




# Izvanbolničko liječenje motoričkih epileptičkih napadaja u djece

## Pre-hospital treatment of convulsive seizures in children

Igor Prpić<sup>1,a,c,2</sup> , Arijan Verbić<sup>1,b</sup>, Ivana Kolić<sup>1,a,c</sup>, Jelena Radić Nišević<sup>1,a,c,2</sup>

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

<sup>1</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>a</sup> Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju

<sup>b</sup> Zavod za intenzivno liječenje i neonatologiju

<sup>c</sup> Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi

<sup>2</sup> Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za pedijatriju

### Ključne riječi

DJECA; EPILEPSIJA; EPILEPTIČKI NAPADAJ;  
EPILEPTIČKI STATUS; IZVANBOLNIČKO LIJEČENJE

**SAŽETAK.** Rano suzbijanje, prekidanje epileptičkih napadaja središnji je stup u strategiji njihova liječenja. Većina epileptičkih napadaja događa se izvan medicinske ustanove, najčešće u kućnom okruženju. Stoga smo izradili i predložili ovaj algoritam zbrinjavanja motoričkih/konvulzivnih epileptičkih napadaja u izvanbolničkom okruženju, prvenstveno s ciljem pružanja uniformne informacije i edukacije roditelja/skrbnika te za olakšavanje snalaženja liječnicima primarne zdravstvene zaštite i timovima hitne medicinske pomoći. Za potrebe pisanja ovog rada analizirali smo i sintetizirali postojeće smjernice u cilju preporuke jednostavnog, razumljivog i racionalnog terapijskog algoritma koji savjetujemo i primjenjujemo kao službeni algoritam preporuka naše ustanove. U njegovoj izradi usmjerili smo se na svjetske i nacionalne preporučene algoritme kao i dostupne studije koje su, koliko je to moguće, temeljene na dokazima. Prema našim saznanjima ovo je prvi pisani nacionalni algoritam takve vrste te do sada nisu postajale pisane smjernice/upute za liječenje epileptičkih napadaja, produljenih epileptičkih napadaja i epileptičkog statusa u izvanbolničkom okruženju uzimajući u obzir dostupnost, racionalnost i primjenjivost pojedinih lijekova u izvanbolničkim uvjetima, uvažavajući kliničku praksu u Republici Hrvatskoj. Sukladno navedenom, primjena benzodiazepina (BZD), vremenski jasno definirana, smatra se prvom linijom liječenja epileptičkog napadaja. Izvanbolnička primjena BZD-a, prvenstveno midazolama za orkomukuznu primjenu ili diazepam za rektalnu primjenu, povezana je s kraćim trajanjem generaliziranih konvulzivnih napadaja, smanjenjem vjerojatnosti ponavljajućih napadaja i smanjenjem broja posjeta hitnoj pomoći. Ukoliko napadaj potraje >3 minuta, svakako je potrebno žurno primijeniti jedan od BZD-a, pod pretpostavkom da ga se posjeduje (midazolam oromukozno – prednost! ili diazepam rektalno), te isto ponoviti u slučaju daljnjeg trajanja napadaja duljeg od pet minuta te pozvati/alarmirati sustav hitne medicinske pomoći. Uz provođenje mjera održavanja vitalnih funkcija potrebno je inzistirati na intravaskularnom pristupu za ponovljenu primjenu BZD-a, no doza BZD-a može se ponoviti intramuskularno. U rijetkim slučajevima može se primijeniti fenobarbiton intramuskularno, kao i levetiracetam intravenozno, a u slučaju izostanka njihova učinka započeti s primjenom midazolama u trajnoj infuziji. Dostupnost primjerenih oblika BZD-a, sukladno smjernicama, u izvanbolničkom okruženju kao i njihova pravilna uporaba – pravodobna primjena i odgovarajuće doziranje početkom napadaja – dva su ključna koraka prema poboljšanju cjelokupne zdravstvene skrbi u djece s visokim rizikom za pojavu epileptičkih napadaja i djece s epilepsijom. Navedeno ujedno predstavlja i pravovremeno suzbijanje produljenih epileptičkih napadaja i prevenciju epileptičkog statusa.

### Key words

CHILDREN; EPILEPSY; SEIZURES; OUTPATIENTS;  
STATUS EPILEPTICUS; TREATMENT

**SUMMARY.** Early suppression, termination of seizures is a central pillar in their treatment strategies. The majority of seizures occur outside of a medical facility, most often in the home environment. Therefore, we created and proposed this algorithm for the management of motor/convulsive seizures in an outpatient setting, primarily with

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-9000-7684>, Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju, Krešimirova ul. 42, 51000 Rijeka, e-pošta: [igor.prpic@mediri.uniri.hr](mailto:igor.prpic@mediri.uniri.hr)

### \* Članovi Povjerenstva za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) – abecednim redom:

Prof. dr. sc. Nina Barišić, prim. dr. med. – Hrvatsko društvo za dječju neurologiju HLZ-a; Katarina Bošnjak-Nađ, prim. dr. med. – Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurološkim i motoričkim smetnjama Goljak; Dunja Čokolić-Petrović, prim. dr. med. – Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju; doc. dr. sc. Sanja Delin, dr. med. – Opća bolnica Zadar, Odjel za pedijatriju; izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović, prim. dr. med. – Klinika za dječje bolesti Zagreb; doc. dr. sc. Romana Gjergja – Juraški, dr. med. – Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb; Tomislav Gojmerac, prim. dr. med. – Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb; Matilda Kovač-Šižgorić, prim. dr. med. – Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb; izv. prof. dr. sc. Maša Malenica, dr. med. – Klinički bolnički centar Sestara Milosrdnica Zagreb, Klinika za pedijatriju; Marija Meštrović, prim. dr. med. – Klinički bolnički centar Split, Klinika za pedijatriju; prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med. – Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju

the aim of providing uniform information and education to parents/caregivers, and to facilitate guidance for primary care physicians and emergency medical system (EMS). For the purposes of writing this paper, we analyzed and synthesized the existing guidelines in order to recommend a simple, understandable and rational therapeutic algorithm, which we advise and apply as the official recommendation algorithm of our institution. In creating it, we focused on world and national recommended algorithms as well as available studies that are, as far as possible, evidence based. According to our knowledge, this is the first written national algorithm of its kind, and until now there have been no written guidelines/instructions for the treatment of convulsive seizures, prolonged convulsive seizures, and status epilepticus in an outpatient setting, taking into account the availability, rationality and applicability of individual drugs in outpatient settings, respecting clinical practice in Republic Croatia. Accordingly, the use of benzodiazepines (BZD), clearly defined in time, is considered the first line of treatment for convulsive seizures. Outpatient administration of BZDs, primarily midazolam for oromucosal administration or diazepam for rectal administration, is associated with a shorter duration of generalized convulsive seizures, a reduction in the likelihood of recurrent seizures, and a reduction in the number of visits to the emergency room. If the seizure lasts >3 minutes, it is definitely necessary to urgently apply one of the BZD, assuming that it is available (oromucosal midazolam – an advantage! or diazepam rectally), and repeat the same in case the seizure continues for more than 5 minutes, and call/alert the EMS. Along with measures to maintain vital functions, it is necessary to insist on intravascular access for repeated BZD administration, but the dose of BZD can also be repeated intramuscularly. In rare cases, phenobarbital can be administered intramuscularly, as well as levetiracetam intravenously, and in the absence of the same effect, the administration of midazolam in continuous infusion can be started. The availability of appropriate forms of BZD, in accordance with the guidelines, in the outpatient setting as well as their correct use – timely application and appropriate dosage at the onset of seizures – are two key steps towards improving overall health care in children with high-risk for convulsive seizures and children with epilepsy. The above mentioned also presents the timely suppression of prolonged convulsive seizures and prevention of epileptic status.

Epileptički napadaji – epileptički status najčešća su neurološka hitna stanja u djece.<sup>1,2</sup> Ako se pravovremeno ne prepoznaju i ne započne liječenje mogu dovesti do ugrožavanja života ili do ireverzibilnih oštećenja mozga.<sup>3,4,5</sup>

U ovom prikazu predložiti ćemo pristup izvanbolničkog liječenja epileptičkih napadaja s dominantnim motoričkim simptomima i poremećajem svijesti (motorički epileptički napadaji) koji se mogu klasificirati kao konvulzivni napadaji, nasuprot nekonvulzivnim oblicima napadaja. Koristit ćemo također termin „konvulzije“ iako je taj pojam ponekad dvojbena u znanstvenoj komunikaciji jer obično predmnijeva samo motoričke napadaje, no u ovoj prilici pojam „konvulzivan“ je primjeren i predstavlja „epizode prekomjerne abnormalne mišićne kontrakcije, uglavnom bilateralno, koje mogu biti kontinuirane ili isprekidane, prouzročene patološkom, abnormalnom pretjeranom i sinkronom aktivnošću moždanih stanica – neurona“.

Kliničke dvojbe o pravovremenom početku liječenja epileptičkog napadaja, osobito generaliziranoga motoričkog epileptičkog – konvulzivnog napadaja dovele su i do promjena u definiciji epileptičkog statusa.<sup>6</sup> Prema Internacionalnoj ligi protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsy*, ILAE) iz 2015. godine definirane su dvije važne vremenske točke: početna vremenska točka (t1 – nakon vremenskog razdoblja od pet minuta) određuje trajanje epileptičkog napadaja nakon kojega postoji mala vjerojatnost da će se napadaj spontano zaustaviti, a druga vremenska točka

(t2 – nakon vremenskog razdoblja od 30 minuta) jest ona nakon koje su moguće trajne neurološke posljedice zbog duljine trajanja napadaja.<sup>6</sup>

Odgodena primjena terapije povezana je s odgođenim odgovorom na liječenje i učestalijim nepovoljnim ishodom. Štoviše, postoji velik rizik da će epileptički napadaj koji traje više od pet minuta trajati vrlo vjerojatno 30 minuta ili dulje.<sup>7,8</sup>

Pravovremeno započinjanje liječenja – primjena antikonvulzivnih lijekova (AKL) smatra se najvažnijim čimbenikom u sprječavanju oštećenja neurona i dugoročnih negativnih posljedica epileptičkih napadaja. Nažalost, vrijeme primjene lijeka ostaje značajna prepreka uspješnog liječenja unatoč prepoznavanju potrebe za hitnom primjenom AKL-a u liječenju epileptičkih napadaja.<sup>9</sup> Većina istraživanja potvrdila je činjenicu da u kliničkoj praksi, bez obzira na jasne smjernice u liječenju epileptičkih napadaja/statusa, postoji značajno kašnjenje u primjeni preporučene terapije.<sup>10,11,12</sup> U nedavnom istraživanju djece s epileptičkim statusom prva doza AKL-a – benzodiazepina (BDZ-a) primijenjena je prosječno 28 minuta nakon početka napadaja, druga doza BDZ-a nakon prosječno 40 minuta, a treća doza lijeka (prvi lijek nakon BDZ-a), nakon prosječno 59 minuta od početka napadaja – sve dulje od preporučenog pristupa.<sup>12</sup>

Prema dosadašnjim saznanjima razdoblje od pet minuta odgovara vremenu u kojemu treba započeti hitno liječenje. Smjernice Američkog epileptološkog udruženja (engl. *American Epilepsy Society*) iz 2016. u liječenju epileptičkog napadaja predlažu započinjanje

AKL-a u napadaja koji traju  $\geq 5$  minuta.<sup>13</sup> U većini ostalih smjernica nije jasno definirano vrijeme početka primjene AKL-a ili se predlaže početak primjene AKL-a unutar prvih pet minuta od početka napadaja.<sup>14–30</sup>

Stoga za sada još uvijek nema jasnih smjernica niti je jasno definirano koje je to točno vrijeme „unutar pet minuta od početka napadaja“ kada bi trebalo započeti primjenu AKL-a. Ostaje otvoreno pitanje treba li liječenje epileptičkog napadaja započeti istovremeno s njegovim početkom, nakon prve ili nakon treće minute ili tek nakon pete minute trajanja, što bi onda sukladno ILAE smjericama i vremenu t1 već predstavljalo epileptički status.

Stoga se u medicinskoj literaturi uvriježio termin „produljeni epileptički napadaj“ (engl. *prolonged (convulsive) seizures*). Iako još uvijek nedovoljno definiram termin, odgovarao bi epileptičkom napadaju koji spontano ne prestaje nakon treće minute od početka. Budući da je dokazano da epileptički napadaj u oboljelih od epilepsije traje u prosjeku od jedne do dvije minute<sup>7</sup> i spontano prestaje u velike većine oboljelih, svaki napadaj trajanja nakon treće minute predstavljao bi „iznimku od prosjeka“ i može se okvalificirati kao produljeni epileptički napadaj. U preglednom radu o liječenju akutnoga konvulzivnog epileptičkog napadaja ističe se da većina epileptičkih napadaja u djece spontano prestane nakon jedne do dvije minute te da liječenje treba započeti odmah ako napadaj traje dulje od dvije minute.<sup>31</sup> Navedeno je izuzetno važno iz praktičkog razloga pružanja uputa za početak – vrijeme primjene AKL-a u liječenju epileptičkog napadaja, pogotovo u izvanbolničkim uvjetima.

Većina epileptičkih napadaja događa se upravo izvan medicinske ustanove, najčešće u kućnom okruženju, te je izuzetno važno primijeniti lijek koje je jednostavan za primjenu, učinkovit, siguran, ekonomičan i lako dostupan.<sup>32,33</sup> Primjerena primjena učinkovitog lijeka sprječava ponavljanje napadaja, umanjuje potrebu za daljnjim invazivnim postupcima i smanjuje troškove cjelokupnog liječenja. Dodatno, oboljeli i njihovi roditelji/skrbnici stječu osjećaj sigurnosti, povjerenja i moguću kontrolu u liječenju napadaja u kućnim uvjetima.

Sukladno svim smjericama, benzodiazepini (BZD) se smatraju najprikladnijim lijekovima prve linije u liječenju epileptičkih napadaja.<sup>14–30</sup> Odabir najprikladnijeg BZD-a s obzirom na mehanizam djelovanja i način primjene u izvanbolničkom okruženju trenutno je predmet rasprave.<sup>33</sup> Odluka koji od BZD-a primijeniti ovisi o njihovim obilježjima poput farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava – brzini djelovanja, poluzivotu, bioraspoloživosti, učinkovitosti kod suzbijanja napadaja, nuspojavama, jednostavnosti pripreme i primjene, kao i o biološkim obilježjima obolje-

lih (dob, uzrok napadaja, postavljena sindromska dijagnoza epilepsije, primjena kronične terapije).<sup>33</sup>

Najviše iskustva u liječenju epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima postoji u primjeni diazepam (DZP-a) rektalno i midazolama (MDZ-a) orokomozno (bukalno) i u novije vrijeme intranazalno. Od novih načina primjene BZD-a prikladnih za izvanbolničku primjenu spominje se primjena DZP-a intranazalno, klonazepam (CZP-a) za sublingvalnu i intranazalnu primjenu te lorazepam (LZP-a) intranazalno, koje su tek u začetku.<sup>33</sup>

Komercijalno je DZP za rektalnu primjenu odobren 1990. godine s vrlo dobrom učinkovitošću u suzbijanju epileptičkih napadaja dokazanom u više studija klase dokaza I.<sup>13</sup> Donedavno je rektalna primjena DZP-a bila jedina dostupna terapija u liječenju epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima. Izazov u primjeni DZP-a rektalno jest njegova primjena u suzbijanju napadaja na javnim mjestima kao i u osoba koje koriste invalidska kolica. Općenito, primjena DZP-a rektalno uvijek je izazovna u starije djece i adolescenta. S obzirom na njegovu bioraspoloživost, DZP primijenjen rektalno može se nepravilno apsorbirati uz promjenjivu koncentraciju u plazmi i s produljenim vremenom postizanja vršne koncentracije. Visoka topljivost DZP-a u lipidima rezultira brзом redistribucijom u periferna tkiva, što može također dovesti do brzog smanjenja koncentracije u mozgu s kraćim trajanjem kliničke učinkovitosti.<sup>33</sup>

Zbog društvenih i pravnih izazova u rektalnoj primjeni DZP-a istraživači su nastavili tražiti alternativni lijek primjeren za izvanbolničko liječenje epileptičkih napadaja. Na prvo mjesto je iskočio midazolam – MDZ zbog svoje povoljnije topljivosti u lipidima, učinkovitosti, bržeg početka djelovanja od DZP-a. Europska agencija za lijekove odobrila je 2011. godine MDZ za oromukoznu (bukalnu) primjenu (doze od 2,5; 5,0; 7,5 i 10 mg) za liječenje produljenih epileptičkih napadaja u djece oboljele od epilepsije.<sup>34,35</sup> Registrirani lijek zaštićenog imena za oromukoznu primjenu MDZ dostupan je u Europi i u Hrvatskoj za liječenje produljenog, akutnog, konvulzivnoga epileptičkog statusa (motoričko-toničkog/kloničkog/toničko-kloničkog/miokloničkog) u dojenčadi, djece i adolescenta oboljelih od epilepsije u dobi od tri mjeseca do navršene 18. godine života sukladno nacionalnim i međunarodnim smjericama u liječenju produljenog, akutnog, konvulzivnog epileptičkog statusa djece i adolescenta.<sup>36</sup>

U proteklom vremenu provedeno je više prospektivnih i retrospektivnih studija, kontroliranih dvostruko slijepih istraživanja kao i metaanaliza o učinkovitosti i sigurnosti liječenja/suzbijanja konvulzivnih (motoričkih) epileptičkih napadaja oromukoznom primjenom midazolama u usporedbi s rektalnom primjenom dia-

zepama.<sup>37,38</sup> Učinkovitost i sigurnost u oromukoznoj primjeni midazolama naspram rektalnoj primjeni diazepama ispitivana je u randomiziranom istraživanju McIntyrea i suradnika koje je uključivalo ukupno 177 djece i 219 epizoda produljenoga epileptičkog napadaja. Oromukoznom primjenom midazolama terapijski učinak je postignut u 56% djece, a diazepamom rektalno u 27% djece. Midazolam primijenjen oromukozno doveo je do bržeg zaustavljanja napadaja (8 minuta, za razliku od rektalnog diazepama – 15 minuta). Nije bilo razlike u respiratornim poteškoćama. Oromukozna primjena midazolama dokazala se kao učinkovita i sigurna u liječenju epileptičkih napadaja u djece.<sup>37</sup>

Prema posljednjoj Cochraneovoj analizi iz 2018. godine koja je obuhvaćala 18 randomiziranih istraživanja s ukupno 2199 djece analiziran je i uspoređivan odabir lijekova, doze i način primjene lijeka (rektalno, oromukozno, intramuskularno i intraveniski) u liječenju akutnog toničko-kloničkog napadaja uključujući konvulzivni epileptički status u djece. Jedan od zaključaka autora jest da oromukozna primjena midazolama ili rektalna primjena diazepama predstavljaju prvi odabir u liječenju konvulzivnoga epileptičkog napadaja trajanja minimalno pet minuta u slučaju nemogućnosti uspostavljanja venskog puta.<sup>27</sup> Autori nisu uzimali u obzir vrijeme potrebno za oromukoznu primjenu lijeka, koje je zasigurno kraće nego li kod rektalne primjene, pogotovo u djece i adolescenata.

Oromukozna primjena MDZ-a može biti izazovna zbog grča mišića lica i zahtjevnog umetanja štrcaljke između desni i obraza te zbog hipersalivacije. Prigodom eventualne primjene u usnu šupljinu može doći do odgođenog početka djelovanja.<sup>38</sup> Ostali, manji nedostaci uključuju neugodan okus, rizik od aspiracije, mogućnost ozljede njegovatelja (npr. ugriz prsta).

Bez obzira, prednosti primjene midazolama oromukozno, što se ističe u svim provedenim istraživanjima, jest upravo jednostavnost, praktičnost, brzina, pouzdanost i društvena prihvatljivost u njegovoj primjeni, naspram diazepama rektalno. Stoga se oromukozna primjena midazolama preporučuje i u gotovo svim recentnim, prije citiranim smjernicama za liječenje epileptičkih napadaja u djece i adolescenata u izvanbolničkim uvjetima.<sup>39,40</sup>

Intranazalna primjena (IN) MDZ-a privlačan je alternativni put primjena BZD-a zbog neinvazivnosti, mogućnosti izravnog prijenosa u mozak, dobre prokrvljenosti nosne sluznice, relativno velikog apsorpcijskog područja i izbjegavanja metabolizma prolaska kroz jetru.<sup>41</sup> Suvremena verzija IN MDZ-a odobrena je za primjenu u Sjedinjenim Američkim Državama 2019. godine za djecu dobi  $\geq 12$  godina s klasterima napadaja.<sup>42</sup>

Korištenje BZD-a za neintravensku primjenu u liječenju epileptičkih napadaja pokazala se kao vrlo ispla-

tiva opcija s ekonomske točke gledišta, unatoč potrebi daljnjih istraživanja. Prema dobivenim rezultatima oromukozna primjena MDZ-a dovela je do smanjenja troškova uz poboljšanu kvalitetu života oboljelih, bez obzira što je cijena MDZ-a za oromukoznu primjenu 10 – 20 puta veća od DZP-a za rektalnu primjenu u većini europskih zemalja.<sup>43</sup>

Od ostalih lijekova primjerenih za liječenje epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima spominju se intranazalna primjena diazepama, oralna primjena klonazepama te intranazalna i sublingvalna primjena lorazepama.<sup>33</sup> Svi navedeni lijekovi, tj. njihov način primjene ukazuju na određenu učinkovitost, no u tijeku su dodatna istraživanja o njihovoj kliničkoj primjeni u djece. Dodatni, alternativni način primjene AKL-a u liječenju epileptičkih napadaja jest intrapulmonalna primjena, a početna istraživanja provode se u odraslih oboljelih.<sup>33</sup>

Prednosti i izazovi liječenja epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima zaokupljaju sve više pažnje roditelja, učitelja i drugih skrbnika.<sup>44,45</sup> Europska retrospektivna opservacijska studija temeljena na istraživanju u vezi s uporabom lijekova u kućnom okruženju (uglavnom oromukozna primjena MDZ-a i rektalna primjena DZP-a) dokazala je da je primjena navedenih lijekova dovela do značajnog smanjenja duljine trajanja napadaja.<sup>44</sup> Isto tako je dokazano da jedna trećina oboljelih nije primila lijek unutar pet minuta. Gainza-Lein i suradnici dokazali su da će u oboljelih od epilepsije s prosječnim napadajima duljim od 30 sekundi i prethodnim epileptičkim statusom biti izglednija primjena lijekova za izvanbolničko liječenje napadaja.<sup>45</sup> Otprilike tri četvrtine obitelji preferira ne-rektalnu primjenu lijekova, i to u većem udjelu u oboljelih s urednim psihomotričkim razvojem. Dodatno, iako su lijekovi za kućno liječenje epileptičkih napadaja bili propisani kod  $>85\%$  bolesnika, samo njih oko dvije trećine prošlo je obuku za primjenu lijekova, a manje od polovice imalo je jasne upute (akcijski plan) kada i kako primijeniti lijek. Ostala zapažanja autora odnosila su se na neprimjereno doziranje, uglavnom poddoziranje, zbog straha od neželjenih pojava više doze lijeka. Autori zaključuju da jednostavne preporuke u smislu čitanja uputa o lijeku i/ili gledanje *online* videa nije dovoljno za pripremu pacijenata i roditelja/skrbnika.<sup>45</sup> Valja istaknuti da se primjena navedenih lijekova uvijek događa u situacijama hitnog zbrinjavanja i povezana je s velikom emocionalnom uznemirenošću. Praktična ponavljajuća obuka roditelja/skrbnika s ciljanim povratnim informacijama o pogriješkama dokazano može značajno smanjiti pogriješke u primjeni navedenih lijekova u kućnom okruženju.<sup>45,46</sup>

Ne smije se zanemariti činjenica da korištenje lijekova za liječenje epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima uključuje i njihovu primjenu u školama,



što je dodatni izazov koji uključuje složena pravna pitanja, manjkavost znanja i nedostatak obuke nastavnika u svezi epilepsije, epileptičkih napadaja i primjene lijekova za hitno liječenje napadaja.

Epileptički napadaj koji potencijalno vodi ka produženom epileptičkom napadaju i epileptičkom statusu, kako je već navedeno, jedno je od najozbiljnijih hitnih stanja u dječjoj dobi, s potencijalno značajnim komplikacijama, morbiditetom i mortalitetom. Navedena spoznaja zahtijeva strukturiran – osmišljen, sustavan i cjelovit pristup temeljen na suvremenim algoritmima zbrinjavanja hitnih stanja u djece. To iziskuje kompetencije i poznavanje postulata naprednog održavanja života prema suvremenom pristupu: **A** (*airway* / dišni put), **B** (*breathing* / disanje), **C** (*circulation* / cirkulacija), **D** (*disability* – brza neurološka procjena uzroka stanja), **E** (*exposure* / razodijevanje i cjelovit pregled pacijenta). Stoga je prilikom pristupa pacijentu s motoričkim epileptičkim napadajem uputno pridržavati se najnovijih smjernica izdanih 2021. godine od strane Europskog društva za reanimaciju.<sup>47</sup> Cilj zbrinjavanja je održavanje sigurnoga dišnog puta, primjerenog disanja, cirkulacije, te u bolničkim uvjetima otkrivanje hipoglikemije ili drugih potencijalnih elektrolitskih i metaboličkih poremećaja, zajedno s istovremenim i što žurnijim započinjanjem specifične farmakoterapije u svrhu prevencije primarne i sekundarne moždane ozljede.<sup>48</sup>

Tijekom strukturiranog i sistematičnog pristupa i procjene djeteta s motoričkim epileptičkim napadajem potrebno je simultano započinjanje specifične farmakoterapije, prema jasnim smjernicama. Njezini ciljevi su: na što kvalitetniji i sigurniji način zaustaviti konvulzije, spriječiti progresiju prema refraktornom konvulzivnom epileptičkom statusu te samim time prevenirati neposredno oštećenje neurona kao posljedicu izravnoga ekscitotoksičnog učinka uslijed električnih izbijanja te sekundarne ozljede uslijed hipoksije, poremećaja cirkulacije i edema koji su direktno proporcionalni s duljinom trajanja konvulzivnoga epileptičkog napadaja.<sup>48</sup>

U modernoj literaturi postoji više, u svojoj osnovi veoma sličnih, algoritama liječenja konvulzivnih epileptičkih napadaja u djece.<sup>13–31,35,39,40</sup> Nažalost, u dostupnim studijama nema randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja bi jasno uspoređivala korist i moguće prednosti jednog od njih s visokom kvalitetom dokaza. Stoga smo za potrebe pisanja ovog rada odlučili napraviti sintezu postojećih smjernica i preporučiti jednostavan, razumljiv i racionalan terapijski algoritam koji savjetujemo i primjenjujemo kao službeni algoritam preporuka naše ustanove. U njegovoj izradi usmjerili smo se na navedene svjetske i nacionalne preporučene algoritme, uključivši aktualne preporuke Radne skupine Hrvatske lige protiv epilepsije i Hrvat-

skoga neurološkog društva, kao i dostupne studije koje su, koliko je to moguće, temeljene na dokazima.<sup>13–31,35,39,40</sup>

Iako je većina epileptičkih napada samolimitirajuća i kratkotrajna, u mnogobrojnim istraživanjima dokazano je da odgađanje primjene odgovarajućih početnih mjera liječenja konvulzivnih epileptičkih napadaja, odnosno medikamentozne terapije, uvelike otežava liječenje, zaustavljanje statusa i produžava njegovo trajanje, što dovodi do značajno višeg morbiditeta.

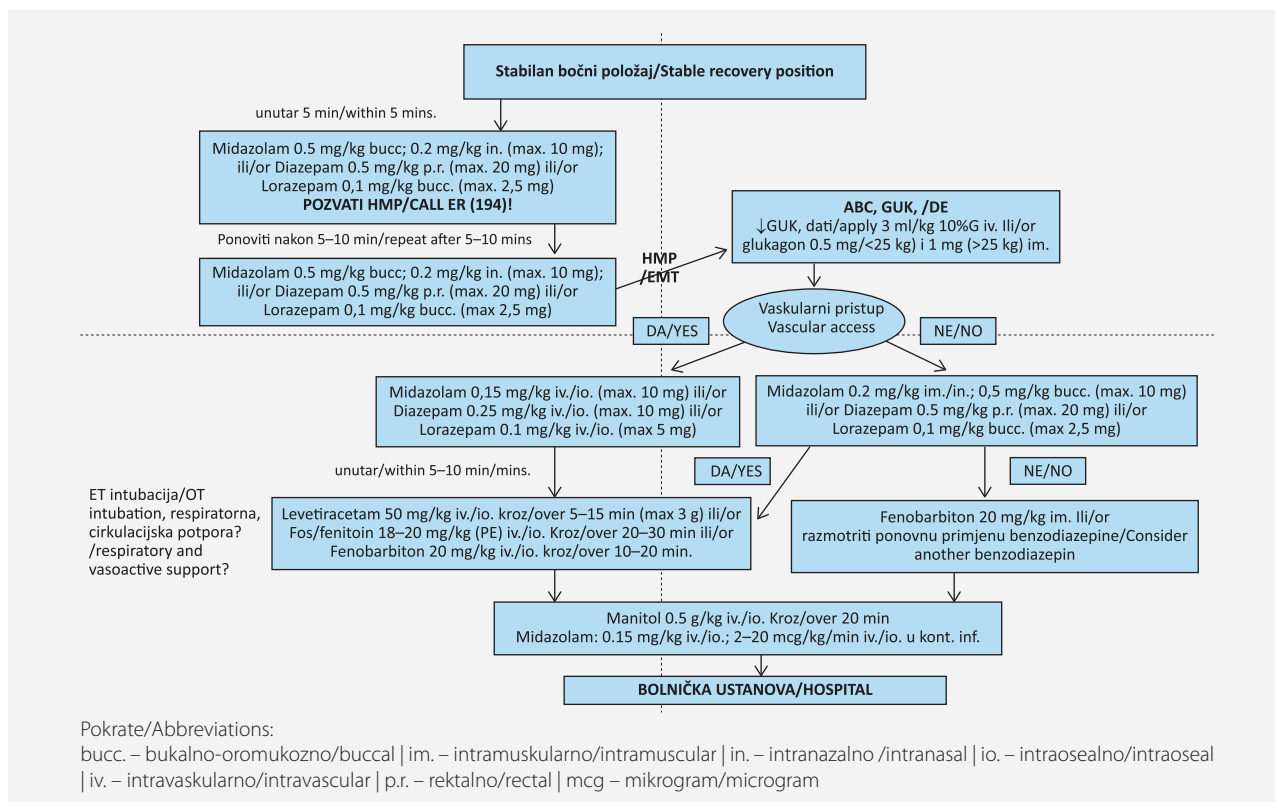
Izuzetno je važno poznavanje algoritma zbrinjavanja djece s razvojem epileptičkog statusa do dolaska u zdravstvenu ustanovu, gdje je moguće pružiti napredan terapijski pristup. Prvenstveno se to odnosi na sve osobe koje su u prvom kontaktu s djecom na samom početku epileptičkog napadaja, najčešće roditelji/skrbnici djece oboljele od epilepsije, odnosno liječnici primarne zdravstvene zaštite (pedijatri, liječnici obiteljske medicine) i timovi hitne medicinske pomoći.

U nastavku donosimo algoritam zbrinjavanja konvulzivnih epileptičkih napadaja, produljenog epileptičkog napadaja i epileptičkog statusa od strane roditelja/skrbnika, liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timova hitne medicinske pomoći (slika 1). U tablici 1 navedeni su lijekovi i prikladne doze za primjenu u izvanbolničkim uvjetima.

Terapijski pristup je podijeljen u nekoliko niže opisanih koraka i linija farmakoterapije, u kojima se preporučuju lijekovi koji bi u najvećoj mjeri trebali biti dostupni na razinama od primarne, sekundarne do tercijarne zdravstvene zaštite u široj regiji (tablica 1). Iako preporučeni algoritam zastupa i zagovara određeni lijek prema koraku, svatko od medicinskog osoblja potiče se da koristi one lijekove koji su mu dostupni, s kojima ima iskustva te poznaje njihov učinak, terapijsku širinu, specifičnosti primjene kao i moguće nuspojave. Naravno, progresija i dugotrajnost epileptičkog napadaja unatoč odgovarajućoj primjeni terapijskih mjera zahtijeva premještanje u ustanovu više razine, koja ima opremljenost, specifična znanja, kompetencije i iskustvo u liječenju refraktornog konvulzivnoga epileptičkog statusa.

U tekstu su objašnjene i strukturirane preporuke po koracima, s preporukom upoznavanja s trenutačnim spoznajama i aktualnim preporukama doziranja, kao i istaknute specifičnosti potrebne za sigurno korištenje pojedinih lijekova u praksi.

**U slučaju započinjanja napadaja u djeteta koje boluje od epilepsije u vlastitom domu,** potrebno je educirati roditelje o potrebi postavljanja djeteta u stabilan bočni položaj i samim time održavanja dišnog puta. Ukoliko napadaj potraje >3 minute, svakako je potrebno žurno primijeniti jedan od BZD-a, pod pretpostavkom da ga se posjeduje (MDZ oromukozno – prednost! ili OR/DZP klizmu), te isto ponoviti u slučaju



SLIKA 1. ALGORITAM ZBRINJAVANJA KONVULZIVNOGA EPILEPTIČKOG NAPADAJA OD STRANE RODITELJA, SKRBNIKA, LIJEČNIKA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI I TIMOVA HITNE MEDICINSKE POMOĆI

FIGURE 1. ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF CONVULSIVE EPILEPTIC SEIZURES BY PARENTS, GUARDIANS, DOCTORS IN PRIMARY HEALTH CARE AND EMERGENCY MEDICAL TEAMS

daljnijeg trajanja napadaja duljeg od pet (deset) minuta te pozvati/alarmirati sustav hitne medicinske pomoći.

Primjena specifične antikonvulzivne terapije dostupne roditeljima/skrbnicima u kućnim uvjetima, no isto tako i zdravstvenim djelatnicima, liječnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timovima hitne medicinske pomoći uključuju midazolam za oralnu primjenu i diazepam za rektalnu primjenu. Oba lijeka prvi su odabir u liječenju konvulzivnoga epileptičkog napadaja do uspostavljanja venskog puta. Lijekove je potrebno primijeniti unutar pet minuta od početka napadaja. Naše su preporuke da se započne liječenje ako napadaj traje dulje od tri minute, što bi značilo da se radi o produljenom epileptičkom napadaju.

Po dolasku tima HMP-a, preporučuje se aplicirati još jednu odgovarajuću dozu BZD-a, prema mogućnosti drugačijim putem primjene u odnosu na onu koja je već učinjena, kako bismo bili sigurni da je dijete dobilo odgovarajuću dozu BZD-a na jedan od poželjnih i sigurnih načina primjene. Svakako je bitno, uz naprijed navedene „ABCDE“ mjere, inzistirati na postavljanju intravaskularnog pristupa (ako nije moguć primijeniti intraosealni pristup!) i potom slijediti navedeni algoritam liječenja (slika 1). Ako pak ni na koji način nije moguće pravovremeno uspostavljanje vas-

kularnog pristupa, a nismo sigurni u resorpciju i primijenjenu dozu BDZ-a dosadašnjim načinima apliciranja lijeka, doza BDZ-a može se ponoviti intramuskularno.

U rijetkim slučajevima može se pak prijeći i na drugu liniju primjenom fenobarbitona (PB) intramuskularno. S obzirom na očekivan sporiji učinak djelovanja intramuskularnim putem primjene, potrebno je pričekati učinak PB-a te i nadalje pokušati uspostaviti intravaskularni pristup.

U slučaju uspješne uspostave vaskularnog pristupa, racionalno je primijeniti dozu zasićenja levetiracetamom intravenozno, a u slučaju izostanka njegova učinka započeti s primjenom MDZ-a u trajnoj infuziji. Uobičajeno je da se navedeni lijekovi primjenjuju u bolničkim uvjetima, no oba navedena lijeka pokazala su se dovoljno sigurnim za primjenu u izvanbolničkim uvjetima od strane zdravstvenih djelatnika te korist nadmašuje eventualne rizike i nuspojave koji se mogu očekivati.

U slučaju neuspješne uspostave vaskularnog pristupa unatoč svim nastojanjima i pokušajima, može se ponoviti i. m. doza PB-a.

S obzirom na protok vremena, potrebno je dijete transportirati u najbližu tercijarnu ustanovu s moguć-

TABLICA 1. LIJEKOVI U KONVULZIVNOM EPILEPTIČKOM STATUSU  
TABLE 1. CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS MEDICATIONS

Midazolam	0,15 mg/kg iv./io. (max. doza 10 mg) 0,3 mg/kg in./im. (max. doza 10 mg) 0,5 mg/kg bucc. (max. doza 10 mg)
Diazepam	0,25 mg/kg iv./io. bolus (max. doza 10 mg) 0,5 mg/kg p.r. (max. doza 20 mg)
Lorazepam	0,1 mg/kg iv./io. (max. doza 5 mg) 0,1 mg/kg bucc. (max. doza 2,5 mg)
Levetiracetam	40 – 60 mg/kg iv./io. kroz 5–15 min (max. doza 3 g)
Fos/fenitoin/Phenytoin:	18 mg/kg (PE) iv./io. kroz 20 – 30 min (brzina/speed <1 mg/kg/min; max. doza 1 g)
Fenobarbiton/Phenobarbital	20 mg/kg iv./io. kroz 10 – 20 min (brzina/speed <1 mg/kg/min, max. doza 40 mg/kg)
Midazolam	0,3 mg/kg iv./io. bolus; 2 mcg/kg/min u kont. inf. (titirati do max. doze/titrate to max dose 20 mcg/kg/min)
Antiedematозна terapija prema indikaciji /Cerebral edema therapy	Manitol/Mannitol: 0,5 – 1 g/kg iv./io. kroz 20 – 30 min; 3% NaCl: 5 ml/kg iv./io. bolus; Deksametazon/Dexamethasone: 0,15 mg/kg iv./io.

Pokrate/Abbreviations:

bucc. – bukalno-oralno/buccal | im. – intramuskularno/intramuscular | in. – intranazalno/intranasal | io. – intraosealno/intraoseal | iv. – intravaskularno/intravascular | p.r. – rektalno/rectal | mcg – mikrogram/microgram

nostima intenzivnog liječenja i općim anestetikima, uz kontinuirani intenzivan nadzor bolesnika i provođenje visoko specifične dijagnostike i terapije. Sve do tada učinjene mjere uvelike će olakšati liječenje (ili otežati u slučaju njihova neprovođenja) i dovesti do boljeg konačnog ishoda u pacijenata.

Svakako se potiče edukacija svih članova medicinskog tima o odgovarajućim dozama, razrjeđenjima, vrsti primjene i brzini primjene svih lijekova koji se mogu koristiti u zaustavljanju epileptičkog napadaja, produljenog epileptičkog napadaja i epileptičkog statusa, kao i redovito vježbanje mogućih scenarija. Edukacija roditelja/skrbnika djece oboljele od epilepsije nezaobilazan je čimbenik u smanjenju pojave epileptičkog statusa i svih njegovih posljedica.

Rano suzbijanje, prekidanje epileptičkog napadaja središnji je stup u strategiji njihova liječenja. Brza, vremenski jasno definirana primjena benzodiazepina (BZD-a) kao prve linije liječenja potkrijepljena je dokazima klase I<sup>13</sup> i izuzetno je bitan korak, neovisan o mjestu početka napadaja. S obzirom na to da većina napadaja započinje izvan bolnice, pravodobna primjena BZD-a u izvanbolničkom okruženju može spriječiti

produljeno trajanje napadaja i otkloniti i ublažiti morbiditet i mortalitet.<sup>49,50</sup> Izvanbolnička primjena BZD-a, prvenstveno midazolama za orkomukoznu primjenu i diazepam za rektalnu primjenu, povezana je s kraćim trajanjem generaliziranih konvulzivnih napadaja, smanjenjem vjerojatnosti ponavljajućih napadaja i smanjenjem broja posjeta hitnoj pomoći.<sup>51</sup>

Dostupnost primjerenih oblika BZD-a, sukladno smjernicama, u izvanbolničkom okruženju kao i njihova pravilna uporaba – pravodobna primjena i odgovarajuće doziranje početkom napadaja dva su ključna koraka prema poboljšanju cjelokupne zdravstvene skrbi u djece s epilepsijom i visokim rizikom za pojavu epileptičkih napadaja.<sup>52</sup> Navedeno ujedno predstavlja i pravovremeno suzbijanje produljenih epileptičkih napadaja i prevenciju epileptičkog statusa.

Stoga smo izradili i predložili ovaj algoritam zbrinjavanja motričkih/konvulzivnih epileptičkih napadaja u izvanbolničkom okruženju, prvenstveno s ciljem pružanja uniformne informacije i edukacije roditelja/skrbnicima, te za olakšavanje snalaženja liječnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timovima hitne medicinske pomoći.

Prema našim saznanjima ovo je prvi pisani nacionalni algoritam takve vrste te do sada nisu postajale pisane smjernice/upute liječenja epileptičkih napadaja, produljenih epileptičkih napadaja i epileptičkog statusa u izvanbolničkom okruženju uzimajući u obzir dostupnost, racionalnost i primjenjivost pojedinih lijekova u izvanbolničkim uvjetima, uvažavajući kliničku praksu u Republici Hrvatskoj.

## LITERATURA

- Mitchell C, Chatterton Dickson L, Ramsay A, Mesalles-Narango O, Leonard P, Brand C i sur. Epidemiology and outcome of status epilepticus in children: a Scottish population cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(9):1075–84.
- Sánchez S, Rincon F. Status epilepticus: Epidemiology and public health needs. *J Clin Med.* 2016;5:71.
- Prashanthi M, Dudipala SC, Shankar R, Reddy RV, Ch AK. A Prospective Hospital-Based Study on the Clinico-Etiological Profile of the First Episode of a Seizure in Children. *Cureus.* 2022;14(11):e31242. doi: 10.7759/cureus.31242.
- Chin RFM. The outcomes of childhood convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2019;12:106286.
- Gainza-Lein M, Barcia Aguilar C, Piantino J, Chapman KE, Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M i sur. Pediatric Status Epilepticus Research Group. Factors associated with long-term outcomes in pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2021;62(9):2190–204.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S i sur. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515–23.
- Dobesberger J, Ristić AJ, Walsler G, Kuchukhidze G, Unterberger I, Höfler J i sur. Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-



- clonic seizures – A video-EEG analysis. *Epilepsy Behav.* 2015; 49:111–7.
8. Sánchez Fernández I, Jackson MC, Abend NS, Arya R, Brenton JN, Carpenter JL i sur. Refractory status epilepticus in children with and without prior epilepsy or status epilepticus. *Neurology.* 2017;88:386–394.
  9. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Brenton JN i sur. Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. *Neurology.* 2015; 84:2304–11.
  10. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol.* 2008;7:696–703.
  11. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Carpenter JL i sur. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: A multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure.* 2014;23:87–97.
  12. Cohen NT, Chamberlain JM, Gaillard WD. Timing and selection of first antiseizure medication in patients with pediatric status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2019;149:21–25. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.10.014.
  13. 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;16(1):48–61.
  14. Tobias JD, Berkenbosch JW. Management of status epilepticus in infants and children prior to pediatric ICU admission: deviations from the current guidelines. *South Med J.* 2008;101(3):268–72.
  15. Stredny CM, Abend NS, Loddenkemper T. Towards acute pediatric status epilepticus intervention teams: do we need “Seizure Codes”? *Seizure.* 2018;58:133–40.
  16. Uppal P, Cardamone M, Fonseca B, Briggs N, A Lawson J. The need for improved management of status epilepticus in children in Australia: Time from seizure onset to treatment is consistently delayed. *J Paediatr Child Health.* 2021. Epub ahead of print.
  17. Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski JP. Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:683–94.
  18. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment.* 2nd ed. London: Springer; 2010.
  19. Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54:23–34
  20. *National Clinical Guideline Centre (UK).* The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK); 2012.
  21. Shah MI, Macias CG, Dayan PS, Weik TS, Brown KM, Fuchs SM i sur. An Evidence-based Guideline for Pediatric Prehospital Seizure Management Using GRADE Methodology. *Prehosp Emerg Care.* 2014;18(1):15–24.
  22. Barišić N, Prpić I, Sabol Z, Cvitanović-Šojat LJ, Gjerga-Juraški R, Novak M i sur. Epileptički napadaji – dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja u pedijatriji. *Paediatr Croat.* 2016;60:52–66.
  23. Hoffmann F, Schmalhofer M, Lehner M, Zimatschek S, Grote V, Reiter K. Comparison of the AVPU Scale and the Pediatric GCS in Prehospital Setting. *Prehosp Emerg Care.* 2016;20: 493–8.
  24. Verrotti A, Ambrosi M, Pavone P, Striano P. Pediatric status epilepticus: improved management with new drug therapies? *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:789–98.
  25. Barcia Aguilar C, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Status Epilepticus-Work-Up and Management in Children. *Semin Neurol.* 2020 Dec;40(6):661–74.
  26. Zimmern V, Korff C. Status epilepticus in children. *J Clin Neurophysiol.* 2020;37:429–33.
  27. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1.
  28. Meštrović M, Malenica M. *Konvulzije.* U: Meštrović J, Polić B, Markić J. *Hitna stanja u pedijatriji, treće, promijenjeno izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2021, str. 400–9. (u tisku)
  29. *Epilepsy-guidelines and pathways for children and young people.* [Pristupljeno 14.01.2023.] Dostupno na: [https://media.starship.org.nz/epilepsy-guideline-2017-/Epilepsy\\_Guideline\\_Mar\\_21\\_.pdf](https://media.starship.org.nz/epilepsy-guideline-2017-/Epilepsy_Guideline_Mar_21_.pdf)
  30. Wilfong A. Management of convulsive status epilepticus in children. UpToDate, Post TW (Ed). UpToDate, Waltham, MA. [Pristupljeno 14.01.2023.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-convulsive-status-epilepticus-in-children?search=Management%20of%20convulsive%20status%20epilepticus%20in%20children.&source=search\\_result&selectedTitle=1~28&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-convulsive-status-epilepticus-in-children?search=Management%20of%20convulsive%20status%20epilepticus%20in%20children.&source=search_result&selectedTitle=1~28&usage_type=default&display_rank=1)
  31. Lagae L. Clinical practice: the treatment of acute convulsive seizures in children. *Eur J Pediatr.* 2011;170(4):413–8.
  32. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for pediatric convulsive status epilepticus. *CNS Drugs.* 2020;34: 47–63.
  33. Debopam S. Rescue Therapies for Seizure Emergencies: Current and Future Landscape. *Neurol Sci.* 2021;42(10):4017–27.
  34. Tomlin S. Medicines tailored for children-the introduction of buccal midazolam. *Pharmaceutical Journal.* 2011;287(7665):161.
  35. Lagae L. Paediatric status epilepticus: finally, some evidence-based treatment guidance, but still a long way to go. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:351–2.
  36. *Sažetak opisa svojstava lijeka – Buccolam.* [Pristupljeno 14.01.2023.] Dostupno na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_hr.pdf)Buccolam hrv
  37. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B i sur. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9481): 205–10.
  38. Schwagmeier R, Alincic S, Striebel H. Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(3):203–206.
  39. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).* The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, clinical guideline 137. Issued January 2012, last modified January 2015.



40. *Scottish Medicines Consortium (SMC) assessment of BUCCOLAM® 2012.* [Pristupljeno 14.01.2023.] Dostupno: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/midazolam\\_Buccolam\\_FINAL\\_Jan\\_2012\\_Amended\\_310112\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/midazolam_Buccolam_FINAL_Jan_2012_Amended_310112_for_website.pdf). Last accessed 19 November 2015.
41. *Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA.* A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. *J Controlled Release.* 2016;237:147–59.
42. Prime BUCB announces NAYZILAMÂ®(midazolam) nasal spray now approved by FDA to treat intermittent, stereotypic episodes of frequent seizure activity in people living with epilepsy in the US.
43. *Lee D, Gladwell D, Batty AJ, Brereton N, Tate E.* The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam®) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: An approach when trial evidence is limited. *Pediatric Drugs.* 2013;15(2):151–62.
44. *Vigevano F, Kirkham FJ, Wilken B, Raspall-Chaure M, Grebla R, Lee D i sur.* Effect of rescue medication on seizure duration in noninstitutionalized children with epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2018;22(1):56–63.
45. *Gainza-Lein M, Benjamin R, Stredny C, McGurl M, Kapur K, Loddenkemper T.* Rescue medications in epilepsy patients: A family perspective. *Seizure.* 2017;52:188–94.
46. *Schumacher PM, Kaune A, Merckenschlager A, Bernhard MK, Kiess W, Neininger MP i sur.* Optimizing parents' performance in anticonvulsant rescue medication administration. *Epilepsy & Behavior.* 2018;84:37–43.
47. *Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D i sur.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *Resuscitation.* 2021; 161:327–87.
48. *Fontaine C, Jacq G, Perier F, Holleville M, Legriel S.* The role of secondary brain insults in status epilepticus: A systematic review. *J Clin Med.* 2020;9:E2521.
49. *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.
50. *Allredge BK, Pharm D, Wall DB, Ferriero DM.* Effect of pre-hospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatric Neurology.* 1995;12(3):213–6.
51. *Gainza-Lein M, Fernández IS, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf AP.* Timing in the treatment of status epilepticus: From basics to the clinic. *Seizure.* 2019;68:22–30.
52. *Jackson MC, Vasquez A, Ojo O, Fialkow A, Hammond S, Stredny CM, Antonetty A, Loddenkemper T.* Identifying Barriers to Care in the Pediatric Acute Seizure Care Pathway. *International Journal of Integrated Care.* 2022;22(1):28,1–19.