

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ НЕОНАТАЛНИ КОНВУЛЗИИ ВО НЕОНАТОЛОГИЈА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при неонатални конвулзии во неонатологија.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при неонатални конвулзии во неонатологија е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при неонатални конвулзии во неонатологија по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за практикување на медицина заснована на докази при медицинското згрижување на неонаталните конвулзии („Службен весник на Република Македонија“ бр. 12/13).

Член 5

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2571/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

НЕОНАТАЛНИ КОНВУЛЗИИ¹

Јули 2013

- Вовед
- Зачестеност
- Последици
- Дијагноза
- Диференцијална дијагноза
- Справување со конвулзиите
- Терапија
- Поврзани извори
- Референци

ВОВЕД

Неонаталните конвулзии се пароксизмални нарушувања на невролошката функција од бихевиорален, моторен и автономен тип (1).

Неонаталните конвулзии можат да бидат само клинички манифестни (без корелација со електроенцефалографскиот-ЕЕГ наод), електrokлинички (клинички манифестни и поврзани со ЕЕГ наодот) или електрографски (без клиничка манифестација) (2).

Неонаталните електрографски конвулзии се дефинираат како ненадејни, повторувачки, прогресивни и стереотипни настани на абнормални електрографски шеми со амплитуда од најмалку 2 μ V и минимално времетраење од 10 секунди (3).

Неонаталните конвулзии најчесто се манифестација на невролошко заболување, а многу ретко се идиопатски и прогнозата им зависи од причината којашто ги предизвикува (1). Не е секогаш познато дали појавата на неонатални конвулзии ќе биде проследена и со неповолен невролошки развој, бидејќи тоа е поврзано или со конвулзиите сами по себе или со причината којашто ги предизвикува.

- Во најголемиот број случаи, неонаталните конвулзии не перзистираат во детството и не постојат докази дека третманот на клинички манифестните конвулзии со антиконвулзиви го подобрува исходот (7-9). Овие покажуваат дека постои парцијална супресија на клиничките конвулзии со абнормална ЕЕГ активност која перзистира кај значителен број од децата, но со недостаточени податоци за да се одреди дали неонаталните или долгорочните исходи се засегнати (7). Сепак, постои консензус дека неонаталните клинички конвулзии треба да бидат третирани, особено ако се чести, пролонгирани или имаат несакани ефекти врз кардиореспираторната функција.
- Третманот на електричните конвулзии детектирани со ЕЕГ мониторинг можат да го редуцираат оптоварувањето со конвулзиите (10-11). РПА болницата соработува во истражувањето за неонаталните електрографски конвулзии (Neonatal Electrographic Seizure Trial (NEST) за да се одреди дали неонаталните или долгорочните исходи се променети со терапијата на електричните конвулзии.

¹ Клиничките упатства во Royal Prince Alfred Hospital се развиени како дел на мултидисциплинарните напори на Комитетот за развој на упатства во неонаталната грижа наречен GRIP (Getting research into Practice), кој ги користи најновите информации во литературата (Cochrane Library, CENTRAL Library, MEDLINE, PREMEDLINE и други) за да се синтетизираат препораките базирани на докази во неонаталната грижа. Структурата на сите упатства е стандардна, со презентирање на клучни точки кои вклучуваат ниво на доказ (ннд) и користена литература, како составен дел на препораките за нега и терапија на новородените деца.

ЗАЧЕСТЕНОСТ

Во РПАН:

Кај 73 новородени деца кои развиле клинички конвулзии во периодот од 2000 до 2004 година, поголемиот број од нив (38, 52%) биле дијагностицирани со степен 2 или 3 на ХИЕ. Следната најголема категорија биле со интракранијалната хеморагија и/или инфаркти (14, 19%). Останатите биле или со непозната етиологија (15, 20%), или невообичаени состојби како хипонатремија (2, 3%), дефицит на пиридоксин (2, 3%), хипогликемија (1, 1%) и неонатален апстиненцијален синдром (1, 1%). Многу од нив (30, 41%) биле породени во други болници, но транспортирани во Кралската болница во Сиднеј (Royal Prince Alfred Hospital-РПАН) поради конвулзии. Зачестеноста на конвулзиите кај породените деца во самата болница значи изнесувала 43 на околу 17 500 раѓања (0,25%).

Во литературата:

- За разлика од другите возрасти во детството, во неонаталниот период инциденцијата на конвулзиите е повисока и истите најчесто се јавуваат во текот на првата недела (1,-12).
- Клинички манифестните конвулзии се јавуваат во 0,5-3/1000 живородени деца родени во термин (12-15). Зачестеноста е повисока кај предвремените раѓања, каде изнесува 10-15/1000 живородени деца (13-16).
- Зачестеноста кај електрографските (клинички немите) конвулзии не е позната. Сепак, 80-90% од електрографските конвулзии немаат никаква клиничка поврзаност (3). Се мисли дека електрографските конвулзии се почести кај недоносените (13).

ПОСЛЕДИЦИ

Краткотрајни: Пролонгираните конвулзии можат да доведат до кардиоваскуларно нарушување. Кога се придружени со хиповентилација и апнеа, доведуваат до хипоксија и хиперкапнеја со последователен кардиоваскуларен колапс. Сè од ова што претходно е наведено, може да биде предиспозиција за секундарна невролошка лезија.

Долготрајни последици: Прогнозата зависи од:

- Етиологијата на конвулзиите (1,13,16-18)
 - Децата со глобални проблеми (перинатална асфиксија, церебрална дисгенеза, генетски синдроми), се со највисок ризик за церебрална парализа вклучувајќи ја спастичната квадрипареза, глобалното задоцнување во развојот и постнатална епилепсија (5,19).
 - Децата со фокални лезии (интракранијална хеморагија, неонатален мозочен удар) се со умерен ризик за церебрална парализа и постнатална епилепсија, но релативно низок ризик за спастична квадрипареза и глобално задоцнување во развојот (5,19). Преживеаните после интракранијална хеморагија имаат релативно добра поргноза.
 - Децата со идиопатски конвулзии исто така имаат релативно добра поргноза со <20% глобално задоцнување во развојот или постнатална епилепсија (5,19).
- Невролошко иследување: абнормалностите при иницијалната проценка (20) и перзистентните невролошки абнормалности се поврзани со лош исход (16,18).
- Гестациска возраст: недоносените деца со конвулзии се со повисок ризик (5,13,16,21).
- Карактеристики на конвулзиите: зголемена веројатност за несакан/лош исход поврзан со:
 - Типот на конвулзии: суптилни, генерализирани или 2 или повеќе типови (2,17,19)
 - Пролонгиран епилептичен статус, пролонгиран или слабо контролиран (5,6,22,23)
 - аЕЕГ основа: ако постои перзистентен нисковолтажен запис или модел на супресион настан, ова корелира со лош невразвоен исход кај 65 до 90% (24-26, 4,14,15,17)

Долгорочни исходи: зависно на основната патологија, со повисока зачестеност кај недоносените деца. Следните се под влијание на прогностичките фактори:

- Морталитет. (1,13,16,17,27,28)
- Постнеонатални конвулзии (13,16-18,28,29). Зачестеноста на епилепсија после неонатални конвулзии е во опсег 10-50% (19,21,30). Потрбата од мултипли антиепилептични лекови за контрола на неонаталните конвулзии, и манифестацијата на преобладавајќи нефокални клонички конвулзии, се двата најсилни предиктори на подоцнежната епилепсија (19).

- Несаканите невноразвојни исходи вклучуваат развоен застој (13,16), церебрална парализа (5,16,17,19) и когнитивни промени (22,31,32).

ДИЈАГНОЗА

Клиничка: клинички, препознаени се четири главни типа на неонатални конвулзии, но дијагнозата може да биде неточна без потврда со ЕЕГ (1,2,33). Клиничката проценка бара опис на абнормалните движења кои се сомнителни дека доаѓаат од клинички конвулзии (види ја табелата број 1) (2,34)

1. Да се забележи типот на движењата, вклучувајќи ги движењата на екстремитетите и телото
2. Да се забележи времетраењето и фреквенцијата на движењата
3. Да се забележи дали движењата се појавуваат за време на спиењето или во будна состојба
4. Ако движењата се смируваат со врзани екстремитети (супресибилни), или
5. Провоцирани се со тактилни стимулации (индуцибилни)

Движењата кои се супресибилни и индуцибилни се со веројатност да претставуваат нормално треперење или тремор.

Бенигнен неонатален миоклонус во спиење:

- Се појавува за време на РЕМ/активно спиење
- Не е сензитивен на стимули

Табела бр. 1: Типови на клинички манифестни конвулзии и ЕЕГ активност

Тип на конвулзии	Зачестеност	Физички карактеристики	ЕЕГ активност
Суптилни	Најчести (50-75%)	<i>Орофацијални:</i> Правење на гримаси, цваќање, млаќаќање, трепќање, нистагмус, фиксиран поглед. <i>Движења од страна на екстремитетите:</i> на пример, возење велосипед, боксерски став <i>Автономни:</i> нестабилен крвен притисок, тахикардија, централна апнеа	Често не се во корелација со ЕЕГ, но ЕЕГ промените најчесто ги следат очните промени
Клонични	23 – 40%	<i>Повторувачки движења</i> кои не можат да бидат супримираны ако се држи екстремитетот <i>Фокални или генерализирани</i> <i>ДДг.:</i> Тремор	Добро корелираат со ЕЕГ
Тонични	2 – 23%	Состојба на <i>постојана вкочанетост</i> на екстремитетите или на телото или нистагмус <i>Генерализирани или фокални (поретки)</i>	<i>Фокални:</i> обично се абнормални <i>Генерализирани:</i> обично не корелираат со ЕЕГ
Миоклонични	8 – 18%	Имаат тенденција да се јават на <i>флексорната мускулатура</i> како брзи изолирани движења <i>Фокални, мултифокални или генерализирани</i> <i>ДДг.:</i> Бенигнен миоклонус во сон	<i>Варијабилна</i> <i>Фокални:</i> често се со нормално ЕЕГ

Испитувања:

аЕЕГ со континуиран двоканален ЕЕГ: дозволува рана потврда и третман за значителен дел од децата со сомнение за клинички конвулзии. аЕЕГ со двоканален цЕЕГ открива 55% од 12 каналниот конвенционален ЕЕГ детектирани конвулзии, и 73% од конвулзиите >30 секунди и 87% >60 секунди (10)

ЕЕГ: клиничките конвулзии често е тешко да се дијагностицираат и има слаба усогласеност помеѓу клинички евидентните конвулзии и електричните конвулзии присутни на ЕЕГ

мониторинг (1-3,13,33,35). Од аспект на ова, ЕЕГ треба да биде договорено за сите деца со клинички конвулзии.

Етиологија на неонаталните конвулзии: (1,4,12,36,37) (види погоре за искуството во РПА)

Главните причини се:

1. Хипоксично-исхемична енцефалопатија (ХИЕ) 50%
2. Интракранијална хеморагија 11% (субарахноидална (доносени>недоносени); субдуралната (доносени деца со потешко раѓање); и пери/интравентрикуларни (кај недоносени))
3. Церебрални инфаркти (мозочен удар) 10% (доносени деца)
4. Конгенитални структурни аномалии на ЦНС/кортикална дисплазија (невронски миграциони нарушувања кои причинуваат церебрална кортикална дисгенезија (60%))
5. Интракранијална инфекција 2% (менингит > енцефалит)

Помалку чести причини се:

1. Вродени грешки во метаболизмот (ацидопатии на аминокиселини и органските киселини, често видени откако ќе почне да се храни детето)
2. Електролитни дисбаланси: хипогликемија, хипокалцемија, хипомагнезијемија, хипер- и хипо- натремија
3. Пиридоксин инсуфициенција
4. Неонатален апстиненцијален синдром
5. Траума: раѓање и неслучајни повреди
6. Бенигни фамилијарни конвулзии: (38,39) автозомни доминантни. Случаите во најголем број се повлекуваат околу 12 месеци и на семејствата може да им се даде одлична прогноза.
 - Секундарно на генски абнормалности на калиумовите канали KCNQ2 и KCNQ3: конвулзиите почнуваат околу вториот и третиот ден
 - Секундарно на генетски проблем со натриумовите канали SCN2A: конвулзиите почнуваат околу шестиот месец, но може и порано
7. Бенигни идиопатски неонатални конвулзии на петтиот ден од животот (грчеви на петтиот ден) (40)
8. Непозната етиологија/идиопатски: 2-5% (37) –тие се необични после комплетен дијагностички пристап
9. Прогресивен епилептичен синдром во првата година од животот со појава во неонаталниот период

Неуроимидинг: употребата на имидинг техники зависи веројатно од следната причина:

Ултразвучниот преглед на мозокот во комбинација со Доплер: (41) тоа е лесно достапен модалитет кој вклучува минимални или никакви нарушувања кај новороденото. Сепак, УЗ преглед на мозокот има ниска сензитивност, особено кај доносени деца со ХИЕ, со покажан нормален наод кај 50% од новородените. Исто така понекогаш е тешко да се диференцираат исхемичните мозочни удари од хеморагиските инфаркти во раните фази поради тоа што ехогеноста е слична. Кранијалниот УЗ е примарниот имидинг модалитет кај новородени деца за откривање на интравентрикуларната хеморагија (ИВХ), хидроцефалус и промени на белата маса.

Препораките на ААП (42) за неуроимидинг техниките кај доносени деца со енцефалопатија го вклучуваат следното:

1. Деца со податоци за неонатална енцефалопатија и значителна родилна траума и докази за низок хематокрит или коагулопатија:
 - Неконтрастна компјутеризирана томографија треба да се направи за да се види хеморагија (ниво Б)
 - Ако КТ наоди не можат да го објаснат клиничкиот статус на новороденото дете, магнетната резонанција (МРИ) треба да се направи (ниво А)
2. За другите новородени деца со акутна енцефалопатија: МРИ (со DWI- diffusion weighted imaging) и МСР (магнетна спектроскопска резонанција) треба да се направи помеѓу вториот и осмиот ден од животот (ниво А). КТ треба да се направи само ако МРИ не е достапен или ако новороденото дете е многу нестабилно за МРИ (ниво А).

СПРАВУВАЊЕ СО КОНВУЛЗИИТЕ

1. Итни постапки:

- Проценка на дишењето и перфузијата со реанимација доколку е потребно (види протокол за реанимација).
- Корекција на хипогликемијата, доколку постои. Притоа, треба да се провери нивото на гликоза во крвта и доколку постои хипогликемија да се ординира 2ml/kg ИВ 10% Децтроса во болус, а потоа во континуирана инфузија (види Протокол за хипогликемија)
- Да се обрне внимание на анамнезата на мајката, особено на мајчините ризик-фактори и компликации во текот на бременоста и породувањето, ризик-факторите за хипогликемија и сепса, постоењето на фамилијарна историја за метаболни болести или конвулзивни нарушувања или постоење на претходна необјаснета перинатална смрт.
- Физикален преглед, со посебно внимание на невролошкиот статус.
- Евидентирање на конвулзивниот напад со детален опис на истиот од лицето кое го забележало.

2. Ако новороденото дете е на постинтензивниот оддел, треба да се префрли на Одделението за интензивна терапија.

3. Испитувања:

Кај сите новородени деца со конвулзии задолжително е да се направи следниот минимум на испитувања, кој е основен за брза детекција на причината и започнување на итен третман.

- Одредување на гликемија во крвта
- Одредување на електролити во крвта: Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
- Крвна слика
- Кранијален ултразвучен (УЗ) преглед: со цел да се исклучи постоење на груба патологија на ЦНС, но истиот не е ефективен во откривањето на субдурални и епидурални крвавења или идентификација на паренхимална повреда.

Понатамошните испитувања би зависеле од постојната етиологија.

- Ацидо-базен статус (АБС)
- Хемокултура
- Лумбална пункција: за земање на примерок на цереброспинална течност за микроскопска и културелна анализа. Наод на ниска гликемија сугерира бактериски менингитис. ПЦР иследување за херпес вирус.
- Вирусолошки анализи (TORCH инфекции)
- Метаболен скрининг на урина за аминокиселини и органски киселини
- Метаболен скрининг на крвта за амонијак, лактати и пирувати
- Неврофизиологија: стандардно ЕЕГ со 12 одводи, континуирано ЕЕГ
- Неуроимиџинг техники: КТ, МР

4. Неонаталните конвулзии треба да се третираат според познатата етиологија:

- Хипогликемија (види Упатство за хипогликемија)
- Хипоксично-исхемична енцефалопатија (ХИЕ) (види Упатство за родилна асфиксија)
- Интравентрикуларна хеморагија (ИВХ) (види Упатство за ИВХ)
- Сепса (види Упатство за бактериски инфекции)
- Неонатален апстиненцијален синдром (види Упатство за НАС)
- Хипокалцемија: 10% калциумглюконат (0,22 mmol калциум/ml). Да се даде 0,44–0,88 mmol/kg/ден (2-4 ml/kg/ден 10% калциумглюконат) како континуирана интравенозна инфузија (22)
- Хипомагнезијемија: 50% раствор на MgSO_4 (2 mmol/ml): Да се даде доза од 0,2 до 0,4 mmol/kg на секои 12 часа ИВ или ИМ (22).
- Вродени грешки во метаболизмот (метаболопатии): Да се прекине исхраната, бидејќи истата може да биде причина за конвулзии и енцефалопатија. Да се вклучи интравенозен раствор. Се препорачува консултација со педијатар супспецијалист за метаболопатии.

5. Антиконвулзивни лекови:

Индикација за третман на клинички манифестни конвулзии: (23)

- Пролонгирани > траат повеќе од 3 мин.
- Повторувачки > повеќе од 3 напади во текот на 1 час.
- Придружени се со кардиореспираторно нарушување.

6. Терапија на електричните конвулзии

- Терапијата на електричните конвулзии детектирани со мониторинг на аЕЕГ можат да го редуцираат оптоварувањето со конвулзии (10,11). Не е познато дали третманот на електричните конвулзии ги подобрува другите неонатални или долгорочни конвулзии.
- РПА болницата соработува во истражувањето Neonatal Electrographic Seizure Trial (NEST) за да се одреди дали неонаталните или долгорочните исходи се засегнати од третманот на електричните конвулзии.

ТЕРАПИЈА (ВИДИ ЈА СЛИКАТА: АЛГОРИТАМ ЗА ТРЕТМАН НА КОНВУЛЗИИ)

Еден систематичен преглед (7) нашол две рандомизирани контролирани студии. Painter 1999 (9) објавил дека Фенобарбиталот и фенитоинот биле слично ефективни (RR 1.03 95% CI 0.96 to 1.62), при контролата на конвулзиите кај помалку од 50% од децата. Boylan 2004 (8) ги рандомизирал децата кои не успеале да одговорат на фенобарбиталот да примат или лидокаин или мидазолам како лекови од втора линија. Се појавил тренд на подобрување со лидокаинот и поголема ефективност во редукција на тежината на конвулзиите (RR 0.40 95% CI 0.14 to 1.17), но и двете групи имале слични лоши долгорочни исходи проценети на една година. Постои загриженост во врска со безбедноста на лигнокаинот (6).

Фенобарбитонот се користи како лек од прва линија во повеќе од 90% во Европа (44), Северна Америка (45) и Австралија (46). Фенитоинот и бензодиазепините почесто се антиконвулзанти од втора или трета линија (47,48). Поновите антиконвулзанти не се вклучени во рандомизираните клинички студии кај новородени деца.

- Да се започне со фенобарбитон-воведна доза од 20 mg/kg. Доколку конвулзиите не се контролираат 20 минути после комплетирањето на болус дозата-да се повтори воведната доза од 20 mg/kg.
- Ако конвулзиите не се контролираат со максимално ординирана доза на фенобарбитон, да се додаде фенитоин, 20 mg/kg воведна доза во тек на 30 минути.
- Во компаративните студии со фенобарбитон и фенитоин најдено е дека и двата лека подеднакво не се целосно ефикасни ако се користат самостојно или во комбинација за третман на неонатални клинички манифестни конвулзии (7,8).
- Да се продолжи со фенобарбитон 5 mg/kg дневно во тек на три дена според протоколот на НЕСТ студијата.
- Ако комбинацијата од фенобарбитон и фенитоин е неефикасна, тогаш да се започне со мидазолам иницијално како болус доза од 200 микрограма/kg со бавен ИВ болус (3-5 минути). Ако е потребно, да се започне инфузија на мидазолам со 1 микрограм/kg/минута на секои 20 минути се додека не се постигне контрола над конвулзиите до максимално 5 микрограма/kg/минута.

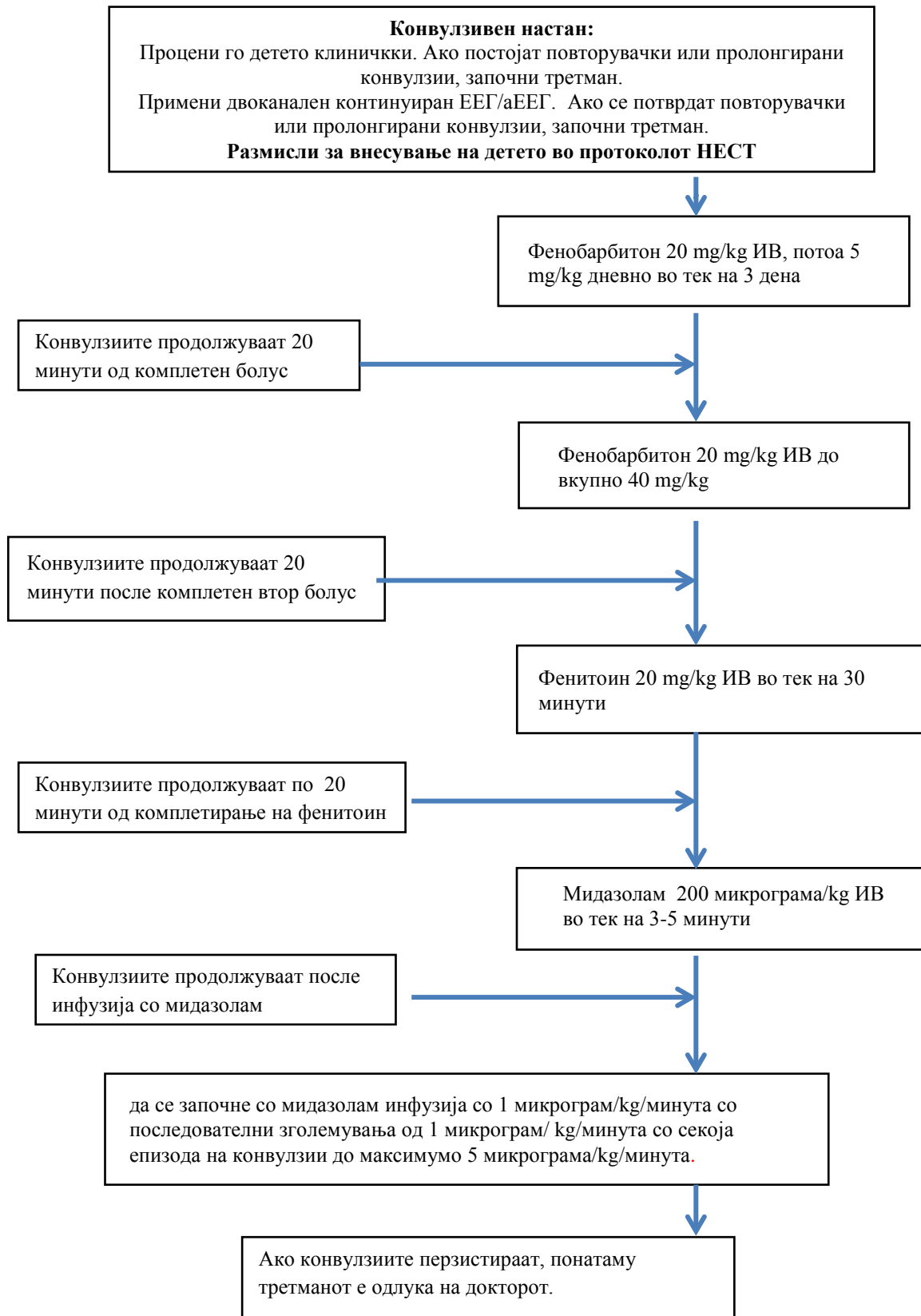
Дополнителни лекови:

- Лигнокаин даден како болус доза од 4 mg/kg во тек на 20 минути следено од инфузија со 2 mg/kg/час (8). Да се мониторира нивото на лекот во крвта и да се прекине после 48 часа (6).
- Клоназепам во доза од 0,1 mg/kg на секои 24 часа (подолго дејствувачки бензодиазепин кој може да се дава и орално) (49,50)
- Да се консултира педијатар-невролог.
- Тестот со пиридоксин (витамин Б6) би требало да се изведе заедно со ЕЕГ мониторинг доколку постои сомневање за пиридоксински дефицит кај новороденото дете со неконтролирани конвулзии за кои не постои позната етиологија (51). Евидентирање на конвулзиите и нормализација на ЕЕГ наодот за неколку минути од интравенски дадениот пиридоксин се доволни за поставување на дијагнозата. Сепак, доколку иницијално не постои сузбивање на ЕЕГ промените и конвулзиите перзистираат, тогаш би требало да се

повтори ординирањето на пиридоксин. Двата обиди со пиридоксин треба да се направат со следење на промените на ЕЕГ (52,53).

Антиконвулзивни лекови (види табела бр. 2)

Слика број 1. Алгоритам за третман на неонатални конвулзии



Табела бр. 2: Антиконвулзивни лекови

Антиконвулзив	Индикација за третман	Ударна доза	Доза на одржување	Друго
Фенобарбитон (Phenobarbitone)	Времетраење на конвулзиите: ≥ 3 мин <i>или</i> Зачестеност на конвулзиите: ≥ 3 во текот на 1 час	Phenobarbitone 20 mg/kg ИВ во Повтори Phenobarbitone 20 mg/kg ИВ до вкупна доза од 40 mg/kg	Во доза од 5 mg/kg ИВ во тек на 3 дена. Се започнува 24 часа по иницијалната доза	Терапевтско 40 – 130 $\mu\text{mol/L}$ Потребен е кардио-респираторен мониторинг
Фенитоин (Phenytoin)	Неадекватен одговор на фенобарбитал	20 мг/кг ИВ во текот на 30 мин	Во доза од 4 mg/kg ИВ на секои 12 часа Се започнува 12 часа по иницијалната доза	Терапевтско ниво 40-80 $\mu\text{mol/L}$ Потребен е кардио-респираторен мониторинг
Мидазолам (Midazolam)	Неадекватен одговор на фенобарбитон и фенитоин	200 микрограма/ kg ИВ болус доза во тек на 3-5 минути	Да се почне со инфузија од 1 микрограм/ kg/минута и да се зголемува дозата со покачувања од 1 микрограм /kg/минута со секоја последователна епизода на конвулзии до максимум од 5 микрограма/ kg/минута.	Потребен е кардио-респираторен мониторинг
Пиридоксин (Pyridoxine)	Некупирачки конвулзии без позната етиологија	Да се почне со доза од 100 mg ИВ или ИМ на час (тест-доза)	50 – 100 mg на ден, орално	Да се направи Пиридоксински тест со ЕЕГ.

Во неонатолошката практика постои мало искуство за ефикасноста на употребата на други антиконвулзивни лекови, како ламотригин (54), карбамазепин (55,56), валпроат (57), леветирацетам (58-60) како втора линија на лекови во третманот на неонаталните конвулзии, чија ефикасност не е проучена во рамките на контролирани студии.

Дозите за одржување треба да бидат користени рестриктивно за деца кои имаат ризик од постнеонатална епилепсија. Потребата за мултипли антиепилептични лекови за контрола на неонаталните конвулзии, и манифестацијата на преодоминантно нефокални клонични конвулзии се двата најсилни предиктори за понатамошен развој на епилепсија (19). Нивоата на лековите треба да се мониторираат за да се одреди дозата на одржување поради варијабилната фармакокинетика во оваа возрастна група.

- Консултација со педијатар-невролог:
Да се консултира педијатар невролог или консултант на повик (кој е од оваа област)
- Испис дома и следење после тоа (follow up)

- Пред исписот, сите новородени деца треба да имаат невролошки преглед кој ќе биде документиран во нивната историја и во исписното писмо.
- Сите новородени деца кои имале неонатални конвулзии треба да бидат следени од консултант специјалист и развоен педијатар. Ако новороденчето е испишано дома со антиконвулзивни лекови, тогаш следењето треба да биде направено од невропедијатар.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- Многу е тешко да се дијагностицираат клинички неонаталните конвулзии, и клиничкиот наод често не корелира со електроенцефалографскиот запис на присутни конвулзии. ЕЕГ мониторинг треба да се направи за дијагноза и терапија на конвулзиите (Ннд-2) (33,35,61). Јачина на препорака Б.
- аЕЕГ со континуиран двоканален ЕЕГ дозволува рана потврда и терапија на голем дел од децата со сомнение за клинички конвулзии (Ннд-2)(10). Јачина на препорака Б.
- Фенобарбитонот и фенитоинот имаат исто, но не и во целост ефективно дејство, ординирани поединечно или во комбинација (ннд-2) (7,9). Јачина на препорака Б.
- Прогнозата на неонаталните конвулзии најмногу зависи од нивната етиологија (Ннд-2) (1,13,16-18). Јачина на препорака Б.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, editor. Neurology of the newborn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 203-44.
2. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology. 1987;37:1837-44.
3. Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society. 2012;29:441-8.
4. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, Volpe J, Bourgeois B, du Plessis AJ. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. Pediatrics. 2006;117:1270-80.
5. Yildiz EP, Tatli B, Ekici B, Eraslan E, Aydinli N, Caliskan M, Ozmen M. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. Pediatric neurology. 2012;47:186-92.
6. Rennie JM, Boylan GB. Neonatal seizures and their treatment. Current opinion in neurology. 2003;16:177-81.
7. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2004;CD004218.
8. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, Morton M, Binnie CD. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. Neurology. 2004;62:486-8.
9. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, Paneth N, Minnigh B, Alvin J. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. The New England journal of medicine. 1999;341:485-9.
10. Lawrence R, Mathur A, Nguyen The Tich S, Zempel J, Inder T. A pilot study of continuous limited-channel aEEG in term infants with encephalopathy. The Journal of pediatrics. 2009;154:835-41 e1.
11. van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, de Haan T, van Straaten IL, Vrancken S, van Wezel G, van der Sluijs J, Ter Horst H, Gavilanes D, Laroche S, Naulaers G, de Vries LS. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. Pediatrics. 2010;125:e358-66.
12. Goldberg HJ. Neonatal convulsions--a 10 year review. Archives of disease in childhood. 1983;58:976-8.
13. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. Pediatrics. 1993;91:128-34.
14. Lanska MJ, Lanska DJ. Neonatal seizures in the United States: results of the National Hospital Discharge Survey, 1980-1991. Neuroepidemiology. 1996;15:117-25.

15. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology*. 1995;45:724-32.
16. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics*. 1991;88:583-96.
17. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, Jr., Lerer T, Eisenfeld L. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *The Journal of pediatrics*. 2002;140:707-12.
18. Ortibus EL, Sum JM, Hahn JS. Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1996;98:175-85.
19. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatric neurology*. 2011;44:88-96.
20. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics*. 2009;124:e580-7.
21. Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia*. 1991;32:69-76.
22. Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatric research*. 2011;70:535-40.
23. Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, Copioli C, Fusco C, Pelosi A, Tassinari CA, Seri S. Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. *Pediatric research*. 2012;72:186-93.
24. Massaro AN, Tsuchida T, Kadom N, El-Dib M, Glass P, Baumgart S, Chang T. aEEG evolution during therapeutic hypothermia and prediction of NICU outcome in encephalopathic neonates. *Neonatology*. 2012;102:197-202.
25. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M. The prognostic value of amplitudeintegrated electroencephalography in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Vojnosanitetski preglod Military-medical and pharmaceutical review*. 2012;69:492-9.
26. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR, Bara R, Ehrenkranz RA, Tyson JE, Goldberg R, Donovan EF, Fanaroff AA, Das A, Poole WK, Walsh M, Higgins RD, Welsh C, Salhab W, Carlo WA, Poindexter B, Stoll BJ, Guillet R, Finer NN, Stevenson DK, Bauer CR. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics*. 2011;128:e112-20.
27. Watkins A, Szymonowicz W, Jin X, Yu VV. Significance of seizures in very low-birthweight infants. *Developmental medicine and child neurology*. 1988;30:162-9.
28. Hellstrom-Westas L, Blennow G, Lindroth M, Rosen I, Svenningsen NW. Low risk of seizure recurrence after early withdrawal of antiepileptic treatment in the neonatal period. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1995;72:F97-101.
29. Bye AM, Cunningham CA, Chee KY, Flanagan D. Outcome of neonates with electrographically identified seizures, or at risk of seizures. *Pediatric neurology*. 1997;16:225-31.
30. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatric neurology*. 2005;32:241-7.
31. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *The Journal of pediatrics*. 2009;155:318-23.
32. Temple CM, Dennis J, Carney R, Sharich J. Neonatal seizures: long-term outcome and cognitive development among 'normal' survivors. *Developmental medicine and child neurology*. 1995;37:109-18.
33. Bye A, Flanagan D. Electroencephalograms, clinical observations and the monitoring of neonatal seizures. *Journal of paediatrics and child health*. 1995;31:503-7.
34. Co JP, Elia M, Engel J, Jr., Guerrini R, Mizrahi EM, Moshe SL, Plouin P. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries. *Epilepsia*. 2007;48:1158-64.
35. O'Meara MW, Bye AM, Flanagan D. Clinical features of neonatal seizures. *Journal of paediatrics and child health*. 1995;31:237-40.

36. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998-2002. *The Journal of pediatrics*. 2009;154:24-8 e1.
37. Malik BA, Butt MA, Shamoan M, Tehseen Z, Fatima A, Hashmat N. Seizures etiology in the newborn period. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2005;15:786-90.
38. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, Gambardella A, Steinlein OK, Grinton BE, Dean JT, Bordo L, Hodgson BL, Yamamoto T, Mulley JC, Zara F, Scheffer IE. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Annals of neurology*. 2004;55:550-7.
39. Herlenius E, Heron SE, Grinton BE, Keay D, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF. SCN2A mutations and benign familial neonatal-infantile seizures: the phenotypic spectrum. *Epilepsia*. 2007;48:1138-42.
40. North KN, Storey GN, Henderson-Smart DJ. Fifth day fits in the newborn. *Australian paediatric journal*. 1989;25:284-7.
41. Girard N, Raybaud C. Neonates with seizures: what to consider, how to image. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2011;19:685-708; vii.
42. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, Pinto-Martin J, Rivkin M, Slovis TL. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;58:1726-38.
43. Evans D, Levene M. Neonatal seizures. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1998;78:F70-5.
44. Vento M, de Vries LS, Alberola A, Blennow M, Steggerda S, Greisen G, Boronat N. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr*. 2010;99:497-501.
45. Blume HK, Garrison MM, Christakis DA. Neonatal seizures: treatment and treatment variability in 31 United States pediatric hospitals. *Journal of child neurology*. 2009;24:148-54.
46. Carmo KB, Barr P. Drug treatment of neonatal seizures by neonatologists and paediatric neurologists. *Journal of paediatrics and child health*. 2005;41:313-6.
47. Bassan H, Bental Y, Shany E, Berger I, Froom P, Levi L, Shiff Y. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatric neurology*. 2008;38:415-21.
48. Shany E, Benzaquen O, Watemberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *Journal of child neurology*. 2007;22:255-9.
49. Andre M, Boutroy MJ, Bianchetti G, Vert P, Morselli PL. Clonazepam in neonatal seizures: dose regimens and therapeutic efficacy. *European journal of clinical pharmacology*. 1991;40:193-5.
50. Andre M, Boutroy MJ, Dubruc C, Thenot JP, Bianchetti G, Sola L, Vert P, Morselli PL. Clonazepam pharmacokinetics and therapeutic efficacy in neonatal seizures. *European journal of clinical pharmacology*. 1986;30:585-9.
51. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, Clayton PT, Jakobs C, Keller E, Wohlrab G. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Developmental medicine and child neurology*. 2010;52:e133-42.
52. Basura GJ, Hagland SP, Wiltse AM, Gospe SM, Jr. Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry. *European journal of pediatrics*. 2009;168:697-704.
53. Gospe SM, Jr. Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment. *Current opinion in neurology*. 2006;19:148-53.
54. Barr PA, Buettiker VE, Antony JH. Efficacy of lamotrigine in refractory neonatal seizures. *Pediatric neurology*. 1999;20:161-3.
55. Singh B, Singh P, al Hifzi I, Khan M, Majeed-Saidan M. Treatment of neonatal seizures with carbamazepine. *Journal of child neurology*. 1996;11:378-82.
56. MacKintosh DA, Baird-Lampert J, Buchanan N. Is carbamazepine an alternative maintenance therapy for neonatal seizures? *Developmental pharmacology and therapeutics*. 1987;10:100-6.
57. Alfonso I, Alvarez LA, Gilman J, Dunoyer C, Yelin K, Papazian O. Intravenous valproate dosing in neonates. *Journal of child neurology*. 2000;15:827-9.

58. Merhar SL, Schibler KR, Sherwin CM, Meinzen-Derr J, Shi J, Balmakund T, Vinks AA. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *The Journal of pediatrics*. 2011;159:152-4 e3.
59. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2011;15:1-7.
60. Furwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Poschl J, Schubert S, Rating D, Bast T. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2010;19:185-9.
61. Bye AM, Flanagan D. Spatial and temporal characteristics of neonatal seizures. *Epilepsia*. 1995;36:1009-16

1. Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/grpa/neonatal, Јули 2013

2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.

3. Предвидено е следно ажурирање до јули 2017 година.

Упатството го ажурирала: вонр проф д-р Е. Зисовска

Координатор: Проф д-р К. Зафировска