

Epileptički napadaji - dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja u pedijatriji

Nina Barišić¹, Igor Prpić², Zlatko Sabol³, Ljerka Cvitanović – Šojat⁴,
Romana Gjergja Juraški⁵, Milivoj Novak¹, Goran Pavliša⁶

Epileptički i neepileptički (prigodni napadaji) najčešća je neurološka patologija u pedijatriji s učestalošću 4-10%. Epileptički su napadaji najčešći u dojenčadi i male djece, ponajprije oni u febrilitetu i infantilni spazmi. Cilj je poboljšanje kakvoće zbrinjavanja pedijatrijskih bolesnika s prvim epileptičkim napadajem, racionalizacija dijagnostičkih pretraga i terapijskih postupaka te usklađivanje organizacije i funkcioniranja neuropedijatrijske službe. Pregledom literature iz baze Medline/Medlars (PubMed) provedena je analiza dijagnostičkih i terapijskih postupnika za prvi epileptički napadaj u pedijatriji prema dobi, kliničkim okolnostima i trajanju napadaja. Prvi epileptički napadaj u febrilitetu ili u afebrilnom stanju zbrinjava se u I. razini, nakon kliničkog pregleda i anamneze, prekidanjem napadaja. Potom se dijete upućuje u II., a novorođenče i dojenče optimalno u III. razinu zbrinjavanja ako to dopuštaju mogućnosti. Lumbalnu punkciju u bolesnika s jednostavnim febrilnim konvulzijama (JFK) indicirano je učiniti ako dojenče nije procijepljeno prema kalendaru ili ako je bolesnik neposredno prethodno liječen antibioticima i/ili ima znakove infekcije središnjeg živčanog sustava (SŽS). Elektroencefalogram (EEG) i neuroslikovne pretrage nisu indicirane u djece s JFK-om ni u dijagnostici niti u praćenju. Indicirana je laboratorijska obrada uzroka febrilnog stanja. Vrijednosti glukoze u serumu potrebno je obvezno odrediti u sve djece s prvim epileptičkim napadajem, vrijednosti elektrolita seruma obvezno treba odrediti u novorođenčadi i dojenčadi, a u sve ostale djece prema kliničkom statusu i anamnezi. U svih bolesnika s prvim napadajem u afebrilnom stanju ili sa složenim febrilnim konvulzijama (SFK) indiciran je EEG, lumbalna punkcija indicirana je ponajprije u novorođenčadi i u svakog bolesnika ako ima kliničke simptome i znakove infekcije SŽS-a. U novorođenčadi, dojenčadi i djece s recidivirajućim epileptičkim napadajima i/ili refrakternim epileptičkim statusom potrebno je provesti i metaboličku obradu. Neuroslikovni prikaz indiciran je u svakog bolesnika s prvim epileptičkim napadajem u afebrilnom stanju. MR mozga je metoda izbora za dijagnostiku etiologije epileptičkog napadaja. CT mozga je metoda izbora u hitnoj službi. Ako epileptički napadaj traje pet minuta i dulje (epileptički status), treba primijeniti i.v. diazepam (0,2mg/kg), a u novorođenčeta fenobarbiton i.v. 10-20 mg/kg. U izvanbolničkim uvjetima (ako nije moguće uspostaviti i.v. pristup) treba primijeniti midazolam i.m. (0,2 mg/kg), ili klizmu diazepam (rektalno). Ako je status refrakteran primjenjuje se midazolam u infuziji, a u novorođenčeta potrebno je primijeniti i B6 100 mg i.v. U literaturi je prisutan značajan nedostatak preporuka temeljenih na dokazima za dijagnostiku i terapiju prvog epileptičkog napadaja. Potrebna su dodatna klinička istraživanja.

Ključne riječi: epileptički napadaj, dijagnostika, terapija, razine zbrinjavanja, preporuke, djeca, novorođenčad

¹ Klinika za pedijatriju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

² Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi, Rijeka

³ Poliklinika za dječje bolesti dr. Sabol, Zagreb

⁴ Središnji ured, Zavod za vještačenje, profesionalnu rehabilitaciju i zapošljavanje osoba s invaliditetom, Mihanovićeva 3, Zagreb

⁵ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

⁶ Zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Nina Barišić, dr. med., Klinika za pedijatriju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatsko društvo za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora, e-mail: barisic.nina@gmail.com

UVOD

Epileptički napadaji se klasificiraju prema dobi, ishodištu i načinu širenja te kliničkoj manifestaciji, obuhvaćaju ponajprije neprovocirane ali i provocirane napadaje. Najčešći su u djece mlađe od pet godina, ponajprije u dojenčadi.

U literaturi je pretraživanjem razdoblja od 1990. do 2016. godine registrirano oko 11 000 članaka na temu epileptičkih napadaja, a tek njih 22% odnosi se na djecu, pri čemu je dob bolesnika bila 0-18 godina (1). Dosad je objavljeno 6 postupnika za prvi napadaj i 7 za epileptički status. Oko 55% su terapijski a 25% dijagnostički, dok se 15% odnosi na postupke za zbrinjavanje bolesnika, a svega 1,6% na procjenu kakvoće (1). Problem je što se često za preporuke predlaže mišljenje eksperata, stav skupine stručnjaka ili pregled literature.

Među postupnicima međunarodnih društava: *American Academy of Pediatrics* (AAP), *the American College of Emergency Physicians* (ACEP), *the American Academy of Neurology* (AAN), *the Child Neurology Society* (CNS) objavljeni su postupnici za prvi napadaj u djece, od toga AAP za febrilne konvulzije i postupnici AAN-a i CNS-a te *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) za prvi napadaj (dijagnostički i terapijski) te za epileptički status u djece (1).

METODE

Autorica (NB) i šestoro koautora pregledali su istu literaturu na taj način da su po dva (ili više) koautora neovisno procijenili preporuke i zaključke za febrilne konvulzije (NB i RGJ), prvi epileptički napadaj u afebilnom stanju (NB, ZS, IP i LJČŠ) te epileptički status i novorođenačke napadaje (NB i ZS, IP i MN). Literaturu u svezi neuroslikovnih pretraga pregledao je i neovisno procijenio neuroradiolog (GP).

Provedeno je pretraživanje literature za razdoblje od 1992.-2016., bazirano na preporukama za dijagnostiku i/ili terapiju prvog napadaja, febrilnih konvulzija i epileptičkog statusa za dob od 0-18 godina, a isključeni su članci koji se odnose na odrasle.

Pretražene su baze Pub med (Medline). Također su pretražene baze na web stranicama stručnih društava *American Academy of Neurology*, *American Academy of Pediatric* i *Child Neurology Society* iz Amerike i Europe *Lega Italiana contro l'epilessia* (LICE), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) te *International League Against Epilepsy* (ILAE). U pretragu su bili uključeni pregledni članci na temelju ključnih riječi: epileptički napadaj, djeca, novorođenčad, preporuke, dijagnostika i terapija. Za procjenu preporuka primijenjena je klasifikacija *American academy of Neurology* (AAN) klase I-IV. i *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) sustav (1 A-C tzv. jake preporuke i 2 A-C slabe) prema prilogu (2-4).

Prilog 1.

Klasifikacija preporuka⁽²⁻⁴⁾

AAN practice parameters. Quality of the research

Klasa I.

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

Klasa II.

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

Klasa III.

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

Klasa IV.

Mišljenje eksperta, prikaz bolesnika različit od klase I.-III.

AAN practice parameters⁽²⁻⁴⁾

Snaga praktičnih preporuka temeljena na analiziranoj literaturi

Razina A

Utvrđeno djelotvorna, nedjelotvorna ili štetna ili kao korisna, prediktivna ili nekorisna neprediktivna

Razina B

Vjerojatno djelotvorna, nedjelotvorna, ili kao štetna ili korisna, prediktivna ili nekorisna neprediktivna

Razina C

Moguće djelotvorna, nedjelotvorna, ili kao štetna ili korisna, prediktivna ili nekorisna neprediktivna

Razina U

Podatci neadekvatni, konfliktni, terapija, test ili prediktor nedokazan

Grading of the recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE)⁽²⁻⁴⁾

1A Čvrsta preporuka/visoka kakvoća dokaza

1B Čvrsta preporuka/umjerena kakvoća dokaza

1C Čvrsta preporuka/niska ili vrlo niska kakvoća dokaza

2A Slaba preporuka/visoka kakvoća dokaza

2B Slaba preporuka/umjerena kakvoća dokaza

2C Slaba preporuka/niska ili vrlo niska kakvoća dokaza

Mišljenje eksperata i dogovor u skupini u slučaju izostanka adekvatne razine dokaza za određeni postupak

DEFINICIJE

Epileptički napadaji su polazni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava i nastaju naglim, prekomjernim, hipersinhronim izbijanjima skupine prepodraženih neurona kore ili subkortikalnih struktura (talamusi, moždano deblo). Epileptički napadaji su u načelu neprovocirani, no mogu biti i refleksni, tj. provocirani (npr. fotosenzitivni epileptički napadaji). Obuhvaćaju motorne (konvulzivne) i nemotorne (nekonvulzivne). Epileptički napadaji ovisni su o djetetovoj dobi. U dojenčadi i djece do dobi od 2 godine najčešće se pojavljuju epileptički spazmi i epileptički napadaji u febrilitetu (febrilni epileptički napadaji/konvulzije).

Anamneza je od neprocjenjivog značenja za dijagnozu epileptičkih napadaja i razlikovanje epileptičkih od onih neepileptičkih.

Neepileptički napadaji po svojoj se patogenezi razlikuju od epileptičkih, iako se od njih klinički ni prema anamnestičkim podatcima ne mogu uvijek razlikovati. Pojavljuju se udruženi s različitim fiziološkim stanjima (spavanje - parasomnije, uzbuđenje, strah - afektivni respiratorni cerebralni i psihogeni napadaji) ili s bolestima kao što su infekcije središnjeg živčanog sustava, hipoksija ili hipoperfuzija mozga, trauma, različiti metabolički poremećaji (poremećaji glikemije, ionske i acidobazne ravnoteže), ili uz otrovanja (npr. antidepresivima). Elektroencefalogram je za vrijeme neepileptičkih napadaja normalan ili pokazuje sporu visokovoltažnu aktivnost.

RAZINE ZBRINJAVANJA DJECE S NEUROLOŠKIM POREMEĆAJIMA

Prema međunarodnim propisima prvu razinu zbrinjavanja u pedijatrijskoj neurologiji čini primarna zdravstvena zaštita, odnosno pedijatri i specijalisti liječnici obiteljske opće medicine. Druga razina zbrinjavanja obuhvaća dijagnostiku i liječenje cerebralne paralize, epilepsije i glavobolja. U treću razinu zbrinjavanja idu neuromuskularne i neurometaboličke bolesti, epilepsije novorođenčadi i dojenčadi, tumori mozga i neurološke bolesti koje zahtijevaju neurokirurško liječenje. Četvrta razina zbrinjavanja obuhvaća neurokirurško liječenje epilepsija i bolesti kralježnične moždine (5, 6, 7).

U našem sustavu zdravstva drugu razinu bi činile najčešće županijske i opće bolnice u kojima postoji specijalist pedijatar s užom specijalizacijom iz neuropedijatrije. Treću razinu činile bi kliničke bolnice koje bi zbrinjavale uz sve što je navedeno i zahtjevnije pacijente s potrebom drugog mišljenja i/ili potvrde dijagnoze postavljene na nižim razinama. Trenutačno u Hrvatskoj ne postoji jasno razgraničenje između II. i III. razine. Prema međunarodnim kriterijima trenutačno kod nas nije sustavno organizirana IV. razina zbrinjavanja, iako za nju postoje tehnički uvjeti i educirani stručnjaci.

NOVOROĐENAČKI NAPADAJI

Novorođenački napadaji najčešće su neepileptički, provocirani (prigodni) i povezani su s hipoksijom, intrakranijalnim krvarenjima ili infekcijom središnjeg živčanog sustava, poremećajima razvoja mozga te metaboličkim poremećajima: hipoglikemijom, poremećajima ravnoteže elektrolita i acidobaznog statusa. Vrlo često su metabolički poremećaji udruženi s različitim drugim uzrocima (infekcijom, hipoksijom ili krvarenjem). Napadaji se pojavljuju s učestalošću od 1-5 na 1.000 živorođene djece, češće u nedonoščadi. U akutnim encefalopatijama novorođenčadi češće se pojavljuju elektrografski napadaji bez kliničkih znakova.

Novorođenački napadaji više se ne svrstavaju kao posebna skupina, već se klasificiraju prema podjeli ILAE-a za epileptičke napadaje u motorne (konvulzivne) i nemotorne (nekonvulzivne), žarišne, s poremećajima svijesti ili bez njih, generalizirane, nepoznatog početka (ishodišta), i neklasificirane.

Nakon zbrinjavanja i/ili prekidanja napadaja u novorođenčeta u I. razini, optimalno je da se (ako je moguće, tj. ako to raspoloživi uvjeti dopuštaju), novorođenče transportira u ustanovu III./IV. razine zbrinjavanja radi daljnje dijagnostike i liječenja. U protivnom je potreban transport i daljnje zbrinjavanje u II. razini, pogotovo ako zbrinjavanje u II. razini provodi specijalist pedijatar s užom specijalizacijom iz pedijatrijske neurologije.

Dijagnostika obuhvaća laboratorijske pretrage, obvezno glukozu u krvi, elektrolite, posebno kalcij u serumu (GRADE 1) (8) te amonijak. Lumbalnu punkciju treba uvijek učiniti radi isključenja sumnje na infekciju središnjeg živčanog sustava (GRADE 1) te radi određivanja glikorahije i isključenja poremećaja transportera glukoze kao uzroka epileptičkih napadaja. Ako nije moguće učiniti lumbalnu punkciju, a postoji sumnja na infekciju središnjeg živčanog sustava, treba primijeniti empirijsku antibiotsku terapiju, odnosno aciklovir (pri sumnji na infekciju virusom herpesa *HSV1*). U novorođenčeta valja vrlo brzo utvrditi uzrok napadaja radi adekvatnog liječenja i sprječavanja štetnih posljedica na mozak u razvoju.

Standardni videoEEG je osjetljiviji za detekciju patoloških promjena od amplitudno integriranog EEG-a, koji je jednostavniji (dostupniji) za primjenu, ali ima ograničenu vrijednost za interpretaciju i zbrinjavanje napadaja u novorođenčadi. Ovisno o tehničkim mogućnostima, kontinuirano snimanje višekanalnim (s bipolarnim elektrodama u razmještaju 10-20) videoEEG-om je zlatni standard monitoringa novorođenčadi, pri čemu je potrebno snimati barem 24 sata nakon prestanka napadaja ili kad su snimljena barem 3-4 napadaja (9, 10).

Od neuroslikovnih pretraga metoda probira je UZV mozga koji omogućuje brzu orijentaciju o krvarenju, hipoksiji ili hidrocefalusu. CT mozga treba izbjegavati zbog zračenja i malog broja informacija povezanih s uzrokom epileptogeneze (AAN Klasa III., GRADE 1C). MR mozga je nužan za konačnu dijagnostiku etiologije. Ako napadaji recidiviraju, potrebno je isključiti metaboličke nasljedne bolesti pretragama seruma (laktat, aminokiseline, amonijak), urina (organske kiseline i aminokiseline), i likvora (glukoza, laktat, aminokiseline). Molekularno genetičku analizu posebno treba provesti u slučaju refrakternih epileptičkih napadaja i supresije s izbijanjima u EEG-u.

Terapija

Napadaji se u novorođenčadi prekidaju primjenom fenobarbitona i.v. u dozi od 10 do čak 40 mg/kg. Postoji suglasnost između neonatologa, neurologa i pedijataru u svezi s fenobarbitonom i.v. kao terapijom izbora i za nedonoščad i terminski rođenu novorođenčad.

Napadaji u novorođenčadi su čak u 50% refrakterni na medikaciju, stoga treba brzo primijeniti visoke doze antiepileptika i po mogućnosti analizirati napadaje uz EEG.

U literaturi postoji značajan nedostatak znanstvenih dokaza povezanih s terapijom novorođenačkih napadaja, koja se primarno baziraju na mišljenju stručnjaka, tradicionalnom pristupu ili dogovoru ekspertne skupine (8, 10, 11, 12). Uglavnom je riječ o malim ne randomiziranim i ne kontroliranim studijama (13).

Midazolam, lidokain i levetiracetam primjenjuju se ako su napadaji refrakterni na terapiju fenobarbitonom (vidi kasnije terapija epileptičkog statusa) (8, 14). Ako je napadaj prestao, terapija se može odmah prekinuti (8, 15).

U slučaju hipoglikemije treba primijeniti 10%-tnu glukozu i.v. Ako je napadaj i dalje u tijeku, odnosno ako napadaji recidiviraju, potrebno je primijeniti piridoksin 100mg i.v. (do 500 mg i.v. ako manja doza nema učinka). Nema jasnih preporuka o tome treba li liječiti elektrografske napadaje u novorođenčadi.

PRVI EPILEPTIČKI NAPADAJ U FEBRILITETU

Jednostavne febrilne konvulzije (napadaji) obilježavaju generalizirani tonički ili toničko-klonički tip napadaja u trajanju manje od 15 minuta (prosječnog trajanja od tri do pet min.), bez žarišnih manifestacija i bez ponavljanja unutar 24 sata i bez postiktalne kljenuti, najčešći su konvulzivni epileptički napadaji u djece do pet godina. Epileptički napadaji u febrilitetu javljaju se u dobi od šest mjeseci do pet godina uz febrilitet $>38^{\circ}\text{C}$, najčešće u dobi od 18 mjeseci, prema defini-

ciji u bolesnika bez znakova infekcije središnjeg živčanog sustava (16).

Preporuke

U bolničku ustanovu II. razine treba uputiti svako dojenče i dijete s epileptičkim napadajima u febrilitetu. Prijam u ustanovu III. razine zbrinjavanja je optimalan, ako to mogućnosti dopuštaju i ako je riječ o novorođenčetu, zatim ako nije utvrđen uzrok febrilitetu te ako su prema kriterijima posrijedi složene febrilne konvulzije: febrilni epileptički status, zatim ponavljajući napadaji u tijeku iste febrilne bolesti ili ako je posrijedi žarišni napadaj. Febrilni epileptički status u okviru febrilnih konvulzija pojavljuje se u 9% djece.

Lumbalna punkcija

Lumbalna punkcija je uvijek potrebna kad su izraženi pozitivni meningitički znakovi (kočenje šije, Brudzinski, Kernigov znak) u djeteta s napadajima u febrilitetu ili kad anamnestički podatci i klinički simptomi upućuju na postojanje intrakranijalne infekcije ili meningitisa te ako dijete mlađe od 12 mjeseci nije redovito cijepljeno protiv *Hemophilus influenzae* i Pneumokoka ili ako je riječ o djetetu s prethodnim neurološkim oštećenjima ili abnormalnostima središnjeg živčanog sustava, odnosno o složenim febrilnim konvulzijama - žarišnom napadaju, epileptičkom statusu ili recidivnim napadajima unutar 24 sata (16, 17, 18). Lumbalna punkcija (LP) također je indicirana u svakog dojenčeta ili djeteta s jednostavnim febrilnim konvulzijama, u kojeg je prethodno započeto liječenje antibiotskom terapijom, jer antibiotici mogu prikriti znakove i simptome meningitisa (16) (GRADE 1, Klasa I). Pri izvođenju lumbalne punkcije i pretrage cerebrospinalnog likvora potrebno je odrediti glikorahiju, koja je smanjena u gnojnom meningitisu, te uzeti hemokulture radi određivanja uzročnika.

Rizik od bakterijskog meningitisa u djece s prvim jednostavnim febrilnim konvulzijama je 0,2%, a u djece sa složenim 0,6%. Ako je dijete s jednostavnim febrilnim konvulzijama/napadajima dobrog općeg stanja i redovito cijepljeno prema kalendaru cijepljenja, nije potrebno rutinski obaviti LP.

Svakako je potreban pomni nadzor djeteta za prvih nekoliko sati nakon napadaja u povišenoj temperaturi, posebno ako nije učinjen LP. LP je kontraindiciran u slučaju povišenog intrakranijalnog tlaka, kardiorespiratornog zatajenja i infekcija kože u području punkcije, dok je trombocitopenija (<20.000) relativna kontraindikacija. Lumbalnu punkciju treba odgoditi u bolesnika s epileptičkim statusom do kliničke stabilizacije. Laboratorijska je dijagnostika (kompletna krvna slika, C-reaktivni protein, urin i urinkultura) značajna za procjenu uzroka febrilnog stanja te je indicirana

sukladno kliničkom statusu i anamnezi. Elektrolite nije potrebno rutinski određivati, osim u dojenčadi (16). Djeca s febrilnim napadajima sklona su hiponatrijemiji pa valja spriječiti prekomjernu hidraciju hipotoničnim otopinama (19).

Virusne infekcije su najčešći uzroci febriliteta, a infekcije uzrokovane neurotrofnim virusima *HHV-6* i *HHV-7* česti su uzročnici napadaja u febrilitetu u dojenčadi i male djece (u dobi od 12-15 mjeseci), u kojih je rizik za pojavu napadaja do 36%.

Rengenogram pluća indiciran je u slučaju sumnje na upalu pluća i pozitivan je u 9-12% djece s febrilnim konvulzijama.

EEG

Promjene se mogu naći u EEG-u u čak 2-86% djece s jednostavnim febrilnim konvulzijama, ali nemaju prognostičko značenje za recidive febrilnih konvulzija ni za razvoj epilepsije. Nađene promjene u EEG-u nepotrebno izazivaju strah u roditelja (16).

Preporuka: rutinski EEG se ne preporučuje u neurološki zdrave djece s jednostavnim febrilnim konvulzijama.

Pretraga pomoću CT-a mozga u djece s jednostavnim febrilnim konvulzijama nije dijagnostički ni terapijski značajna i s obzirom na zračenje povećava rizik za razvoj tumora (20, 21). MR mozga zahtijeva primjenu sedacije/opće anestezije i skupa je pretraga. Promjene na MR-u mozga mogu se naći u 11% djece s jednostavnim febrilnim konvulzijama, no nađene promjene ne zahtijevaju nikakvu intervenciju.

Preporuka

CT i MR nisu indicirani u djece s jednostavnim febrilnim konvulzijama (klasa 1 GRADE 1A) (22, 23). EEG i neuroradiološku obradu potrebno je (prema kriterijima) učiniti u djece sa složenim febrilnim konvulzijama: epileptičkim statusom, u dojenčadi i djece s neurološkim oštećenjem ili prolongiranim poremećajem svijesti u trajanju statusa te znacima neurokutanog sindroma (22).

Navedeni dijagnostički i terapijski postupci rezultat su novih spoznaja i u osnovnim se postavkama značajno ne razlikuju od smjernica HDDN-a (6, 18), koje su u postupku revizije.

Terapija

Terapija akutna (vidi pod terapija prvog epileptičkog napadaja).

Profilaksa (intermitentna ili kontinuirana kronična) jednostavnih febrilnih konvulzija diazepamom, a ni bilo kojim antiepileptikom, nije opravdana i ne djeluje profilaktički. Jedini

izuzetak u literaturi je primjena klobazama intermitentno, ali ta tvrdnja zahtijeva dodatnu kliničku provjeru (jer je samo jedna studija GRADE 2). Nuspojave terapije benzodiazepinima (jaka sedacija i umor, konfuzija, ataksija, paradokсна ekscitabilnost) čine štetu u odnosu na korist od njihove primjene. Osim toga, veliki broj recidiva febrilnih konvulzija pojavljuje se prije prepoznavanja početka febrilnog stanja.

Nema dokaza ni o tome da antipiretici djeluju profilaktički, što ne znači da antipiretske mjere u febrilnog djeteta ne treba primjenjivati iz drugih razloga (6, 16, 23).

No nakon cijepjenja cjepivom protiv DTP-a treba redovito primijeniti antipiretike, a u slučaju pozitivne obiteljske anamneze na febrilne konvulzije dolazi u obzir i primjena benzodiazepina (diazepam) u tabletama kroz 24 sata (GRADE 2, AAN klasa III.) (24, 25). U slučaju složenih febrilnih konvulzija indicirana je kronična terapija prema tipu epileptičkih napadaja i promjenama u elektroencefalogramu.

Daljnje (dugotrajno) praćenje djece s jednostavnim febrilnim konvulzijama provodi se u primarnoj razini zbrinjavanja kao i sve druge zdrave djece, slijedeći načela redovitih sistematskih pregleda. EEG ni neuroslikovne pretrage nisu opravdane u tijeku praćenja djece s jednostavnim febrilnim konvulzijama, sukladno opće prihvaćenom mišljenju i smjernicama.

PRVI EPILEPTIČKI NAPADAJ U AFEBRILNOM STANJU

U dojenačkoj dobi najveća je incidencija epileptičkih napadaja i epilepsije (70 na 100 000), najčešće se pojavljuju infantilni spazmi (u 13-45 % dojenčadi). Bolesnike s prvim epileptičkim napadajem u afebrilnom stanju treba odmah pregledati i prekinuti napadaj, i to u izvanbolničkim uvjetima na mjestu gdje se napadaj dogodio ili u ambulanti primarne zdravstvene zaštite. Potom djecu valja uputiti u ustanovu sa sekundarnom razinom zbrinjavanja ili (optimalno sukladno mogućnostima) u tercijarnu razinu (novorođenčad i dojenčad) radi dijagnostike i liječenja. Izuzetno se može „preskočiti“ ustanova sekundarne razine pa dijete s prvim napadajem uputiti u tercijarnu razinu zbrinjavanja. Pregled treba uključivati ne samo neurološki, već i klinički, posebno kardiološki status. Anamneza i detaljan opis (semiologija) epileptičkog napadaja je od izuzetnog značenja. U slučaju nejasnih napadaja svakako je važno i potrebno objasniti značenje snimanja napadaja (videozapis) od strane roditelja.

Literatura

U jednoj analizi provedenoj na 30-ero djece u dobi od 0-18 godina analiza elektrolita, glikemije i kompletne krvne slike nije bila od kliničkog značenja, kao ni u studiji od 507-ero

djece s prvim napadajem u afebrilnom stanju (GRADE 2, AAN klasa II.) (26, 27). No u dojenčadi su u čak 70% nađene abnormalnosti u smislu hiponatrijemije <125 (28). U analizi provedenoj na 65-ero djece rezultati laboratorijskih pretraga su pokazali da je u jednog djeteta bila riječ o intoksikaciji kokainom, a u 7-ero djece nađeni su poremećaji ravnoteže elektrolita (29).

Zaključak i preporuke

Nema dovoljno dokaza da je u svakog djeteta nužno obvezno provoditi laboratorijske biokemijske i toksikološke pretrage seruma i urina. Broj analiziranih bolesnika je premalen za mjerodavne zaključke o tome da ne treba provoditi analizu biokemijskih i hematoloških parametara i toksikološki probir. Analizu biokemijskih parametara krvi i toksikološku analizu urina i amonijak za svako dijete treba provesti temeljem individualnog pristupa, odnosno temeljem anamneze i statusa (*Klasa III., GRADE 28*). Glikemiju je potrebno odrediti u svih bolesnika s prvim epileptičkim napadajem. Vrijednosti elektrolita obvezno je odrediti u novorođenčadi i dojenčadi (29).

Osnovne informacije o prvoj pomoći kod napadaja te o tome kako ga prepoznati treba priopćiti ne samo roditeljima, već i djetetu, odnosno adolescentu, za vrijeme trajanja dijagnostičkih postupaka.

Dijagnozu prvog epileptičkog napadaja mora postaviti specijalist pedijatar s izobrazbom i iskustvom u području epileptologije ili neuropedijatar. Ako se dijagnoza ne može postaviti u ustanovi sa sekundarnom razinom zbrinjavanja, dijete treba uputiti u ustanovu s tercijarnom razinom zbrinjavanja, tj. neuropedijatru s posebnim područjem zanimanja u epileptologiji. Potrebno je svakako isključiti infekciju središnjeg živčanog sustava, intrakranijalno krvarenje, strukturnu abnormalnost mozga i traumu te metabolički poremećaj kao uzrok prvog napadaja.

Lumbalna punkcija

Radovi na temu indiciranosti za lumbalnu punkciju (LP) u djece s prvim napadajem u afebrilnom stanju najčešće upućuju na normalni broj stanica (manji od 10/mm³) u cerebrospinalnom likvoru i povišeni sadržaj glukoze, dok neki autori zaključuju da je potrebno provesti LP u svakog djeteta s epileptičkim napadajem i duljim poremećajem svijesti (30).

Zaključak i preporuke

Lumbalnu punkciju (LP) treba obvezno učiniti ako na osnovi kliničkog pregleda i anamneze postoji sumnja na infekciju SŽS-a (encefalitis, meningoencefalitis) ili ako se sumnja na subarahnoidalno krvarenje te u sve novorođenčadi i do-

jenčadi. LP treba pomno razmotriti u djece sa zaostajanjem u psihomotornom razvoju, u koje nije moguće zamijetiti promjene u mentalnom, kognitivnom ili motoričkom statusu (*Klasa 3, GRADE 2A*).

Elektroencefalogram (EEG)

EEG ima značajnu prognostičku vrijednost u vezi s recidiviranjem epileptičkih napadaja, što potvrđuje veći broj studija klase I. (31). Iako neke (rijetke) studije EEG snimljen u prvih 24-48 sati nakon napadaja ne smatraju korisnim odnosno informativnim, ipak je on značajan radi odluke o terapiji. EEG iz navedenih razloga treba ponoviti nakon razdoblja od 48 sati poslije napadaja.

Zaključak i preporuke

Za razliku od EEG-a u bolesnika s jednostavnim febrilnim konvulzijama, EEG treba učiniti u svakog djeteta s prvim epileptičkim napadajem u afebrilnom stanju (*klasa I. i GRADE 1*) (22, 32, 33). EEG u prva 24 sata poslije napadaja pokazuje gotovo u pravilu usporenje koje može biti prolazno. Ako je EEG (u budnosti i u spavanju) normalan u II. razini, treba učiniti videoEEG monitoring.

SLIKOVNE PRETRAGE

Slikovne pretrage imaju za cilj otkriti strukturnu abnormalnost koja uzrokuje epileptički napadaj, a nalaz značajno utječe na različite modalitete liječenja.

MR mozga je superiorna slikovna metoda u odnosu na CT mozga u djece (29) (*Klasa I., GRADE 1A*).

CT je informativan za intrakranijalna krvarenja, traume i kalcifikacije te hidrocefalus, no najčešće ne otkriva uzroke simptomatske epilepsije, tj. strukturne abnormalnosti poput fokalne kortikalne displazije, AV malformacije, male tumore ili temporalnu mezijalnu sklerozu. CT je dostupniji, jeftiniji i ne zahtijeva (uvijek) opću anesteziju i opravdan je u slučaju kontraindikacija za izvođenje pretrage MR-om ili zbog opće anestezije koja je potrebna za tu pretragu. No ako ju je moguće učiniti, onda MR ima prvenstvo, a ne CT mozga, u slučaju da su zadovoljeni kriteriji za neuroslikovnu pretragu (dolje navedeni). Nema dovoljno dokaza da neuroslikovna pretraga nije indicirana, tj. da se ona ne obavi u sve djece koja su imala epileptički napadaj.

Indikacije za CT mozga u hitnoj službi u bolesnika s epileptičkim napadajem analizirane su u brojnim studijama, u kojima je CT metoda izbora. CT je prvenstveno metoda probira u dijagnostici etiologije prvog epileptičkog napadaja u afebrilnom stanju. No za upotrebu MR-a ne postoje kontrolirane studije prema tipu studija I. klase (kontrolirane, rando-

mizirane i prospektivne). CT-om mozga otkriva se 7-24% abnormalnosti, ali njegovi nalazi utječu na medicinske postupke samo u malog broja djece (34).

Primjena CT-a nije od značajne koristi (ili je od male koristi) u djece starije od 2 godine, normalnog neurološkog statusa s generaliziranim napadajima i generaliziranim promjenama u EEG-u (35, 36). U dojenčadi i male djece fokalne kortikalne displazije su češći uzrok epilepsije u odnosu na djecu stariju od 2 godine. Slikovne pretrage, na prvome mjestu MR mozga, mogu uputiti na etiologiju epileptičkog napadaja –fokalnu kortikalnu displaziju i time utjecati na moguće kasnije neurokirurško liječenje, ili može otkriti nespecifične promjene poput periventrikularne leukomalacije, odnosno statične udaljene lezije poput porencefalije ili malformacija razvoja mozga, može naići na kronični proces koji zahtijeva neposredno liječenje, npr. tumor ili hitno liječenje (krvarenje, hidrocefalus, moždani udar ili encefalitis), ili je značajan za dijagnozu, prognozu i terapiju poput nalaza u leukodistrofijama.

CT je optimalna pretraga u hitnoj službi za dijete s prvim epileptičkim napadajem u afebrilnom stanju u slučaju traume glave, sumnje na moždani tumor, krvarenje ili intrakranijalnu hipertenziju. Ako je dijete normalnog neurološkog statusa i nakon kratkotrajnog napadaja, slikovna se pretraga može odgoditi radi pretrage mozga MR-om. MR je mnogo informativnija pretraga i dijete se ne izlaže zračenju. U djece mlađe od dvije godine poželjno je obaviti kontrolne pretrage MR-om u razdobljima od 6-12 mjeseci, zbog razvoja mijelinizacije, ako dijete ima recidivirajuće farmakorezistentne napadaje i nakon 3. godine života kad je mijelinizacija zrelija (36).

Odabir za provođenje CT-a mozga ili MR-a mozga kao hitne neuroslikovne pretrage u djece s prvim afebrilnim epileptičkim statusom određuju anamneza, djetetov klinički i postiktalni neurološki status. Hitna neuroslikovna pretraga je indicirana: u djece s žarišnim napadajima, poremećajima svijesti duljeg trajanja, u djece s postiktalnom kljenuti (Toddova pareza), žarišne promjene u EEG-u (npr. asimetrija), u sve djece mlađe od dvije godine (osim u slučaju jednostavnih febrilnih konvulzija), znacima i simptomima povećanog intrakranijalnog tlaka (glavobolja, povraćanje, gubitak svijesti), u djece s epileptičkim statusom, u djece s infantilnim spazmima, atoničkim napadajima, zatim u ekstremno prematurno rođene djece, složenim febrilnim konvulzijama ili traumatičkim glave (37).

Prikaz s kontrastom se rabi u slučaju upale/infekcije, AV malformacije ili tumora (36).

Preporučeni protokol snimanja, provediv na većini današnjih MR uređaja, trebao bi uključivati: 3D T1 MPRAGE mjerene snimke, T2 FSE snimke u aksijalnoj i koronarnoj ravnini, FLAIR

snimke u aksijalnoj ravnini i FLAIR snimke u koronarnoj ravnini slojeva okomitih na temporalne režnjeve i DWI snimke u aksijalnoj ravnini (38). Sedaciju ili anesteziju treba provoditi anesteziolog ili pedijatrijski stručni tim, dok dojenče mlađe od 3 mjeseca treba prigodno snimati nakon obroka bez sedacije, a interpretaciju uvijek mora provoditi neuro-radiolog.

Preporuka

Slikovnu pretragu treba obaviti u svakog djeteta nakon prvog epileptičkog napadaja (36). MR je metoda izbora za dijagnostiku etiologije epileptičkih napadaja i prognozu te načina liječenja.

Terapija

U tijeku epileptičkog napadaja bolesnike valja postaviti u bočni položaj ili na trbuh, s glavom ustranu (radi uspostavljanja prohodnosti dišnih putova), spriječiti njihovo ozljeđivanje, primijeniti 100%-tni kisik (na masku ili nosne nastavke) svakom bolesniku koji je u napadaju bez svijesti i postaviti i.v. put. Potrebno je odrediti glikemiju u bolesnika s prvim epileptičkim napadajem u afebrilnom stanju.

Ako se u bolesnika utvrdi hipoglikemija 3 mmol/L i manje, treba je liječiti 10% ili 25%-tnom glukozom 0,5g/kg i.v. ili glukagonom 0,02mg/kg i.m. ako je hipoglikemija rezistentna na terapiju glukozom.

Epileptički napadaj (u febrilnom ili afebrilnom stanju) prekida se ako traje dulje od četiri minute (tj. u 5. minuti od početka) i ne prestaje spontano, i to primjenom diazepama (0,2 mg/kg) intravenski. U slučaju nemogućnosti postavljanja venskog puta u izvanbolničkim uvjetima, može se primijeniti: midazolam i.m. u dozi od 0,2 mg/kg ili rektalno, klizma diazepama u dozi od 0,5 mg/kg (do 5 godina), 0,3 mg/kg (6-11 godina), 0,2 mg/kg (12 i > godina).

Benzodiazepini: lorazepam za i.v. (0,1 mg/kg) i midazolam za bukalnu i intranazalnu primjenu (0,2mg/kg) nisu odobreni u Hrvatskoj, ali se mogu primijeniti (ako su dostupni) za navedenu indikaciju sukladno literaturi.

Ako je prije toga epileptički napadaj spontano prestao, nije potrebno primijeniti benzodiazepin (ili druge antiepileptičke lijekove), nego samo antipiretske mjere u febrilnog bolesnika.

Ako (npr. za vrijeme transporta u bolnicu) epileptički napadaj nakon primjene prve doze traje dulje od pet minuta, potrebno je primijeniti drugu dozu koja treba sadržavati 50% prethodne doze benzodiazepina (diazepam 0,1 mg/kg), kroz 15- 30 sek., treba monitorirati bolesnika. Doza diazepama i.v. od 0,05mg/kg ili 0,1 mg/kg jednako je djelotvor-

na u prekidanju napadaja kao doza od 0,2-0,5mg/kg, ali sa znatno manjom učestalošću respiratorne depresije.

Često se primjenjuju prevelike doze benzodiazepina u izvanbolničkim uvjetima, što je uzrok respiratornoj insuficijenciji i prijmu na odjele za intenzivno liječenje (39).

Neke kliničke studije preporučuju da se u izvanbolničkim uvjetima uvijek daju benzodiazepini bukalno, intranazalno ili rektalno, jer postavljanje iv. puta oduzima dragocjeno vrijeme za prekidanje napadaja (40). Pritom se naglašava da midazolam primijenjen i.m. (autoinjektorom) djeluje jednako brzo i efikasno kao diazepam ili lorazepam i.v (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial-RAMPART studija) (41-43). Midazolam primijenjen bukalno ili intranazalno preporuča se zbog djelotvornosti u usporedbi s diazepamom rektalno koji ima slabiji učinak, odnosno dulje vrijeme je potrebno za prekidanje napadaja i sprječavanje recidiva (40).

Varijabilna resorpcija diazepama (od 50-100 %) izražena je pri rektalnoj primjeni zbog fenomena prvog prolaza. Intranazalna primjena benzodiazepina je pouzdanija od rektalne, učinak je brži i bolja je kontrola napadaja. Kod bukalne/sublingvalne primjene također se zaobilazi gastrički i hepatski put, odnosno izostaje fenomen prvog prolaza, ali je biovaljanost nepotpuna, jer se djelomično lijek proguta. Midazolam i lorazepam primijenjeni intranazalno prolaze kroz nazalnu mukozu i hematoencefalnu barijeru i postižu značajne vrijednosti u serumu i likvoru, koje su gotovo jednake kao nakon i.v. primjene, čak je volumen distribucije nakon intranazalne primjene midazolama (0,2 mg/kg) dva puta veći nego nakon i.v. primjene. Za lorazepam je brži učinak nakon intranazalne nego bukalne primjene. Za midazolam većina studija upućuje na prednost intranazalne ili bukalne primjene ispred one rektalne diazepama za izvanbolničke uvjete kao i u hitnom prijmu. No primjena (bukalno) u generaliziranom toničko-kloničkom napadaju je praktički nemoguća, jer su čeljusti stisnute.

Intranazalni pripravak (nije odobren u Hrvatskoj) treba biti u otopini u koncentraciji od 100-200 µL (za primjenu kapaljkom, sprejom ili atomizerom). Bolji rezultati su s raspršenom otopinom (*mist*, poput maglice -nebulizerom), nego u kapima koje mogu iskliznuti iz nosa, ali rezultati su isti. Najbolji rezultati se postižu primjenom polovine doze u svaku od nosnica (40).

U načelu, liječnik mora uvijek nastojati postaviti venski put i primijeniti i.v. diazepam. Ako to nije moguće, može se primijeniti midazolam i.m. ili diazepam rektalno. Prilikom primjene benzodiazepina i.v. treba biti spreman na mogućnost apneje koja se pojavljuje u 4,5% bolesnika u napadaju, pa treba uvijek biti dostupan ambu s balonom i maskom za prodisavanje. Rizik za apneju se povećava primjenom diazepama i.v., ali je veći u tijeku epileptičkog statusa.

U liječenju epilepsija primjenjuju se ponajprije antiepileptički lijekovi. Za dugoročno liječenje lijekovi prvog izbora za žarišne epilepsije su karbamazepin i okskarbazepin. Antiepileptik prvog izbora za generalizirane epilepsije je valproat u dječaka, a levetiracetam ili etosukcimid (potonji za napadaje tipa apsansa) u djevojčica. Zbog mogućeg teratogenog učinka valproat i njemu generički srodne/slične antiepileptike nije opravdano propisivati bolesnicama od dojenačke do kraja generativne dobi. Iznimno je opravdana primjena valproata ako je riječ o nedjelotvornosti ostalih antiepileptika ili nuspojavama na ostale antiepileptike (npr. etosukcimid ili levetiracetam).

Nema dovoljno dokaza koji upućuju na to da primjena antiepileptika u kroničnoj terapiji nakon prvog napadaja u pedijatriji ima prednost u odnosu na primjenu nakon drugog napadaja radi postizanja bolje prognoze, odnosno dulje remisije (44). U literaturi je mali broj radova koji se odnose na navedenu tematiku u pedijatriji, ali je dokazano da su moguće teške farmakološke i psihosocijalne nuspojave antiepileptičkih lijekova, stoga svakom djetetu treba pristupiti individualno u vezi s odlukom za njihovu primjenu. Nema dovoljno dokaza da antiepileptici djeluju preventivno na razvoj epilepsije i primjena treba biti opravdana činjenicom da njena korist premašuje rizik od nuspojava (44).

EPILEPTIČKI STATUS

Prema tradicionalno prihvaćenoj definiciji epileptički status (ES) je epileptički napadaj koji spontano ne prestaje ni poslije 20 minuta ili dva (ili više) kratka napadaja u nizu, između kojih bolesnik ne dolazi k svijesti. ES čini oko 1-2% hitnih stanja u pedijatriji. Učestalost je oko 10-58 na 100 000 djece na godinu, češći je u dojenčadi. U djece s epilepsijom učestalost ES-a je 9-27%. ES ima brojne uzroke (koji mogu biti poznati ili nepoznati). Razlikuje se žarišni i generalizirani, konvulzivni (motorni) i nekonvulzivni (nemotorni). ES (prije tzv. simptomatski) uzrokovan je najčešće upalom središnjeg živčanog sustava (SZS-a) (55%), moždanim udarima (21%) ili kroničnom, odnosno progresivnom encefalopatijom, traumom (8%) i febrilitetom (oko 22%) (45). Najčešći ES je u febrilitetu, i to u dojenčadi, u bolesnika s epilepsijom uzrok ES-a je snižena razina antiepileptičkih lijekova (u 32%), zatim od drugih uzroka niska razina glikemije, elektrolita (8%), intoksikacijama (8%) prirođeni metabolički poremećaji (4,2%) i strukturne abnormalnosti mozga (nasljedne, prirođene ili stečene) registrirane slikovnim pretragama (8%). Jedan od rijetkih ali mogućih uzroka epileptičkog statusa u adolescencija je i eklampsija.

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

Konvulzivni (motorni) status s generaliziranim napadajima očituje se toničko-kloničkim, toničkim, kloničkim ili miokloničkim napadajima koji su udruženi sa značajnim poremećajima svijesti. Žarišni motorni (konvulzivni) status očituje se u okviru Rasmussenova encefalitisa kao epilepsia partialis continua (Koževnikov). Svijest je očuvana ili minimalno reducirana u bolesnika sa žarišnim epileptičkim statusom, a napadaji koji mogu trajati danima, mjesecima ili godinama, ne pojavljuju se u dubokom snu.

Nekonvulzivni (nemotorni) status obilježavaju žarišni napadaji: sa senzoričkim (aura continua) i autonomnim ili minimalnim motoričkim znakovima i automatizmima (ranije parcijalni napadaj sa složenom simptomatologijom) s poremećajem svijesti ili bez njega, ili generalizirani napadaji tipa apsansa (46). Nekonvulzivni status može trajati i danima. Može biti popraćen poremećajima ponašanja, hoda (pseudoataksija), govora (afazija) i viših moždanih funkcija (pseudodemencija). Nekonvulzivnom statusu u bolesnika u komi prethodi konvulzivni status u čak do 46%, i uzrokovan je u 18-26% infekcijom SŽS-a, intracerebralnim krvarenjem ili traumom.

Komplikacije ES-a su hipoksija mozga, hipoglikemija, acidoza, povećani intrakranijski tlak, rhabdomioliza, akutna kardiomiopatija, neurogeni plućni edem, prijelomi kostiju.

Smatra se i preporuča se da je optimalno provesti definitivnu kontrolu epileptičkog statusa unutar 60 minuta od početka napadaja radi sprječavanja ireverzibilnih oštećenja neurona. Odlaganje prekidanja napadaja, tj. kašnjenje za svaku minutu od početka statusa povećava vjerojatnost za 5 % da će status trajati dulje od 60 minuta, tj. da će postati refrakteran.

Poznato je da više od 50-75% epileptičkih napadaja spontano prestanu unutar tri minute (tj. traju kraće od pet min. od početka napadaja) (47). ILAE klasifikacija epileptičkih napadaja bazira se na semiologiji, etiologiji i dobi te vremenu njihova trajanja (46, 48, 49).

U praksi i prema novoj klasifikaciji i definiciji ILAE od 2015. godine generalizirani konvulzivni toničko-klonički epileptički napadaj, koji traje najmanje pet ili više od pet minuta ili dva ili više kratka napadaja između kojih bolesnik ne dolazi k svijesti, treba smatrati epileptičkim statusom i adekvatno ga liječiti. Smatra se da > 10% prvih napadaja su epileptički statusi (trajanja >30 min.), tj. prema novoj definiciji oko 40% epileptičkih napadaja je trajanja epileptičkog statusa (48).

U pedijatrijskoj populaciji su registrirane dvije skupine bolesnika: jedni su skloniji kraćim epileptičkim napadajima (kraćim od pet minuta), a drugi duljim (duljim od pet to sedam minuta). Vrijeme trajanja napadaja je bitno, jer se mijenja njegov tip i time terapijski pristup (npr. žarišni se tijekom trajanja može razviti u obostrani (generalizirani kon-

vulzivni i potom u nekonvulzivni status i komu). Status je prema ILAE-u rezultat poremećaja funkcije činitelja koji utječu na dovršenje napadaja ili mehanizama koji sudjeluju u pokretanju razvoja /stvaranja epileptičnog statusa.

Žarišni epileptički napadaj s poremećajem svijesti i apsansi, koji traju dulje od 10 minuta, smatraju se epileptičkim statusom i moraju se adekvatno liječiti. Za klasifikaciju je značajna prisutnost ili odustnost motoričkih znakova i poremećaj stanja svijesti (kvalitativno i kvantitativno).

Klasifikacija statusa prema trajanju obuhvaća: rani ili prijeteci ES koji traje dulje od 5 minuta -30 min. ili dva kratka između kojih bolesnik ne dolazi k svijesti u trajanju do 30 min., utvrđeni ES (traje dulje od 30 min. ili više kratkih između kojih je bolesnik bez svijesti u navedenom trajanju) i refrakterni ES koji traje i dalje unatoč primjeni dva ili tri antiepileptika (javlja se u 20-40% djece s ES-om). Superrefraktorni status npr. u epileptičkoj encefalopatiji, tzv. *Febrile infection related epilepsy syndrome* -FIREs-u, može trajati danima, mjesecima godinama. Tijekom duljeg trajanja ES-a dolazi do internalizacije GABA receptora (prelaze u citoplazmu sa sinapsom) i razvoja rezistencije na GABA-ergične lijekove poput benzodiazepina, dok se NMDA receptori premještaju u sinapsu pa stoga treba navrijeme započeti s terapijom prije prijma u bolnicu. NMDA receptori stvaraju druge prokonvulzivne receptore koji su osjetljivi na glutamat. Mehanizam dugotrajnog refrakternog ES-a vjerojatno se bazira na smanjenoj aktivnosti GABA-ergične inhibicije i povećanju glutamatergične ekscitacije, za razliku od kratkotrajnog napadaja nakon kojeg se prag za njegovu pojavu značajno povisuje.

U tijeku prvih 30 minuta trajanja napadaja antiepileptički potencijal benzodiazepina smanjuje se 20 puta i time se dokazuje razvoj farmakorezistencije ovisne o trajanju napadaja. Stoga je izuzetno važno vrijeme prekidanja napadaja (nakon njegova početka) a prije dolaska u bolnicu.

Vrijeme trajanja od 30 i više minuta smatra se kritičnim za razvoj ireverzibilnih promjena neurona i neuralnih mreža kod konvulzivnih napadaja, a 60 i > minuta kod onih nekonvulzivnih.

DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Potrebno je isključiti upalnu, strukturnu, autoimunu, metaboličku i genetičku etiologiju.

Dijagnostika ES provodi se u II-IV. razini zbrinjavanja.

Dijagnostika

Potrebno je uzeti uzorak krvi za određivanje glukoze (u prve dvije minute nakon početka napadaja), elektrolita, kom-

pletnu krvnu sliku CRP, ureu, kreatinin, amonijak, jetrene probe, toksikološku pretragu urina i seruma te koncentraciju lijekova u plazmi (antiepileptika) u bolesnika koji boluje od epilepsije (Tablica 1). U slučaju febriliteta u djeteta s ES-om treba uzeti hemokulture.

TABLICA 1. Dijagnostički postupak u djece u epileptičkom statusu (prema 49,50)

u prve 0-2 min.: odrediti GUK (odmah)
u 5. min. Na, K, Ca, Mg, KKS,CRP, koncentraciju antiepileptičkih lijekova u serumu
od 0-60 min. –CT, LP, jetrene probe, acidobazni status, PV, APTV, fibrinogen, d- dimeri ,toksikologija, amonijak, laktat
od 15. min. - kontinuirani EEG monitoring (optimalno)

Ako su biokemijski nalazi (prvenstven glukoza i elektroliti) neinformativni, potrebno je učiniti dodatne pretrage (toksikološke i osnovne pretrage za nasljedne poremećaje metabolizma u serumu, likvoru i urinu). Svakako je indicirano učiniti PCR na *HSV1*, posebno u novorođenčadi sa žarišnim napadajima. Autoimune bolesti (autoimuni encefalitis uzrokovan anti- NMDAR antitijelima ili limbički encefalitis uzrokovan antitijelima VGKC, LGI, CASPR2) ili paraneoplastični sindromi rijetki su ali mogući uzrok ES-a. Od autoimunih bolesti Rasmussenov encefalitis i Hashimotov tiroiditis su najčešći uzroci ES-a. Od genetičkih epilepsija Alpersov sindrom (mutacija gena *POLG1*) i Dravetin sindrom (najčešće mutacije gena *SCN1A*) najčešće se očituju ES-om.

LUMBALNA PUNKCIJA I HEMOKULTURE U DOJENČADI I DJECE

Indikaciju za lumbalnu punkciju treba razmotriti u slučaju sumnje na infekciju u febrilnog ili afebrilnog bolesnika s ES-om radi isključenja meningoencefalitisa (48,49). Indicirano je razmotriti/ učiniti i oligoklonske vrpce, PCR za HSV 1,2, enteroviruse u likvoru, kulturu likvora na gljivice, posebno u imunokompromitirane djece. U radovima s temom ES-a lumbalna punkcija upućuje na infekciju središnjeg živčanog sustava u 6-26% djece. U djece s febrilnim statusom 8-14% djece ima pozitivan nalaz u cerebrospinalnom likvoru (meningitis, encefalitis). Od ukupno 1856-ero analizirane djece u 12,8% dokazana je infekcija SŽS-a, dok je nalaz hemokulture bio pozitivan u 2,8%. Nizak prag za odluku o LP-u treba biti u djece mlađe od 2 godine, u imunosuprimirane i u febrilne djece prethodno liječene antibioticima te u one sa zaostajanjem u psihomotornom razvoju (Klasa 3) (49, 50).

Ako je bolesnik nestabilan, treba dati antibiotik (cefalosporin treće generacije) i aciklovir prije LP-a, pa tek kad se bolesnik stabilizira obaviti i LP.

Zaključak

Nema dovoljno dokaza da su lumbalna punkcija i mikrobiološke pretrage (hemokulture) indicirane u sve djece s ES-om, a također nema ni dovoljno dokaza protiv navedenih pretraga. Svakom djetetu treba individualno pristupiti i procijeniti potrebu navedenih pretraga, osim u slučaju kliničkih znakova koji upućuju na infekciju SŽS-a kad obvezno valja učiniti LP (Klasa III., GRADE 2) (45).

ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE ANTIEPILEPTIKA

U literaturi se navodi da je u do 32% djece s ES-om nađena niska koncentracija antiepileptika, a u 7-10% da je lijek prekinut naglo. Iako je u 32% djece (koja boluju od epilepsije) s ES-om nađena niska koncentracija antiepileptika, to nužno ne znači da je to bio (jedini) uzrok ES-a (51, 52).

Preporuka

U sve djece s ES-om koja boluju od epilepsije potrebno je razmotriti određivanje koncentracije antiepileptika (AAN Klasa II. GRADE 2A).

Toksikološki probir: U 3,6 % od 1221-og djeteta s ES-om utvrđena je intoksikacija kao uzrok (teofilin, karbamazepin, lindan ili citostatici). Toksikološki probir u urinu otkriva u načelu opojna sredstva, a ne specifične lijekove.

Preporuka

Za liječenje je vrlo važno provesti toksikološku analizu urina, a ponajprije specifičnu analizu seruma na pojedinačne lijekove, odnosno toksine u sve djece s nepoznatim uzrokom ES-a.

METABOLIČKI PROBIR I GENETSKA ANALIZA

Od ukupno 563-je djece nasljedni poremećaj metabolizma nađene je u 4,2% (51). Nema dovoljno dokaza ni za niti protiv da se metabolički probir provede u svakog djeteta s ES-om kao i za molekularno- genetičku analizu u djece s ES-om, ali je svakako indiciran ako prethodno provedenim pretragama nije nađen uzrok.

EEG je značajan posebno za dijagnostiku nekonvulzivnog (nemotornog) ES-a te pseudoepileptičkog (tj. neepileptičkog statusa). Abnormalan EEG je nađen u 64% djece s ES-om, od toga najčešće žarišni (16%), odnosno kombinirano žarišni i generalizirani (19%), najčešće se registrira generalizirano usporenje. EEG je značajan radi praćenja učinka antiepileptika kao i za evoluciju konvulzivnog u nekonvulzivni (nemotorni) ES, odnosno pojavu tzv. elektrografskih napadaja koji se pojavljuju u 33% od 98-ero ispitanje djece, češće u one koja boluju od epilepsije i imaju interiktalne promjene u

EEG-u (53). EEG se mijenja tijekom trajanja ES-a tako da u statusima dugog trajanja prevladavaju neepileptiformne promjene periodičnog ili ritmičkog tipa. Promjene u EEG-u nisu prihvaćene u smislu kriterija za razlikovanje epileptičkog statusa (54).

Preporuka

EEG je svakako indiciran u bolesnika s ES-om (Klasa I., GRADE1). Preporuča se početi videoEEG monitoriranje bolesnika u ES-u (optimalno 15 minuta nakon prijma) u trajanju od 48 sati radi prepoznavanja evolucije konvulzivnog u nekonvulzivni status.

NEUROSLOKOVNE PRETRAGE

U 20 studija i 1951-og djeteta s ES-om u 7,8% nađena je strukturna abnormalnost (tumor, krvarenje, neurokutane bolesti, infarkt). U pet studija (174-ero djece s ES-om) u kojima je učinjen CT nađene su abnormalnosti u 49% djece (klasa III.), a u maloj studiji od 24-ero djece MR mozga je pokazao abnormalni nalaz u 78% (45) i u drugoj studiji od 44-ero djece samo je jedno dijete imalo normalan nalaz MR mozga (49, 50). Slikovne pretrage u 24% djece utječu na pristup akutnom zbrinjavanju djeteta u ES-u (55).

Zaključak

Neuroslikovne metode značajne su za otkrivanje uzroka ES-a koji se može liječiti i nalaz utječe na način liječenja (npr. neurokirurški). Iako je CT prikladniji, ipak MR mozga je informativniji, stoga je indiciran kad god je to moguće, a posebno kad CT nije od dijagnostičkog značenja (55). Osjetljivost pretrage MR-om je značajna u otkrivanju abnormalnosti strukture mozga (Klasa III., GRADE 2A).

Preporuka

Neuroslikovne pretrage su indicirane radi procjene etiologije ES-a i adekvatnog odabira liječenja. Pretrage treba obaviti tek nakon stabilizacije djeteta. Nema dovoljno dokaza koji podržavaju rutinsku primjenu slikovnih pretraga ni dovoljno dokaza protiv njih u djece s ES-om.

Terapija

U literaturi je zabilježeno 26 randomiziranih kontroliranih studija u djece s ES-om (56). U 25 studija benzodiazepini su terapija prvog izbora. Nema značajnih dokaza da je lorazepam efikasniji od diazepama i.v. (57).

U liječenju epileptičkog statusa postupak je u inicijalnoj fazi identičan terapijskim postupcima pri prekidanju prvog napadaja (vidi terapiju prvog epileptičkog napadaja). Najvažnije je

održati prolaznost dišnih putova uz sukciju sadržaja usne šupljine i nosnih hodnika te omogućiti ventilaciju (A (*airway*) B (*breathing*) C (*circulation*)). Liječenje ES-a treba obvezno provoditi u bolničkim uvjetima, koji omogućavaju intenzivno liječenje i nadzor (odjeli/jedinice za intenzivno liječenje). Pritom je potrebno primijeniti kisik, odnosno (prema kriterijima) intubirati i mehanički ventilirati. Potrebno je monitorirati vitalne znakove (frekvenciju, RR, saturaciju kisikom i CO₂ te odrediti pH). U literaturi nema jasnih kriterija kada intubirati dijete u ES-u, obično se ravna prema kliničkom statusu i nalazima plinova u krvi, a također i ako se razvije refrakterni status, odnosno ako se pokaže potreba za slikovnom pretragom. U slučaju hipoksemije i razvoja intrakranijalne hipertenzije, odnosno edema mozga, potrebna je intubacija već u prvih 10 minuta od početka napadaja, a potom u 15. minuti primjena vazopresora ako je potrebno.

Terapija ES-a mora početi ako napadaj traje dulje od pet minuta, nakon početne faze stabilizacije koja počinje od 0-5 min. (bez obzira na to je li klinički ili elektrografski napadaj), i to inicijalno treba liječiti benzodiazepinima (ukupno maksimalno dvije doze) i potom, u slučaju neuspjeha, početi s drugom ili trećom linijom antiepileptičkih lijekova (Tablica 2).

1. Terapija epileptičkog statusa primarno započinje primjenom diazepama, polako intravenski u dozi od 0,2 mg/kg (vidi: terapija prvog epileptičkog napadaja). Doza (50% manja od prethodne) može se ponoviti nakon 5-10 minuta. Maksimalno se smije primijeniti dvije doze inicijal-

TABLICA 2. Terapijski postupci u djece u epileptičkom statusu (prema 22, 49, 50, 58)

Inicijalna faza ES-a

primjena provodnika (od 0-2min.),
intubacija ako su prisutni znakovi povećanog intrakranijalnog tlaka (0-5min.), kontrola tlaka cerebralne perfuzije (CPP)
neurološki pregled (od 0-5 min. od početka napadaja)
diazepam 0,2 mg/kg i.v.
svakih 5 min. (ukupno 2 puta) : ½ doze, tj. diazepam 0,1 mg/kg i.v.
midazolam 0,2 mg/kg i.m.

Utvrđeni ES (trajanje > 30 minuta)

U prijemnoj hitnoj ambulanti u bolnici, ako napadaj ne prestaje:
Diazepam 0,1 mg/kg i.v. midazolam 0,2 mg/kg i.m.
Nakon prijma u jedinicu za intenzivno liječenje
fenitoin (za žarišne napadaje) 20 mg/kg/kroz 20 min. i.v., < 1 mg/kg/min.
ili
Fenobarbiton 20 mg/kg i.v. kroz 20 min. (<100 mg/min.) ili
Valproat 20-30 mg/kg i.v. (kroz 15 min.), zatim infuzija 1-6 mg/kg/h ili
levetiracetam 40-60 mg/kg (2-5 mg/kg/min) i.v.

Refrakterni status (neuspjeh >2 antiepileptika)

EEG video monitoring
održati normovolemiju
osigurati CPP uz kontrolu arterijskog tlaka (>70 mmHg)
Prema potrebi dati vazopresore (RR treba biti >120 mmHg)
midazolam infuzija: početi s 0,2 mg -0,4 mg/kg bolus (maks. 10 mg do 2mg/min. povećavati do 2 mg/kg/h)
Ako je terapija neuspješna, početi s pentobarbitalom 5-15 mg/kg ili tiopentalom ili propofolom 1-2 mg/kg do maks. 4 mg/kg/h ili ketaminom 0,5-2mg/kg

ne terapije, što uključuje i prehospitalno primljenu terapiju.

Tijekom transporta u bolničku ustanovu poželjan je kontakt s pedijatrijskim neurolozima ili specijalistima za intenzivnu i urgentnu medicinu sukladno kliničkom statusu bolesnika, ako je riječ o epileptičkom statusu radi uputa o postupanjima.

2. Ako napadaj ne prestane nakon maksimalno dvije doze (56) inicijalne terapije benzodiazepina i.v., treba primijeniti fenobarbiton (20mg/kg i.v.) i, ako je potrebno, tada ponoviti dozu od 5-10 mg/kg ili fosfofenitoin ili difetoin (56, 22, 58). Fenitoin se primjenjuje u dozi od 20 mg/kg intravenski, polagano uz nadzor srčane akcije putem elektrokardiograma (prema smjericama *Neurocritical Care Society Guidelines*) (56, 58). Fenitoin ili fosfofenitoin je primarno lijek za žarišne napadaje.

Najčešće nuspojave diazepama i barbiturata su hipotenzija i hipoventilacija, odnosno hipo/apneja i srčana aritmija.

Ako napadaj traje i refrakteran je na benzodiazepine (nakon primjene dvije uzastopne doze), fenitoin i fenobarbiton, dalje treba primijeniti valproat ili levetiracetam 20-60 mg/kg i.v., tzv. drugu liniju antiepileptičkih lijekova za liječenje ES-a (58). Fenobarbiton i.v. je podjednako učinkovit kao i valproat i.v. u epileptičkom statusu refrakternom na diazepam i.v. (59). Svako dijete koje prima i.v. terapiju treba obvezno monitorirati, u protivnom se ne može primjenjivati i.v. terapija antiepilepticima druge linije.

Primjena antiepileptika druge linije u ES-u počinje u prosjeku nakon 25 minuta (u praksi prema podacima iz literature) od početka napadaja nakon prijma u jedinicu za intenzivno liječenje (56, 58).

Valproat se primjenjuje u udarnoj (*loading*) dozi (20-30 mg/kg i.v.) i nastavlja u infuziji od 2,8 mg/kg/h, i indiciran je na prvome mjestu u bolesnika s generaliziranim napadajima (npr. juvenilnom mioklonom epilepsijom koji su u epileptičkom statusu). Levetiracetam (doza 30-60 mg/kg i.v.) inhibira presinaptičke kalcijeve kanale i vezuje se za presinaptički glikoprotein SV2, koji je drugi glasnik u neuronima i ima prednost u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (jer zaobilazi metabolizam u jetri) (48).

3. Ako napadaj ne prestane nakon 40-60 minuta (dakle u refrakternom statusu) ili u superrefrakternom ES-u, treba ponoviti primjenu druge linije antiepileptičkih lijekova ili primijeniti infuziju midazolama (u početnoj dozi od 0,2 mg/kg intravenski), nakon čega se nastavlja infuzija 0,02-0,4 mg/kg/sat do 2 mg/kg/h (u slučaju refrakternog statusa) do čak 0,024mg/kg/min.) ili pentobarbital 5-15 mg/kg i potom u infuziji 0,5-5 mg/kg/h, ili tiopental (22) ili druge intravenske opće anestetike (ketamin, propofol,

tzv. treća linija lijekova u ES-u), uz mehaničku ventilaciju u jedinicama za intenzivno liječenje. Doza se povećava da se spriječi razvoj tahiflaksije. I za midazolam i za pentobarbital, ako se napadaji nastavljaaju uz infuziju, potrebni su ponovni bolusi.

U refrakternom ES-u treba uvesti bolesnika u farmakološki induciranu komu u trajanju od 1-2 dana. Prema potrebi isto se može ponoviti u slučaju recidiva refrakternog ES-a. Cilj terapije je prekidanje kliničkog napadaja i postizanje supresivnih izbijanja u EEG-u i katkad potpune supresije cerebralne aktivnosti u EEG-u, tada se doza anestetika smanjuje i postupno ukida.

Pentobarbital može rezultirati dugotrajnim poremećajem svijesti u trajanju od 36 sati do 3 dana. Propofol (povećava GABA-ergičnu inhibitornu funkciju), pri duljoj infuziji može inducirati *propofol related infusion syndrome (PRIS)* s acidozom, bradikardijom, hemodinamskom nestabilnošću, koja je refrakterna na farmakološku terapiju, a može se razviti i rabdomioliza, hepatomegalija i lipemija, mogu se pojaviti i miokloničke diskinezije koje sličje epileptičkim napadajima. U tom se slučaju može primijeniti hemodijaltracija ili ECMO uz agresivne farmakološke metode i elektrostimulaciju srca.

Ketamin (antagonist NMDA receptora) u dozi od 0,02 mg/kg može se primijeniti za superrefrakterni status, u infuziji od 0,07 mg/kg/h ili inhalacija anestetika (izoflurana). Prije ukidanja anestetika (nakon 24-48 sati) uvodi se antiepileptik i.v.

Studije pokazuju da je midazolam u refrakternom ES-u jednako efikasan u infuziji kao i tiopental uz manje nuspojave i ranije otpuštanje kući (60).

U novorođenčadi s ES-om primjenjuje se na prvome mjestu fenobarbiton intravenski u dozi od 20 mg/kg (61). Ako napadaj u novorođenčeta ne prestaje, treba primijeniti B6 100 mg i.v. u bolusu, pa ako ES i dalje traje, treba primijeniti midazolam i.v. u infuziji (0,011 mg/kg/h). Neke studije prikazuju levetiracetam i.v. vrlo djelotvornim u novorođenčadi s refrakternim napadajima (62).

Ketogena dijeta (posebno u FIRES-u) te imunomodulatorna terapija (kortikosteroidi: metilprednisolon 10-30 mg/kg plus 3 dana, plazmafereza ili imunoglobulini i.v.) za Rasmussenov encefalitis te ciklofosamid i rituksimab za autoimuni encefalitis pokazali su se djelotvornim (barem prolazno).

Potrebno je isključiti nasljedne metaboličke bolesti (poremećaj β -oksidacije masnih kiselina i nedostatak piruvat karboksilaze te porfirija) prije provođenja ketogene dijeta.

Neurokirurško liječenje i stimulacija n. vagusa (VNS) opisuju se djelotvornima, uključujući i hipotermiju 32°-35°C u malog broja ispitanika s refrakternim i superrefrakternim ES-om (49, 50). Hipotermija se može primijeniti u trajanju do tri dana, uz farmakološki induciranu barbituratnu komu ili ke-

tamin (no pouzdano se ne zna što je zapravo od primijenjenih postupaka djelotvorno).

Edem mozga liječi se primjenom 20%-tne otopine manitola 0,5 g/kg po dozi 3-4 puta na dan, uz furosemid u dozi od 0,5-1 mg/kg intravenski te deksametazonom 0,15 mg/kg/ dozi 3-4 puta na dan, pomno pazeći na ravnotežu tekućine i elektrolita.

U oko 30% dojenčadi s ES-om razvijaju se neurološki deficiti nakon napadaja i u oko 6% starije djece, a sklonost recidivima je od 6-67% (49, 50). Mortalitet u djece s refrakternim ES-om iznosi 4-20%.

ZAKLJUČAK

Problem zbrinjavanja bolesnika s prvim napadajem u pedijatriji primarno je povezan s jasnom definicijom razina zbrinjavanja. Potrebno je definirati ulogu pedijatrijskih neurologa u trećoj i četvrtoj razini te racionalizirati uporabu dijagnostičkih pretraga (EEG, MR, LP). Ako epileptički napadaj traje pet minuta ili dulje (epileptički status), primjenjuje se diazepam 0,2 mg/kg i.v., a ako nema i.v. pristupa, tada se može primijeniti midazolam 0,2 mg/kg i.m. ili diazepam klizma rektalno (u izvanbolničkim uvjetima) 0,5mg/kg (do 5 godina), 0,3 mg/kg (6-11 g) , 0,2 mg/kg (12 i > godina). Druga (sukcesivna) doza benzodiazepina primijenjena i.v. treba iznositi 50% prethodne doze. Liječenje epileptičkog statusa treba početi na primarnoj razini zbrinjavanja i nastaviti ga u jedinicama za intenzivno liječenje antiepileptičkim lijekovima druge (fenitoin, fenobarbiton, valproat, levetiracetam) i treće linije (midazolam, pentobarbital, tiopental, propofol, ketamin) u slučaju neuspjeha one prve.

Treba dati odgovarajuće veće značenje zbrinjavanju u prvoj i drugoj razini radi rasterećenja i adekvatnog funkcioniranja treće i četvrte razine, a posebno u praćenju jednostavnih febrilnih konvulzija ili benignih epilepsija i dobro kontroliranih idiopatskih generaliziranih epilepsija. Osnovni je preduvjet definiranje kriterija za upućivanje bolesnika iz prve razine u drugu, odnosno treću i četvrtu, te primjena normativa i standarda vremena potrebnog za neurološki pregled i pretrage, kako bi se produljilo vrijeme dogovoreno za pregled, pretrage i konzultacije u pedijatrijskoj neurologiji.

Navedeni postupci temelje se na dosadašnjim spoznajama, sukladno objavljenim podacima u literaturi, uz prilagodbu na konkretne uvjete i mogućnosti. Postupci održavaju načela dobre kliničke prakse i osnova su za formiranje budućih smjernica na nacionalnoj razini.

Kratice:

JFK – jednostavne febrilne konvulzije
ES – epileptički status

i.v. – intravenski
i.m. – intramuskularno
SŽS – središnji živčani sustav
LP – lumbalna punkcija
EEG – elektroencefalogram
CT – kompjuterizirana tomografija
MR – magnetska rezonancija
ILAE – International League against epilepsy
AAN – American Academy of Neurology
GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
B6-piridoksin
MPRAGE – Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
FLAIR – Fluid attenuation inversion recovery
DWI – Diffusion weighted imaging
GABA – gamma-aminobutyric acid
NMDA – N-Methyl-D-aspartate
PCR – polymerase chain reaction
HSV1 – herpes simplex virus
VGKC – voltage-gated potassium channel antibodies
LGI1 – leucine-rich glioma-inactivated
CASPR2 – contactin-associated protein
CPP – tlak cerebralne perfuzije (cerebral perfusion pressure)

LITERATURA

1. Sauro KM, Wiebe S, Dunkley C, et al. The current state of epilepsy guidelines: A systematic review. *Epilepsia*. 2016;57:13-23.
2. Atkins D, Best D, Briss PA. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
3. Edlund W, Gronseth G, So Y. (Eds) Clinical practice guideline process manual. St Paul, MN: American Academy of Neurology; 2004.
4. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology*. 2008;71:1639-43.
5. <http://www.rcpch.ac.uk/training-examinations-professional-development/postgraduate-training/sub-specialty-training/paedia-8>.
6. Barišić N. Najčešća neurološka kazuistika u pedijatrijskoj praksi – razine zbrinjavanja i smjernice u pedijatrijskoj neurologiji. *Paediatr Croat*. 2014;58 (Suppl 2):33-40.
7. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE. Commission of Pediatrics, Working Group. *Epilepsia* 2015;56:1185-97.
8. Guidelines on Neonatal Seizures. Geneva: World Health Organization; 2011. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.
9. Low E, Mathieson SR, Stevenson NJ, et al. Early postnatal EEG features of perinatal arterial ischaemic stroke with seizures. *PLoS One* 2014;9:1-9.
10. Glass HC. Neonatal Seizures: Advances in Mechanisms and Management. *Clin Perinatol*. 2014;41:177-90.
11. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004218. [PubMed: 15495087], .
12. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol*. 2013;28:351-64.
13. Hellström-Westas L, Boylan G, Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr*. 2015;104:123-9.
14. Wickström R1, Hallberg B, Bartocci M. Differing attitudes toward phenobarbital use in the neonatal period among neonatologists and child neurologists in Sweden. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:55-63.

15. van Rooij LG, van den Broek MP, Rademaker CM, de Vries LS. Clinical management of seizures in newborns: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2013;15:9-18.
16. Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127:389-94.
17. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, et al. MB. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics*. 2010;126:62-9.
18. Cvitanović-Šojat Lj, Gjergja Juraški R, Prpić I, Barišić N. Smjernice Hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija. *Paediatr Croat*. 2012;56:102-5.
19. Thoman JE, Duffner PK, Shucard JL. Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours? *Pediatr Neurol*. 2004;31:342-4.
20. Stein SC, Hurst RW, Sonnand SS. Metaanalysis of cranial CT scans in children: a mathematical model to predict radiation induced tumors associated with radiation exposure that may escalate future cancer risk. *Pediatr Neurosurg*. 2008;44:448-57.
21. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-84.
22. <https://www.nice.org.uk/guidance/>
23. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. *BMJ*. 2015;351:h4240. doi: 10.1136/bmj.h4240
24. Kohl KS, Marcy SM, Blum M, et al. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. *Clin Infect Dis*. 2004;39:389-94.
25. Kimia AA, Bachura RG, Torres A, Harper MB. Febrile seizures: emergency medicine perspective. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:292-7.
26. Smith RA, Martland T, Lowry MF. Children with seizures presenting to accident and emergency. *J Accid Emerg Med*. 1996;13:54-8.
27. Nypaver MM, Reynolds SL, Tanz RR, Davis T. Emergency department laboratory evaluation of children with seizures: dogma or dilemma? *Pediatr Emerg Care*. 1992;8:13-6.
28. Farrar HC, Chande VT, Fitzpatrick DF, Shema SJ. Hyponatremia as the cause of seizures in infants: a retrospective analysis of incidence, severity, and clinical predictors. *Ann Emerg Med*. 1995;26:42-8.
29. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55:616-23.
30. Nordli D, Hirtz DG. First unprovoked seizure. In: Maria BL, ed. *Current management in child neurology*. London: B.C. Decker, 1999:125-9.
31. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters ABC, Van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:595-600.
32. Panayiotopoulos CP. Significance of the EEG after the first afebrile seizure. *Arch Dis Child*. 1998;78:575-7.
33. Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician*. 2012;86:334-40.
34. Strobel AM, Gill VS, Witting MD, Teshome G. Emergent diagnostic testing for pediatric nonfebrile seizures. *Am J Emerg Med*. 2015;33:1261-4.
35. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community based study. *Pediatrics*. 2000;106:527-32.
36. Gaillard WD, Chiron C, Cross H, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:2147-53.
37. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidencebased review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;69:1772-80.
38. Saunders DE, Thompson C, Gunny R, Jones R, Cox T, Chong WK. Magnetic resonance imaging protocols for paediatric neuroradiology. *Pediatr Radiol*. 2007;37:789-97.
39. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1584-8.
40. Shah MI, Macias CG, Dayan PS, Weik TS, Brown KM. An Evidence-based Guideline for Pediatric Prehospital Seizure Management Using GRADE Methodology. *Prehospital emergency care*. 2014;18 (Suppl 1):15-24.
41. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366:591-600.
42. Arya R, Kothari H, Zhang Z, Han B, Horn PS, Glauser TA. Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: A network meta-analysis. *Neurology*. 2015;85:1859-68.
43. Arya R, Gulati S, Kabra M, et al. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children: a randomized open-label study. *Epilepsia*. 2011;52:788-93.
44. Hirtz D, Berg A, Bettis D, et al. Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society* *Neurology*. 2003;60:166-75.
45. Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child neurology society. *Neurology* 2006;67:1542-50.
46. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
47. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001;49:659-64.
48. Alford E, Wheless JW, Phelps SJ. Generalized convulsive status epilepticus in pediatric patients. *Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20:260-89.
49. Abend N, Loddenkamper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:668-74.
50. Abend NS, Bearden D, Helbig I, et al. Status epilepticus and refractory status epilepticus management. *Semin Pediatr Neurol*. 2014;21:263-74.
51. Riviello JJ, Holmes GL. The treatment of status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol*. 2004;11:129-38.
52. Maytal J, Novak G, Ascher C, Bienkowski R. Status epilepticus in children with epilepsy: the role of antiepileptic drug levels in prevention. *Pediatrics*. 1996;98:1119-21.
53. Sanchez Fernandez I, Abend NS, Arndt DH, et al. Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults. A retrospective multicenter study. *J Pediatr*. 2014;164:339-46.
54. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515-23.
55. Singh RK, Stephens S, Berl MM, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74:636-42.
56. Glauser T, Shinnar Sh, Gloss D, 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;16:48-61.
57. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1652-60.
58. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.
59. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkha A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute

- prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:536–41.
60. Bellante F, Legros B, Depondt C, et al. Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol.* 2016;263:799-806.
61. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol.* 2013;28:351-64.
62. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:1-7.

SUMMARY

Recent onset epileptic seizures: diagnostic and therapeutic management and levels of care in pediatrics

N. Barišić, I. Prpić, Z. Sabol, Lj. Cvitanović – Šojat, R. Gjergja Juraški, M. Novak, G. Pavliša

Epileptic and non-epileptic seizures are a common neurologic symptomatology in pediatrics with a frequency 4%-10% in pediatric population. Epileptic seizures are most common in infants and small children, presenting as epileptic spasms and febrile seizures. Therefore, diagnostic procedures and treatment of pediatric patients with the new-onset (first) seizures, as well as the management and harmonization of organization and function of neuropaediatric services at different levels of care require constant efforts for improvement. We analyzed diagnostic and therapeutic practice parameters of epileptic seizures by searching the Medline database (PubMed) according to different age groups, clinical circumstances and seizure duration. Study results revealed the management of recent-onset (first) epileptic seizure to be performed at the primary care level after obtaining medical history, clinical examination and seizure treatment. These patients should be referred to tertiary care level for diagnostic procedures and further treatment approach. Lumbar puncture should be performed in infants with simple febrile seizures if not vaccinated previously according to the schedule or if the patient has been treated with antibiotics or if signs of the central nervous system (CNS) infection are present. Electroencephalography (EEG) and neuroimaging are not indicated in patients with simple febrile seizures, either for diagnostic purpose or during follow up. Laboratory investigations are indicated for febrile state evaluation and analysis of blood glucose and electrolytes, especially in infants. EEG is recommended in all patients with the first non-febrile epileptic seizure and should also be considered in patients with complex febrile seizures. Lumbar puncture is recommended in all patients with non-febrile seizures if clinical signs of CNS infection are present and is mandatory in neonates and infants. In patients with status epilepticus and recurrent seizures, metabolic and genetic testing should be considered. Neuroimaging is recommended in each patient after first non-febrile epileptic seizure. Magnetic resonance imaging of the brain is the method of choice in pediatric patients for diagnosis of epileptic seizure etiology, follow up and prognosis. Computed tomography of the brain is the method of choice for emergency care interventions. If the seizure lasts for 5 minutes or longer (epileptic status), treatment with diazepam (0.2 mg/kg i.v.) should be administered, and in neonates phenobarbitone 10-20 mg/kg i.v. In case of prehospital/outhospital settings, rectal diazepam or i.m. midazolam (0.2 mg/kg) should be applied. In case of refractory status, therapy with midazolam in infusion or anesthetics and B6 100 mg i.v. is recommended in neonates. In conclusion, there is a lack of evidence-based diagnostic and therapeutic recommendations for non-febrile epileptic seizures in pediatric patients in the literature. Further clinical trials are necessary.

Keywords: epileptic seizure, diagnostics, treatment, levels of care, recommendations, children, neonates