



Obravnava epileptičnega statusa pri odraslih

Management of status epilepticus in adults

Maša Fabjan,¹ Gal Granda,² Nataša Milivojević,¹ Bogdan Lorber²

Izvleček

Epileptični status (ES) je resno in pogosto nevrolško urgentno stanje z visoko obolevnostjo in smrtnostjo. Po etiološki razvrstitvi je lahko simptomatski ali kriptogeni oz. brez znanega vzroka. Klinično ga razdelimo v 4 faze: zgodnji, napredovali, refraktorni (RES) in superrefraktorni ES (SRES). Tudi zdravljenje je temu primerno stopenjsko. V prvi fazi damo benzodiazepin, nato zdravljenje nadaljujemo z bolj specifičnimi protiepileptičnimi zdravili. Ko se razvije RES, bolniki večinoma potrebujejo zdravljenje s splošnimi anestetiki v enotah intenzivne terapije (EIT). Elektroencefalografija (EEG) je dobra diagnostična metoda, ki v določenih primerih (nekonvulzivni ES, žariščni ES, RES in SRES) z novimi izkušnjami in znanjem postaja nepogrešljiva pri obravnavi bolnikov z ES. Kljub resnosti in urgentnosti stanja lahko z ustrezno obravnavo in zdravljenjem močno izboljšamo napoved izida pri bolniku in zmanjšamo smrtnost.

Abstract

Status epilepticus (SE) is a severe and quite common neurological emergency with high morbidity and mortality. The aetiology of SE can be symptomatic or cryptogenic (without an obvious cause). Clinically, we divide SE into 4 phases: early, established, refractory (RSE), and super-refractory SE (SRSE). Therefore, we apply a staged approach to treatment, starting with benzodiazepines, followed by more specific antiepileptic drugs in the treatment of established SE. Patients with RSE usually need treatment with general anaesthetics in the intensive care unit (ICU). Electroencephalography (EEG) is a good diagnostic method, which has proved its usefulness in some instances of SE (nonconvulsive SE, some types of focal SE, RSE, and SRSE) and is, with years and new knowledge, becoming an important part of the management and treatment of patients with SE. Despite the severe and urgent nature of the condition, an appropriate staged approach can improve the prognosis and lower the mortality rate of SE.

¹ Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrolško terapijo, Nevrolška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

² Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrolška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Maša Fabjan, e: masa.hafner@kclj.si

Ključne besede: elektroencefalografija; epileptični status; patofiziologija; zdravljenje

Key words: electroencephalography; pathophysiology; status epilepticus; treatment

Prispelo / Received: 10. 4. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 2. 4. 2024

Citirajte kot/Cite as: Fabjan M, Granda G, Milivojević N, Lorber B. Obravnava epileptičnega statusa pri odraslih. Zdrav Vestn. 2024;93(7-8):245-59. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3436>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Epileptični status (ES) se lahko razvije pri številnih in raznolikih nevroloških in sistemskih stanjih. Zato sta razpoznavanje in obravnava ES pogosto kompleksna in zahtevata veliko časa, znanja in sodelovanja med zdravniki različnih specialnosti. Z ustreznim pristopom lahko pomembno izboljšamo bolnikovo napoved izida in zmanjšamo smrtnost stanja.

2 Definicije

Epileptični status je najbolj skrajna oblika epileptičnega napada (EN) z visoko stopnjo zapletov in smrtnostjo (1,2). Je nevrološko urgentno stanje, ki ima lahko v odvisnosti od tipa in trajanja ES dolgotrajne

posledice (1). V objavljenih raziskavah najdemo navedbe različnih letnih incidenc ES na 100.000 prebivalcev, od 3,5–41 v severni Ameriki, 9,9–27,2 v Evropi, 1,3–5,2 v Aziji in 10,8 v Afriki (2). Poročana smrtnost se približuje 20 %, od tega največji delež pripada konvulzivnemu ES (45–74 %) (3).

Tonično-klonični ES (konvulzivni ES, KES) je definiran kot kontinuirana tonično-klonična mišična aktivnost ali več tonično-kloničnih EN, med katerimi ne pride do popolne povrnitve zavesti. Nekonvulzivni ES (NKES) pomeni podaljšano epileptično aktivnost z moteno zavestjo, vedenjskimi ali vegetativnimi simptomi ali izključno subjektivnimi simptomi, kot so avre, pač pa brez izrazite konvulzivne motorične komponente (4). Podrobna semiologija ES je v [Tabeli 1](#) (4).

Tabela 1: Semiologija epileptičnega statusa (ES). Povzeto po Trinka E, et al., 2015 (4).

Semiologija epileptičnega statusa	
(A) Z izstopajočimi motoričnimi simptomi (konvulzivni ES (KES))	
A.1 KES (sinonim tonično-klonični ES)	
A.1.a Generaliziran	
A.1.b Žariščni z razvojem v bilateralni konvulzivni ES	
A.1.c Nejasno generaliziran ali žariščni	
A.2 Mioklonični ES (izstopajoči mioklonični epileptični trzljaji)	
A.2.a S komo	
A.2.b Brez kome	
A.3 Žariščni motorični ES	
A.3.a Ponavljajoči se žariščni motorični napadi (Jacksonski)	
A.3.b Epilepsia partialis continua (EPC)	
A.3.c Adverzivni ES	
A.3.d Okuloklonični ES	
A.3.e Iktična pareza (žariščni ihibicijski ES)	
A.4 Tonični ES	
A.5 Hiperkinetični ES	
(B) Brez izstopajočih motoričnih simptomov (nekonvulzivni ES (NKES))	
B.1 NKES s komo (t.i. subtilni NKES)	
B.2 NKES brez kome	
B.2.a Generaliziran	
B.2.a.a Tipični absenčni ES	
B.2.a.b Atipični absenčni ES	
B.2.a.c Mioklonični absenčni ES	
B.2.b Žariščni	
B.2.b.a Brez motnje zavesti (aura continua, z avtonomnimi, čutnimi, vidnimi, olfaktornimi, gustatornimi, čustvenimi/izkustvenimi ali slušnimi simptomi)	
B.2.b.b Afazični status	
B.2.b.c Z motnjo zavesti	
B.2.c Nejasno generaliziran ali žariščni	
B.2.c.a Avtonomni ES	

Legenda: KES – konvulzivni epileptični status; ES – epileptični status; NKES – nekonvulzivni epileptični status.

Tabela 2: Časovne točke v razvoju epileptičnega statusa (ES). Povzeto po Trinka E, et al., 2015 (4).

Tip ES	Časovne točke	
	t1	t2
Tonično-klonični ES	5 min	30 min
Žariščni ES z moteno zavestjo	10 min	> 60 min
Absenčni ES	10–15 min	neznano

Legenda: ES – epileptični status; t1 – točka potrebnosti urgentnega zdravljenja; t2 – točka najverjetnejšega razvoja nepopravljivih poškodb možganov.

ES je nenormalno podaljšan EN, pri katerem sta pomembni dve časovni točki. Prva je točka, ko EN preide v ES, in je potrebno odločno zdravljenje za prekinitev epileptične aktivnosti, druga pa točka, ko ES vodi v nepopravljive poškodbe možganov. Časovnica je povzeta iz raziskav na živalskih modelih in je odvisna od tipa ES. Časovne točke za najpogostejše oblike ES prikazuje [Tabela 2](#) (4).

3 Etiologija

ES je glede na zadnjo klasifikacijo ILAE iz leta 2015 lahko simptomatski ali kriptogeni. Simptomatski ES imajo jasen vzrok in jih glede na časovno komponento dodatno razdelimo na akutni, pozni in progresivni ES. Kriptogeni ES je ES brez znanega vzroka (4). Podrobnejšo razdelitev prikazuje [Tabela 3](#).

Glede na zadnjo večjo objavljeno retrospektivno epidemiološko raziskavo je največ primerov ES poznih simptomatskih (46,6 %), sledijo akutni (36,2 %), progresivni simptomatski ES (14 %) in ES ob definiranih elektrokliničnih sindromih (1,4 %). Kriptogenih ES pa je neznatna manjšina (1,8 %) (2).

Po pogostosti si vzroki za ES sledijo v naslednjem vrstnem redu (2):

1. možgansko-žilni dogodek (45,2 %),
2. poškodba glave (16,7 %),
3. presnovne motnje (11,3 %),
4. ekspanzivne spremembe (10,4 %),
5. toksični vzroki (3,6 %),
6. degenerativne bolezni (3,2 %),
7. imunske motnje (1,8 %),
8. drugo (6,8 %).

Tabela 3: Etiologija epileptičnega statusa (ES). Povzeto po Trinka E, et al., 2015 (4).

Znana etiologija ES
Akutni (npr. možganska kap, zastrupitev, malarija, encefalitis ipd.)
Pozni (npr. po poškodbi, po prebolelem encefalitisu, po preboleli možganski kapi ipd.)
Progresivni (npr. možganski tumor, bolezen Lafora in druge napredujoče mioklonične epilepsije (PME), demence)
ES v sklopu definiranih elektrokliničnih sindromov
Neznana etiologija (kriptogeni ES)

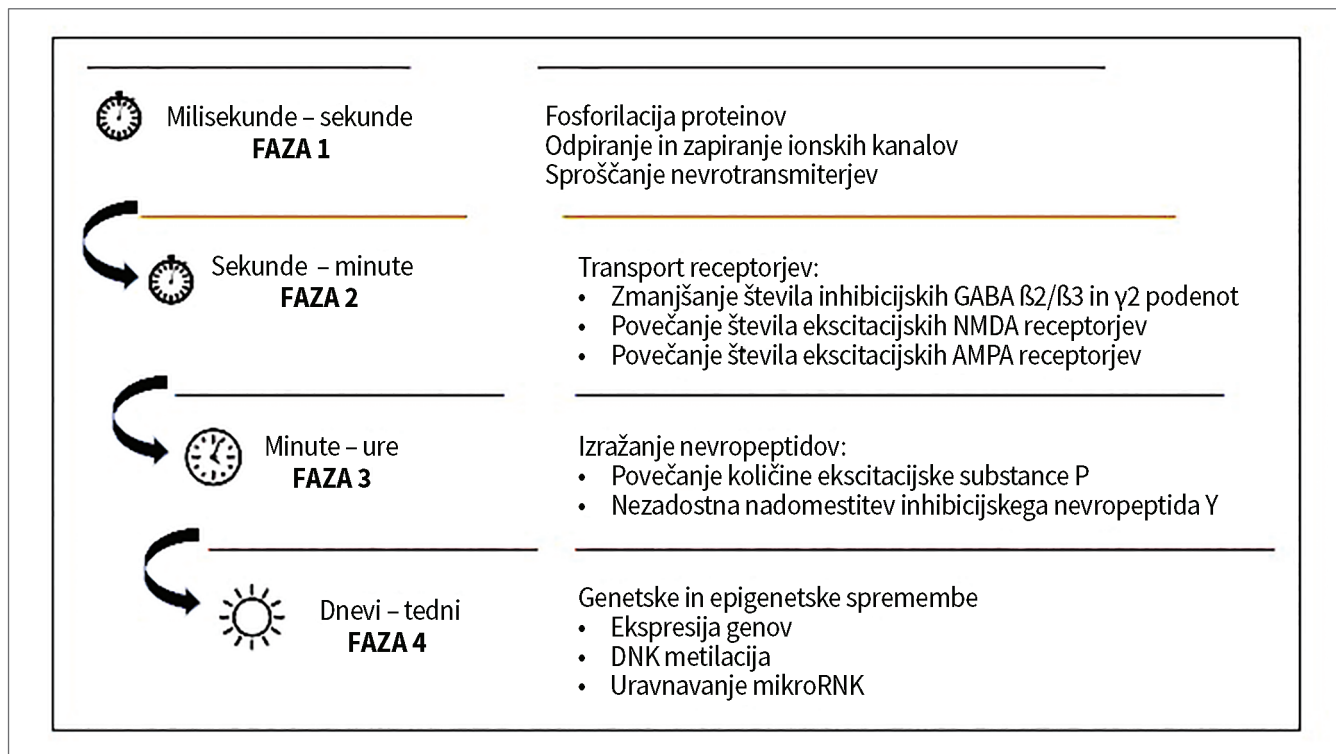
Legenda: ES – epileptični status.

Pri bolnikih z znano epilepsijo je najpogostejši vzrok ES nizka koncentracija protiepileptičnega zdravila (PEZ) v krvi (5).

4 Patofiziologija in zdravljenje

4.1 Patofiziologija epileptičnega statusa

Patofiziologije ES še vedno ne razumemo popolnoma, vendar so raziskave na živalskih modelih vodile do velikega napredka pri razumevanju osnovnih mehanizmov, ki pripeljejo do razvoja ES. Osnovni proces je odpoved endogenih mehanizmov za zaključek EN ali čezmerna patološka aktivnost, ki presega sposobnost endogenih mehanizmov, da prekinejo ES. Posledica je prehod EN v ES z vzdrževanjem epileptične aktivnosti ter razvoj odpornosti za zdravila (3). [Slika 1](#) ponazarja kaskado razvoja ES, iz katere je razvidno, da v nekaj sekundah do minutah od začetka EN že pride do ključnih prilagoditev zaradi prerazporejanja receptorjev. Receptorji se namreč prenesejo iz sinaptične membrane v endosome ali pa so mobilizirani iz skladiščnih mest na sinaptično membrano (6). Modulacija receptorjev GABA, ki postane vse bolj izrazita s trajanjem ES, naj bi bila delno odgovorna za neodzivnost ES na zdravljenje z benzodiazepini (7,8). Ti procesi drastično spremenijo vzdražnost nevronov s spremembo razpoložljivega števila ekscitacijskih in inhibicijskih receptorjev na sinaptični membrani (6). V nekaj minutah do nekaj urah po začetku ES se razvijejo plastične spremembe v neuropeptidnih modulatorjih. Te spremembe so pogosto maladaptivne s povečanim izražanjem t.i. prokonvulzivnih neuropeptidov



Slika 1: Kaskada mehanizmov, odgovornih za prehod posameznega epileptičnega napada (EN) v epileptični status (ES). Povzeto po Betjemann JP, et al., 2015 (3).

(6,9) in pomanjkanjem inhibitornih neuropeptidov (10-14), kar prispeva k vzpostavitvi stanja povečane vzdražljivosti (6,9). V naslednjih urah, dneh in tednih po začetku ES pride do dolgoročnih sprememb tudi v genskem izražanju (15).

Pri bolnikih z ES so po smrti ugotavljali zmanjšano gostoto nevronov v hipokampusih v primerjavi s kontrolno skupino zdravih posameznikov in skupino bolnikov z epilepsijo, toda brez ES. Dodatno so pri bolnikih z ES v serumu ugotovili povišane vrednosti označevalca nevronske poškodbe – nevronske specifične enolaze (NSE) ter pogosteje še spremembe pri slikovnih preiskavah (možganski edem, kronična možganska atrofija) (16-18). Ob tem se je treba zavedati, da do enakih poškodb prihaja tudi, kadar se klinično ne izrazi konvulzivna aktivnost (19,20).

Dokazi za to, da različne oblike ES vodijo v epileptogenezo, so pri človeku skopi. Toda določene epidemiološke raziskave so pokazale, da je verjetnost neizzvanega EN po akutnem simptomatskem ES 3,34-krat večja kot po posameznem EN (41 % vs. 13 %) (19). Ob tem pa povezava med epileptogenezo in izgubo gabaerģičnih interneuronov (10,20) ali povečanim številom ekscitacijskih vlaken (21,22) še ni povsem potrjena.

4.2 Faze epileptičnega statusa

Posledica opisovanega patofiziološkega mehanizma je razdelitev ES v 4 faze.

- 1. Zgodnji ES:** Pri bolnikih z znano epilepsijo v prvi fazi ES poveča frekvenca pojavljanja EN po vzorcu naraščanja. Pri bolnikih brez znane epilepsije opisani pojav ni prisoten, ES se običajno pojavi nenadoma in traja dlje kot 5 minut (1).
- 2. Napređovali ES:** Gre za nadaljevanje ES ali ponavljajoče se EN, med katerimi ne pride do popolne povrnitve zavesti 10–30 minut ali za neučinkovitost zdravljenja z zdravili 1. reda (1).
- 3. Refraktorni ES (RES):** Po daljšem trajanju ES (> 30 minut) se pojavi fenomen t. i. elektromehanične disociacije, ko se motorična aktivnost umirja, ostaja pa motnja zavesti. RES definiramo z neučinkovitostjo zdravljenja z zdravili 1. in 2. reda. To fazo imenujemo tudi subtilni ali stuporozni ES (1).
- 4. Superrefraktorni ES (SRES):** Leta 2011 (23) so definirali 4. fazo ES, ko se epileptična aktivnost nadaljuje ali ponovi kljub 24-urnemu intravenskemu (i.v.) zdravljenju z anestetiki. To fazo ES imenujemo tudi maligni ES (24).

Poudariti je treba, da med opisanimi fazami pogosto ni jasne ločnice, ampak prehajajo druga v drugo.

4.3 Zdravljenje epileptičnega statusa

Glavni cilj zdravljenja ES je urgentno zaustaviti klinično in elektrografsko epileptično aktivnost. Začetna strategija zdravljenja vključuje sočasno oceno dihalne poti, dihanja in cirkulacije, protiepileptično zdravljenje, iskanje vzrokov ES in takojšnje zdravljenje morebitnih življenjsko ogrožujočih vzrokov ES (npr. meningitis, možganska kap, možganski tumor ipd.) (25).

Zdravila, ki jih uporabljamo, temeljijo na spoznanjih o patofizioloških mehanizmih ES ter jih uporabljamo stopenjsko glede na posamezno fazo.

4.3.1 Zgodnji epileptični status, zdravila 1. reda (Tabela 4)

V prvi fazi ES za zdravljenje uporabljamo **benzodiazepine**, ki delujejo agonistično na receptorje GABA-A na sinaptični membrani. Povečano število odprtih ionskih kanalov na receptorju povzroči povečano prehajanje klora v znotrajcelični prostor in nevronske hiperpolarizacije. Opisani mehanizem povečuje nevronske inhibicije in s tem protiepileptično učinkuje (26).

1. **Lorazepam** lahko dajemo intravensko (i.v.) ali intranazalno (i.n.). V Sloveniji slednja oblika vnosa ni na voljo, ampak tudi večina dokazov za uporabo pri zdravljenju ES temelji na i.v. uporabi. Ker je lorazepam slabo lipidotopen, je zaradi skromnejše prerazporeditve v periferna tkiva njegovo začetno

Tabela 4: Prednosti in slabosti zdravil za zdravljenje zgodnjega epileptičnega statusa (ES), načini vnosa, odmerki ter navodila za zdravljenje. Povzeto po Trinka E, et al., 2016 in Rossetti AO, et al., 2024 (33,34).

Zdravilo, aplikacija	Prednosti	Slabosti	Odmerek	Hitrost infuzije	Dodatna navodila
Lorazepam (i.v.)	- Hitro delovanje, - dolgoletne klinične izkušnje, - učinkovitost in varnost dokazani v več randomiziranih raziskavah, - majhna nevarnost kopičenja zdravila.	- Sediranost, hipotenzija, depresija dihanja; - tveganje za reakcije na mestu vnosa.	0,05–0,1 mg/kg (običajno 4 mg) i.v.	2 mg/min, počasen bolus (2–3 min)	lahko se ponovi enkrat
Diazepam (i.v., rektalno)	- Hitro delovanje po vnosu i.v., - možnost rektalnega vnosa, - dolgoletne klinične izkušnje, - učinkovitost in varnost dokazani v več randomiziranih raziskavah, - nizki stroški, široka dostopnost.	- Hitra prerazporeditev v periferna tkiva in kratek čas delovanja; - sediranost, hipotenzija, depresija dihanja; - tveganje kopičenja po ponovnih odmerkih.	0,1 mg/kg (običajno 5–10 mg) i.v. 10 mg rektalno, 5 mg (starejši, telesna teža < 50 kg)	5 mg/min	- i.v.: lahko ponovimo čez 10 min do največ 20 mg; - rektalno: lahko ponovimo enkrat čez 10 min.
Midazolam (i.v., i.m., i.n. bukalno)	- Možnost vnosa bukalno, i.n. in i.m.; - hitro delovanje; - učinkovitost in varnost dokazani v več randomiziranih raziskavah; - majhna nevarnost kopičenja zdravila.	- Kratek čas delovanja; - Sediranost, hipotenzija, motnje dihanja.	0,15 mg/kg (običajno 5–10 mg i.v., i.m. ali i.n.)	- počasen bolus (2–3 min)	- Lahko ponovimo enkrat čez 10 min.

Legenda: i.v. – intravensko; i.m. – intramuskularno; i.n. – intranazalno.

delovanje hitrejše. Glede na opravljene randomizirane kontrolirane raziskave je opisana farmakološka lastnost prednost pred uporabo tako diazepam (27,28) kot midazolama (29). V primerjavi z diazepamom ima lorazepam statistično značilen večji delež prekinitve epileptične aktivnosti (30). Med obema pa ni bilo statistično značilne razlike pri pojavu stranskih učinkov (motnje dihanja ali znižanje krvnega tlaka) (30).

- Diazepam** je izrazito lipofilen, zato hitro prehaja krvno-možgansko pregrado (KMP), a se tudi hitro in v večji meri porazdeli po perifernih tkivih (26). Hitro prehajanje preko KMP je razlog, da ima hiter protiepileptični učinek kljub daljšemu razpolovnemu času izločanja. Vnos je ali i.v. ali rektalno. Oba načina vnosa imata primerljivo statistično značilno boljšo učinkovitost v primerjavi s placebom (31).
- Midazolam** je dobro vodotopen benzodiazepin z več možnimi načini aplikacije (i.v., i.m., i.n. in bukalno). V fiziološkem pH postane močno lipofilen,

kar mu omogoča hiter prestop KMP (1). Vnos midazolama i.v. ima primerljivo učinkovitost kot lorazepam i.v. ali diazepam i.v., brez pomembnih razlik trajanja do prekinitve epileptične aktivnosti (32). V primerjavi z lorazepamom i.v. ima midazolam i.m. podobno učinkovitost pri zdravljenju zgodnjega ES v okolju zunaj bolnišnice. Učinkovitost vseh vrst vnosa je primerljiva (1).

4.3.2 Napredovali epileptični status, zdravila 2. reda (Tabela 5)

- Fenitoin** blokira od napetosti odvisne natrijeve kanalčke in s tem preprečuje širjenje nekontroliranega proženja epileptične aktivnosti. Je močno lipidotopen ter praktično netopen v vodi (35). Zaradi potrebe po počasni infuziji in počasnega začetka delovanja ni primeren za zdravljenje zgodnjega ES (36-38). Med infuzijo je potreben hemodinamski nadzor, saj v 28-50 % pade krvni tlak, zdravljenje

Tabela 5: Prednosti in slabosti zdravil za zdravljenje napredovelega epileptičnega statusa (ES), načini vnosa, odmerki ter navodila za zdravljenje. Povzeto po Trinka E, et al., 2016 in Rossetti AO, et al., 2024 (33,34).

Zdravilo, aplikacija	Prednosti	Slabosti	Odmerek	Hitrost infuzije	Dodatna navodila
Fenitoin (i.v.)	- Dolgoletne klinične izkušnje; - učinkovitost in varnost, dokazani v več randomiziranih raziskavah; - brez sedativnega učinka; - nizki stroški (to ne velja za fosfenitoin): široko dostopen.	- Počasen nastop delovanja; - hipotenzija in srčne aritmije; - možnost vnetja in nekroze na mestu vnosa, možnost razvoja sindroma »vijolične rokavice«; - možne klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili; - Fosfenitoin ima zelo visoke stroške uporabe in ni široko dostopen.	18-20 mg/kg, 15 mg/kg (starejši od 65 let)	50 mg/min, 20 mg/min (starejši, bolniki z znanimi srčnimi obolenji)	Potrebno je preprečiti paravensko aplikacijo, EKG nadzor je potreben med aplikacijo in po njej.
Valproat (i.v.)	- Hitro delovanje; - dolgoletne klinične izkušnje; - učinkovitost in varnost, dokazani v več randomiziranih raziskavah; - malo stranskih učinkov; - relativno nizki stroški uporabe: široka dostopnost.	- Omotica, trombocitopenija: blaga hipotenzija; - možen razvoj encefalopatije, običajno povezane z akutno jetrno boleznijo ali hiperamonemijo, - možnost razvoja vnetja trebušne slinavke in jetrne odpovedi;	15-30 mg/kg	3-6 mg/kg/min	Maksimalna hitrost infuzije je 10 mg/kg/min.

Zdravilo, aplikacija	Prednosti	Slabosti	Odmerek	Hitrost infuzije	Dodatna navodila
Fenobarbital (i.v.)	- Hitro delovanje; - dolgoletne klinične izkušnje; - učinkovitost in varnost, dokazani v več randomiziranih raziskavah; - nizki stroški uporabe in široka dostopnost.	- Sediranost, hipotenzija, motnje dihanja; - možne interakcije z drugimi zdravili; - možne reakcije na mestu vnosa.	10–20 mg/kg	100 mg/min	EKG nadzor je potreben med in po aplikaciji, potrebna je previdnost pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih.
Levetiracetam (i.v.)	- Dolgoletne klinične izkušnje; - brez interakcij z drugimi zdravili; - majhna pojavnost stranskih učinkov; - malo vpliva na dihalna in srčno-žilni sistem.	- Somnolenca, sediranost, agitiranost in trombocitopenija; - Sorazmerno visoki stroški uporabe.	30–60 mg/kg	3–6 mg/kg/min	Maksimalna hitrost infuzije je 10 mg/kg/min.
Brivaracetam (i.v.)	- Malo interakcij z drugimi zdravili; - majhna pojavnost stranskih učinkov; - malo vpliva na dihalna in srčno-žilni sistem.	- Malo kliničnih izkušenj; pomanjkanje randomiziranih raziskav.	2mg/kg (običajno 100–200 mg)	Infuzija v 2–15 min	
Lakozamid (i.v.)	- Hiter nastop delovanja; - majhna pojavnost stranskih učinkov; - malo vpliva na dihalna in srčno-žilni sistem.	- Malo kliničnih izkušenj, pomanjkanje randomiziranih raziskav; - tveganje za srčne aritmije.	8 mg/kg (običajno 200–400 mg)	Infuzija v 3–5 min	

Legenda: i.v. – intravensko; EKG – elektrokardiografija.

pa se lahko zaplete tudi s srčno aritmijo (2 %) (39). O zdravljenju napredovalega ES so bile opravljene raziskave, ki so primerjale učinkovitost valproata i.v. in fenitoina i.v. Metaanaliza je pokazala, da razlik v učinkovitosti ni, je pa pri zdravljenju s fenitoinom i.v. več zapletov (40). V eni večjih metaanaliz v zadnjih letih so preračunali celokupno relativno učinkovitost fenitoina 50,2 % (41). **Fosfenitoin** je vodotopen prekurzor fenitoina, ki se hitro pretvori v svojo aktivno obliko. Prednost uporabe je možnost hitrejše infuzije (do 150 mg/min) (42). Zaradi potrebe po pretvorbi v fenitoin, kar traja približno 15 min, se tudi tukaj pričakuje zakasnjeno delovanje (43).

2. **Valproat** ima različne mehanizme protiepileptičnega delovanja, in sicer okrepi delovanje GABA, blokira kalcijeve kanale tipa T ter natrijeve kanale. To je razlog za njegovo učinkovitost pri zdravljenju različnih vrst epilepsij, dobro pa se je uveljavil tudi

pri zdravljenju kritično bolnih, ki potrebujejo višje odmerke in hitrejši vnos (33). Nastop delovanja je hiter, že v nekaj minutah po vnosu (33). Valproat se v veliki meri veže na plazemske proteine (> 90 %) ter se metabolizira v jetrih. Končni razpolovni čas valproata je 12 ur (1). V različnih študijah so učinkovitost v prekinitvi ES ocenili na 70,9 % (44). Valproat ni sedativno zdravilo in ima v celoti malo zapletov po vnosu (< 10 %).

3. **Fenobarbital** se veže na receptor GABA-A in s tem podaljšuje čas odprtja nanj vezanih kloridnih kanalov. Vnos je možen i.v., i.m., subkutano ali rektalno. V zdravljenju ES se v glavnem uporablja i.v. vnos (33). Čeprav je fenobarbital staro zdravilo, je raziskav o učinkovitosti in primerjav z drugimi PEZ sorazmerno malo. V eni od metaanaliz so njegovo relativno učinkovitost ocenili na 73,6 % (40).

4. **Levetiracetam** se veže na sinaptični vezikularni protein SV2A, kar povzroči nespecifično zmanjšano

sproščanje neurotransmiterjev v stanju nevronske hiperaktiviranosti. Je PEZ širokega spektra z nizkim tveganjem za medsebojno učinkovanje z zdravili zaradi minimalnega presnavljanja v jetrih in nizke vezanosti na plazemske proteine (< 10 %) (33). Retrospektivne analize primerov in prospektivne raziskave varnosti zdravila so pokazale nizko stopnjo stranskih učinkov. Večina jih je bilo blagih (somnolenca, sediranost, redko agitiranost in trombocitopenija) (33). Metaanaliza 27 raziskav, ki je primerjala levetiracetam, fenitoin, valproat, fenobarbital in lakozamid, je ocenila relativno učinkovitost levetiracetama pri prekinjanju ES na 68,5 % (41).

5. **Brivaracetam** je racetam druge generacije, ki se selektivno in z visoko afiniteto veže na sinaptični vezikularni glikoprotein (SV2A). V primerjavi z levetiracetamom ima do 10-krat večjo afiniteto za vezavo na SV2A. Je močno lipofilen, zato hitro prehaja KMP. Brivaracetam po i.v. vnosu doseže centralni živčni sistem v 10 minutah, medtem ko levetiracetam potrebuje 30 minut do 1 ure. Zaradi opisanih značilnosti je brivaracetam pomembno novo zdravilo pri zdravljenju ES, kjer je čas ključnega pomena (45). Presnavlja se primarno s hidrolizo in sekundarno s hidroksilacijo v jetrih preko sistema P450. Ima malo znanih interakcij z drugimi zdravili (46). O stranskih učinkih poroča 14,7 % bolnikov, med njimi so najpogostejši somnolenca, omotica, utrujenost in razdražljivost (47). Ena prvih primerjalnih retrospektivnih raziskav brivaracetama in levetiracetama je pokazala podobno učinkovitost pri zastavljanju ES, ob uporabi brivaracetama pa manj sprejemov v enoto intenzivne terapije (EIT) in manj ponovnih EN v 30 dneh po sprejemu (48). Učinkovitost brivaracetama pri prekinjanju ES je 77,6 % (47).

6. **Lakozamid** deluje protiepileptično s počasnim inaktiviranjem napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov. Do stranskih učinkov pride pri približno 25 % bolnikov. Najpogosteje so poročali o blagi sediranosti, redkeje pa o angioedemu, alergijskih kožnih reakcijah, znižanem krvnem tlaku in srbečici (49). Opisan je bil tudi primer bolnika, pri katerem je prišlo do preddvorno-prekatnega (AV) bloka 3. stopnje in prehodne asistolije. Pojav stranskih učinkov ni bil povezan s hitrostjo infuzije, ampak s prejetim odmerkom zdravila (49). Trenutno je dokazov o učinkovitosti pri uporabi i.v. pri ES malo, omejeni so predvsem na retrospektivne primere, serije primerov in manjše raziskave (33,49). Relativna učinkovitost lakozamida v prekinjanju ES so ocenili na 56 % (49).

4.3.3 Refraktorni ES, zdravila 3. reda (Tabela 6)

Približno 12–43 % vseh bolnikov z ES razvije RES (23,50). Bolnišnična umrljivost RES se ocenjuje na 16–39 %, celokupna smrtnost pa je v primerjavi z nerefraktornim ES približno 3-krat večja (51). Smernice za refraktorni ES priporočajo sprejem v EIT in zdravljenje s splošnimi anestetiki (52,53). Podobna strategija je najverjetneje primerna za bolnike v nekonvulzivnem in subtilnem ES, medtem ko lahko bolnike z žariščnim ES brez motnje zavesti varno nekaj časa zdravimo zunaj EIT (v monitorizirani enoti) z drugimi nesedativnimi PEZ (34). Priporočeno trajanje sedacije za prekinjanje ES je 24–48 ur, nato je potrebna ukinitiv za preverjanje uspešnosti zdravljenja. Ob razvoju SRES postopek ponavljamo s prilagajanjem zdravljenja do popolne prekinitve epileptične aktivnosti ali odločitve o prekinitvi zdravljenja. Glede ukinjanja anestetikov ni jasnih smernic. Najbolj smiselno se zdi postopno ukinjanje v nekaj urah, saj se s tem izognemo razvoju odtegnitvenih EN. Dolga razpolovna doba midazolama in barbituratov omogoča hitrejše ukinjanje (34). Skoraj polovica bolnikov, ki jih zdravimo zaradi RES, bo med zdravljenjem (t.i. »prebijajoči se EN«) ali med oz. po ukinitvi sedacije (t.i. »odtegnitveni EN«) razvila nekonvulzivne EN. Zato prekinitiv samo kliničnih EN ni dovolj in za uspešno zdravljenje potrebujemo kontinuirano video-elektroencefalografsko (EEG) snemanje tekom sedacije ter še vsaj 24 ur po popolni ukinitvi le-te (34). Veliko strokovnjakov med sedacijo sicer tolerira nekaj EN, če to prepreči možne zaplete, povezane z globoko sedacijo (34). Določeni dokazi kažejo, da sistematično doseganje EEG vzorca izbruh-tišina ali popolne supresije električne možganske aktivnosti ni potrebna. Svetuje pa se supresija (večine) EN (34).

1. **Midazolam** je zaradi svojih farmakoloških značilnosti edini benzodiazepin, ki je pri zdravljenju RES primeren za kontinuirano infuzijo. Glavna prednost pred ostalimi zdravili je močan protiepileptični učinek. Slabost midazolama je možnost hitrega razvoja tolerance, kar lahko vodi v ponovitev epileptične aktivnosti (23). Prebijajoči EN so se v 2 raziskavah pojavili v 47–57 % (54,55). V enem od sistematičnih preglednih člankov so ugotovili prekinitiv epileptične aktivnosti v 78 % primerov, pri 1 % bolnikov je bilo treba zdravljenje z midazolamom prekiniti zaradi stranskih učinkov, do prebijajočih EN pa je prišlo pri 1 % bolnikov (56). Druga raziskava je primerjala visoke odmerke midazolama i. v. z nižjimi odmerki. Mediani odmerki v skupini, zdravljeni z visokimi odmerki, je bil 0,4 mg/kg/h, v skupini z nižjimi od-

Tabela 6: Prednosti in slabosti zdravil za zdravljenje refrakcijski epileptični status (RES), načini vnosa, odmerki ter navodila za zdravljenje. Povzeto po Trinka E, et al., 2016 in Rossetti AO, et al., 2024 (33,34).

Zdravilo	Prednosti	Slabosti	Odmerek
Midazolam	- Hitro delovanje.	- Hipotenzija, depresija dihanja; - pomanjkanje kliničnih izkušenj in kontroliranih randomiziranih študij.	- Začetni odmerek: 0,1–0,3 mg/kg (maks. 0,4 mg/kg); - nadaljevanje infuzije: 0,05–0,4 mg/kg/h.
Propofol	- Hitro delovanje; - nižje tveganje kopičenja v primerjavi z barbiturati.	- Tveganje za razvoj propofolnega infuzijskega sindroma; - pomanjkanje kliničnih izkušenj in kontroliranih randomiziranih študij.	- Začetni odmerek: 2–5 mg/kg; - nadaljevanje infuzije: 5–10 mg/kg/h, nato 1–3 mg/kg/h za vzdrževanje EEG vzorca izbruh-tišina.
Tiopental	- Hitro delovanje.	- Hipotenzija in vpliv na dihanje in delovanje srca; - tveganje za kopičenje zdravila; - pomanjkanje kliničnih izkušenj in kontroliranih randomiziranih študij.	- Začetni odmerek: 5–7 mg/kg v 20 s, nato bolusi 50 mg do prenehanja iktične aktivnosti; - nadaljevanje infuzije: 3–5 mg/kg/h - 12–48h za vzdrževanje EEG vzorca izbruh-tišina.
Fenobarbital	- Hitro delovanje; - dobra uspešnost zdravljenja in malo prebijačih EN v primerjavi z midazolamom in propofolom.	- Hipotenzija in vpliv na dihanje in delovanje srca; - tveganje kopičenja; - pomanjkanje kliničnih izkušenj in kontroliranih randomiziranih študij.	- Začetni odmerek 5–15 mg/kg - nadaljevanje infuzije: 0,5–3 mg/kg/h za vzdrževanje EEG vzorca izbruh-tišina.
Ketamin	- Drugo prijemališče od ostalih anestetikov; - brez vpliva na srčno-žilni sistem.	- Pomanjkanje kliničnih izkušenj in kontroliranih randomiziranih študij.	- Začetni odmerek: 1–2 mg/kg; - nadaljevanje infuzije: 0,6 mg/kg/h do maks. 15 (34)mg/kg/h.

Legenda: EEG – elektroencefalografija.

merki pa 0,2 mg/kg/h. Trajanje infuzij je bilo med skupinama primerljivo. Verjetnost ponovitve epileptične aktivnosti 48 ur po prenehanju infuzije je bila nižja v skupini, zdravljeni z visokimi odmerki midazolama (15 % vs. 64 %), prav tako je bila v tej skupini nižja bolnišnična umrljivost (40 % vs. 62 %) (57). Slabost višjih odmerkov midazolama je v podaljšanem času izločanja in podaljšani sediranosti (58).

2. **Propofol** je anestetik, ki *in vitro* deluje kot NMDA antagonist (59). V primerjavi z barbiturati ima krajši čas delovanja in manjšo verjetnost kopičenja. Povzroči lahko znižan krvni tlak, ob tem pa tudi znižuje znotrajlobanjski tlak in presnovne potrebe možganov (60). V sistematičnem pregledu dostopnih raziskav o zdravljenju RES so ugotavljali, da je bilo zdravljenje s propofolom uspešno pri zaustavljanju epileptične aktivnosti v 68 %, do EN po odtegnitvi zdravljenja je prišlo v 6 %, prebijačji EN pa so se pojavili pri 1 % bolnikov. Zdravljenje je bilo zaradi stranskih učinkov potrebno prekiniti v 6 %, smrtnih primerov med zdravljenjem je bilo 8 % (56). Za uporabo propofola za zdravljenje RES trdnih dokazov,

podprtih z večjimi, randomiziranimi, kontroliranimi raziskavami, kljub dolgoletni uporabi, še ni (33).

3. **Tiopental in pentobarbital** sta barbiturata, ki delujeta kot agonista GABA. Oba imata dolg čas delovanja, predvsem na račun kopičenja, kar ima za posledico podaljšan čas izločanja in daljšo sediranost (61). V sistematičnem pregledu dostopnih člankov o zdravljenju RES in SRES so primerjali tiopental/pentobarbital, midazolam in propofol. Zdravljenje z barbiturati je bilo uspešno pri zaustavljanju epileptične aktivnosti v 64 % primerov, zdravljenje z midazolamom v 78 % in zdravljenje s propofolom v 68 %. Čeprav je bila smrtnost med zdravljenjem z barbiturati višja v primerjavi s preostalima dvema anestetikoma (barbiturati 19 %, midazolam 2 %, propofol 8 %) avtorji članka zaključujejo, da so razlike v smrtnosti najverjetneje posledica pristranskosti pri izboru bolnikov (56).

4. **Ketamin** deluje kot močan antagonist NMDA-glutamatnih receptorjev. Razpolovni čas delovanja ketamina je 2–3 ure. Metabolizira se v jetrih preko poti P450 do svojega aktivnega metabolita norketamina

- (62). Ketamin ima v teoriji pred ostalimi anestetiki 2 pomembni prednosti. Ne slabša srčne funkcije in ne povzroča znižanega krvnega tlaka ter je zaradi svojega močnega delovanja na NMDA receptorje lahko nevroprotektiven (23). V eni od retrospektivnih raziskav je bila celokupna učinkovitost ketamina v zdravljenju RES 56 % (63). Zdravljenje so začeli od nekaj ur (64) pa vse do 140 dni (65) po začetku ES ter ga nadaljevali vsaj 2 uri (64) in do največ 27 dni (63). Pred uvedbo ketamina so bolnike zdravili s povprečno 5 drugimi zdravili (1). V večini primerov stranskih učinkov niso opisovali, redkeje pa so opisali znižani krvni tlak, simptome podobne propofolnemu infuzijskemu sindromu in nadprekatno tahikardijo (66). Za več podatkov o uporabi ketamina za zdravljenje RES in SRES so potrebne dodatne večje raziskave.
5. **Izofloran** je inhalacijski anestetik, ki deluje kot agonist GABA. Opravljen je bil sistematični pregled primerov RES, zdravljenih z inhalacijskimi anestetiki (skupno 46 bolnikov). V večini primerov so uporabili izofloran. Ugotovili so dobro učinkovitost pri prekinjanju epileptične aktivnosti (92,9 % pri odraslih in 94,4 % pri otrocih). Najpogostejši stranski učinek pa je bil znižani krvni tlak (67).
 6. **Etomidat** je anestetik s še nepojasnjanim mehanizmom delovanja. Uporaba je omejena zaradi reverzibilne inhibicije kortizola in potrebe po nadomestnem zdravljenju (68). V manjši seriji primerov (8 bolnikov) z RES je bilo zdravljenje z etomidatom uspešno v vseh primerih (69).

Uporaba specifičnih protiepileptičnih zdravil

Ob uporabi anestetikov se priporoča tudi uporaba specifičnih PEZ za kritje ob kasnejšem zniževanju in ukinjanju splošne anestezije (23,56). Jasnih priporočil o izbiri zdravila, morebitnih protokolov uvajanja ali kombiniranja ni. Svetuje pa se:

- politerapija z največ dvema PEZ v visokih odmerkih;
- izogibanje pogosti in hitri menjavi zdravil zaradi nevarnosti ponovnega pojava epileptične aktivnosti, razvoja stranskih učinkov in alergijske reakcije ter spremembe farmakokinetike zdravil;
- uporaba močnih PEZ in PEZ širokega spektra z malo součinkovanja in s predvidljivo farmakokinetiko, a brez hepatične in renalne toksičnosti in z nizko verjetnostjo za alergijske reakcije;
- ciljni odmerek je visok vzdrževalni odmerek, ki ga uporabljamo pri rutinskem zdravljenju epilepsij (23).

4.3.4 Superrefraktorni ES

Do razvoja SRES pride v 10–15 % vseh primerov ES (23). V tej fazi nadaljujemo že uvedeno protiepileptično in anestetično zdravljenje, ki pa ju prilagodimo ali nadgradimo z dodatno terapijo v želji prekiniti epileptične aktivnosti (34).

1. **Magnezijev sulfat** je v uporabi od leta 1901, vendar se uporablja predvsem za zdravljenje EN v povezavi z eklampsijo (70). Dokazov za rutinsko uporabo pri zdravljenju ES, ne da bi šlo za pomanjkanje magnezija ali eklampsijo, je malo. Magnezijevi ioni blokirajo receptor NMDA, kar naj bi bil povod za njegov protiepileptični učinek (71). Priporočena hitrost infuzije je 2–6 g/h do dosežene serumske koncentracije 3,5 mmol/l. Zaradi redkih stranskih učinkov in preprostega vnosa se v zadnjih letih infuzija magnezijevega sulfata v kombinaciji z drugimi zdravili priporoča pri zdravljenju RES/SRES (23). Potrebna je previdnost zaradi možnega součinkovanja z drugimi zdravili in morebitnega vpliva magnezija na živčno-mišični prenos (33).
2. Ob sumu na vnetno etiologijo SRES se uporabljajo tudi **protivnetna zdravila** (imunoglobulini, steroidi in plazmafereze). Uporabna so predvsem pri FIRES (*angl.* febrile infection – related epilepsy syndrome) ali NORSE (*angl.* new onset refractory status epilepticus), kjer je v 15 % etiologija imunsko pogojena in zdravljenje samo z PEZ in anestetiki ni učinkovito (34). Pri bolnikih s potrjenim ali sumom na avtoimunski encefalitis in SRES se tako priporočajo visoki odmerki metilprednizolona (1g/dan 3–5 dni) v kombinaciji z imunoglobulini i.v. (0,4g/kg/dan 5 dni) ali plazmaferezami (5–7), nato pa nadaljevanje zdravljenja z rituksimabom (34). Posamezni bolniki iz te skupine se dobro odzivajo tudi na zdravila, ki vplivajo na poti interleukina (IL)-1 β in IL-6, kot so anakirna in tocilizumab ter na intratekalni vnos steroidov, čeprav so dokazi za uporabo še skopi (34).
3. Redkeje se v zdravljenju SRES uporabljata tudi **lidokain in ketogena dieta** ter drugi **invazivnejši pristopi** (nevrokirurški posegi, dreniranje likvorja, električna in magnetna stimulacija, globoka možganska stimulacija, stimulacija vagusnega živca), čeprav so dokazi za rutinsko uporabo še skopi (23).
4. **Nevrosteroidi (ganaxolon)** delujejo kot alosterični modulatorji tako sinaptičnih kot ekstrasinaptičnih receptorjev GABA-A, vežejo pa se na drugo mesto kot benzodiazepini in barbiturati. Ker delujejo tudi na ekstrasinaptične GABA-A, so lahko učinkoviti tudi pri internalizaciji sinaptičnih receptorjev, do

česar pride ob razvoju RES (72). Njihova uporabnost pri zdravljenju RES in SRES se še raziskuje (34).

5 Elektroencefalografija in epileptični status

EEG je stara metoda, nepogrešljiva pri obravnavi epilepsij. Uporaba pa se je izkazala kot zelo pomembna tudi pri obravnavi ES. Ker je diagnoza ES klinična, v večini primerov v prvi fazi EEG preiskava ni smiselna, ampak je potrebno nujno zdravljenje stanja. Pri nejasnosti diagnoze (nekonvulzivni ali nekateri žariščni ES) pa je EEG še vedno zlati standard obravnave, zato je nujna preiskava za postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje (73). V EIT postaja uporaba EEG vse pomembnejša, predvsem za opredelitev nekonvulzivnih EN (NKEN), NKES in drugih klinično nejasnih paroksizmalnih epizod ter za spremljanje učinkovitosti zdravljenja ES.

Kdaj je po Ameriškem združenju za nevrofiziologijo uporaba podaljšanega EEG snemanja v EIT na mestu, povzema [Tabela 7](#) (74).

Zaradi visoke smrtnosti in slabše napovedi izida NKES ob daljšem trajanju je EEG nadzor potreben v najkrajšem možnem času po postavitvi suma na NKEN/NKES. Trajanje nadzora je odvisno od kliničnega stanja

in verjetnosti za NKEN/NKES. Priporoča se vsaj 24-urno EEG snemanje, saj je verjetnost, da posnamemo NKEN/NKES v 24–48 urah 80–95 %. V določenih primerih (koma, periodični vzorci v EEG, sediranost) je smiselno tudi dolgotrajnejše EEG snemanje. Zgodnje EEG snemanje je smiselno, saj nam najdene spremembe pomagajo prepoznati tiste bolnike, ki potrebujejo daljši EEG nadzor. Pri tistih brez epileptiformnih sprememb v EEG v prvih 2 urah je namreč verjetnost za EN v naslednjih 72 urah manjša od 5 % (74). Uporaba EEG v EIT nam končno pomaga tudi pri napovedi izida zdravljenja pri bolniku. Ob tem v priporočilih poudarjajo potrebo po izkušeni odčitovalca pri rednem odčitavanju posnetkov EEG (74).

6 Izkušnje Nevrološke klinike UKC Ljubljana z zdravljenjem epileptičnega statusa in naša priporočila za zdravljenje

Na Nevrološki kliniki v Ljubljani je bilo v 5 letih (1. 1. 2014–31. 12. 2018) obravnavanih 537 bolnikov z ES, od tega 56,1 % moških. Povprečna starost bolnikov je bila $63,5 \pm 18,2$ leta. Etiološko je šlo najpogosteje za pozni (35 %) in akutni (31 %) simptomatski ES. 36 % bolnikov pred prihodom v bolnišnico protiepileptičnega

Tabela 7: Indikacije za podaljšano elektroencefalografsko (EEG) snemanje. Povzeto po Herman ST, et al., 2015 (74).

Postavitev diagnoze NKEN, NKES in drugih paroksizmalnih epizod:	
- vztrajajoča motnja zavesti po uspešnem zdravljenju KES, brez znakov izboljševanja stanja zavesti v 10 min ali vztrajanje motnje zavesti več kot 30 min;	- 24h EEG pokaže NKEN v 48 % in NKES v 14 %; - vzrok motnje zavesti je lahko postiktična zamačenost, sedativni učinki protiepileptičnega zdravljenja ali NKES/NKEN;
- akutna supratentorialna poškodba z motnjo zavesti;	- travmatska poškodba, subarahnoidna krvavitev, znotrajmožganska krvavitev, encefalitis, ishemična možganska kap, stanje med in po terapevtski hipotermiji po srčnem zastoju;
- nihanje ali nepojasnjena motnja zavesti brez znane akutne poškodbe možganov;	- agitiranost, letargija, nevrološki izpadi (afazija, sindrom zanemarjanja), koma; - NKEN v 8–10 %;
- generalizirani periodični vzorci, lateralizirani periodični vzorci ali bilateralni periodični vzorci na rutinskem ali urgentnem EEG;	- večje tveganje za razvoj NKES/NKEN;
- potreba po uporabi mišičnega relaksanta ob tveganju za EN/ES;	
- opredelitev kliničnih paroksizmalnih epizod.	- neopredeljeni motorični fenomeni (krči, nistagmus, deviacija pogleda, mioklonus, tremor ipd.); - avtonomni paroksizmi (apneja, tahikardija, nihanje krvnega tlaka); - neopredeljeni porasti znotrajlobanjskega tlaka ali laktata, razmerja laktat/piruvat na mikrodializi.

Legenda: NKEN – nekonvulzivni epileptični napad; NKES – nekonvulzivni epileptični status; KES – konvulzivni epileptični napad; EN – epileptični napad; ES – epileptični status.

zdravljenja ni prejelo. Do razvoja RES je prišlo pri 33 % bolnikov, od tega smo jih 22 % zdravili v EIT. Bolnikov s SRES je bilo 3,9 %.

Če se predpostavi, da so se bolniki iz našega okolja

obravnali v naši ustanovi, je preračunana celokupna letna incidenca ES 10,7/100.000 prebivalcev, medtem ko sta letni incidenci RES in SRES nižji (3,5 in 0,4/100.000 prebivalcev). Celokupna t.i. bolnišnična umrljivost

1. FAZA: ZGODNJI ES (5–10 min) – BENZODIAZEPINI

1. **LORAZEPAM** 0,1 mg/kg (običajno 4 mg) i.v., počasen bolus (2–3 min) **ALI**
2. **MIDAZOLAM** 0,15 mg/kg (običajno 10 mg) i.v., i.n., i.m. ali bukalno, počasen bolus (2–3 min) **ALI**
3. **DIAZEPAM** 10 mg i.v. ali rektalno, počasen bolus (2–3 min)

Če se napadi ponavljajo, lahko odmerek 1x ponovimo po 10 minutah.

2. FAZA: NAPREDOVALI ES (10–30 min) – SPECIFIČNA PROTIEPILEPTIČNA ZDRAVILA (PEZ)

1. **LEVETIRACETAM** 60 mg/kg (običajno 3000–4000 mg) i.v., v 15 minutni infuziji (v 250 ml 0,9 % NaCl), odmerek je potrebno prilagoditi pri ledvični okvari, izogibati se pri psihiatričnih bolnikih **ALI**
2. **BRIVARACETAM** 2 mg/kg (običajno 100–200 mg) i.v., v 15 minutni infuziji (v 250 ml 0,9 % NaCl) **ALI**
3. **LAKOZAMID** 8 mg/kg (običajno 200–400 mg) i.v., v 15 minutni infuziji (v 250 ml 0,9 % NaCl), svetuje se EKG nadzor **ALI**
4. **FOSFENITOIN** 20 mg/kg i.v., maksimalna hitrost infuzije 150 mg/min **ALI**
5. **FENITOIN** 15–50 mg/kg (običajno 1000 mg) i.v., v 15 minutni infuziji, svetuje se EKG nadzor **ALI**
6. **VALPROAT** 40 mg/kg i.v., hitrost infuzije 3–6 mg/kg/min, lahko povzroča encefalopatijo, kontraindiciran pri hepatopatiji, izogibati se pri nosečnicah **ALI**
7. **FENOBARBITAL** 10 mg/kg i.v., maksimalna hitrost infuzije 100 mg/min

3. FAZA: REFRAKTORNI ES (30–60 min) – KONTINUIRANA SEDACIJA

1. **PROPOFOL** 2 mg/kg i.v., hitrost kontinuirane infuzije 2–5 mg/kg/h **IN/ALI**
2. **MIDAZOLAM** 0,2 mg/kg i.v., hitrost kontinuirane infuzije 0,1–3 mg/kg/h **IN/ALI**
3. **KETAMIN** 2 mg/kg i.v., hitrost kontinuirane infuzije 2,15 mg/kg/h **IN/ALI**
4. **TIOPENTAL** in **PENTOBARBITAL** 1 mg/kg i.v., hitrost kontinuirane infuzije 1–5 mg/kg/h

Nadaljevanje PEZ uvedenih v prejšnji fazi zdravljenja.

Odmerke prilagajati do prekinitve klinične in elektrografske epileptične aktivnosti. Trajanje sedacije 24 – 48 ur (1 cikel), v primeru neuspešnega zdravljenja cikle ponavljamo.

4. FAZA: SUPER-REFRAKTORNI ES (> 24 ur) – SEDACIJA PLUS

Nadaljevanje sedacije, po potrebi prilagoditev odmerkov anestetikov ali dodajanje le-teh. Po potrebi prilagoditev ali dodatek PEZ.

Po potrebi uporabimo tudi:

- **MAGNEZIJEV SULFAT** (hitorst infuzije 2–6 g/h, do maksimalne serumske koncentracije 3,5 mmol/l);
- **KETOGENA DIETA**;
- **INVAZIVNEJŠI PRISTOPI** (stimulacija vagusnega živca, globoka možganska stimulacija, nevrokirurška odstranitev epileptičnega žarišča, elektrokonvulzivna terapija ipd.);
- **NEVROSTEROIDI (GANAKSOLON)**;
- **PROTIVNETNA ZDRAVILA** (steroidi, imunoglobulini, plazmafereze), ob sumu na vnetno etiologijo.

Slika 2: Naša priporočila za zdravljenje epileptičnega statusa (ES).

Legenda: i.v. – intravensko, EKG – elektrokardiografija; i.n. – intranazalno; i.m. – intramuskularno; PEZ – protiepileptična zdravila.

bolnikov z ES v naši ustanovi je bila 6,7 %, medtem ko sta bili umrljivosti RES in SRES pričakovano višji (13 % in 42,9 %).

V naši ustanovi zdravljenje ES vedno začnemo z benzodiazepini, razen če je bolnik zdravljenje z ustreznimi odmerki prejel že pred prihodom k nam. Če ugotovimo, da zdravljenje z zdravili 1. faze ni bilo uspešno, preidemo v 2. fazo zdravljenja s PEZ. Uveljavila se je praksa, da pred prehodom v 3. fazo zdravljenja s splošnimi anestetiki preizkusimo 2 različni vrsti PEZ (najpogostejše levetiracetam in lakozamid). Če se epileptična aktivnost kljub temu nadaljuje, preidemo v 3. fazo zdravljenja s splošnimi anestetiki v EIT. V določenih primerih (npr. žariščni ES brez motnje zavesti) se odločimo za bolj konzervativno zdravljenje in bolnika sprva zdravimo z nesedativnimi protiepileptičnimi zdravili v monitorizirani enoti. Bolnike, pri katerih smo se odločili za zdravljenje s splošnimi anestetiki, sediramo za 24 ur. Večinoma se sprva odločamo za sedacijo s propofolom. Sedacijo ukinemo, če je to le mogoče, pod nadzorom video-EEG snemanja. Če se epileptična aktivnost (klinična in/ali elektrografska) ponovi, bolnika spet sediramo za 24 ur. EEG snemamo vsaj, dokler ne dosežemo zadostne globine sedacije za prekinitve epileptične aktivnosti. V drugem ciklu torej preidemo v 4. fazo zdravljenja, v kateri glede na potrebe menjamo ali dodamo anestetik ter

uvvedemo nova specifična PEZ. Cikle 24-urne sedacije ponavljamo do prekinitve epileptične aktivnosti ali do odločitve o prenehanju zdravljenja. Pristope, opisane v zdravljenju SRES, uporabljamo redkeje in so prilagojeni posameznemu bolniku. Naša priporočila in zdravila za zdravljenje ES so na [Sliki 2](#).

7 Zaključek

ES je pomembno in sorazmerno pogosto nevrološko nujno stanje z visoko obolevnostjo in smrtnostjo. Pojavlja se pri številnih že prej prisotnih nevroloških in sistemskih boleznih ali pa nastopi brez znanega sprožilnega dejavnika. Zdravljenje je urgentno, saj se s trajanjem ES povečuje verjetnost za poškodbo možganov in s tem verjetnost slabšega izida bolezni. Glede na predstavljene patofiziološke mehanizme je najprimernejši pristop k zdravljenju ES stopenjski, v pomoč pri vodenju in optimiziranju zdravljenja pa nam je tudi EEG snemanje. Kljub temu da je zdravljenje občasno zahtevno, lahko z upoštevanjem algoritmov pomembno ohranimo nadaljnjo kakovost življenja bolnika in zmanjšamo smrtnost po ES.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

1. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs*. 2015;75(13):1499-521. DOI: [10.1007/s40265-015-0454-2](#) PMID: [26310189](#)
2. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60(1):53-62. DOI: [10.1111/epi.14607](#) PMID: [30478910](#)
3. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):615-24. DOI: [10.1016/S1474-4422\(15\)00042-3](#) PMID: [25908090](#)
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23. DOI: [10.1111/epi.13121](#) PMID: [26336950](#)
5. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):246-56. DOI: [10.1016/S1474-4422\(06\)70374-X](#) PMID: [16488380](#)
6. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci*. 2005;25(34):7724-33. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.4944-04.2005](#) PMID: [16120773](#)
7. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors. *J Neurosci*. 1997;17(19):7532-40. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.17-19-07532.1997](#) PMID: [9295398](#)
8. Jones DM, Esmaeil N, Maren S, Macdonald RL. Characterization of pharmacoresistance to benzodiazepines in the rat Li-pilocarpine model of status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2002;50(3):301-12. DOI: [10.1016/S0920-1211\(02\)00085-2](#) PMID: [12200221](#)
9. Liu H, Mazarati AM, Katsumori H, Sankar R, Wasterlain CG. Substance P is expressed in hippocampal principal neurons during status epilepticus and plays a critical role in the maintenance of status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(9):5286-91. DOI: [10.1073/pnas.96.9.5286](#) PMID: [10220458](#)
10. Sloviter RS. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science*. 1987;235(4784):73-6. DOI: [10.1126/science.2879352](#) PMID: [2879352](#)
11. Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci*. 1999;22(1):25-30. DOI: [10.1016/S0166-2236\(98\)01284-3](#) PMID: [10088996](#)
12. Sperk G, Wieser R, Widmann R, Singer EA. Kainic acid induced seizures: changes in somatostatin, substance P and neurotensin. *Neuroscience*. 1986;17(4):1117-26. DOI: [10.1016/0306-4522\(86\)90081-3](#) PMID: [2423920](#)
13. Mazarati AM, Liu H, Soomets U, Sankar R, Shin D, Katsumori H, et al. Galanin modulation of seizures and seizure modulation of hippocampal galanin in animal models of status epilepticus. *J Neurosci*. 1998;18(23):10070-7. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.18-23-10070.1998](#) PMID: [9822761](#)
14. Mazarati A, Liu H, Wasterlain C. Opioid peptide pharmacology and immunocytochemistry in an animal model of self-sustaining status epilepticus. *Neuroscience*. 1999;89(1):167-73. DOI: [10.1016/S0306-4522\(98\)00320-0](#) PMID: [10051226](#)

15. Wasterlain CG. Inhibition of cerebral protein synthesis by epileptic seizures without motor manifestations. *Neurology*. 1974;24(2):175-80. DOI: [10.1212/WNL.24.2.175](https://doi.org/10.1212/WNL.24.2.175) PMID: 4855687
16. Corsellis JA, Bruton CJ. Neuropathology of status epilepticus in humans. *Adv Neurol*. 1983;34:129-39. PMID: 6829328
17. DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, Ginsburg DL, Bracht KA, Smith T, et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology*. 1995;45(6):1134-7. DOI: [10.1212/WNL.45.6.1134](https://doi.org/10.1212/WNL.45.6.1134) PMID: 7783877
18. Lazeyras F, Blanke O, Zimine I, Delavelle J, Perrig SH, Seeck M. MRI, (1) H-MRS, and functional MRI during and after prolonged nonconvulsive seizure activity. *Neurology*. 2000;55(11):1677-82. DOI: [10.1212/WNL.55.11.1677](https://doi.org/10.1212/WNL.55.11.1677) PMID: 11113222
19. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol*. 1998;44(6):908-12. DOI: [10.1002/ana.410440609](https://doi.org/10.1002/ana.410440609) PMID: 9851435
20. Obenaus A, Esclapez M, Houser CR. Loss of glutamate decarboxylase mRNA-containing neurons in the rat dentate gyrus following pilocarpine-induced seizures. *J Neurosci*. 1993;13(10):4470-85. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.13-10-04470.1993](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-10-04470.1993) PMID: 8410199
21. Tauck DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J Neurosci*. 1985;5(4):1016-22. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.05-04-01016.1985](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.05-04-01016.1985) PMID: 3981241
22. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol*. 1989;26(3):321-30. DOI: [10.1002/ana.410260303](https://doi.org/10.1002/ana.410260303) PMID: 2508534
23. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-18. DOI: [10.1093/brain/awr215](https://doi.org/10.1093/brain/awr215) PMID: 21914716
24. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol*. 2005;62(9):1428-31. DOI: [10.1001/archneur.62.9.1428](https://doi.org/10.1001/archneur.62.9.1428) PMID: 16157750
25. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al.; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23. DOI: [10.1007/s12028-012-9695-z](https://doi.org/10.1007/s12028-012-9695-z) PMID: 22528274
26. Trinka E. Benzodiazepines used primarily for emergency treatment (diazepam, lorazepam, and midazolam). In: Shorvon S, Perucca E, Engel J, eds. *Treatment of epilepsies*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2009. pp. 470-84. DOI: [10.1002/9781444316667.ch34](https://doi.org/10.1002/9781444316667.ch34)
27. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA*. 1983;249(11):1452-4. DOI: [10.1001/jama.1983.03330350028021](https://doi.org/10.1001/jama.1983.03330350028021) PMID: 6131148
28. Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37(8):682-8. DOI: [10.1111/j.1469-8749.1995.tb15014.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1995.tb15014.x) PMID: 7672465
29. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al.; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366(7):591-600. DOI: [10.1056/NEJMoa1107494](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107494) PMID: 22335736
30. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9). DOI: [10.1002/14651858.CD003723.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003723.pub3) PMID: 25207925
31. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345(9):631-7. DOI: [10.1056/NEJMoa002141](https://doi.org/10.1056/NEJMoa002141) PMID: 11547716
32. Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr*. 2012;79(3):327-32. DOI: [10.1007/s12098-011-0505-y](https://doi.org/10.1007/s12098-011-0505-y) PMID: 21713599
33. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Rohracher A, Kalss G, Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):513-34. DOI: [10.1517/14656566.2016.1127354](https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1127354) PMID: 26629986
34. Rossetti AO, Claassen J, Gaspard N. Status epilepticus in the ICU. *Intensive Care Med*. 2024;50(1):1-16. DOI: [10.1007/s00134-023-07263-w](https://doi.org/10.1007/s00134-023-07263-w) PMID: 38117319
35. Carter CH. Use of parenteral diphenylhydantoin (dilantin) sodium in control of status epilepticus. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1958;79(2):136-7. DOI: [10.1001/archneurpsyc.1958.02340020016003](https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1958.02340020016003) PMID: 13497354
36. Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M; TaskForce on Status Epilepticus of the ILAE Commission for European Affairs. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2008;49(7):1277-85. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2008.01706_3.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01706_3.x) PMID: 18638280
37. Jones S, Pahl C, Trinka E, Nashef L. A protocol for the in-hospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. *Pract Neurol*. 2014;14(3):194-7. DOI: [10.1136/practneurol-2013-000712](https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000712) PMID: 24810377
38. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):348-55. DOI: [10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x) PMID: 20050893
39. Cranford RE, Leppik IE, Patrick B, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. *Neurology*. 1979;29(11):1474-9. DOI: [10.1212/WNL.29.11.1474](https://doi.org/10.1212/WNL.29.11.1474) PMID: 574200
40. Brigo F, Storti M, Del Felice A, Fiaschi A, Bongiovanni LG. IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1180-91. DOI: [10.1111/j.1468-1331.2011.03606.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03606.x) PMID: 22182304
41. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23(3):167-74. DOI: [10.1016/j.seizure.2013.12.007](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.12.007) PMID: 24433665
42. Ramsay RE, Wilder BJ, Uthman BM, Garnett WR, Pellock JM, Barkley GL, et al. Intramuscular fosphenytoin (Cerebyx) in patients requiring a loading dose of phenytoin. *Epilepsy Res*. 1997;28(3):181-7. DOI: [10.1016/S0920-1211\(97\)00054-5](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(97)00054-5) PMID: 9332883
43. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338(14):970-6. DOI: [10.1056/NEJM199804023381407](https://doi.org/10.1056/NEJM199804023381407) PMID: 9521986
44. Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*. 2014;28(7):623-39. DOI: [10.1007/s40263-014-0167-1](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0167-1) PMID: 24806973
45. Moalongo KM, Espiritu AI, Fernandez ML. Efficacy and tolerability of intravenous brivaracetam for status epilepticus: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413. DOI: [10.1016/j.jns.2020.116799](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116799) PMID: 32278203
46. Lee K, Klein P, Dongre P, Choi EJ, Rhoney DH. Intravenous Brivaracetam in the Management of Acute Seizures in the Hospital Setting: A Scoping Review. *J Intensive Care Med*. 2022;37(9):1133-45. DOI: [10.1177/08850666211073598](https://doi.org/10.1177/08850666211073598) PMID: 35306914
47. Villanueva V, Rodriguez-Osorio X, Juiz-Fernández Á, Sayas D, Hampel K, Castillo A, et al. Real-life evidence about the use of intravenous brivaracetam in urgent seizures: the BRIV-IV study. *Epilepsy Behav*. 2023;147. DOI: [10.1016/j.yebeh.2023.109384](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109384) PMID: 37634373
48. Beaty S, Rosenthal NA, Gayle J, Dongre P, Ricchetti-Masterson K. Clinical and Economic Outcomes of Intravenous Brivaracetam Compared With Levetiracetam for the Treatment of Seizures in United States Hospitals. *Front Neurol*. 2021;12. DOI: [10.3389/fneur.2021.760855](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.760855) PMID: 34912285
49. Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(3):393-404. DOI: [10.1111/epi.12058](https://doi.org/10.1111/epi.12058) PMID: 23293881
50. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2010;51(2):251-6. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2009.02323.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02323.x) PMID: 19817823

51. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):922-30. DOI: [10.1016/S1474-4422\(11\)70187-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70187-9) PMID: [21939901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21939901/)
52. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48-61. DOI: [10.5698/1535-7597.16.1.48](https://doi.org/10.5698/1535-7597.16.1.48) PMID: [26900382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900382/)
53. Outin H, Lefort H, Peigne V; French Group for Status Epilepticus Guidelines. Guidelines for the management of status epilepticus. *Eur J Emerg Med.* 2021;28(6):420-2. DOI: [10.1097/MEJ.0000000000000857](https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000857) PMID: [34334768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34334768/)
54. Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol.* 2002;17(2):106-10. DOI: [10.1177/088307380201700203](https://doi.org/10.1177/088307380201700203) PMID: [11952069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11952069/)
55. Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2070-6. DOI: [10.1007/s00134-006-0362-8](https://doi.org/10.1007/s00134-006-0362-8) PMID: [16977485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16977485/)
56. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2314-28. PMID: [22577217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577217/)
57. Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology.* 2014;82(4):359-65. DOI: [10.1212/WNL.000000000000054](https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000054) PMID: [24363133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24363133/)
58. Naritoku DK, Sinha S. Prolongation of midazolam half-life after sustained infusion for status epilepticus. *Neurology.* 2000;54(6):1366-8. DOI: [10.1212/WNL.54.6.1366](https://doi.org/10.1212/WNL.54.6.1366) PMID: [10746611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10746611/)
59. Zhan RZ, Qi S, Wu C, Fujihara H, Taga K, Shimoji K. Intravenous anesthetics differentially reduce neurotransmission damage caused by oxygen-glucose deprivation in rat hippocampal slices in correlation with N-methyl-D-aspartate receptor inhibition. *Crit Care Med.* 2001;29(4):808-13. DOI: [10.1097/00003246-200104000-00026](https://doi.org/10.1097/00003246-200104000-00026) PMID: [11373474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11373474/)
60. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des.* 2004;10(29):3639-49. DOI: [10.2174/1381612043382846](https://doi.org/10.2174/1381612043382846) PMID: [15579060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15579060/)
61. Lowenstein DH, Aminoff MJ, Simon RP. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. *Neurology.* 1988;38(3):395-400. DOI: [10.1212/WNL.38.3.395](https://doi.org/10.1212/WNL.38.3.395) PMID: [3279338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3279338/)
62. Borris DJ, Bertram EH, Kapur J. Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2000;42(2-3):117-22. DOI: [10.1016/S0920-1211\(00\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(00)00175-3) PMID: [11074184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074184/)
63. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2013;54(8):1498-503. DOI: [10.1111/epi.12247](https://doi.org/10.1111/epi.12247) PMID: [23758557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758557/)
64. Kofke WA, Bloom MJ, Van Cott A, Brenner RP. Electrographic tachyphylaxis to etomidate and ketamine used for refractory status epilepticus controlled with isoflurane. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1997;9(3):269-72. DOI: [10.1097/00008506-199707000-00012](https://doi.org/10.1097/00008506-199707000-00012) PMID: [9239591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9239591/)
65. Robakis TK, Hirsch LJ. Literature review, case report, and expert discussion of prolonged refractory status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2006;4(1):35-46. DOI: [10.1385/NCC.4.1.035](https://doi.org/10.1385/NCC.4.1.035) PMID: [16498194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16498194/)
66. Ubogu EE, Sagar SM, Lerner AJ, Maddux BN, Suarez JI, Werz MA. Ketamine for refractory status epilepticus: a case of possible ketamine-induced neurotoxicity. *Epilepsy Behav.* 2003;4(1):70-5. DOI: [10.1016/S1525-5050\(02\)00643-1](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00643-1) PMID: [12609230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12609230/)
67. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci.* 2015;42(2):106-15. DOI: [10.1017/cjn.2014.121](https://doi.org/10.1017/cjn.2014.121) PMID: [25572922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572922/)
68. van den Heuvel I, Wurmb TE, Böttiger BW, Bernhard M. Pros and cons of etomidate—more discussion than evidence? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(4):404-8. DOI: [10.1097/ACO.0b013e328362a84c](https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328362a84c) PMID: [23743556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743556/)
69. Yeoman P, Hutchinson A, Byrne A, Smith J, Durham S. Etomidate infusions for the control of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med.* 1989;15(4):255-9. DOI: [10.1007/BF00271062](https://doi.org/10.1007/BF00271062) PMID: [2745868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2745868/)
70. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(11). DOI: [10.1002/14651858.CD000025.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000025.pub2) PMID: [21069663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21069663/)
71. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature.* 1984;307(5950):462-5. DOI: [10.1038/307462a0](https://doi.org/10.1038/307462a0) PMID: [6320006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6320006/)
72. Vaitkevicius H, Ramsay RE, Swisher CB, Husain AM, Aimetti A, Gasior M. Intravenous ganaxolone for the treatment of refractory status epilepticus: results from an open-label, dose-finding, phase 2 trial. *Epilepsia.* 2022;63(9):2381-91. DOI: [10.1111/epi.17343](https://doi.org/10.1111/epi.17343) PMID: [35748707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748707/)
73. Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW. Non-convulsive status epilepticus: mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2018;18(4):291-305. DOI: [10.1136/practneurol-2017-001796](https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001796) PMID: [29650639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650639/)
74. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al.; Critical Care Continuous EEG Task Force of the American Clinical Neurophysiology Society. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(2):87-95. DOI: [10.1097/WNP.0000000000000166](https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000166) PMID: [25626778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25626778/)