje A, B, C, D, primijeniti kisik (tablica 1), aspirirati dišne putove odnosno intubirati sukladno kriterijima i mehanički ventilirati u slučaju primjene anestetika u terapijskim dozama za vrijeme ES-a.

Potrebno je monitorirati vitalne znakove (frekvenciju, RR, saturaciju kisikom i CO₂) te odrediti pH. U literaturi nema jasnih kriterija kada treba intubirati dijete u ES-u (osim ako je neophodna MR pretraga); u pravilu se rukovodi kliničkim statusom i nalazima plinova u krvi. Intubacija je neophodna ako dijete pokazuje znakove respiratorne depresije u tijeku ES-a, primarno u slučaju apneje, posebno često u slučaju primjene visokih doza benzodiazepina, 2. AEL-a iz druge linije ili anestetika 3. linije po principu brze sekvence indukcije anestezije. Primjena kisika povećava rizik desaturacije, stoga treba primijeniti kisik preko nosnih nastavaka ili maski (engl. *non rebreather*) koje omogućuju apnoičku oksigenaciju (engl. *apneic oxygenation*).

U slučaju hipoksemije i razvoja intrakranijalne hipertenzije odnosno edema mozga potrebna je intubacija već u prvih 10 minuta od početka napada, a potom u 15. minuti primjena vazopresora ako je potrebno.^{42,43,45}

Hiperkapnija se pojavljuje u generaliziranom motornom epileptičkom napadu i prestaje po prekidanju napada bez potrebe intubacije, uz primjenu kisika na nosne nastavke ili na masku do 15 l/min i/ili prodisavanja na masku balonom.

Hipoksija i niske saturacije kisikom nerijetko su povezani s nekonvulzivnim epileptičkim statusom, hipoventilacijom i poremećajem funkcije, posebno moždanog debla.

U liječenju edema mozga primjenjuje se 20-postotni manitol 0,5 g/kg po dozi 3 – 4 puta na dan, furosemid u dozi 0,5 – 1 mg/kg intravenski, te deksametazon 0,15 mg/kg po dozi 3 – 4 puta na dan uz pažljivu brigu o ravnoteži tekućine i elektrolita.

Odlaganje prekidanja napada s prvom linijom benzodiazepinima, tj. kašnjenje za svaku minutu od početka statusa povećava vjerojatnost za 5% da će status trajati dulje od 60 minuta, tj. da će postati refrakteran, ili kašnjenje svake 2,7 minute povećava trajanje ES-a za 1,3 minute.

Vrijeme trajanja napada je bitno jer se mijenja tip napada i time terapijski pristup (npr. žarišni tijekom trajanja može se razviti u obostrani [generalizirani] konvulzivni i potom u nekonvulzivni status i komu).⁴²

Epileptički napadaji trajanja ES-a u novorođenčadi se prekidaju prvom linijom primjenom fenobarbitona i.v. u dozi 20 mg/kg do ukupno 40 mg/kg/dan.⁵⁰ Postoji suglasnost između neonatologa, neurologa i pedijataru u svezi s fenobarbitonom i.v. kao terapijom izbora i za nedonoščađ i terminski rođenu novorođenčad.

Preporuka. Nakon zbrinjavanja i/ili prekidanja napadaja u novorođenčeta u I. razini, optimalno je da se

(ako je moguće) novorođenče transportira u ustanovu III./IV. razine zbrinjavanja radi daljnje dijagnostike i liječenja, u protivnom potreban je transport i daljnje zbrinjavanje u II. razini, pogotovo ako zbrinjavanje u II. razini provodi specijalist pedijatar s užom specijalizacijom iz pedijatrijske neurologije.

Napadaji u novorođenčadi su čak u 50% refrakterni na medikaciju, stoga treba brzo primijeniti visoke doze antiepileptika i po mogućnosti analizirati napade uz EEG. U hipoksijskoj encefalopatiji u novorođenčadi liječene hipotermijom osobito su česti u fazi zagrijavanja.

Ako nakon primjene fenobarbitona i dalje traje ES, tada **treba primijeniti u drugoj liniji (tablica 1)** levetiracetam 40 mg/kg po dozi, a u slučaju neuspjeha i pirodoksina (B6) 50 – 100 mg/dozi i.v. uz EEG monitoring i nadzor liječnika, do maksimalno 500 mg ukupno zbog mogućeg razvoja prolazne kome u slučaju deficijencije B6 nakon prekida napada. Levetiracetam i.v. je efikasan u novorođenčadi s refrakternim napadima i postupno istiskuje fenobarbiton iz terapije ES-a u novorođenčeta.⁵⁰ U 34 – 86% novorođenčadi postiže se kontrola ES-a levetiracetamom, ali podjednako i s fenobarbitonom (44 – 83%) u prvom satu od početka primjene (tablica 2).

U **trećoj liniji** efikasnost liječenja elektrografskog RES-a midazolomom u infuziji (srednja doza 0,25 mg/kg/h) iznosila je 56 – 64% na midazolamu uz bolus i u kontinuiranoj infuziji. Hipotermija koja se koristi u liječenju hipoksično-ishemijske encefalopatije učinkovita je i u kontroli ES-a i epileptičkih napada u novorođenčadi. U slučaju rezistencije ES-a na benzodiazepine/infuziju midazolama može se primijeniti kao 1. anestetik ketamin u infuziji novorođenčetu ili djetetu s RES-om i SRES-om uz dokazanu učinkovitost od 74% (klasa U, GRADE 4) uz ukidanje midazolama, posebno u slučaju hipotenzije.^{46,50,51,52}

Terapija se treba ukinuti prije otpusta ako je jedan AEL bio dovoljan za uspostavu kontrole napada/ES-a unutar 1 – 2 dana, u protivnom ako je korišteno >2 AEL treba nastaviti barem s jednim po otpustu.⁵² GABA-ergički lijekovi (engl. *gamma aminobutyric acid*, GABA) manje su efikasni jer su ovisni o maturaciji transportera natrij kalij klorida (N K CCL1).

Zaključak. U literaturi postoji značajan nedostatak znanstvenih dokaza povezanih s terapijom novorođenčadi napada koja se primarno bazira na mišljenju eksperata, tradicionalnom pristupu ili dogovoru ekspertne skupine stručnjaka (razina 4). Uglavnom se radi o malim, nerandomiziranim i nekontroliranim studijama.

Nakon pete minute trajanja konvulzivnog statusa započinje internalizacija GABA-receptora (prelaze u citoplazmu sa sinapsi), dolazi do razvoja rezistencije na GABA-ergičke lijekove (npr. benzodiazepine), pri čemu hiperkalijemija doprinosi depolarizaciji GABA-A receptora i inhibiciji inhibitorne uloge GABA-e.

Započinje eksternalizacija NMDA receptora – premeštaju se u sinapsu – stoga treba na vrijeme započeti s terapijom ES-a, tj. prije prijma u bolnicu. U tijeku prvih 30 minuta trajanja napada antiepileptički potencijal benzodiazepina smanjuje se 20 puta i predstavlja dokaz farmakorezistencije ovisne o vremenu trajanja napada.

U novorođenčadi, dojenčadi i male djece do tri godine s epileptičkim statusom bez ustanovljenog uzroka, uz normalan nalaz MR-a mozga treba primijeniti B6 100 mg i.v., također i ako se nakon inicijalne kontrole napada antiepilepticima pojavljuju česti napadi i epizode ES-a u dojenčadi i male djece, uz monitoring EEG-om, saturaciju kisikom te vitalne znakove. Doza se može ponavljati svakih 5 – 10 minuta do maksimalno 500 mg.

Kombinacija benzodiazepina i ketamina ili fenobarbiton uz ketamin i valproat sa sinergističkim učinkom efikasniji su u liječenju refrakternih ES-a. Terapijska ili farmakološka koma postiže se primjenom midazolama: bolus 0,2 mg/kg (maksimalno 10 mg), nastavak u infuziji 0,1 mg/kg/h ili i pentobarbital 5 mg/kg u bolusu i nastavak u infuziji 0,5 mg/kg/sat ili izofluran optimalno kraće od 48 sati.^{30,53}

Preporuka. Kašnjenje u primjeni benzodiazepina dulje od 30 minuta opravdava primjenu kombinacije benzodiazepina i nebenzodiazepinskog antiepileptika tzv. rane politerapije prve linije⁵³, što će biti vjerojatni sadržaj buduće smjernice.

Terapija nekonvulzivnoga epileptičkog statusa ista je kao i konvulzivnog ES-a. Liječenje elektrografskog (engl. *EEG only*) ES-a valja započeti na vrijeme po principima liječenja za konvulzivni ES benzodiazepinima u bolusu uz EEG monitoring, pri čemu je poboljšanje nalaza u EEG-u (vezano za amplitudu, frekvenciju i grafoelemente) i dokaz nekonvulzivnoga elektrografskog ES-a.³¹

Diskusija

Uspješnost i učinkovitost primjene prve linije terapije ES-a (vrijeme unutar najdulje 5 – 20 minuta od početka napada) ili inicijalne doze benzodiazepina jest 65%, daleko iznad uspjeha primjene druge ili treće linije u jedinicama intenzivnog liječenja uz brzu sekvencu indukcije anestezije (22%).⁶⁰

Kašnjenje u primjeni inicijalne doze benzodiazepina i primjene lijekova 2. faze (nebenzodiazepinski AEL) u prosjeku iznosi 60 minuta. Dvije i više doza benzodiazepina povezani su s rizikom razvoja respiratorne depresije, a kašnjenje s razvojem refrakternog i superrefrakternog statusa koji zahtijeva liječenje na odjelima za intenzivno liječenje. Rana primjena prve doze benzodiazepina na terenu u pravilu je povezana s primjenom dodatne druge doze, moguće zbog česte hipodoziranosti prve doze. Značaj primjene inicijalne doze benzodiazepina

unutar 5 – 20 minuta od početka ES-a smanjuje potrebu za transferom bolesnika s ES-om u jedinice intenzivnog liječenja od 39% na 9%.^{45,60,61}

Nema dovoljno dokaza za preporuku anestetika iz 3. linije za liječenje refrakternog i superrefrakternog ES-a ketogenom dijetom ili VNS-om i kroničnom terapijom perampanelom (razina U, klasa IV).^{51,62} Prema našem (skromnom) iskustvu primjena deksmedetomidina u indikaciji superrefrakternog ES-a pokazala se učinkovitom, nedostaju randomizirane studije.⁶³

Nema dovoljno dokaza učinkovitosti hipotermije u novorođenčadi s ES-om i hipoksijsko-ishemijskom encefalopatijom (razina U, klasa IV).⁶⁴

U načelu, liječnik treba uvijek nastojati postaviti venski put i primijeniti i.v. diazepam. Ako to nije moguće može se primijeniti midazolam i.m. ili bukalno ili diazepam rektalno. Prilikom primjene benzodiazepina i.v. treba biti spreman na mogućnost razvoja respiratornog aresta koji se pojavljuje u 4,5% bolesnika u napadu, pa treba uvijek biti dostupan ambu s balonom i maskom za prodisavanje.

Cilj terapije refrakternog i superrefrakternog ES-a (tablica 3) jest prekidanje napadaja i postizanje supresivnih izbijanja u EEG-u i katkad potpune supresije cerebralne aktivnosti u EEG-u; tada se doza anestetika smanjuje i postupno ukida. EEG monitoring potrebno je provoditi 24 – 48 sati prije početka ukidanja anestetika. Mogu se dodatno primijeniti imunomodulacija, ketogena dijeta, stimulacija *n. vagusom* i hipotermija, a također i elektrokonvulzivna terapija.

U tijeku su komparativne studije učinkovitosti ketamina, midazolama i propofola u liječenju RES-a u djece i u odraslih.

Studije pokazuju da je ketamin jednako efikasan u infuziji kao i midazolam, u pedijatrijskom refrakternom ES-u i tiopental uz manje nuspojave i ranije otpuštanje kući.

Terapijska koma (barbituratna ili uz midazolam ili anestetike) primjenjuje se u trajanju 1 – 2 dana i opravdana je u liječenju generaliziranoga konvulzivnog statusa ili nekonvulzivnog statusa u bolesnika u komi, rijetko u žarišnom ES-u, uz povoljniji ishod u bolesnika s RES-om s kraćom i dubljom komom.

Neurokirurško liječenje i stimulacija *n. vagusa* (VNS) opisuje se kao djelotvorno uključujući i hipotermiju od 32° – 35°C u malog broja ispitanika s refrakternim i superrefrakternim ES-om. U superrefrakternom statusu opisana je učinkovitost dubokih elektroda bilateralno centromedijalnoj jezgri u talamus u liječenju oko 40 djece s refrakternim epilepsijama i superrefrakternim ES-om (FIRES).^{57,58} DBS je uspješniji u liječenju generaliziranih multifokalnih super RES-a, a neurostimulacija (RNS) za žarišne SRES. Hipotermija se može primijeniti u trajanju do tri dana, uz farma-

kološki induciranu barbituratnu komu ili ketamin (no, nije sigurno što je zapravo od primjenjenih postupaka djelotvorno).⁶⁵

Testiranje mentalnih sposobnosti (Bayley ljestvica) kao i govor (*Peabody vocabulary*) pokazuje regresiju nakon godinu dana od febrilnog ES-a čije je ishodište epileptogeneze u hipokampusu.⁶⁶

Eksplozivni početak epilepsije s epileptičkim statusom nije čest. ES se inicijalno pojavljuje najčešće u FIRES-u. U bolesnika s epileptičkim statusom u okviru autoimunog i paraneoplastičnog encefalitisa rijetko kasnije dolazi do razvoja autoimune epilepsije. 50% djece sa žarišnim ES-om razvit će epilepsiju, u 2/3 su farmakorezistentni, 28 – 29% razvija kognitivni deficit i recidivne statuse. Žarišni ES ima veći rizik smrtnog ishoda nego nekonvulzivni ili bilateralni, superrefrakterni 17 – 43%.^{67,68} U novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom godinu dana nakon ES-a pet puta je povećan rizik od razvoja epilepsije za svakih 10 minuta duljeg trajanja ES-a, više od 10 napada povećava rizik 30 puta u odnosu na novorođenče bez napada.⁶⁹

Zaključak

Ako napad traje četiri (4) minute ili dulje (epileptički status), u izvanbolničkim uvjetima preporučuje se primjena benzodiazepina (ako nije moguć i.v. pristup), midazolam bukalno ili midazolam 0,2 mg/kg i.m. ili diazepam klizma rektalno. Druga doza benzodiazepina treba uslijediti nakon pet minuta ako napad i dalje traje. Liječenje epileptičkog statusa treba početi na primarnoj razini zbrinjavanja i nastaviti ga u jedinicama za intenzivno liječenje antiepileptičkim lijekovima druge linije: 1. levetiracetam 40 mg/kg i.v., i zatim u slučaju perzistiranja ES-a drugim antiepileptikom iz druge linije (fenobarbiton ili difetoin i.v.). Ako ES traje > 40 min unatoč primjeni dvaju antiepileptika druge linije, terapiju treba nastaviti primjenom treće linije: prvo midazolam u anestezijskim dozama ili ketamin i.v., a nakon toga u slučaju perzistiranja RES-a i tzv. superrefrakternog drugim anestetikom (pentobarbital, tiopental, propofol) u slučaju neuspjeha prvog anestetika. U novorođenčadi se primjenjuje fenobarbiton i.v. 20 mg/kg; ako ES dalje traje, terapija se nastavlja u ustanovi III. razine uz primjenu piridoksina i.v. i levetiracetama ili midazolama u infuziji. Dijagnostički i terapijski postupci u zbrinjavanju ES-a temelje se na dokazima i načelima dobre kliničke prakse, sukladno objavljenim podacima u literaturi.

ZAHVALA

Zahvaljujem dr. Heleni Markulin, Središnja medicinska knjižnica, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, za cjelovitu pretragu baze podataka *PubMed* i rezultate dobivene pretragom ključnih riječi članka.

Dodatak A. Suplement

Članovi Povjerenstva za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ):

Prim. Katarina Bošnjak-Nađ Katarina, dr. med.; prim. dr. Dunja Čokolić-Petrović; doc. dr. sc. Delin Sanja; izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović, prim. dr. med.; doc. dr. sc. Romana Gjergja -Juraški Romana; prim. Tomislav Gojmerac, dr. med.; prim. Matilda Kovač-Šizgorić Matilda, dr. med.; prof. dr. sc. Maša Malenica Maša, dr. med.; prim. Marija Meštrović, dr. med.; prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.; prof. dr. sc. Nina Barišić, prim. dr. med.

Klasifikacija preporuka⁽⁷⁻⁹⁾ (AAN practice parameters. Quality of the research)

Klasa I. Dobro dizajnirana randomizirana klinička studija u populaciji, uzorak je analiziran uniformno u vremenu evaluacija ishoda, procjenjuje se neovisno (slijepo) u odnosu na kliničku prezentaciju. Svi bolesnici imaju istu dijagnozu, isti dijagnostički ili terapijski postupak.

Klasa II. Statistički uzorak bolesnika randomizirani nepopulacijski > 80% imaju istu dijagnozu, isti dijagnostički ili terapijski postupak, procjena ishoda (slijepa) u odnosu na bolesnikov klinički prikaz.

Klasa III. Selektivni uzorak, hospitalizirani bolesnici praćeni tijekom trajanja bolesti, neki od bolesnika podvrgnuti su (određenom) istom dijagnostičkom ili terapijskom postupku. Procjenu ishoda provodi liječnik koji ne liječi bolesnika.

Klasa IV. Mišljenje eksperta, prikaz bolesnika različit od klase I. – III.

Snaga praktičnih preporuka temeljena na analiziranoj literaturi

Razina A: utvrđeno djelotvorna, nedjelotvorna ili štetna ili kao korisna, prediktivna ili nekorisna neprediktivna

Razina B: vjerojatno djelotvorna, nedjelotvorna, ili kao štetna ili korisna, prediktivna ili nekorisna neprediktivna

Razina C: moguće djelotvorna, nedjelotvorna, ili kao štetna ili korisna, prediktivna ili nekorisna neprediktivna

Razina U: podatci neadekvatni, konfliktni, terapija, test ili prediktor nedokazan

Procjena razine dokaza (GRADE)⁽⁷⁻⁹⁾

1a: Metaanaliza randomiziranih kontroliranih ispitivanja

1b: Randomizirano kontrolirano ispitivanje

2a: Nerandomizirano kontrolirano ispitivanje, skupine

2b: Kvazi-eksperimentalna studija: sustavni pregledi ili studije kontrolirane slučajem

3: Neeksperimentalna deskriptivna studija: prikazi slučajeva, serije slučajeva

4: Stručno mišljenje

Procjena preporuka

Procjena preporuka	Razina dokaza
Grade A	1 a, 1 b
Grade B	2 a, 2 b
Grade C	2 b, 3
Grade D	4

TABLICA A. – TABLE A. PRETRAGA BAZE MEDLINE 2017. – 2022. / MEDLINE DATABASE SEARCH (2017–2022)

	Epileptički status Status epilepticus (SE)	Prvi epileptički napad First epileptic seizure	Novorođenački ES Neonatal SE	Konvulzivni ES Convulsive SE	Nekonvulzivni ES Nonconvulsive SE	Refraktorni ES Refractory SE
Klinička ispitivanja / Clinical trials CTR)	20	0	0	9	0	5
Metaanaliza / Meta-analysis	8	0	0	3	0	2
Randomizirana KI / Randomised (CTR)	15	0	0	9	0	3
Pregledni članci / Review articles	62	0	7	5	0	28
Sistematični pregled / Systematic review	13	0	0	3	0	3
Preporuke	0	0	0	0	0	0
Ukupno radova / Total number of articles	571	2	47	112	1	147

Definicija razina zbrinjavanja

* Razine zbrinjavanja djece s epilepsijom. Prema međunarodnim propisima prvu razinu zbrinjavanja čini primarna zdravstvena zaštita, specijalisti pedijatri i specijalisti obiteljske opće medicine. Druga razina zbrinjavanja obuhvaća dijagnostiku neepileptičkih napada, febrilnih konvulzija i epilepsije i migre-

na. Treća razina zbrinjavanja uključuje liječenje epilepsije novorođenčadi i dojenčadi, refraktornih epilepsija, genetiku epilepsija. Četvrta razina zbrinjavanja obuhvaća multidisciplinarni tim (neuropedijatar, neuropsiholog, neurofiziolog, neuroradiolog, neuropatolog, neurokirurg) i neurokirurško liječenje epilepsija.

LITERATURA

1. A National Model of Care for Paediatric Healthcare Services in Ireland Chapter 34: Paediatric Neurology and Epilepsy. <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/paediatric-neurology.pdf>
2. Nash KB, Josephson SA, Sun K, Ferriero DM. 'Should there be pediatric neurohospitalists?' *Neurology*. 2013;80:957–62.
3. Barišić N. Najčešća neurološka kazuistika u pedijatrijskoj praksi – razine zbrinjavanja i smjernice u pedijatrijskoj neurologiji. *Paediatr Croat*. 2014;58 (Suppl 2):33–40.
4. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P i sur. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE. Commission of Pediatrics, Working Group. *Epilepsia*. 2015;56:1185–97.
5. Barišić N, Prpić I, Sabol Z, Cvitanović Šojat Lj, Gjergja Juraški R, Pavliša G. Epileptički napadaji – dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja u pedijatriji. *Paediatr Croat*. 2016;60 (Suppl 3):52–66.
6. Sauro KM, Wiebe S, Dunkley C. The current state of epilepsy guidelines: A systematic review. *Epilepsia*. 2016;57:13–23.
7. Atkins D, Best D, Briss PA. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
8. Edlund W, Gronseth G, So Y (ur.). Clinical practice guideline process manual. St Paul, MN: American Academy of Neurology; 2004.
9. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology*. 2008;71:1639–43.
10. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, O Rossetti A, Scheffer I, Shinnar S, Shorvon S i sur. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015 Oct;56(10):1515–23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4.
11. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65–73.
12. Treating status epilepticus (SE), repeated or cluster seizures, and prolonged seizures, 7. pogl. U: Epilepsies in children, young people and adults, National Institute for Health and Care excellence (NICE guideline NG217); izd. 27 April 2022, str. 73–154. <https://www.nice.org.uk/guidance>
13. Riviello JJ Jr, 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.
14. Sofou K, Kristjansdottir R, Papachatzakis NE, Ahmadzadeh A, Uvebrant P. Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: a systematic review. *J Child Neurol*. 2009;24:918–26.
15. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ i sur. Contemporary profile of seizures in neonates: A prospective cohort study. *J Pediatr* 2016;174:98–103.e1.
16. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Abend NS, Hahn CD, Sullivan JE i sur.; American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. American Clinical Neurophysiology Society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(2):161–73. doi:10.1097/WNP.0b013e3182872b24.
17. Pisani F, Cermignani C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: Clinical findings and outcome. *Neurology*. 2007;69:2177–85.
18. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P i sur. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62:615–28. <https://doi.org/10.1111/epi.16815>.
19. Loddenkemper T. Febrile status epilepticus: time is of the essence. *Epilepsy Curr*. 2014;14(6):345–7. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-14.6.345>.
20. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, Deng X, Shinnar RC i sur. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2014;55(3):388–95. <https://doi.org/10.1111/epi.12526>.
21. Kazl C, LaJoie J. Emergency seizure management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020 Nov;50(11):100892. doi: 10.1016/j.cppeds.2020.100892. Epub 2020 Nov 9.
22. Consensus Conference Salzburg 2017 – NORSE Institute (<http://www.norseinstitute.org>)
23. Sculier C, Barcia Aguilar C, Gaspard N. Clinical presentation of new onset refractory status epilepticus in children (the pSERG cohort). *Epilepsia*. 2021;62:1629–42.
24. Hoelz H, Herdl C, Gerstl L, Tacke M, Vill K, von Stuelpnagel C, Rost I i sur. Impact on Clinical Decision Making of Next-Generation Sequencing in Pediatric Epilepsy in a Tertiary Epilepsy Referral Center. *Clin EEG Neurosci*. 2020 Jan;51(1): 61–9. doi: 10.1177/1550059419876518. Epub 2019 Sep 2.
25. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W i sur. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
26. Hirsch L, Fong M, Leitingner M, La Roche S, Benicky S, Abend N i sur. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology 2021 Version. *Clin Neurophysiol*. 2021 Jan 01;38(1):1–29. doi:10.1097/WNP.0000000000000806.
27. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG i sur. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, Part I: Indications. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32:87–95.
28. 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.
29. Agarwal R, Gathers-Hutchins L, Stephanou H. Psychogenic non-epileptic seizures in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2021;51:101036.
30. Abend N, Loddenkemper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:668–74.
31. Samanta D, Garrity L, Arya R. Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Indian Pediatr*. 2020 Mar 15;57(3): 239–53. doi: 10.1007/s13312-020-1759-0.
32. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S i sur. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;69:1772–80.
33. Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, Lewis DV, Macfall JI i sur. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012;79:871–7.
34. Trofimova A, Milla SS, Ryan ME, Pruthi S, Blount JP, Desai NK i sur. The American College of Radiology Appropriateness Criteria Seizures-Child. Expert Panel on Pediatric Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2021 May;18(5S):S199–S211. doi: 10.1016/j.jacr.2021.02.020.
35. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L i sur. Guidelines for imaging infants and children with recent onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:2147–53.
36. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J i sur. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia* 2018 Apr;59(4):745–52. doi: 10.1111/epi.14022. Epub 2018 Feb 24.

37. Sánchez Fernández I, Abend NS, Arndt DH, Carpenter JL, Chapman KE, Cornett KM *i sur.* Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults. A retrospective multicenter study. *J Pediatr.* 2014;164:339.
38. Dericioglu N, Arsava EM, Topcuoglu MA. Time to Detection of the First Seizure in Patients with Nonconvulsive Status Epilepticus in the Neurological Intensive Care Unit Clinical EEG and Neuroscience. 2020;51(1):70–3.
39. Guo Y, Fang S, Wang J, Wang C, Zhao J, Gai Y. Continuous EEG detection of DCI and seizures following aSAH: a systematic review. *Br J Neurosurg.* 2020 Oct;34(5):543–8. doi: 10.1080/02688697.2019.1630547. Epub 2019 Jun 17.
40. Sculier C, Gainza-Lein M, Sanchez Fernandez I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: a critical assessment. *Epilepsia.* 2018;59:155–69.
41. Trau SP, Sterrett E, Feinstein L, Tran L, Gallentine W, Tchapynikov D. Institutional Pediatric Convulsive Status Epilepticus Protocol Decreases Time to First and Second Line Anti-Seizure Medication Administration Seizure. 2020 Oct;81:263–8. doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.011. Epub 2020 Aug 15.
42. Sánchez Fernández I, Abend N, Amengual-Gual M, Anderson A, Arya R, Barcia Aguilar C *i sur.* Association of guideline publication and delays to treatment in pediatric status epilepticus. *Neurology.* 2020 Sep 1;95(9):e1222–e1235. doi: 10.1212/WNL.0000000000010174. Epub 2020 Jul 1.
43. Glauser T, Shinnar S, 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 Jan–Feb;16(1):48–61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
44. *Pediatric Status Epilepticus Algorithm Translating Emergency Knowledge for Kids (TREKK) – April 2022, TREKK and EIIC.* Published: April 2022. Version: 4.0 Review date: 2024 For more tools visit trekk.ca or emscimprovement.center
45. McKenzie KC, Hahn CD, Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health.* 2021;26:50–7. doi:10.1093/pch/pxaa12.
46. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H *i sur.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIPSE): a multicentre open-label, randomised trial. *Lancet.* 2019;393:2125–34. doi:10.1016/S0140-6736(19)30724-X43.
47. Sánchez Fernández I, Gainza-Lein M, Lamb N, Loddenkemper T. Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line anti-epileptic drugs for status epilepticus. *Neurology.* 2019;92:e2339–48. doi:10.1212/WNL.0000000000007503.
48. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S *i sur.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393:2135–45. doi:10.1016/S0140-6736(19)30722-644.
49. Bacon M, Appleton R, Bangalore H, Brand C, Brownin J, Chin RM *i sur.* Review of the new APLS guideline (2022): Management of the convulsing child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2022;0:1–6. doi:10.1136/archdischild-2021-323351. Epub ahead of print: [06 01 2022].
50. Wickstrom RI, Hallberg B, Bartocci M. Differing attitudes toward phenobarbital use in the neonatal period among neonatologists and child neurologists in Sweden. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:55–63.
51. Jacobowitz M, Mulvihill C, Kaufman M, Gonzalez AK, Resendiz K, MacDonald J *i sur.* Ketamine for Management of Neonatal and Pediatric Refractory Status Epilepticus. *Neurology* 2022 Sep 20;99(12):e1227–e1238. doi: 10.1212/WNL.0000000000000889. Epub 2022 Jul 11.
52. Farmania R, Garg D, Sharma S. Status Epilepticus in Neonates and Infants. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020 Nov–Dec;23(6):747–54. doi: 10.4103/aian.AIAN_189_20. Epub 2020 Dec 18.
53. Amengual-Gual M, Sánchez Fernández I, Wainwright MS. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. *Seizure.* 2019;68:79–88. doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.004.
54. Hashish M, Bassiouny MR. Neonatal seizures: stepping outside the comfort zone. *Clin Exp Pediatr.* 2022;65:521–8. https://doi.org/10.3345/cep.2022.00115.
55. van Baalen A, Vezzani A, Hausler M, Kluger G. Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics.* 2017;48:5–18.
56. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62:897–905.
57. Koh S, Wirrell E, Vezzani A, Nabbout R, Muscal E, Kalia katsos M *i sur.* Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. *Epilepsia Open.* 2021;6:62–72. https://doi.org/10.1002/epi4.12447.
58. Arya R, Rotenberg A. Dietary, immunological, surgical, and other emerging treatments for pediatric refractory status epilepticus. *Seizure.* 2018. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.002.
59. Bravo P, Vaddipart A, Hirsch LJ. Pharmacotherapy for Non-convulsive Seizures and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Drugs.* 2021 May;81(7):749–70. doi: 10.1007/s40265-021-01502-4. Epub 2021 Apr 8.
60. Sathe AG, Underwood E, Coles LD, Elm JJ, Silbergleit R, Chamberlain JM *i sur.* Patterns of benzodiazepine underdosing in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. *Epilepsia.* 2021 Mar;62(3):795–806.
61. Alansari K, Barkat M, Mohamed AH, Al Jawala SA, Othman SA. Intramuscular versus buccal midazolam for pediatric seizures: a randomized double-blinded trial. *Pediatr Neurol.* 2020;109:28–34. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.01123.
62. Ochoa JG, Dougherty M, Papanastassiou A, Gidal B, Mohamed I, Vossler D. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus: A Review. *Epilepsy Curr.* 2021 Mar 10;21(6):1535759721999670. doi: 10.1177/1535759721999670. Online ahead of print.
63. Gupta BK, Pandey AR, Singh S, Singh MK. Dexmedetomidine as an antiepileptic in super refractory status epilepticus. *Anaesth. pain & intensive care.* 2019;23(1):75–7.
64. Messahel Sh, Bracken L, Appleton R. Optimal Management of Status Epilepticus in Children in the Emergency Setting: A Review of Recent Advances. *Open Access Emerg Med.* 2022 Sep 17;14:491–506. doi: 10.2147/OAEM.S293258. eCollection 2022.
65. Hect JL, Fernandez LD, Welch WP, Abel T. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of FIRES. *Epilepsia Open.* 2022 Mar;7(1):187–93. doi: 10.1002/epi4.12568. Epub 2021 Dec 13.
66. Naik AA, Sun H, Williams C, Weller D, Zhu J, Kapur J. Mechanism of seizure-induced retrograde amnesia. *Prog Neurobiol.* 2021 May;200:101984N.
67. Specchio N, Pietrafusa N, Bellusci M, Trivisano M, Benvenga A, de Palma L *i sur.* Pediatric status epilepticus: Identification of prognostic factors using the new ILAE classification after 5 years of follow-up. *Epilepsia.* 2019;60:2486–98.
68. Gainza-Lein M, Barcia Aguilar C, Piantino J, Chapman KE, Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M *i sur.* Factors associated with long-term outcomes in pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2021;62:2190–204.
69. Fox CK, Mackay MT, Dowling MM, Pergami P, Titomanlio L, Deveber G. Prolonged or recurrent acute seizures after pediatric arterial ischemic stroke are associated with increasing epilepsy risk. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59:38–44.
70. Thomas N. Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012, str. 486.
71. Marino's *The ICU Book Fourth Edition.* Lippincott Williams and Wilkins; 2013, str. 862–4.